



Universidad de Granada



TESIS DOCTORAL

**Resistencia a Antimicrobianos de
Acinetobacter Baumannii y *Klebsiella Pneumoniae*:
Incidencia, Gasto Sanitario, Muertes o Problemas
Derivados en Ecuador**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOMEDICINA (B11.56.1)

Presentada por:

Luz Clara Abarca Coloma

Dirigida por:

Dra. Macarena Perán Quesada

Universidad de Granada

2025

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Luz Clara Abarca Coloma
ISBN: 978-84-1195-758-8
URI: <https://hdl.handle.net/10481/103218>

**A los pacientes
A mis padres
A mi Hospital**

Ofrezco mis agradecimientos a mi familia
A mi tutora Dra. Macarena Perán Quesada por su guía y apoyo
A la Universidad Católica Santiago de Guayaquil y Universidad de Granada
Al personal del Departamento de Microbiología del Hospital de Especialidades
Teodoro Maldonado Carbo

Al Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública Centro de Referencia Nacional
de Resistencia a los Antimicrobianos

Tabla de contenido	
RESUMEN	13
ABSTRACT	15
INTRODUCCIÓN	20
Antecedentes	20
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22
Hábitats naturales de <i>A. baumannii</i>	25
Características morfológicas y fisiológicas	25
Supervivencia en las condiciones más duras y resistencia a la desecación. ...	26
Virulencia y Patogenia	27
Proteínas de la membrana externa	27
Vesículas de membrana externa	28
Polisacáridos capsulares y Lipopolisacáridos (LPS)	28
Enzimas.....	29
Factores relacionados con la biopelícula	30
Fimbrias/pili	30
Proteína asociada a biopelículas (Bap)	31
Detección de quorum (QS)	31
Exopolisacárido capsular o cápsula	32
Bombas de eflujo.....	32
Factores metabólicos o nutricionales.....	33
El grupo HemO.....	34
Mecanismos de resistencia antimicrobiana de <i>Acinetobacter baumannii</i>	35
Mecanismos enzimáticos	36
β-lactamasas	36
Métodos de detección de carbapenemasas	39
Métodos basados es el cultivo	40
Métodos fenotípicos	40
Diagnóstico Molecular.....	43
Klebsiella pneumoniae	45
Características morfológicas	45
Hábitat	46
Factores de virulencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	46
Pili (Fimbrias)	47

Sideróforos	48
OMP	49
Porinas	50
Bombas y transportadores	50
Importancia Clínica de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	51
Carbapenemasas KPC	52
MβL	54
OXA-48.....	55
Infecciones Causadas por <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Acinetobacter baumannii</i>	56
Infecciones asociadas a dispositivos médicos (IAAS-DA).....	56
Neumonía asociada a la ventilación mecánica (VAP)	58
Infección del tracto urinario ITU	58
Epidemiología	59
Factores de riesgo del paciente.....	61
Identificación de Microorganismos	62
Métodos de detección de carbapenemasas.	63
JUSTIFICACIÓN	73
HIPÓTESIS	74
OBJETIVOS	78
METODOLOGÍA	83
Entorno experimental y población de estudio.	83
Recolección de muestras	83
Análisis estadístico	84
Evaluación del perfil de la susceptibilidad.....	85
Reactivación y selección de cepas puras.	85
Preparación de las suspensiones TE.....	86
Extracción del ADN	86
Reconstitución de cebadores.....	87
Preparación de la MasterMix.....	88
Amplificación de ADN (PCR).....	89
Electroforesis.....	90
Purificación de amplicones.....	91
Alineamiento y comparación de las secuencias	91
RESULTADOS	95
1 ^{er} Estudio (periodo: de enero 2017 a diciembre de 2018).....	95

<i>Epidemiología de las Infecciones por Acinetobacter baumannii en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo</i>	95
Factores de riesgo asociados con la mortalidad por <i>Acinetobacter baumannii</i>	97
Fenotipos de resistencia de <i>Acinetobacter baumannii</i> en El Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil Ecuador.....	101
Tendencias del tratamiento antimicrobiano en <i>Acinetobacter baumannii</i> MDR y XDR	101
<i>2^{dr} Estudio (periodo: de enero 2021 a diciembre de 2021)</i>	103
Epidemiología de Infecciones por <i>Acinetobacter baumannii</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil Ecuador	103
Mecanismos de resistencia Fenotípicos y genotípicos.	105
Tasa de resistencia a los medicamentos.....	106
Tendencias del tratamiento antimicrobiano en <i>A. baumannii</i> y <i>K. pneumoniae</i>	111
Factores pronósticos relacionados con la letalidad.	113
DISCUSIÓN	121
CONCLUSIONES	141
ABREVIACIONES	143
PUBLICACIONES DERIVADAS	161

RESUMEN ABSTRACT

RESUMEN

Objetivo: Desarrollar un protocolo para la detección precoz y caracterización de cepas bacterianas causantes de infecciones adquiridas por hospitalización en centros hospitalarios de Centroamérica, con el fin de mejorar el tratamiento de pacientes sometidos a intervención en la UCI.

Metodología: Se realizó un estudio observacional prospectivo con pacientes diagnosticados con infecciones adquiridas en el hospital (IAAS). Se llevaron a cabo pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos y análisis moleculares de genes de carbapenemasa en aislados de *Acinetobacter baumannii* en un primer período de enero de 2017 a diciembre de 2018.

De enero a diciembre de 2021, se recolectaron aislados clínicos de *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex* y *Klebsiella pneumoniae* de muestras de esputo, aspirados traqueales, heridas, sangre, catéteres y orina de pacientes diagnosticados con IAAS. El perfil de susceptibilidad se determinó utilizando el sistema automatizado Vitek 2 Compact (BIOUMERIEUX), empleando los puntos de corte establecidos por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI). Se realizaron secuencias de cebadores para detectar genes de oxacilinas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), identificando la presencia del gen bla_{oxa72} y diferenciándolo del gen bla_{oxa24} mediante la secuenciación de un fragmento de ADN de 246 pb. Para *K. pneumoniae*, las pruebas moleculares determinaron la presencia de los genes blaKPC, diferenciando entre blaKPC-1, blaKPC-2 y blaKPC-3.

Resultados: Se incluyeron 180 pacientes con edades entre 16 y 93 años en un estudio realizado de enero de 2017 a diciembre de 2018. La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 35% (63/180). La ventilación mecánica invasiva (VMI) fue indicada en el 50,4% de los pacientes (91/180). La tasa de supervivencia general (SG) en pacientes tratados con VMI fue del 49,5% (45/91), con una mediana de supervivencia de 65 días. La tasa de

SG en pacientes que no recibieron VMI fue del 80,9% (72/89), con una mediana de supervivencia de 106 días (HR 2,094; IC 95% 1,174-3,737; $p = 0,012$). El análisis multivariado concluyó que la neumonía asociada al ventilador es el factor más relacionado con la supervivencia general. En un subsecuente estudio realizado de enero a diciembre de 2021 se obtuvieron 401 aislados de *A. baumannii* y *K. pneumoniae* de 223 y 120 pacientes, respectivamente. La mediana de edad fue de 65 años. El 40,2% de los pacientes fueron admitidos por neumonía bacteriana y el 35,9% por neumonía relacionada con COVID-19. El 73,2% de los pacientes permaneció en UCI, y el 79,1% requirió VMI. Después de una estancia media de 26 días (RIC 16 a 40), fallecieron 192 pacientes. El análisis multivariado reveló que para *A. baumannii*, los factores independientes de letalidad fueron COVID-19 (HR 2.260; IC 95% 1.562 - 3.269; $p < .001$), APACHE II (HR 1.059; IC 95% 1.022 - 1.098; $p = .002$), ITU (HR 1,813; IC 95% 1,077 - 3,051; $p = 0,025$), VMI (HR 2,907; IC 95% 1,139 - 7,412; $p = 0,025$) y resistencia a tigeciclina (HR 2,117; IC 95%). Para *K. pneumoniae*, la COVID-19 fue el único factor independiente de letalidad (HR 2,439; IC 95% 1,458 - 4,082; $p = .001$). Se encontró que el gen bla_{oxa72} estaba presente en 65 aislados de *A. baumannii*, mientras que en *K. pneumoniae* se hallaron genes blaKPC, con 18 aislados de blaKPC-2 y 10 de blaKPC-3.

Conclusiones: Los resultados demostraron que el gen bla_{oxa72} es el principal mecanismo de resistencia a los carbapenémicos en *A. baumannii*. Por otro lado, los genes blaKPC-2 y blaKPC-3 están presentes en *K. pneumoniae* y son el principal mecanismo de resistencia a los carbapenémicos en Ecuador.

Palabras clave: Resistencia antimicrobiana, carbapenemasas, oxacilinasas. *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*

ABSTRACT

Objective: To develop a protocol for early detection and characterization of bacterial strains causing hospital-acquired infections in Central American hospitals, to improve the treatment of patients undergoing ICU intervention.

Methodology: This prospective observational study included patients diagnosed with hospital-acquired infections (HAIs). Antimicrobial susceptibility tests were performed, followed by molecular analysis of carbapenemase genes in *A. baumannii* isolates. The study was conducted in two phases: from January 2017 to December 2018 and from January to December 2021. Clinical isolates of *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and *K. pneumoniae* were collected from sputum samples, tracheal aspirates, wounds, blood, catheters, and urine of patients with HAIs. Susceptibility profiles were determined using the Vitek 2 compact automated system (BioMérieux), with cut-off points established by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Polymerase chain reaction (PCR) was used to detect oxacillinase genes, differentiating between the *blaOXA-72* and *blaOXA-24* genes by sequencing a 246 bp DNA fragment. For *K. pneumoniae*, molecular tests identified the presence of the *blaKPC* gene, including *blaKPC-1*, *blaKPC-2*, and *blaKPC-3*.

Results: A total of 180 patients (ages 16 to 93 years) were included in a study conducted from January 2017 to December 2018. The in-hospital mortality rate was 35% (63/180). Invasive mechanical ventilation (IMV) was used in 50.4% of patients (91/180), with an overall survival rate of 49.5% (45/91) and a median survival of 65 days. Patients not receiving IMV had an overall survival rate of 80.9% (72/89) and a median survival of 106 days (HR 2.094; 95% CI 1.174-3.737; p = 0.012). Multivariate analysis indicated that ventilator-associated pneumonia was most significantly related to overall survival.

A total of 401 isolates were analyzed, from 223 patients with *A. baumannii* and 120 with *K. pneumoniae* included in a study conducted from January to December 2021. The median age was 65 years. Of these patients, 40.2% were admitted for bacterial pneumonia and 35.9% for COVID-19-related pneumonia. The majority (73.2%) were in the ICU, and 79.1% required IMV. After a mean ICU stay of 26 days (IQR 16 to 40), 192 patients died. Multivariate analysis confirmed that COVID-19 (HR 2.260; 95% CI 1.562-3.269; $p < 0.001$), APACHE II score (HR 1.059; 95% CI 1.022-1.098; $p = 0.002$), urinary tract infection (UTI) (HR 1.813; 95% CI 1.077-3.051; $p = 0.025$), IMV (HR 2.907; 95% CI 1.139-7.412; $p = 0.025$), and resistance to tigecycline (HR 2.117; 95% CI 1.138-3.922; $p = 0.016$) were associated with mortality. In *K. pneumoniae*, COVID-19 was the only independent factor significantly associated with lethality (HR 2.439; 95% CI 1.458-4.082; $p = 0.001$). The *blaOXA-72* gene was detected in 65 *A. baumannii* isolates, while *blaKPC* was found in *K. pneumoniae*, with 18 isolates containing *blaKPC-2* and 10 containing *blaKPC-3*.

Conclusions: The study found that *blaOXA-72* is the primary mechanism of carbapenem resistance in *A. baumannii*, whereas *blaKPC-2* and *blaKPC-3* are the main mechanisms of carbapenem resistance in *K. pneumoniae* in Ecuador.

Keywords: Antimicrobial resistance, carbapenemases, oxacillinases, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

Antecedentes.

En 1900, la enfermedad infecciosa fue la principal causa de muerte en el mundo, situación que se mantuvo hasta los años 1940 y 1960, cuando se produjo el auge de los antibióticos, comenzando con el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming a fines de la década de 1920. Aunque los antibióticos han revolucionado el campo de la medicina y han sido cruciales en el aumento de la esperanza de vida en los Estados Unidos, de 47 años en 1900 a 74 años para hombres y hasta 80 años para mujeres en el año 2000 [1], actualmente la enfermedad infecciosa es la segunda causa de muerte a nivel mundial, la tercera en naciones desarrolladas y la cuarta en Estados Unidos. En todo el mundo, 17 millones de personas mueren cada año por infecciones bacterianas. En Estados Unidos, aproximadamente dos millones de personas son infectadas anualmente con bacterias resistentes a los antibióticos, de las cuales 23,000 fallecerán como resultado de estas infecciones. En Europa, el número asciende a 25,000 defunciones anuales. Estos datos destacan que la resistencia a los antimicrobianos (ARM) es una grave amenaza para la salud pública en Europa y en todo el mundo, con consecuencias que incluyen costos crecientes, fracasos en tratamientos y aumento de mortalidad [2].

Las infecciones bacterianas asociadas a la asistencia sanitaria (IACS), incluidas la neumonía asociada a ventilador (VAP), la bacteriemia asociada a vía central (CLABSI) y la infección del tracto urinario asociada a catéter (CAUTI), son considerados principales factores de riesgo para la salud y seguridad del paciente, ya que pueden provocar estancias prolongadas en el hospital, sepsis y mortalidad en la UCI [3].

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta clasificaron 18 agentes patógenos resistentes a medicamentos en Estados Unidos en función de su nivel de preocupación, considerándose amenazas urgentes o graves. Entre estos se incluye *Acinetobacter baumannii* multidrogoresistente (MDR). Asimismo, la resistencia a los

medicamentos de la bacteria intestinal *Klebsiella pneumoniae* se considera una amenaza grave, ya que está volviéndose resistente a los carbapenémicos [1].

El problema es global y está bien documentado en EE. UU., Europa y América Latina, donde se han reportado brotes de *A. baumannii*, siendo el primero en Brasil en 2003. La situación de resistencia de *Acinetobacter baumannii* MDR es especialmente preocupante en los países en desarrollo, como Ecuador, donde las condiciones y políticas de los hospitales no siempre están actualizadas, aumentando el riesgo de infecciones nosocomiales [4].

Es importante señalar que las infecciones causadas por bacterias Gram-negativas multiresistentes, particularmente *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*, son intratables debido a mecanismos de resistencia intrínsecos, como la producción de dos tipos de betalactamasa, tipo AmpC y oxacilinas, representada por las variantes OXA-51/69 [5]. *Klebsiella pneumoniae* produce una enzima llamada KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa), que descompone los carbapenémicos. Otra enzima que destruye el antibiótico es una metalo-betalactamasa, que se encuentra no solo en *Klebsiella*, sino también en otras enterobacterias como *E. coli* [1].

El rápido aumento en la prevalencia de patógenos Gram-negativos resistentes a fluoroquinolonas y aminoglucósidos, así como a todos los β -lactámicos, incluidos carbapenémicos, monobactam, cefalosporinas y penicilinas de amplio espectro, ha llevado a reconsiderar la colistina como una opción terapéutica válida. La colistina es una clase antigua de antibiótico catiónico que actúa alterando las membranas bacterianas y provocando la muerte celular. Ha habido un aumento significativo en los estudios sobre la colistina, centrándose en su química, actividad antibacteriana, mecanismo de acción y resistencia, farmacocinética, farmacodinámica y su nueva aplicación clínica [6]. Recientemente, se ha descrito resistencia a la colistina mediada por plásmidos a través del gen *mcr-1*, lo que podría contribuir a la diseminación de bacterias Gram-negativas pan-resistentes [7].

La resistencia a los antimicrobianos reduce la eficacia de los medicamentos y limita las opciones de tratamiento disponibles. La magnitud del problema es mundial, y aunque el impacto de la resistencia a los antimicrobianos en la salud y los costos para el sector de la salud, así como el impacto social, aún se desconoce [2], está claro que tanto *A. baumannii* como *K. pneumoniae* son dos bacterias ubicuas capaces de desarrollar resistencia a los antimicrobianos por múltiples mecanismos, como la acumulación de genes de resistencia. La principal amenaza radica en que dichos genes de resistencia son transportados por plásmidos, facilitando su amplia diseminación. Las bacterias, para sobrevivir en condiciones ambientales adversas y moverse entre diferentes nichos, son capaces de captar plásmidos de su entorno. De este modo, los plásmidos de resistencia antimicrobiana son transferidos entre poblaciones bacterianas, teniendo esta diseminación consecuencias clínicas en el tratamiento de las diferentes infecciones sea más difícil, con la reducción de la eficacia de los antibióticos [8].

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter baumannii es un cocobacilo gram negativo que se encuentra comúnmente en el ambiente, en suelos, superficies inanimadas, plantas e incluso en la piel. Tiene gran importancia clínica, ya que puede colonizar e infectar a pacientes con enfermedades crónicas, comorbilidades o que han sido sometidos a cirugías y otros procedimientos invasivos, como catéteres vasculares, urinarios, alimentación parenteral, traqueostomías o ventilación mecánica (IMV). Estos pacientes pueden desarrollar una variedad de cuadros clínicos, como bacteriemia, sepsis, neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP), meningitis posquirúrgica, infecciones del tracto urinario e infecciones de heridas quirúrgicas. Por lo tanto, se requieren antibióticos de amplio espectro, a los cuales *A. baumannii* puede mostrar diferentes grados de resistencia, incluyendo multiresistencia (MDR) o no susceptibilidad adquirida a al menos un agente en tres categorías antimicrobianas. La resistencia extensa (XDR) se define como la no susceptibilidad a al menos un agente en todas menos dos categorías antimicrobianas, mientras que la

panresistencia (PDR) es la no susceptibilidad a todos los agentes en todas las categorías de antimicrobianos [9].

El término CRAB se refiere a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, y XCRAB se define como la resistencia de *A. baumannii* a betalactamasas, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y carbapenémicos, excluyendo tigeciclina y colistina [10], [11]. La resistencia de *A. baumannii* a los carbapenémicos ha llevado a una alta mortalidad en infecciones adquiridas en el hospital, y su creciente resistencia a los medicamentos exige el desarrollo de nuevos antibióticos [12]. Este patógeno ha despertado un gran interés en la última década debido a su fenotipo MDR natural, adquiriendo nuevos mecanismos de resistencia [13]. *A. baumannii* se considera una bacteria oportunista asociada con alta morbilidad y mortalidad, especialmente en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) [14], [15].

Acinetobacter spp. a menudo se transmiten a los pacientes a través de su persistencia en superficies ambientales y la colonización transitoria de las manos del personal de salud. Aunque comúnmente se afirma que *Acinetobacter* spp. causan infecciones principalmente en pacientes inmunocomprometidos, las predisposiciones a la infección incluyen la presión de colonización, la selección por exposición a antibióticos de amplio espectro y la interrupción de las barreras anatómicas (por ejemplo, la colocación de catéteres o tubos endotraqueales y lesiones traumáticas o quirúrgicas en la piel). Clínicamente, las infecciones por *A. baumannii* están asociadas con ventilación mecánica, cateterización intravenosa y urinaria, cirugía, procedimientos invasivos y uso prolongado de antimicrobianos de amplio espectro, especialmente en pacientes con quemaduras, traumatismos o en UCI. Así, aunque *A. baumannii* es en gran medida un patógeno oportunista, las “oportunidades” que generalmente resultan en infecciones clínicas son defectos en las defensas anatómicas del huésped y la alteración de la flora normal por la exposición a antibióticos de amplio espectro [16].

Este patógeno nosocomial puede sobrevivir durante largos períodos en diferentes superficies debido al desarrollo de biopelículas [17]. Las infecciones principales

incluyen (i) exposición al IMV y la consiguiente VAP; (ii) infecciones asociadas con dispositivos intravasculares; (iii) infecciones de heridas quirúrgicas; (iv) infecciones del torrente sanguíneo; (v) infecciones del tracto urinario; y (vi) meningitis posquirúrgica [18]. Aunque es principalmente un patógeno asociado con atención médica, las infecciones por *A. baumannii* también pueden ocurrir fuera de los centros de atención médica, como se ha informado en soldados heridos en la Guerra del Golfo [19] y en las víctimas del terremoto de Turquía [20], [21]. Además, *A. baumannii* se ha observado en regiones tropicales y subtropicales como un patógeno adquirido en la comunidad, asociado con una mortalidad relativamente alta [16].

Este organismo a menudo actúa como colonizador entre pacientes con comorbilidades, exposiciones a antibióticos e ingresos recientes, lo que complica la identificación de su papel como patógeno causante de infecciones, especialmente en pacientes con infecciones de sitios no estériles, como la neumonía y las infecciones de heridas [22]. Las infecciones atribuidas a este organismo se han reportado a nivel global y están aumentando en incidencia, siendo responsable del 2-10% de todas las infecciones gram negativas en las Unidades de Cuidados Intensivos de EE. UU. y Europa [23].

La resistencia de *A. baumannii* a los antibióticos es el resultado de una combinación de mecanismos, que incluyen impermeabilidad de la membrana celular, aumento en la expresión de bombas de eflujo y producción de betalactamasas de espectro extendido (ESBLs), metalo- β -lactamasas (MBL) y oxacilinasas que hidrolizan los carbapenémicos [5]. La presión selectiva de potentes antimicrobianos en las unidades de cuidados intensivos ha llevado a una prevalencia global de cepas de *A. baumannii* resistentes a todos los betalactámicos, incluidos los carbapenémicos.

En América Latina, se han reportado brotes de *A. baumannii*, el primero en Brasil en 2003. La situación de *Acinetobacter baumannii* CRAB/XCRAB es especialmente preocupante en los países en desarrollo, como Ecuador, donde las condiciones y políticas de los hospitales no siempre están actualizadas, aumentando el riesgo de infecciones nosocomiales [4].

El género *Acinetobacter* incluye bacterias gramnegativas, estrictamente aeróbicas, no móviles, no fermentadoras, no esporuladas, catalasas positivas y oxidasas negativas que son positivas para citrato, con un contenido de ADN guanina-citosina (G + C) del 39 al 47% [24], [25]. Actualmente, *Acinetobacter* es un género que comprende 144 especies, incluidas 68 con nombres de especie y 76 taxones sin nombres de especie [26].

Hábitats naturales de *A. baumannii*

Acinetobacter es un grupo heterogéneo de organismos que son típicamente saprófitos de vida libre y se encuentran de forma ubicua en el medio ambiente [27]. Sin embargo, las diferentes especies del género generalmente se asocian con diversos hábitats, incluidos el suelo, aguas residuales, alimentos, animales y humanos [25].

A. baumannii está presente en el microbiota normal de la piel humana, el tracto respiratorio superior y el tracto gastrointestinal [28]. Existen evidencias que sugieren que *Acinetobacter* spp. puede colonizar el tracto digestivo a través del consumo de alimentos contaminados. Estos alimentos pueden actuar como reservorios de bacterias gramnegativas, como *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp., así como de *Acinetobacter* spp. [25].

Además de colonizar la piel, las membranas mucosas y diversos equipos hospitalarios, *A. baumannii* se ha encontrado en grifos, lavabos, dispensadores de loción, colchones, equipos respiratorios, almohadas, cortinas, mantas, teléfonos, tiradores de puertas, cubos de basura, carros de acero y computadoras [28].

Características morfológicas y fisiológicas

Acinetobacter baumannii es un patógeno gramnegativo [29] que mide de 1,0 a 1,5 μm por 1,5 a 2,5 μm durante la fase rápida de su crecimiento, pero a menudo se convierte en formas más cocoides en la fase estacionaria. Generalmente, se presenta en pares o en

largas cadenas de longitud variable [27]. Este microorganismo posee capacidades metabólicas versátiles para la degradación de diversos compuestos, como ácidos dicarboxílicos de cadena larga y compuestos aromáticos, participando activamente en el ciclo de nutrientes en el ecosistema [26].

Las especies de *Acinetobacter* no son exigentes y se pueden cultivar fácilmente en medios de laboratorio regulares. En placas de agar sangre, las colonias muestran formas y tamaños típicos, siendo incoloras (blancas o de color crema), lisas o mucoides (cuando tienen cápsula), lechosas y de 1 a 2 mm de diámetro después de 18 a 24 horas de incubación a 37 °C [27]. La sencillez de sus requerimientos nutricionales y su capacidad para crecer en un amplio rango de temperaturas son notables, ya que los aislados clínicos pueden crecer entre 37 [30] y 42 °C, aunque para la mayoría de las cepas, la temperatura óptima se sitúa entre 33 y 35 °C. En la fase exponencial de crecimiento, son bacilos de 0,9 a 1,6 µm de diámetro y de 1,5 a 2,5 µm de longitud, a menudo en pares o ensamblados en cadenas más largas de longitud variable y en un amplio rango de valores de pH [31].

Supervivencia en las condiciones más duras y resistencia a la desecación.

A. baumannii tiene la capacidad de sobrevivir en superficies secas y en condiciones de limitación de nutrientes, lo que facilita su persistencia y transmisión en entornos naturales y médicos. Además, los dispositivos y equipos médicos colonizados pueden servir como reservorios en brotes hospitalarios prolongados [27].

Uno de los principales factores que contribuyen al aumento de las infecciones nosocomiales por *A. baumannii* es su capacidad para adherirse y colonizar superficies bióticas y abióticas. Este organismo emplea una estrategia denominada "persistir y resistir", en lugar de la tradicional expresión de toxinas de otros patógenos. Junto con su habilidad para sobrevivir en condiciones desfavorables, *A. baumannii* se convierte en un patógeno formidable [32]. Esto se debe no solo a la adquisición de múltiples resistencias

a los antibióticos, sino también a su excepcional resistencia a desinfectantes, antisépticos y a la desecación [33]. Su capacidad para formar biopelículas en sustratos abióticos, como superficies ambientales o dispositivos médicos (por ejemplo, catéteres o equipos respiratorios), también es significativa [34]. En un estudio, *A. baumannii* ATCC 19606T sobrevivió aproximadamente un mes en superficies secas, lo que es más tiempo del informado para la misma cepa en estudios anteriores; además, las cepas clínicas de *A. baumannii* exhiben una resistencia a la desecación significativamente mayor que las cepas de laboratorio [33].

Virulencia y Patogenia

Aunque *Acinetobacter baumannii* se considera como un patógeno de bajo grado, [35] [36] posee una variedad de factores de virulencia. Entre los determinantes de la virulencia responsable de la patogenicidad de *A. baumannii*, se pueden mencionar: porinas o proteínas de la membrana externa, vesículas de membrana externa, lipopolisacárido polisacáridos capsulares, fosfolipasa y biopelícula, [34], [37], [38].

Proteínas de la membrana externa

Las proteínas de la membrana externa (OMP) que recubren la superficie de la membrana externa [36] incluyen OmpA, la primera porina identificada y caracterizada. Esta proteína es esencial para la colonización y diseminación bacteriana in vivo, ya que se encuentra en la membrana externa de las bacterias gramnegativas y constituye un factor crítico para la virulencia. OmpA se adhiere a las células epiteliales del huésped e induce apoptosis mediante la activación de las caspasas [38].

Además, OmpA interactúa con el receptor tipo Toll 2 (TLR2) en las células epiteliales pulmonares, lo que provoca la regulación negativa y la internalización de ecadherina, una proteína clave en la adhesión celular. Esto resulta en un aumento de la permeabilidad epitelial pulmonar, induciendo una respuesta inflamatoria que puede facilitar la invasión celular y, eventualmente, la muerte del huésped [36].

Otra porina importante es CarO, que actúa como un mediador de la susceptibilidad a los carbapenémicos. Esta proteína es fundamental para el reconocimiento, la adhesión y la invasión en líneas celulares epiteliales pulmonares [38]. CarO no solo está asociada con la resistencia a los carbapenémicos en *A. baumannii*, sino que también promueve la adhesión celular [36]. Se ha vinculado a la adquisición de resistencia a los carbapenémicos, especialmente cuando se pierde o muta, ya que desempeña un papel crucial en la permeación selectiva de imipenem a través de la membrana externa de *A. baumannii* [39].

Vesículas de membrana externa

Los factores de virulencia de *A. baumannii*, que incluyen las proteínas de membrana OmpA y ciertas enzimas que degradan tejidos, son transportados a las células huésped por vesículas de membrana externa [40]. Una vez dentro, estos factores se dirigen al núcleo y a las mitocondrias, provocando apoptosis a través de la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la escisión del ADN. Este proceso activa el inflammasoma NLRP3, desempeñando un papel proinflamatorio. Además, la capacidad de *A. baumannii* para inducir inflamación mediante la caspasa [36] facilita la transferencia horizontal de genes y ayuda a proteger las células bacterianas de la respuesta inmune del huésped [34].

Polisacáridos capsulares y Lipopolisacáridos (LPS)

El lipopolisacárido (LPS) es un componente fundamental de la membrana externa de la mayoría de las bacterias Gram-negativas. Este elemento proporciona integridad estructural y actúa como una barrera de permeabilidad para moléculas pequeñas hidrofóbicas. Además de estas funciones, debido a su alta abundancia en la membrana externa, el LPS es reconocido por las células inmunes del huésped como un patrón molecular asociado a microbios [38].

Recientemente, se ha sugerido que la capa más externa de la célula contribuye a la rigidez, gracias a las propiedades de una molécula única denominada lipopolisacárido (LPS). Este componente se encuentra en la superficie de la membrana externa y es esencial para el crecimiento. En el caso de *Acinetobacter baumannii*, una bacteria Gram-negativa, se ha observado que puede desarrollarse sin LPS [41].

Desde el punto de vista estructural, el LPS está compuesto por tres elementos: el lípido A, un núcleo de oligosacáridos y un antígeno O repetitivo. El lípido A es un glicolípido que consta de dos moléculas de glucosamina unidas a lípidos por enlaces β 1-6. Por su parte, el antígeno O es un inmunógeno significativo que consiste en oligosacáridos repetidos, los cuales inducen la expresión de diversas citocinas proinflamatorias en el huésped, tales como TNF- α , IL-8, CCL4 y el receptor TLR4 [37].

El lipopolisacárido también es responsable de la susceptibilidad de *A. baumannii* a la colistina, un polipéptido catiónico que interactúa con el lípido A, que tiene carga negativa. Las cepas que carecen de LPS presentan menor integridad de la membrana en comparación con las cepas de tipo salvaje, aunque estas cepas deficientes en LPS desarrollan resistencia a la colistina [38].

Enzimas

La fosfolipasa C (PLC), la fosfolipasa D (PLD) y la glicoproteasa CpaA son enzimas clave en la toxicidad de *A. baumannii*. Estas fosfolipasas participan en la degradación específica de los fosfolípidos, lo que permite a la bacteria liberarse en el citoplasma de la célula huésped, rica en nutrientes, al destruir las membranas endosómicas o fagosómicas [42]. El lipopolisacárido degrada principalmente la membrana de la célula huésped y los fosfolípidos de la barrera mucosa, promoviendo así la invasión bacteriana y la aparición de enfermedades [34].

La glicoproteasa CpaA, recientemente identificada, se presenta como un factor de virulencia significativo en *A. baumannii*. No solo se dirige a proteínas glicosiladas,

causando disfunciones en la coagulación, sino que también escinde enlaces de glicoproteínas humanas, como CD46 y CD55, provocando alteraciones en la activación del complemento. Esta glicoproteasa es secretada a través del sistema de secreción tipo II (T2SS), que media el transporte de proteínas efectores al ambiente extracelular. Los fosfolípidos, siendo componentes principales de los surfactantes pulmonares, pueden tener un papel crucial en la patogénesis al incrementar el riesgo de lesión pulmonar [36].

Factores relacionados con la biopelícula

La biopelícula es un complejo multicelular con una estructura tridimensional que juega un papel crucial en la infección. Su formación se produce en la superficie de las células huésped y en dispositivos médicos permanentes, siendo fundamental en la patogénesis. Además, la biopelícula disminuye la penetración de antibióticos, lo que contribuye al desarrollo de resistencia a los medicamentos [34].

En la formación de biopelículas, además de los exopolisacáridos, intervienen proteínas extracelulares secretadas, adhesinas de la superficie celular, así como subunidades de flagelos y pili. Algunas de estas proteínas bacterianas tienen funciones de lectina [43].

Fimbrias/pili

La superficie de las células bacterianas está a menudo cubierta por fimbrias o pili, que son capas de proteínas compuestas por múltiples subunidades y que cumplen diversas funciones. Hasta la fecha, se han identificado cuatro funciones principales de los pili: motilidad espasmódica, adhesión celular, transferencia de genes horizontales y formación de biopelículas [36].

A. baumannii expresa pili tipo IV, que son esenciales para la motilidad espasmódica y la competencia natural, además de contribuir a la adherencia a las células huésped. Se ha observado que los aislados de *A. baumannii* obtenidos del esputo forman más

biopelículas in vitro en comparación con los aislados de sangre, mientras que la situación es inversa en cuanto a la motilidad espasmódica [44].

El tratamiento con imipenem en aislados de *A. baumannii* resistentes a este antibiótico induce la expresión de genes responsables de la síntesis de pili tipo IV, lo que sugiere que la capacidad de sobreproducir pili confiere una ventaja biológica a esta bacteria [37].

Proteína asociada a biopelículas (Bap)

La proteína asociada a la biopelícula con un peso molecular de 854 kDa, es una proteína de alto peso molecular, está compuesto de 8620 aminoácidos. se considera una de las proteínas bacterianas más grandes, Bap se localiza en la matriz extracelular y es esencial para la formación, maduración, y mantenimiento de biopelículas. Sin embargo, no todas las cepas de *A. baumannii* expresan Bap [38]

Detección de quorum (QS)

Las bacterias pueden controlar los cambios en el número de sí mismas. u otras bacterias en el microambiente circundante según a la concentración de moléculas señal específicas, pueden comunicarse entre sí para coordinar genes. expresión, para adaptarse a las condiciones ambientales cambiantes. en forma de grupos. Este fenómeno bacteriano se llama detección de quórum [45].

El sistema detección de quorum puede considerarse como una herramienta de comunicación que tiene como objetivo controlar la supervivencia y la virulencia en comunidades de bacterias [38] Muchas bacterias utilizan N-acil homoserina lactonas (AHL) como moléculas de señal QS.

Poli-N-acetilglucosamina (PNAG)

Tanto *S. aureus* como *A. baumannii* produce poli-N-acetilglucosamina (PNAG) como componente principal de su matriz de biopelícula y retienen PNAG en sus superficies celulares. El PNAG juega un papel fundamental en la adhesión de células de *S. aureus* y *A. Baumannii*.

En el caso de *A. baumannii* parece desempeñar un papel en la integridad de la biopelícula bajo fuerza de corte, PNAG además actúa como mediador en la adhesión bacteriana, la invasión y el huésped [38].

El PNAG fuertemente adherente en la superficie de *A. baumannii* puede contribuir a su extraordinariamente larga tiempo de supervivencia en superficies abióticas en condiciones desecadas, contribuyendo a su persistencia en entornos clínicas [46].

Exopolisacárido capsular o cápsula

La cápsula, es un importante factor de virulencia que comprende subunidades de oligosacáridos repetitivas muy empaquetadas (K Unidades) y forma una capa protectora sobre la superficie bacteriana que ayuda a las bacterias a evadir el sistema inmunológico del huésped, mejora la resistencia a los compuestos antimicrobianos y ayuda resistir la desecación prolongada, con la consiguiente resistencia a diferentes compuestos antimicrobianos y la capacidad de sobrevivir a la desecación son las principales razones detrás del éxito de *A. baumannii* MDR como patógeno nosocomial y la abolición de la cápsula. de una cepa que de otro modo produciría cápsulas afecta significativamente su virulencia [38].

Bombas de eflujo

La baja permeabilidad de la membrana externa de *A. baumannii* dificulta la entrada de antibióticos de gran tamaño a la célula. Además de esto, existen diferentes clases de bombas de eflujo que expulsar los antibióticos fuera de la célula Hay seis clases de bombas de eflujo, a saber:

Transportador del casete de unión de ATP (ABC), facilitador principal superfamilia (MFS), resistencia-nodulación-división (RND), extrusión de compuestos tóxicos y

multidrogas (MATE), eflujo de compuestos antimicrobianos proteobacterianos (PACE) y pequeños familia de resistencia a múltiples fármacos (SMR).

Los transportadores ABC son dependientes de la hidrólisis del ATP como fuente de energía, otros utilizan gradientes de iones de hidrógeno para transportar antimicrobianos fuera de la célula. [38]. La primera bomba de eflujo RND (AdeABC) descubierta en *A. baumannii* pertenece a la familia RND más relevante clínicamente esta bomba confiere resistencia a múltiples clases de antibióticos, incluidos aminoglucósidos, cloranfenicol, betalactámicos, eritromicina, y fluoroquinolonas, etc. En comparación con otras bombas de eflujo de la familia RND, AdeABC se encuentra presente en cepas MDR de *A. baumannii*, [47] se ha encontrado que está sobreexpresado en la mayor cantidad aislados clínicos de *A. baumannii* MDR que lo convierten en el principal contribuyente al fenotipo MDR[37] Se demostró un aumento de dos veces en las MIC de imipenem y meropenem cuando el sistema AdeABC se expresó de forma constitutiva [45].

La familia de transportadores MFS es la más diversa y presente en todos los dominios de la vida, están formados por 12-14 hélices transmembrana. dividido en dos dominios presentes en la membrana interna estos transportadores se pueden dividir en tres grandes categorías: (i) Simportadores que transportan dos compuestos en la misma dirección. (ii) antiportadores que transportan dos compuestos en dos direcciones diferentes direcciones; y (iii) uniportadores que transportan sólo un compuesto a lo largo de su gradiente de concentración. [37].

Factores metabólicos o nutricionales.

Acinetobactina

Además de la notable característica de resistencia a los medicamentos, el éxito de *A. baumannii* como colonizador y como patógeno en el huésped también depende de su capacidad para obtener nutrientes. El hierro es un micronutriente esencial para supervivencia y reproducción bacteriana es un cofactor para muchas enzimas bacterianas, [48] debido a que el hierro libre puede inducir efectos tóxicos en las células, el hierro generalmente existe en combinación con otras proteínas, como lactoferrina, transferrina y hemoglobina. *Acinetobacter baumannii* necesita sistemas de adquisición

de hierro de alta afinidad para adquirir el contenido de hierro que necesita mientras infecta a un huésped. Hasta la fecha, se han detectado tres sideróforos más comunes en *A. baumannii*, incluida preacetobactina-acinetobactina, fimsbactinas y baumannoferrinas [36].

La acetobactina es esencial para el uso eficiente del hierro de las glicoproteínas que se unen al hierro del huésped, y a la supervivencia y diseminación de *A. baumannii* en un modelo murino de bacteriemia, estos hallazgos respaldan una afirmación frecuente, pero no completamente fundamentada, de que la acetobactina es el sideróforo principal o más importante producido por *A. baumannii* [49].

El grupo HemO

La capacidad de *A. baumannii* para adquirir hierro de proteínas y hemo del huésped es esencial para su supervivencia y virulencia. La mayoría de las cepas codifican un sistema de captación de hemo que incluye una hemooxigenasa putativa (hemO) [50].

El crecimiento óptimo de *A. baumannii* con hemo como fuente de hierro depende del grupo de genes hemO. Se ha observado que muchas cepas epidémicas e hipervirulentas poseen sistemas putativos para la captación y metabolismo de hemo. Este grupo de genes de utilización del hemo, que incluye la hemooxigenasa, está presente en algunas cepas y puede explicar su mayor virulencia. Sin embargo, también existe un grupo alternativo de genes de utilización del hemo (denominado grupo de utilización del hemo 1), que está presente en todas las cepas analizadas [50].

El grupo de genes hemO es exclusivo del género *Acinetobacter* y carece de homólogos en otros géneros bacterianos. Se han identificado seis grupos de genes diferentes en *A. baumannii* que codifican sistemas para la captación activa de hierro, que incluyen: (i) el transporte activo de Fe^{2+} a través de la membrana citoplasmática (grupo de genes feo); (ii) la captación de hemo mediante sistemas de transporte específicos y proteínas de

unión (grupos de genes hemT y hemO); y (iii) la síntesis y transporte de sideróforos como baumannoferrina(s) (grupo de genes *bfm*), acinetobactina (grupo de genes *bas/bau*) y fimsbactina(s) (grupo de genes *fbs*), que se unen al Fe³⁺ extracelular y lo transportan activamente al interior de la célula [48].

El aumento de cepas de *A. baumannii* resistentes a múltiples fármacos (XDR) resalta la necesidad de desarrollar nuevas estrategias para combatir estas infecciones. La capacidad para adquirir hierro es crucial para la virulencia de *A. baumannii*, y la presencia de un grupo adicional de genes de utilización del hemo en cepas hipervirulentas y asociadas a brotes sugiere que este locus puede contribuir al incremento de su virulencia [50].

Mecanismos de resistencia antimicrobiana de *Acinetobacter baumannii*

La resistencia bacteriana es un fenómeno natural que surge de la interacción de los microorganismos con su entorno. Con el tiempo, las bacterias han desarrollado una variedad de mecanismos para garantizar su supervivencia en condiciones adversas. Por ello, se considera que las cepas bacterianas resistentes son aquellas que han adquirido resistencia a uno o más antimicrobianos.

La resistencia intrínseca (IR) se basa en determinantes de resistencia que permiten a las bacterias producir enzimas capaces de eliminar el compuesto antimicrobiano o evitar su unión a su sitio diana intracelular. Esta resistencia se caracteriza por mantener un nivel constante de protección contra el antimicrobiano, incluso sin contacto previo con el compuesto [51].

Las bacterias emplean dos mecanismos genéticos principales para defenderse de los antibióticos: las mutaciones, que alteran el mecanismo de acción del compuesto, y la adquisición de genes exógenos mediante la transferencia horizontal de genes [34]. Los mecanismos de resistencia a los antibióticos se dividen en dos categorías: enzimáticos,

como la producción de β -lactamasas, y no enzimáticos, que incluyen la alteración de la permeabilidad de la membrana, la activación de bombas de eflujo y la modificación del sitio diana, [37], [52]. Además, la resistencia a antibióticos puede ser mediada por elementos genéticos móviles [52].

La adquisición de mutaciones o la inserción de elementos genéticos, como secuencias de inserción, puede modificar la expresión de genes constitutivos que codifican enzimas, sistemas de eflujo o proteínas de la membrana externa, contribuyendo a la resistencia a diversos agentes antimicrobianos [24].

Las bacterias pueden adquirir y propagar genes responsables de la resistencia a los antibióticos a través de elementos genéticos móviles. Los principales mecanismos de resistencia incluyen tanto vías enzimáticas, como la producción de β -lactamasas, como no enzimáticas, como la alteración de la permeabilidad de la membrana, la activación de bombas de eflujo y la modificación del sitio diana, [37], [52].

Mecanismos enzimáticos β -lactamasas

El rasgo característico de estas enzimas es la capacidad de hidrolizar compuestos químicos con un anillo β -lactámico, inactivando así el compuesto antibacteriano [52] las β -lactamasas se agrupan en clases moleculares, A, B, C y D [24]. [37] Las clases A, C y D incluyen enzimas que tienen un sitio activo serina, mientras que las metaloenzimas de clase B utilizan 1 o 2 iones de zinc en el sitio activo. Varias especies de *Acinetobacter* poseen genes intrínsecos de β -lactamasa, como los miembros de la clase C. (AmpC; cefalosporinas derivadas de *Acinetobacter* y enzimas clase D (OXA). Enzimas de clase C de *A. baumannii* generalmente hidrolizan penicilinas y cefalosporinas, mientras que los de clase D (OXA) generalmente hidrolizan los carbapenémicos [24] [53].

β -lactamasas de clase A

Son la causa más frecuente de resistencia a los β -lactámicos penicilinas y cefalosporinas con mayor eficacia que carbapenémicos, excepto algunas enzimas tipo KPC. Varias β -lactamasas de clase A, incluida TEM, SHV, GES, CTX-M, SCO, PER, VEB, KPC y CARB, han sido identificado en *A. baumannii* [37].

Los análisis fenotípicos y bioquímicos han llevado a la identificación de varios grupos funcionales de β -lactamasas de clase A, actualmente conocidos más de 2000, identificados principalmente en los bacilos gramnegativos [54].

Los tipos funcionales de β -lactamasas de clase A tienen diferentes variantes moleculares hidrolizan de forma variable penicilinas, cefalosporinas, monobactamas, carbapenemas y son inhibidas por ácido clavulánico [55] y tazobactam y sulbactam. En *A. baumannii*, se encontraron muchas β -lactamasas de clase A como TEM, GES, CTX-M, SHV, SCO, PER, CARB, VEB o KPC [52].

β -lactamasas de clase B o las metalo- β -lactamasas (MBL)

Son un grupo único de β -lactamasas tanto estructural como funcionalmente, se producen generalmente en combinación con una segunda o tercera β -lactamasa en aislados clínicos. Se diferencian estructuralmente de las otras β -lactamasas por su requerimiento de un ion zinc en el sitio activo [56] son parte del tercer grupo. de clasificación funcional desarrollado por Bush y Jacoby y tienen la capacidad de hidrolizar casi todos los antibióticos β -lactámicos excepto los monobactámicos. Debido al metal de la enzima activa. sitio, la actividad enzimática de estos tipos de β -lactamasas puede inhibirse mediante agentes quelantes como como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Se han informado varios MBL, como imipenemasas (IMP) [52] MBL codificada con integrón de Verona (VIM) MBL de Sao Paolo (SPM) imipenemasa de Alemania (GIM) , MBL de Nueva Delhi (NDM) imipenemasa de Seúl (SIM), Imipenemasa australiana (AIM) e imipenemasa de Florencia (FIM) [57] En *A. baumannii*, una amplia Se ha identificado una variedad de MB CTX-M, TEM, GES, POR, VEB [52].

Las betalactamasas de clase C

Son cefalosporinas codificadas cromosómicamente (cefalosporinas derivadas de *Acinetobacter*, ADC), inherentes a todos los *A. baumannii*. La sobreexpresión de estas β -lactamasas de clase C plantean problemas terapéuticos porque pueden conferir resistencia a cefamicinas (cefoxitina y cefotetán), penicilinas, cefalosporinas y combinaciones de inhibidores de β -lactamasa. Como cefalosporinasa "serina", las β -lactamasas AmpC no pueden ser inhibidas por ácido clavulánico, pero pueden ser inhibidas por cloxacilina [58].

Acinetobacter baumannii tiene una cefalosporinasa AmpC intrínseca, varios aislamientos clínicos de *A. baumannii* tienen el gen *ampC* transcrito a partir de un promotor fuerte contenido dentro de un elemento de secuencia de inserción putativo (secuencia similar a IS *Aba1*) que resulta en una alta resistencia a la ceftazidima [37] [59] Se han descrito varias variantes de ADC, muchas de las cuales presentan resistencia a antibióticos de espectro extendido, por ejemplo, ADC-30 proporciona resistencia no solo a las cefalosporinas, sino también a los carbapenémicos y al sulbactam [59].

Las β -lactamasas de clase D

Se denominan OXA (oxacilinas), o β -lactamasas de clase D que hidrolizan carbapenémicos CHDL con capacidad para hidrolizar oxacilina, tienen serina en el sitio catalítico activo y están incluidos en el grupo funcional dos de Bush (51) y clasificación de Jacoby. Actualmente, se han reportado más de 750 tipos de OXA β -lactamasas [60]. En *A. baumannii* se han identificado hasta el momento seis grupos de Carbapenemasas OXA representadas por: tipo OXA-51, OXA-23, OXA-40/24, OXA-58, OXA-143 y OXA-48 [34] las enzimas relacionadas con OXA-51 son intrínsecas a *A. baumannii* y se encuentran naturalmente en su cromosoma [61].

Datos recientes indican que las cepas de *A. baumannii* OXA-23-positivas se han extendido por todo el mundo, a lugares como Francia, Bulgaria, Irán [62], Serbia [63], Los Emiratos Árabes Unidos, Túnez, Brasil, [64] Australia. Además, los productores de OXA-23 han estado en el origen de brotes hospitalarios en la Polinesia Francesa,

Ecuador [65], Colombia, [66] Argentina [67] , España [68] El reino unido, Turquía, China [69] , [70] y Corea [34], [71].

Un segundo grupo de CHDL está formado por OXA-25, OXA-26, OXA-40 y OXA-72 (un error de secuenciación original en OXA-24 lo convierte ahora en OXA-40) por último, OXA-72, que es OXA-24/40 con una sustitución G224D, [19], [63] estas enzimas difieren solo en unas pocas sustituciones de aminoácidos. OXA-24/OXA-40 se identificó originalmente como codificado cromosómicamente en un aislado de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos recuperado de España.[72]. Desde entonces, el gen *bla*_{OXA-40} se ha identificado en diferentes áreas, especialmente en Portugal y España, pero también en los Estados Unidos. Curiosamente, el gen *bla*_{OXA-40} se ha identificado como portador cromosómico o transmitido por plásmido [73].

Métodos de detección de carbapenemasas.

La relevancia clínica de la detección rápida de carbapenemasas entre cepas de *A. baumannii* es crucial debido a la selección de la terapia antibiótica adecuada también como prevención del desarrollo de los brotes.

Hasta la fecha se han introducido una serie de métodos, que difieren en principios, precisión y tiempo de detección.

Entre las pruebas fenotípicas utilizadas en la detección de carbapenemasas, métodos basados en la inhibición de la actividad enzimática por inhibidores específicos merecen atención particular. Las técnicas basadas en cultivos de detección de metalo betalactamasas: prueba de sinergia del disco doble.

Estos métodos, que permiten detectar carbapenemasas, en la práctica microbiológica de rutina, se utiliza el disco de EDTA como inhibidor de enzimas. MBL (bioMérieux, Francia). Otro método basado en el cultivo, utilizado para detección de carbapenemasas entre *A. baumannii* está representado por el ensayo de disco compuesto de ácido borónico (BAC) como inhibidor de KPC.

Métodos basados es el cultivo

Selección de medios de cultivo y condiciones de incubación

A. baumannii presenta una gran facilidad para crecer en los medios de cultivo convencionales. Para el aislamiento de esta bacteria tanto en muestras clínicas como ambientales, se utilizan medios habitualmente usados para el aislamiento de bacterias gramnegativas, como por ejemplo agar MacConkey. Para aislar las poblaciones de *A. baumannii* multirresistentes, se utiliza agar MacConkey suplementado con gentamicina a una concentración de 8 mg/L o incluso cefotaxima a una concentración de 2 mg/L. El uso de cefotaxima (incluso ceftazidima) a baja concentración, permite no solo aislar *A. baumannii* sino también otros bacilos gramnegativos multirresistentes de interés nosocomial, como puede ser *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* o *S. maltophilia* [74].

Existen también otros medios cromogénicos como el CHROMagar Acinetobacter. Este medio inhibe el crecimiento de la mayoría de los cocos grampositivos y levaduras y emplea un método de identificación que permite a las colonias de *Acinetobacter* crecer de color rojo. Este medio, con la adición de suplementos específicos, ha mostrado una buena sensibilidad y especificidad para la detección de aislados de *A. baumannii*-*A. calcoaceticus* resistentes a carbapenémicos, aunque aún se requieren un mayor número de estudios para su validación clínica. En todos los casos, los medios de cultivo se incubarán durante 48 h en aerobiosis a 35-37 °C.

Métodos fenotípicos

Para la detección de carbapenemasas en *Acinetobacter baumannii complex* se han propuesto varios métodos fenotípicos como la prueba CarbAcineto NP que es una modificación proveniente de la prueba Carba NP, su principio es el cambio de pH ante la presencia de una carbapenemasa, por otro lado, se puede utilizar la inactivación del carbapenem modificado (mCIM) e inactivación del carbapenem modificado con EDTA

(eCIM), los cuales determinan la presencia de una carbapenemasa mediante el halo de inhibición del disco, [75] y se han desarrollado protocolos automatizados como el equipo MALDI-TOF para la identificación de las mismas [76]. Además de la detección fenotípica por el método MALDI-TOF, se utiliza la prueba CarbAcineto NP y el método de difusión basado en papel.

El principio de MALDI-TOF para la detección de carbapenemasas se basa en determinar la hidrólisis del imipenem de aislados bacterianos seleccionados [77]. Este método es rápido y tiene alta sensibilidad y especificidad; sin embargo, requiere instrumentos muy sofisticados y especialistas con capacitación específica. Además, la máquina es costosa de mantener y sólo estaría disponible en hospitales terciarios o cuaternarios de países de ingresos bajos y medios.

La prueba CarbAcineto NP se desarrolló en 2014, modificada a partir de la prueba Carba NP en términos de condiciones de lisis y cantidad de inóculo bacteriano [78] El principio de este método depende del cambio de color del indicador de pH, rojo fenol, debido al cambio de pH en la solución probada después de la incubación de imipenem con un aislado bacteriano probado. [79] Este método es rápido, fácil de usar y no requiere instrumentos específicos. Sin embargo, la interpretación es bastante subjetiva, basada en observaciones del cambio de color, y el kit de prueba todavía tiene un precio elevado para la vigilancia de laboratorio de rutina, particularmente en entornos de recursos limitados. Además, se observaron inconsistencias con la capacidad de detectar carbapenemasas tipo oxa 51 [80].

El método de difusión en disco es uno de los más simples y ampliamente utilizados en la mayoría de los laboratorios para pruebas microbiológicas rutinarias. No obstante, la guía de criterios para este método necesita ser validada antes de su aplicación en entornos clínicos, especialmente para bacterias difíciles de detectar como *Acinetobacter spp.* Los métodos más recientes para la detección de carbapenemasas en papel, según la guía CLSI, incluyen el método de inactivación de carbapenemasas modificado (mCIM) y el método de inactivación de carbapenemasas modificado con EDTA (eCIM) [81]. Ambos

enfoques se basan en medir el diámetro de la zona de inhibición alrededor de un disco de antibiótico y la presencia de crecimiento bacteriano dentro de esta zona después de la incubación con cepas sospechosas de producir carbapenemasas.

Sin embargo, estos métodos no son recomendables para infecciones por *A. baumannii*. En respuesta a esto, se desarrolló el método sCIM en 2018 para simplificar el procedimiento y mejorar la especificidad y sensibilidad para *A. baumannii* [82]. A pesar de esto, todos los métodos de detección de carbapenemasas aún necesitan ser validados antes de su uso en entornos clínicos para *A. baumannii*. Por lo tanto, en este estudio se investigaron tres métodos fenotípicos para la detección de *A. baumannii* clínicamente aislado y se evaluó la eficacia de estas pruebas para detectar los tipos de betalactamasas más comunes en *A. baumannii*. A partir de los resultados, se propuso un nuevo algoritmo para la detección de carbapenemasas en *A. baumannii*, teniendo en cuenta las limitaciones de los países de ingresos bajos y medianos.

Además, existen métodos moleculares para la detección de genes de carbapenemasas. El ensayo Xpert Carba-R es un método automatizado que permite el diagnóstico in vitro de diversos genes mediante el instrumento GeneXpert. Este método puede realizarse en muestras de hisopado rectal (validado en EE. UU. [US-IVD] y en la Unión Europea [EU-IVD]) o en cultivos puros de aislamientos bacterianos no susceptibles a carbapenémicos (también validado en EE. UU.). Los resultados están disponibles en aproximadamente 48 minutos [83].

Otro equipo, FilmArray, facilita la detección de ácidos nucleicos mediante amplificación de ADN y la detección de secuencias usando sondas. Además, los microarrays permiten la detección de ADN mediante su hibridación y adherencia sobre soportes sólidos [84].

En la Figura 1 se muestra el algoritmo desarrollado para la detección temprana de *A. baumannii* productor de carbapenemasas en entornos con recursos limitados [85].

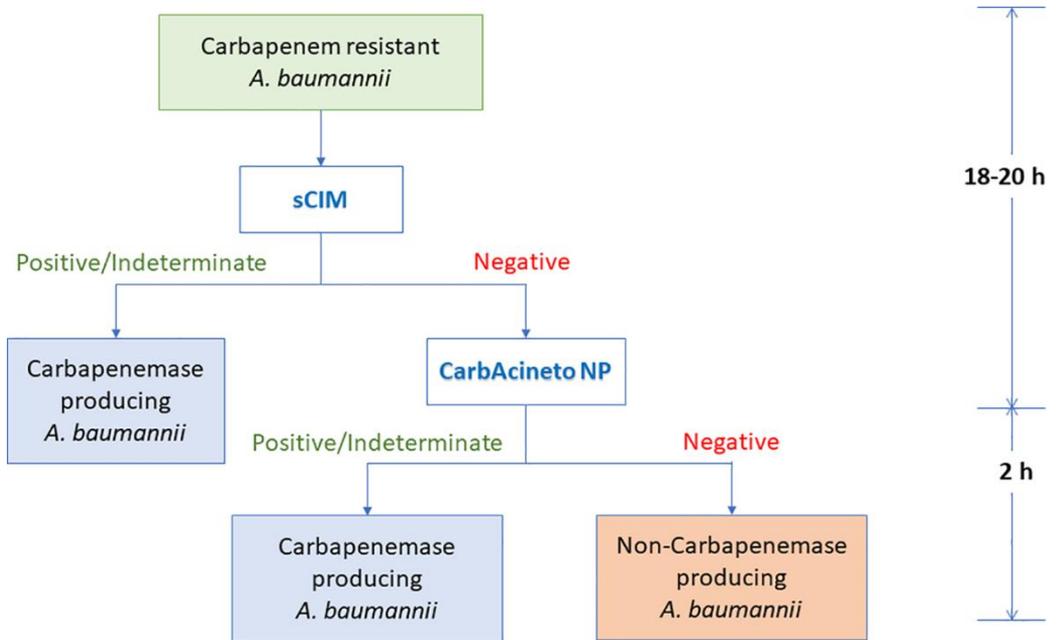


Figura 1. Algoritmo propuesto para la detección temprana de *A. baumannii* productor de carbapenemasas en entornos con recursos limitados [85].

Diagnóstico Molecular

La ausencia de concordancia entre las características observables, morfológicas y/o fenotípicas del aislamiento en estudio y las correspondientes a la(s) cepa(s) de la especie tipo, hacen que los métodos fenotípicos realicen la identificación más probable y no definitiva, debido a esta discordancia en los análisis fenotípicos la aplicación de métodos genotípicos pretende ser una prueba complementaria o alternativa para la identificación de especies hasta el momento se han descrito una variedad de genes utilizados para el estudio taxonómico o filogenético de la población bacteriana [86].

Hasta la fecha se le ha dado importancia a dos técnicas esenciales para la identificación de genes como es el caso de la PCR y la secuenciación, técnicas que permiten analizar las secuencias de nucleótidos que conforma dicho gen. Además, es importante mencionar que con ayuda de la secuenciación es posible identificar las variaciones que presentan los genes de una misma familia.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es fundamental para la biología molecular y es la técnica de laboratorio más importante que se utiliza para la amplificación de ácidos nucleicos. La PCR emplea ciclos de temperatura para sintetizar grandes cantidades de ADN de progeie a partir de pequeñas cantidades de ADN molde original e implica los siguientes pasos repetidos dependientes de la temperatura: (1) desnaturalización térmica del ADN bicatenario a ADN monocatenario, (2) hibridación de cebadores al ADN monocatenario y (3) elongación del cebador por una ADN polimerasa termoestable [87].

La secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing (NGS) es un grupo de tecnologías diseñadas para secuenciar gran cantidad de segmentos de ADN de forma masiva y en paralelo, en menor cantidad de tiempo y a un menor costo por base. Todas las técnicas NGS comparten la capacidad de secuenciar una gran cantidad de fragmentos de ADN de forma paralela en un corto lapso. Para lograr este objetivo, siguen un abordaje metodológico semejante que se puede resumir en cinco pasos: 1) segmentación del ADN en varios fragmentos, 2) marcaje del ADN por medio de primers o adaptadores que indican el punto de partida para la replicación, 3) amplificación de los fragmentos de ADN marcados con adaptadores por métodos basados en reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), 4) secuenciación o lectura de los fragmentos de ADN y 5) reconstrucción de la secuencia completa por medio de secuencias de referencia y exportación a ficheros de almacenamiento de datos [88]. Este desarrollo tecnológico ha llevado a la acumulación progresiva de enormes cantidades de datos de secuencias genómicas sin procesar. Actualmente, muchos genomas procariotas y eucariotas han sido secuenciados

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae, perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae*, es un habitante natural del microbioma del tracto gastrointestinal de humanos y animales sanos. Es un patógeno oportunista común asociado a los hospitales, que representa aproximadamente un tercio de todas las infecciones por gramnegativos en general. [89].

El género *Klebsiella* se encuentra en una variedad de hábitats, lo que refleja su amplia distribución. *Klebsiella* es un patógeno oportunista común tanto en humanos como en otros animales, además de ser parte de la flora residente o transitoria, especialmente en el tracto gastrointestinal [90]. En los seres humanos, *Klebsiella pneumoniae* suele colonizar el tracto gastrointestinal, la piel y la nasofaringe. Esta bacteria es una causa importante de infecciones graves adquiridas en la comunidad, tales como neumonía necrotizante, abscesos hepáticos piógenos y endoftalmitis endógena.

Características morfológicas

Klebsiella pneumoniae es una bacteria gramnegativa, encapsulada, inmóvil y anaerobia facultativa. Las especies del género *Klebsiella* se caracterizan por ser catalasas positivas, oxidasas negativas y mostrar variabilidad en la actividad de descarboxilasa: positiva para lisina descarboxilasa (LDC) y negativa para ornitina descarboxilasa. Estas bacterias son fermentadoras de lactosa y fijadoras de nitrógeno, y se han descrito 77 antígenos capsulares K y 8 antígenos O distintivos para la serotipificación de las especies de *Klebsiella* [91].

K. pneumoniae puede cultivarse fácilmente en medios de cultivo simples como el Agar sangre. Sus condiciones óptimas de crecimiento son a 37°C y un pH de 7. Como anaerobias facultativas, pueden crecer tanto en presencia como en ausencia de oxígeno. Muchas especies pueden sobrevivir utilizando citrato y glucosa como fuentes de carbono y amonio como fuente de nitrógeno [92].

Hábitat

Se encuentra de manera ubicua en la superficie de las mucosas de animales y en el medio ambiente, como el agua y el suelo [93]. En los humanos, *K. pneumoniae* se concentra en las superficies mucosas del tracto gastrointestinal, la piel y la nasofaringe. También puede encontrarse en las manos de los pacientes [93] y en dispositivos médicos [94], así como en fuentes de alimentos como la carne, a través de los cuales puede ingresar a la circulación sanguínea u otros tejidos, provocando infecciones. Otros hábitats incluyen aguas residuales, agua potable, suelos, aguas superficiales, efluentes industriales y vegetación. En entornos de atención médica, *K. pneumoniae* se disemina a través del contacto directo entre personas, el equipo médico y los entornos contaminados [95].

Los estudios fenotípicos y genotípicos han revelado que *K. pneumoniae* incluye al menos cuatro especies distintas, cada una con características y hábitats específicos. Las asociaciones generales de hábitat para las especies de *Klebsiella* son las siguientes:

- *K. pneumoniae*: humanos, animales, aguas residuales, y suelos y aguas contaminados;
- *K. oxytoca*: común en la mayoría de los hábitats;
- *K. terrigena*: aguas superficiales y suelos no contaminados, agua potable y vegetación;
- *K. planticola*: aguas residuales, aguas superficiales contaminadas, suelos y vegetación;
- *K. ozaenae/K. rhinoscleromatis*: detectadas con menor frecuencia, principalmente en humanos [91] [92]

Factores de virulencia de *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae utiliza diversas estrategias para crecer y defenderse contra la respuesta inmune del huésped. Hasta ahora, se han identificado cuatro clases principales de factores de virulencia en *K. pneumoniae*:

1. Cápsula: Incluye la producción de una hipercápsula en cepas hipervirulentas.
2. Lipopolisacárido (LPS): Compuesto por lípido A, núcleo y el antígeno O-polisacárido, esencial para la resistencia del microorganismo a la muerte mediada por el complemento.
3. Sideróforos: Moléculas que ayudan a captar hierro, un recurso vital para el crecimiento bacteriano.
4. Fimbrias (pili): Estructuras que facilitan la adhesión a las superficies y tejidos del huésped.

El LPS y el polisacárido capsular (CPS) son cruciales para la virulencia de *K. pneumoniae*. El LPS está compuesto por lípido A, el núcleo y el antígeno O-polisacárido, y es fundamental para que la bacteria resista la muerte inducida por el sistema del complemento. Por su parte, el polisacárido capsular forma la capa más externa del patógeno y juega un papel crucial en la resistencia a la fagocitosis, actuando como una barrera física contra las células polimorfonucleares. Estos componentes son esenciales para la capacidad de *K. pneumoniae* de propagarse a través de la sangre y causar sepsis [96].

Pili (Fimbrias)

La adhesión a las superficies de las células epiteliales es un paso crucial en la colonización por *Klebsiella pneumoniae*. Esta bacteria puede adherirse a las células eucariotas a través de factores de superficie como las fimbrias tipo 1 y tipo 3 [97]. Para iniciar el proceso infeccioso, los microorganismos deben acercarse y mantenerse cerca de las superficies mucosas del huésped, unirse a la célula huésped, y así asegurar la adherencia.

En las Enterobacteriaceae, la adhesión generalmente se media por distintos tipos de pili, también conocidos como fimbrias. Los pili son proyecciones filamentosas no flagelares en la superficie bacteriana. Estas estructuras pueden alcanzar hasta 10 μm de largo y

tienen un diámetro de 1 a 11 nm, estando compuestas por subunidades de proteína globular polimérica (pilina) con una masa molecular de 15 a 26 kDa [98].

Las fimbrias tipo 1 de *K. pneumoniae* son similares a las fimbrias tipo 1 de otras especies de la familia *Enterobacteriaceae* y confieren una adhesión específica a manosa. Estas fimbrias permiten la adhesión a células traqueales ciliadas del hámster y a células epiteliales de la vejiga de rata en condiciones in vitro [97]. Los pili tipo 1 facilitan la colonización bacteriana en los tractos urogenitales y respiratorios. La adhesión de *K. pneumoniae* a las células del tracto respiratorio puede llevar a la colonización de las vías respiratorias superiores, seguido por una proliferación de bacterias patógenas facultativas. Este proceso puede causar neumonía, particularmente en pacientes sometidos a ventilación mecánica a largo plazo [98].

Las fimbrias tipo 1 son proyecciones delgadas, similares a hilos, en la superficie de la célula bacteriana y se encuentran en el 90% de los aislados clínicos y ambientales de *K. pneumoniae*, así como en casi todos los miembros de *Enterobacteriaceae* [94]. Las cepas de *K. pneumoniae* que expresan pili tipo 3 se adhieren a células endoteliales, epitelios del tracto respiratorio y células uroepiteliales. En los riñones, estos pili median la adhesión bacteriana a las membranas basales tubulares, las cápsulas de Bowman y los vasos renales [98].

Las funciones clínicamente más importantes de las fimbrias pueden ser la formación de biopelículas y la unión a superficies abióticas, ya que la capacidad de *K. pneumoniae* de unirse a superficies como catéteres permanentes u otros dispositivos le proporciona la capacidad de sembrar sitios vulnerables y persistir en los pacientes [94].

Sideróforos

El crecimiento bacteriano dentro del tejido del huésped está restringido no solo por los mecanismos de defensa del huésped, sino también por la disponibilidad de hierro, un elemento crucial para el crecimiento de las bacterias. El hierro desempeña un papel

esencial como catalizador redox en proteínas involucradas en el transporte de oxígeno y electrones [98].

Para adquirir hierro, muchos patógenos, incluyendo *Klebsiella pneumoniae*, emplean la secreción de sideróforos, que son moléculas con una alta afinidad por el hierro, superior a la de las proteínas transportadoras del huésped. Los sideróforos tienen la capacidad de captar hierro de las proteínas quelantes del huésped o extraerlo del entorno [94].

Entre los sideróforos más comunes se encuentran los de tipo fenolato. El representante más conocido de este grupo es la enterobactina (también llamada enteroquelina). En el género *Klebsiella*, se ha demostrado la producción tanto de enterobactina como de aerobactina, ambos sideróforos esenciales para la captura de hierro [98].

OMP

Las proteínas de la membrana externa (OMP) desempeñan un papel crucial en la virulencia de *Klebsiella pneumoniae*. La proteína OmpA recombinante de *K. pneumoniae* (kpOmpA) se ha identificado como una potente proteína transportadora que se une a células del sistema inmunológico, como macrófagos y células dendríticas. kpOmpA no solo se internaliza en estas células, sino que también favorece la presentación cruzada de antígenos exógenos y la inducción de respuestas citotóxicas. Estas interacciones entre kpOmpA y las células inmunológicas podrían representar un evento clave en la activación de los mecanismos de defensa adquiridos del huésped.

Entre las proteínas de la membrana externa importantes para la virulencia de *K. pneumoniae* se encuentran la proteína de membrana externa A (OmpA), la lipoproteína asociada al peptidoglicano (Pal) y la lipoproteína de mureína (LppA), todas codificadas por genes con nombres correspondientes [99].

Las células epiteliales bronquiales expuestas a kpOmpA muestran un aumento en la expresión de moléculas de adhesión y una regulación positiva en la secreción de

quimiocinas, las cuales están implicadas en el reclutamiento de células inflamatorias hacia los pulmones in vivo. Además de su papel como endotoxina y glucoproteína, OmpA es un componente esencial de la pared bacteriana involucrado en el desarrollo de mecanismos de defensa [100].

Porinas

Las porinas OmpK35 y OmpK36 son las principales proteínas de la membrana externa en *Klebsiella pneumoniae*, y juegan un papel crucial al proporcionar canales que permiten la entrada de una amplia gama de antibióticos en la pared celular de la bacteria. Estas porinas son esenciales para la supervivencia bacteriana, ya que facilitan el intercambio de sustancias, incluidos nutrientes y metabolitos tóxicos.

Investigaciones anteriores han demostrado que algunos aislamientos clínicos de *K. pneumoniae* productores de β -lactamasas de espectro extendido (ESBL) carecen de ambas porinas, OmpK35 y OmpK36 [101]. La restauración de la expresión de OmpK35 o OmpK36 en cepas de *K. pneumoniae* resistentes a los carbapenémicos ha reducido significativamente la resistencia a antibióticos. En contraste, la eliminación de OmpK36 en una cepa de *K. pneumoniae* K2 HV ha incrementado la resistencia a ciertos antibióticos en condiciones de laboratorio [94].

Bombas y transportadores

Las bombas de eflujo que confieren resistencia a múltiples fármacos, codificadas por bacterias, son fundamentales para la resistencia clínicamente significativa a los antibióticos. Además de su papel en la resistencia a los antibióticos, estas bombas también cumplen funciones fisiológicas importantes. Protegen a las bacterias de sustancias naturales producidas por el huésped, como la bilis, las hormonas y otras moléculas defensivas. Algunas bombas de eflujo, especialmente las de la familia de la

división de nodulación resistente (RND), también están implicadas en la colonización y persistencia de las bacterias en el huésped [102].

En *Klebsiella pneumoniae*, la bomba de eflujo AcrAB juega un papel importante en la resistencia a las quinolonas y otros antibióticos. Experimentos utilizando cepas virulentas 52145R con eliminación (knockout) de los genes *acrB* y *acrR* han mostrado que la deficiencia en *acrB* aumenta la susceptibilidad a las quinolonas. Estos hallazgos están en línea con estudios previos que indicaron que la sobreexpresión de AcrB, debido a mutaciones en *acrR*, contribuye a la resistencia a la ciprofloxacina en varios aislamientos clínicos de *K. pneumoniae* [103]

Importancia Clínica de *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae ha ganado prominencia debido a su capacidad para causar una amplia gama de enfermedades. Este patógeno representa aproximadamente un tercio de todas las infecciones por bacterias Gram-negativas y es responsable de condiciones graves como infecciones del tracto urinario, cistitis, neumonía, infecciones en heridas quirúrgicas, endocarditis y septicemia. También puede provocar neumonía necrotizante, abscesos hepáticos piógenos, endoftalmitis endógena, bacteriemia, meningitis y artritis séptica. Las infecciones causadas por *K. pneumoniae* a menudo están asociadas con altas tasas de mortalidad, hospitalización prolongada y costos elevados [94], [99], [104], [105].

Descubierta por primera vez en 1875 por Edwin Klebs en las vías respiratorias de un paciente con neumonía, y posteriormente descrita por Carl Friedländer en 1882, *K. pneumoniae* fue conocida como el bacilo de Friedländer durante algún tiempo [106]. Originalmente, se la consideraba una causa importante de infecciones adquiridas en la comunidad, incluyendo una forma grave de neumonía que conduce a necrosis, formación de abscesos pulmonares, shock y empiema [107].

Sin embargo, en la década de 1970, la epidemiología y el espectro de infecciones de *K. pneumoniae* cambiaron drásticamente. Esta bacteria se estableció en el entorno hospitalario y se convirtió en una causa significativa de infecciones nosocomiales, como infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias e infecciones asociadas al torrente sanguíneo [108], [109] *K. pneumoniae* ha provocado infecciones graves principalmente en individuos inmunocomprometidos, incluyendo pacientes con diabetes, alcohólicos, aquellos en tratamiento con glucocorticoides, receptores de trasplantes de órganos y personas con neoplasias malignas. La reciente aparición y propagación de cepas hipervirulentas ha ampliado el grupo de personas susceptibles a incluir a individuos sanos e inmunocompetentes [94].

Durante las décadas de 1970 y 1980, *K. pneumoniae* se convirtió en un modelo para el estudio de plásmidos que codifican β -lactamasas de espectro extendido (ESBL), como TEM y SHV, que son activos contra cefalosporinas de última generación. Estos plásmidos también portan genes que confieren resistencia a otros fármacos además de las β -lactámicas [93]. La resistencia a los antimicrobianos ha complicado el manejo de las infecciones por *K. pneumoniae*, especialmente desde la década de 1980. Las cefalosporinas, fluoroquinolonas y trimetoprima-sulfametoxazol se utilizan comúnmente para tratar estas infecciones, pero la resistencia a estos agentes retrasa la terapia empírica adecuada, aumentando así la morbilidad y mortalidad en los pacientes [109].

Carbapenemasas KPC

Las carbapenemasas de clase A, particularmente las KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas), producidas por *Klebsiella pneumoniae*, son actualmente las enzimas de mayor relevancia clínica debido a su rápida propagación en los últimos años a nivel regional, interregional y endémico en varios países [110]. El primer caso de *K. pneumoniae* que expresaba una carbapenemasa se identificó en Carolina del Norte en 1996 [111], lo que llevó a la denominación de esta enzima como KPC. Este tipo de

carbapenemasa permite a las bacterias resistir casi todas las β -lactámicas disponibles, incluidas las carbapenémicas [94], y ha desencadenado una crisis global desde el año 2000, con la rápida propagación de cepas de *K. pneumoniae* resistentes a múltiples fármacos (MDR) portadoras de carbapenemasas codificadas por plásmidos transmisibles [93].

Hasta la fecha, se han descrito más de 20 variantes diferentes de KPC, aunque las variantes KPC-2 y KPC-3 son las más comúnmente identificadas [109]. Desde su descubrimiento, las enzimas KPC se han extendido a diversos países y continentes [111]. Muchas de las bacterias portadoras de estas enzimas aún son sensibles a la colistina, la tigeciclina y uno o más aminoglucósidos [110], [111].

La aparición de la metalo- β -lactamasa-1 de Nueva Delhi (NDM-1) en India, Pakistán y el Reino Unido en 2010 ha suscitado gran interés y preocupación global debido a su mayor epidemiología y posible impacto en la atención sanitaria [112]. Desde entonces, se han identificado otras carbapenemasas, como las de tipos IMP y VIM [94], [106], así como carbapenemasas de clase D, como OXA-48, en cepas de *K. pneumoniae* [93]. Es importante destacar que estas carbapenemasas, incluida KPC, también se han encontrado en otras especies bacterianas, contribuyendo a la creciente prevalencia global de bacterias resistentes a los carbapenémicos, con una mayor incidencia en el sur de Europa y Asia en comparación con otras regiones del mundo. Recientemente, se ha sugerido que la propagación futura de enterobacterias productoras de carbapenemasas estará dominada en entornos hospitalarios por *K. pneumoniae* que expresa diversos tipos de carbapenemasas, principalmente KPC, VIM, NDM y OXA-48, mientras que en la comunidad, *E. coli* será la especie predominante con enzimas tipo NDM u OXA (OXA-48 y OXA-181) [113].

Además, se ha identificado *K. pneumoniae* resistente a la colistina debido a la presencia del gen *mcr-1* [114]. Estos genes de resistencia se localizan en elementos genéticos móviles, lo que facilita su propagación tanto dentro de las especies bacterianas como entre ellas, aumentando la dificultad en el tratamiento de las infecciones por *K.*

pneumoniae. La primera genotipificación de *K. pneumoniae* productora de KPC-2 en Ecuador fue reportada en octubre de 2010 [115].

Durante los años 2010-2012, se aislaron 22 *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos de distintos pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI) de hospitales terciarios ubicados en Quito, Azogues, Guayaquil y Cuenca. Estas bacterias se aislaron de la sangre, orina, el tracto respiratorio, la piel y los tejidos blandos y fluido pancreático [116].

MβL

Las metalo-β-lactamasas (MβL) constituyen una clase de enzimas pertenecientes a la clase molecular B, que, a pesar de la gran diversidad en sus secuencias de aminoácidos, comparten tres propiedades funcionales clave: (i) la capacidad para hidrolizar antibióticos carbapenémicos, (ii) la resistencia a inhibidores de mecanismos convencionales, y (iii) la susceptibilidad a agentes quelantes como el EDTA. Esta última característica se debe a su mecanismo único de hidrólisis, que requiere cationes divalentes, como el Zn^{2+} , para facilitar el ataque nucleofílico al anillo β-lactámico [93].

Las metalo-β-lactamasas son particularmente preocupantes debido a: (1) sus amplios perfiles de actividad que incluyen la mayoría de los antibióticos β-lactámicos, incluidos los carbapenémicos; (2) su capacidad para transferirse horizontalmente; y (3) la falta de inhibidores clínicamente útiles. Según las secuencias conocidas, se han identificado tres linajes principales, clasificados como subclases B1, B2 y B3 [117].

Las metalo-β-lactamasas de las subclases B1 y B3 son enzimas de amplio espectro que hidrolizan la mayoría de los antibióticos β-lactámicos, incluidos los carbapenémicos [118]. El subgrupo B1 incluye, además de las metalo-β-lactamasas cromosómicas, las enzimas adquiridas como VIM, IMP, GIM, SPM, SIM, AIM, DIM y NDM, de las cuales

varias variantes de VIM, IMP y NDM se han encontrado en *K. pneumoniae* y otras Enterobacteriaceae [93].

OXA-48

La carbapenemasa OXA-48 es una enzima β -lactamasa de clase D con una actividad significativa sobre los carbapenémicos, aunque su eficiencia varía según el tipo de carbapenémico. A diferencia de otras β -lactamasas, OXA-48 muestra menos actividad hidrolítica contra algunos carbapenémicos, siendo su acción mucho más pronunciada contra imipenem en comparación con meropenem [119]. Esta enzima es una de las muchas variantes de la familia OXA, que incluye más de 440 variantes conocidas, de las cuales 232 exhiben actividad carbapenemasa [117].

Características de OXA-48:

- **Identificación y Distribución:** OXA-48 fue inicialmente identificada en 2001 en una cepa de *K. pneumoniae* en Estambul, Turquía [110]. Desde entonces, se ha convertido en una enzima prominente a nivel mundial, especialmente en [109]Turquía, ciertos países del norte de África, y algunas regiones de Europa como Marruecos, Túnez, España y Bélgica [117].
- **Epidemiología y Variabilidad:** La *K. pneumoniae* productora de OXA-48 ha sido identificada en una amplia gama de perfiles de susceptibilidad, lo que indica una variabilidad en la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los carbapenémicos, dependiendo del contexto de permeabilidad del huésped. La OXA-48 se encuentra en clones no relacionados de *K. pneumoniae* en toda Europa, así como en aislamientos de *E. coli* vinculados con clones previamente asociados con β -lactamasas de espectro extendido (ESBL) [60]. Recientemente, se ha identificado la presencia de *K. pneumoniae* productora de OXA-48 clonalmente relacionada en Francia, Países Bajos y Marruecos.
- **Derivados Mutantes:** Un derivado mutante notable de OXA-48 es OXA-181, que ha sido encontrado en pacientes transferidos desde India. Este mutante se

distingue por su capacidad de conferir resistencia a una gama aún más amplia de β -lactámicos [120].

La capacidad de OXA-48 para confundir la terapia antimicrobiana hace que sea un desafío significativo para el tratamiento de infecciones. La identificación y monitoreo de cepas productoras de OXA-48, así como la comprensión de su distribución geográfica y variabilidad en la actividad enzimática, son cruciales para desarrollar estrategias efectivas de control y tratamiento.

Infecciones Causadas por *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*

Infecciones asociadas a dispositivos médicos (IAAS-DA)

Las infecciones asociadas a la atención médica (IAAS) son un desafío crítico en la salud pública, especialmente en países en desarrollo. Estas infecciones se definen como aquellas adquiridas después de 48 horas del ingreso hospitalario, hasta 30 días después del alta, o hasta un año en caso de implantes, que no estaban evidentes ni en incubación al momento del ingreso [3].

Impacto Global y en América Latina:

- Tasa de Incidencia: La incidencia de IAAS en los países en desarrollo, como en América Latina, es notablemente más alta que en los países desarrollados. Según la Organización Mundial de la Salud, entre 1995 y 2010, la prevalencia combinada de IAAS en hospitales de países de ingresos bajos y medios fue de 10,1 por 100 pacientes (IC del 95%, 8,4-12,2). En comparación, en países de ingresos altos, la tasa fue de 7,6 por 100 pacientes (IC del 95%, 6,9-8,5) [121]
- Bacterias Gramnegativas: La mayoría de las IAAS, tanto en países desarrollados [122] como en desarrollo [123], son causadas por bacterias gramnegativas, que son responsables de una parte significativa de estas infecciones.

Infecciones Asociadas a Dispositivos:

- **Infecciones del Torrente Sanguíneo Asociadas a la Vía Central (CLABSI):** Estas infecciones se producen en pacientes que tienen una línea central colocada y son una de las principales causas de infecciones asociadas a dispositivos (IAAS-DA). Las CLABSI están asociadas con una alta morbilidad, mortalidad y costos adicionales. Estimaciones de los Estados Unidos indican que ocurren entre 30.000 a 40.000 casos de CLABSI anualmente, y un costo estimado de \$45.000 por evento. [124] Las poblaciones con mayor riesgo son los pacientes en unidades de cuidados críticos debido al uso extensivo de catéteres venosos centrales. Además, los catéteres venosos centrales se colocan con frecuencia en circunstancias de emergencia, se accede a ellos repetidamente a diario y se usan durante períodos prolongados [125].
- **Infección del Tracto Urinario Relacionada con el Catéter (CAUTI):** También es una infección común asociada a dispositivos y contribuye significativamente al riesgo en la atención médica y la seguridad del paciente. La infección del tracto urinario asociada al catéter (CAUTI) se refiere a la infección del tracto urinario que ocurre entre 48 horas después de la sonda permanente y 48 horas después de la extracción del catéter y es un componente importante de la infección nosocomial, representando más del 30% de los casos de infección nosocomial [126].

Infecciones del Torrente Sanguíneo (ITS) en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI):

- **Mortalidad y Costos:** Las ITS asociadas a la atención médica son causas importantes de enfermedad febril grave y muerte. En los hospitales de la Unión Europea, se estima que la mortalidad atribuible a ITS en UCI es del 5,0%. Además, estas infecciones resultan en una duración adicional de la estadía en la UCI de aproximadamente 14 días, lo que conlleva 4505 muertes directas y 1,26 millones de días adicionales de estadía en UCI anualmente en hospitales de cuidados agudos de la UE [127].

El aumento en la incidencia de IAAS y su impacto en la morbilidad y mortalidad resalta la necesidad de implementar estrategias efectivas de prevención y control, así como una vigilancia continua para mitigar el riesgo de estas infecciones. En muchos casos, la enfermedad subyacente y el estado crítico del paciente requieren procedimientos y diagnósticos invasivos, que pueden contribuir inevitablemente al riesgo de colonización del paciente por microbios exógeno [128].

Neumonía asociada a la ventilación mecánica (VAP)

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (VAP) es una complicación bien conocida de la ventilación mecánica invasiva en pacientes en estado crítico. La formación de biopelículas en el tubo endotraqueal (TET) y la microaspiración de secreción orofaríngea es uno de los principales culpables del desarrollo de la VAP: el flujo de aire mueve los patógenos hacia las vías respiratorias distales, mientras que la limpieza de la tráquea se ve obstaculizada debido a la reducción del movimiento ciliar traqueal y la tos alterada [129] serían mecanismos que contribuyen al desarrollo de neumonía asociada a la ventilación mecánica asistida.

La fuente del posible inoculo incluye la orofaringe, el área subglótica, los senos paranasales y el tracto gastrointestinal el acceso al tracto respiratorio inferior se produce alrededor del manguito del tubo endotraqueal [130]. El principal factor de riesgo para la NAVM es la presencia del TET, ya que altera los mecanismos naturales de defensa como el reflejo de la tos y el aclaramiento mucociliar, y permite una comunicación directa entre el espacio orosupraglótico y el tracto respiratorio inferior [131].

Infección del tracto urinario ITU

La prevalencia de infecciones del tracto urinario asociadas a la atención médica (ITUA) varía según la región. Los estudios muestran una prevalencia del 12,9% en los EE. UU., del 19,6% en Europa y del 24% en los países en desarrollo[132]. Dependiendo de la población de pacientes, *Klebsiella pneumoniae* puede ser la segunda o tercera causa más frecuente de ITU, detrás de *Escherichia coli*, que es responsable de la mayoría de las

ITU [133]. En general, *K. pneumoniae* representa entre el 2% y el 6% de las ITU nosocomiales y entre el 4,3% y el 7% de las ITU adquiridas en la comunidad [128]. Se cree que, al igual que con la mayoría de las ITU, las infecciones causadas por *K. pneumoniae* se originan de la siembra desde el tracto gastrointestinal [94].

El uso de catéteres e instrumentación en pacientes hospitalizados aumenta el riesgo de ITU causadas por bacilos gramnegativos como *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* y *Pseudomonas*. En pacientes con diabetes mellitus, es más común que las infecciones sean causadas por *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Candida* [132]. Los síntomas de estas infecciones son similares a los causados por otros patógenos bacterianos e incluyen disuria (dolor o ardor al orinar), aumento de la frecuencia y urgencia de la micción, y hematuria (sangre en la orina).

Epidemiología

El informe del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) en 2021 reveló variaciones significativas en la resistencia antimicrobiana según la especie bacteriana, el grupo antimicrobiano y la región geográfica. La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y a los carbapenémicos fue generalmente mayor en *Klebsiella pneumoniae* que en *Escherichia coli*. Aunque la resistencia a los carbapenémicos fue poco común en *E. coli* en la mayoría de los países, el 33% de los países reportaron porcentajes de resistencia del 25% o más en *K. pneumoniae*. La resistencia a carbapenemasas también fue común en *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*, superando en porcentaje a *K. pneumoniae*, como se observó en informes previos [129]. Estos informes exhaustivos destacan la aparición y diseminación de enterobacterias resistentes a los carbapenémicos y otras bacterias gramnegativas resistentes a múltiples fármacos [134].

La alta presencia de especies gramnegativas en las infecciones bacterianas, como *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*, está asociada con una alta resistencia

a los antimicrobianos [127]. Los informes muestran una resistencia significativa en las regiones norte-sur y oeste-este de Europa, con tasas más altas en las regiones meridionales y orientales que en las regiones del norte y oeste. Esto fue evidente para la resistencia a cefalosporinas y carbapenémicos de tercera generación en *K. pneumoniae* y resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter spp.* [129].

En respuesta a las preocupaciones sobre la resistencia a los antibióticos, los CDC lanzaron la Red Nacional de Seguridad en la Atención Médica (NHSN). Los datos de la NHSN de 2009-2010 mostraron que las tasas de resistencia a las infecciones asociadas a la vía central (CLABSI) por carbapenémicos habían aumentado, con *E. coli* alcanzando un 2% y *K. pneumoniae* un 12,8%. Para 2014, la resistencia a carbapenémicos en bacteriemia asociada a CLABSI se detectó fácilmente entre *Klebsiella (pneumoniae/oxytoca* 9%), *E. coli* (1,9%), *Enterobacter spp.* (6,6%), *P. aeruginosa* (25,8%) y *Acinetobacter spp.* (46,6%) [135].

En 2020, el NHSN de EE. UU. notificó 12,635 patógenos en 1,906 hospitales, siendo *Candida* (27,8%), *Enterococcus faecalis* (18,2%) y coagulasa negativos (15,0%) las tres especies más frecuentemente notificadas. Las enterobacterias resistentes a carbapenémicos fueron 79,603, mientras que las especies de *Acinetobacter* resistentes a carbapenémicos fueron 2,158 [136]. Aunque las tasas de resistencia a carbapenémicos son más altas en *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* en comparación con los miembros de *Enterobacteriaceae*, la incidencia general de infecciones con *P. aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* es menor que la observada para *Enterobacteriaceae* [135].

Se han observado altas tasas de resistencia en *Klebsiella spp.* en países como Argentina, Brasil, Chile, Guatemala, Honduras y Paraguay. La susceptibilidad de las enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido a antibióticos como cefepima, fluoroquinolonas, ampicilina/sulbactam, aminoglucósidos y piperacilina/tazobactam también se ha visto comprometida, siendo la colistina el único antibiótico con tasas de susceptibilidad superiores al 90%. Además, se ha reportado un aumento constante en la

prevalencia y en los tipos de betalactamasas de espectro extendido producidas por enterobacterias en aislamientos de hospitales en América Latina [121].

Factores de riesgo del paciente

Los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), que a menudo presentan múltiples comorbilidades y reciben ventilación artificial, inotrópicos, cateterización venosa central, cateterización urinaria, nutrición parenteral y otros apoyos, son particularmente susceptibles a las infecciones asociadas a la atención médica (IAAS) [3].

Durante 2020, varios estudios documentaron un aumento alarmante en el uso de dispositivos y en las infecciones asociadas a la atención médica en los Estados Unidos, especialmente en las UCI [137].

Varios factores contribuyen a este problema, como el consumo de antimicrobianos, la propagación clonal de microorganismos resistentes, los mecanismos de resistencia específicos de cada especie, y la existencia de reservorios humanos y ambientales [2].

Las personas con inmunodeficiencias subyacentes tienen un riesgo significativamente mayor de infecciones por cepas clásicas de *K. pneumoniae* en comparación con la población general. Los factores de riesgo para la adquisición de bacteriemia nosocomial por *K. pneumoniae* incluyen malignidad, diabetes, enfermedad hepática crónica, trasplante de órganos sólidos y diálisis. Un análisis de regresión logística multivariable mostró que el ingreso médico, el ingreso después de una cirugía de emergencia o un trauma, la derivación desde otro hospital o la sala de operaciones, la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, VIH, inmunosupresión, ventilación mecánica y terapia de reemplazo renal, junto con mayores puntajes de SAPS II, se asociaron independientemente con un mayor riesgo de infección [138].

Otros factores de riesgo para la infección nosocomial incluyen el tratamiento con corticosteroides, quimioterapia (que puede coincidir en pacientes con malignidad), trasplante u otros tratamientos que resulten en neutropenia. En el análisis multivariado, la infección por *Acinetobacter* se asoció con un mayor riesgo de muerte hospitalaria. Dado el alto nivel de resistencia de *Acinetobacter* a muchos antibióticos, incluidos los carbapenémicos, y la alta mortalidad asociada con este patógeno, representa un desafío continuo en la UCI. Las infecciones por especies de *Pseudomonas* también se asociaron con un mayor riesgo de muerte hospitalaria, según el estudio SOAP [138].

El mayor riesgo de mortalidad debido a la bacteriemia por *K. pneumoniae* se asocia con varios factores del paciente, incluidos aquellos ingresados en la UCI, mayores de 65 años, con neoplasia maligna subyacente, neumonía, ventilación mecánica, catéteres urinarios, o con antecedentes de alcoholismo [94]

Además, se observó una relación entre el número de días pasados en la UCI y la tasa de infección: la tasa de infección aumentó del 32% para los pacientes con una estancia en la UCI de 0 o 1 día a más del 70% para aquellos con una estancia de más de 7 días ($P < .001$, prueba de tendencia de Cochran-Armitage). Esto fue particularmente cierto para las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, especies de *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *Candida* [138].

Identificación de Microorganismos

Para determinar el género y la especie de los microorganismos, se deben utilizar uno de los métodos enumerados a continuación:

1. Espectrometría de masas MALDI-TOF
2. Equipos automatizados para identificación y antibiograma, como:
 - VITEK 2
 - MicroScan
 - Phoenix
 - MIDI

- Sensititre

Además, se pueden emplear métodos de pruebas bioquímicas, como tiras API, métodos de tubo y reactivos de mancha.

B. Pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos (AST)

Se deben realizar pruebas para detectar la sensibilidad a los antimicrobianos utilizando uno de los siguientes métodos [125]:

1. Difusión de disco
2. Equipos automatizados (p. ej., VITEK 2, MicroScan, Phoenix)
3. Difusión de gradiente (p. ej., Etest, tiras de análisis MIC [MTS])
4. Microdilución en caldo (p. ej., Sensititre)

Métodos de detección de carbapenemasas.

La identificación de carbapenemasas basándose únicamente en pruebas de sensibilidad a los antibióticos presenta desafíos. En particular, si se utilizan solamente pruebas de sensibilidad para los carbapenémicos, incluso con los puntos de corte de detección establecidos por el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) —0,5 mg/L para meropenem y 0,125 mg/L para ertapenem— se puede pasar por alto alrededor del 20% de las *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas (CPE), especialmente en regiones donde la prevalencia de OXA-48 es alta [139].

Además, algunas bacterias productoras de carbapenemasas pueden mostrar concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) inferiores a los puntos de corte clínicos propuestos por EUCAST. Por ello, el subcomité de EUCAST para la detección de mecanismos de resistencia ha publicado recomendaciones específicas para la identificación de *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas (Directrices EUCAST para la detección de mecanismos de resistencia y resistencias específicas de importancia clínica y epidemiológica) [140].

Interpretación del antibiograma

Tabla 1. Puntos de corte clínicos y valores de corte de detección para *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas. (según metodología Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos EUCAST) 2021 [141].

Carbapenémicos	Punto de corte de la CIM (mg/l)		Puntos de corte del halo de inhibición del disco 10 ug	
	Sensible	Resistente	Sensible	Resistente
Imipenem	≤2	≥4	≥23	<22
Meropenem	≤2	≥4	≥23	<16

Los sistemas automatizados pueden presentar discrepancias en la detección de todos los tipos de productores de carbapenemasas. Por ello, los ensayos fenotípicos y las técnicas moleculares son los métodos principales utilizados actualmente para su identificación. Para prevenir la propagación de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, es fundamental identificar rápidamente los mecanismos específicos de resistencia. La detección de carbapenemasas en *Enterobacteriaceae* incluye un paso de cribado seguido de una confirmación fenotípica y, opcionalmente, genotípica.

Se han propuesto varias tecnologías novedosas para la detección rápida de productores de carbapenemasas. Entre ellas se encuentran métodos que detectan la actividad hidrolizante de las carbapenemasas, como la prueba Carba NP y sus derivados, así como protocolos de espectrometría de masas MALDI-TOF. Además, existen técnicas moleculares que identifican los principales genes codificadores de carbapenemasas. Aunque algunas de estas pruebas pueden realizarse directamente en muestras clínicas, como hemocultivos o heces, se utilizan con mayor frecuencia como pruebas complementarias en colonias bacterianas tras los resultados de las pruebas de

sensibilidad a los antimicrobianos. Sin embargo, esto implica un coste adicional para los laboratorios clínicos.

En el caso de las pruebas combinadas de disco, se determina la sensibilidad a imipenem, meropenem y ertapenem según las recomendaciones del CLSI.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos han diseñado una prueba de detección para *Klebsiella spp.* y *Escherichia coli* productoras de carbapenemasas, basada en el enriquecimiento en caldo seguido de un subcultivo en placas de agar MacConkey. El protocolo incluye la inoculación de hisopos rectales o perianales en caldo de soja tripticasa que ha sido inoculado previamente con un disco de ertapenem o meropenem, incubación durante la noche, subcultivo en placas de agar MacConkey, incubación adicional y selección de fermentadores de lactosa para identificación y pruebas de susceptibilidad.

Los métodos fenotípicos para la detección de carbapenemasas basados en inhibidores, que diferencian entre carbapenemasas de serinas y metalo- β -lactamasas, podrían ser incorporados en el flujo de trabajo del laboratorio. Sin embargo, no deben reemplazar los métodos recomendados ni usarse en lugar de la identificación de genes o enzimas.

Prueba de Hodge

La prueba de Hodge modificada es un método fenotípico comúnmente utilizado para detectar carbapenemasa productora de *Enterobacteriaceae* (CPE). Se basa en la mejora del crecimiento de una cepa indicadora en la zona de inhibición generada por la cepa de prueba. Este método es sensible y específico para detectar CRE productoras de KPC, aunque presenta baja sensibilidad para las β -lactamasas de clase B, con una detección inferior al 50%. Esta limitación se puede superar con la adición de Triton X-100, dando lugar a la llamada prueba de Triton Hodge, que aumenta la sensibilidad para detectar aislados productores de NDM a más del 90% y mejora la detección de otras carbapenemasas [142].

Pruebas bioquímicas colorimétricas

Las pruebas bioquímicas colorimétricas están diseñadas para identificar la hidrólisis del anillo β -lactámico de un carbapenémico. Esta técnica es rápida, sensible y específica, y se adapta fácilmente a laboratorios en todo el mundo. [143]. En este método, se monitorea el cambio en el pH del sistema de reacción causado por la hidrólisis de imipenem, lo que se refleja en un cambio de color del indicador rojo fenol, evaluado subjetivamente por el operador. Además, puede identificar preliminarmente tipos de carbapenemasas basándose en tazobactam y EDTA. Posteriormente, se desarrolló la prueba Blue-Carba, que sustituye el rojo fenol por azul de bromotimol como indicador de pH, aumentando la sensibilidad del ensayo del 93,3% al 100%. Esta prueba detectó todos los productores de carbapenemasas con una sensibilidad y especificidad del 100%, y los no productores de carbapenemasas dieron resultados negativos. [144]. El tiempo necesario para observar resultados positivos varía según el tipo de carbapenemasa, siendo más rápido para KPC o MBL que para OXA.

Método de inactivación de carbapenémicos

El método de inactivación de carbapenémicos mide la actividad de carbapenemasas al evaluar el diámetro de la zona de inhibición de *E. coli* ATCC 25922 tras la inactivación del disco de carbapenem por la bacteria de prueba. Los resultados son altamente consistentes con la presencia de genes de carbapenemasas, como KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48 y OXA-23, confirmados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Este método ofrece una alternativa de bajo costo a la prueba Carba NP, facilitando una identificación rápida de la actividad de las carbapenemasas [145].

Detección de Actividad enzimática mediante MALDI-TOF

La aplicación más utilizada y validada de la espectrometría de masas MALDI-TOF es la identificación de microorganismos. En este caso, el rango de masas de interés está entre

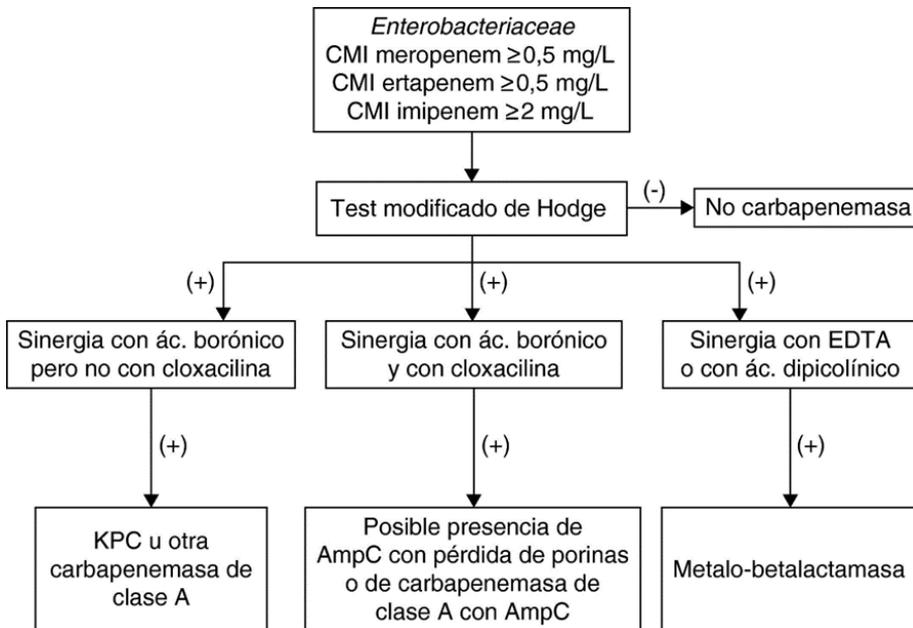
los 2.000 Da y los 20.000 Da. La mayoría de los picos de masas que se obtienen en este rango representan proteínas ribosómicas [77]. mediante espectrometría de masas. Este método requiere una preparación de muestra específica y, dado que la matriz también aparece en los espectros, la molécula objetivo debe tener una masa notablemente diferente. Se ha desarrollado una medición de doble longitud de onda que permite evaluar la actividad hidrolítica de las carbapenemasas utilizando directamente células bacterianas. Este enfoque ahorra tiempo, con una preparación y una incubación de aproximadamente 40 minutos, aunque el tiempo de detección para OXA-48 usando temocilina como marcador de resistencia para enzimas de tipo OXA-48 este ensayo muestra una sensibilidad del 100% y una especificidad del 93% para detectar productores de OXA-48. Si se prueba ertapenem más inhibidores a los 60 minutos y temocilina a los 15 minutos, la especificidad alcanza el 100%. En áreas donde predominan otros patrones de resistencia, se sugiere probar ertapenem más inhibidores después de 90 minutos [146].

Los métodos de detección basados en técnicas moleculares son considerados el estándar de oro para identificar los genes de carbapenemasas. El método tradicional de PCR para detectar un solo gen puede ser laborioso y lento. Por esta razón, se ha propuesto y desarrollado la PCR múltiple, que permite una detección más rápida con altos niveles de sensibilidad y especificidad. Entre 2006 y 2012, se establecieron sistemas de PCR multiplex en tiempo real, facilitando la detección rápida de diversas carbapenemasas, como KPC y OXA-48.

Las pruebas multiplex reducen el volumen de la muestra, el tiempo de análisis y el costo. Debido a estas ventajas, se usa ampliamente para detectar ácidos nucleicos, proteínas y bacterias. un ensayo multiplex para detectar los genes KPC y NDM utilizando una técnica de PCR asimétrica y una tira de prueba de flujo lateral basada en una sonda de captura de código de barras [147].

Otros ensayos de mPCR en desarrollado para detectar NDM, KPC y OXA-48-like junto con distinguir *E. coli* , *K. pneumoniae* , *K. quasipneumoniae* y *K. variicola* en una sola reacción para detección rápida [148].

Figura 2. Algoritmo Identificación fenotípica de *Enterobacteriaceae* productores de carbapenemasas [140].



JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

La resistencia a los antimicrobianos es uno de los desafíos más importantes en la medicina actual. En la última década, este fenómeno ha afectado la capacidad de los médicos para tratar infecciones, incrementando la morbilidad y mortalidad en los pacientes. La disminución de la eficacia de los antibióticos también pone en peligro procedimientos quirúrgicos que dependen de estos medicamentos.

Esta situación es una amenaza global, especialmente para los países de ingresos bajos y medianos. En 2019, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU. estimaron que entre 3,62 y 6,57 millones de muertes estaban asociadas con la resistencia bacteriana, de las cuales 1,27 millones se atribuyeron directamente a esta causa. Regionalmente, la tasa de mortalidad fue más alta en África Subsahariana Occidental, con 27,3 muertes por cada 100,000 habitantes, mientras que Australasia tuvo la tasa más baja, con 6,5 muertes por cada 100,000. Las infecciones de las vías respiratorias inferiores representaron más de 1,5 millones de muertes en 2019, convirtiéndose en el síndrome infeccioso más letal.

Las bacterias gramnegativas resistentes, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y las *Enterobacteriaceae* resistentes a los carbapenémicos, son especialmente preocupantes. Estas bacterias frecuentemente causan infecciones difíciles de tratar. En 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de prioridades globales de bacterias resistentes a los antibióticos, actualizada en 2024. Esta lista incluye microorganismos con "Prioridad Crítica", como *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenémicos y *Enterobacteriaceae* resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, destacando la necesidad de investigar y desarrollar nuevos antibióticos.

La creciente incidencia de estos microorganismos gramnegativos, combinada con la falta de alternativas antimicrobianas efectivas y las altas tasas de mortalidad asociadas,

constituye una grave amenaza para la salud pública. Las consecuencias incluyen un aumento en los costos, fracasos en los tratamientos y una mayor mortalidad. Es fundamental centrar los esfuerzos en la detección de estos patógenos, ya que las concentraciones mínimas inhibitorias elevadas para los carbapenémicos no siempre son evidentes. Evaluar opciones antibióticas efectivas y aplicar estrictas medidas de control de infecciones son esenciales para combatir los organismos productores de carbapenemasas.

HIPÓTESIS

La mejora en la detección temprana y rápida caracterización de gérmenes resistentes productores de carbapenemasas, como *K. pneumoniae* y *A. baumannii*, que causan cuadros críticos de resistencia a antibióticos, es esencial para aumentar la esperanza de vida de los pacientes afectados. La implementación de métodos de biología molecular para lograr una confirmación temprana de estos gérmenes resistentes podría impactar positivamente en el tratamiento preciso y oportuno, y en la posterior recuperación de los pacientes en áreas críticas.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo Principal

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es el desarrollo de un protocolo de detección precoz y caracterización de cepas de bacterias causantes de infección adquirida por hospitalización en centros hospitalarios de América del Sur, para mejorar el tratamiento de pacientes sometidos a intervención en la UCI.

Objetivos

Primer Objetivo.

Realizar un estudio retrospectivo basado en estudios relevantes sobre la Resistencia a Antimicrobianos de *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*, con búsqueda bibliográfica crítica que permita presentar una perspectiva sobre los siguientes aspectos: i) incidencia; ii) gasto sanitario, iii) muertes o problemas derivados; iv) factores de resistencia bacteriana; v) nuevos avances en investigación, a nivel mundial y focalizado en el sistema sanitario de Ecuador.

Segundo Objetivo.

Registrar todas las infecciones por *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* ya sean comunitarias o asociadas a cuidados de la salud, en pacientes de consulta externa, salas de observación y UCI del Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo.

Tercer Objetivo.

Analizar factores de riesgo de los pacientes relacionados a estas infecciones como: sexo, edad, comorbilidades, ingresos, cirugías, ventilación mecánica, uso de catéteres vasculares, técnicas invasivas, uso de antibióticos.

Cuarto Objetivo.

OBJETIVOS

Identificar la susceptibilidad y/o resistencia a los antibióticos de los aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* en salas de hospitalización y UCI del Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo

Quito Objetivo

Identificar los mecanismos implicados en la resistencia antimicrobiana de los aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* en salas de Hospitalización y UCI del Hospital Regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo.

METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

Entorno experimental y población de estudio.

Se presenta un estudio observacional, analítico, prospectivo y longitudinal de tipo cohorte llevado a cabo en el servicio ambulatorio y en pacientes hospitalizados en el HTMC entre enero de 2017 y diciembre de 2018. En el estudio se incluyeron pacientes diagnosticados con infecciones adquiridas en el hospital (IAAS) que presentaban aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, ya sea por infección o colonización.

El protocolo de investigación recibió la aprobación del Departamento de Investigación del HTMC y del Comité de Ética (HLV-DOF-CEISH-027). Los pacientes o sus tutores legales firmaron un formulario de consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio.

Se recolectaron datos del Sistema de Registro de Historia Clínica AS-400 de los pacientes aislados por infección por *Acinetobacter baumannii*. La base de datos creada incluye información sobre edad, sexo, área de residencia, ingresos hospitalarios previos, comorbilidades, uso de catéteres centrales y vesicales, cirugías, terapia antibiótica previa, localización de las muestras, tipo de infección y tratamiento administrado.

Recolección de muestras

Para la recolección de muestras, se obtuvieron aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii* de esputo, aspirados traqueales, heridas, catéteres y orina, así como cultivos de muestras de sangre y respiratorias. Las muestras fueron cultivadas en agar MacConkey, sangre y chocolate. El aislamiento e identificación de *Acinetobacter baumannii* se realizó mediante técnicas microbiológicas estandarizadas.

La confirmación de cepas multirresistentes (MDR) de *Acinetobacter baumannii* se llevó a cabo utilizando el sistema Vitek 2 compact (BIOUMERIEUX) para la identificación

de aislamientos y pruebas de susceptibilidad a agentes antimicrobianos, conforme a las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Se evaluaron los siguientes antibióticos: amikacina, ampicilina/sulbactam, cefepima, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacina, colistina, doripenem, ertapenem, betalactamasas de espectro extendido (BLEE), gentamicina, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam y tigeciclina. Las cepas aisladas fueron clasificadas como resistentes a más de tres fármacos o multirresistentes (MDR), resistentes a todos los medicamentos excepto uno o dos (XDR) y resistentes a todos los medicamentos, o pan-resistentes (PDR).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico utilizando el software R v4.0 (Fundación R para Computación Estadística; Viena, Austria), considerando un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Para las estadísticas descriptivas, las variables numéricas se presentaron como media y desviación estándar (SD) o mediana y rango intercuartil (IQR), según la distribución de los datos evaluada mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables categóricas se describieron mediante porcentajes, incluyendo el intervalo de confianza (IC) del 95% cuando fue pertinente.

En cuanto a la estadística inferencial, se identificaron variables de estudio como factores de riesgo potencial de mortalidad mediante un análisis de regresión de Cox (Hazard Ratio, HR), utilizando la duración de la estancia hospitalaria (días) como tiempo y la mortalidad como evento. Se aplicó un enfoque gradual, de modo que las variables que mostraron asociaciones univariadas significativas con el evento fueron sometidas a una regresión de Cox multivariada. En situaciones donde existieron variables de estudio mutuamente excluyentes desde un punto de vista clínico, los autores tomaron decisiones por consenso sobre qué variable no se incluyera en el análisis multivariado de Cox.

Evaluación del perfil de la susceptibilidad

El perfil de susceptibilidad se determinó utilizando el sistema automatizado Vitek 2 compact (BIOUMERIEUX), aplicando los puntos de corte establecidos por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI). Se evaluaron los siguientes antibióticos: ampicilina/sulbactam, cefepima, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacina, colistina, gentamicina, amikacina, imipenem, meropenem, ertapenem, piperacilina/tazobactam y tigeciclina. Las cepas aisladas fueron clasificadas de acuerdo a su resistencia: como multirresistentes (MDR) si no eran sensibles a al menos un antibiótico en tres o más categorías antimicrobianas; como extremadamente resistentes (XDR) si no eran sensibles a al menos un antibiótico en todas las categorías, excepto en dos; y como pan resistentes (PDR) si no eran sensibles a todos los agentes antimicrobianos evaluados.

La información se obtuvo de los registros existentes en el software WHONET®, permitiendo así una evaluación que busca establecer una base referencial sobre los antibióticos a los que *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex* y *Klebsiella pneumoniae* presentan resistencia.

Reactivación y selección de cepas puras.

Las cepas se preservaron en tubos que contenían caldo de infusión cerebro-corazón con un 5% de glicerol, almacenadas a -60/-80 °C. Este método de conservación induce un estado de inmovilidad en las bacterias, inhibiendo su reproducción y crecimiento. Para la reactivación, se descongelaron las cepas durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se realizó la siembra bacteriana bajo condiciones de cultivo específicas (ver Tabla 2). Al finalizar el período de incubación, se evaluaron las características morfológicas de las cepas para determinar la pureza de los cultivos.

Tabla 2. Condiciones de cultivo

Microorganismo	Técnica	Medio de cultivo	Temperatura	Tiempo
<i>Acinetobacter calcoaceticus- baumannii</i> complex	Estriado simple	Agar Macconkey	35°C	24 H
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Estriado simple	Agar Macconkey	35°C	24 H

Preparación de las suspensiones TE.

Una vez que se seleccionaron las cepas puras, se procedió a preparar una suspensión de TE 1X. Para esto se dispensó 500 µL de Buffer TE 1X en tubos eppendorf de 1.5 mL, luego con ayuda de un palillo de madera se tomaron unas cuantas colonias para ser diluida en el buffer.

Extracción del ADN

Las muestras, previamente preparadas en suspensiones de TE 1X, fueron transportadas a los laboratorios de biología molecular para la extracción de ADN utilizando el kit Wizard® Genomic DNA Purification de Promega. El proceso comenzó con la adición de 150 µL de buffer Wizard® SV Lysis a la suspensión. A continuación, se ensambló un sistema compuesto por una Wizard® Minicolumn y un Collection Tube, que sirvió como recipiente para el tratamiento de las muestras.

Después de un tiempo de incubación de aproximadamente 5 minutos, la mezcla se transfirió al contenedor, donde se eliminó el residuo líquido mediante centrifugación a 13,000 rpm durante 3 minutos. Luego, se añadieron 650 µL de Column Wash Solution a la Minicolumn y se centrifugó durante 1 minuto a 13,000 rpm. Este proceso de lavado

se repitió un total de cuatro veces. Como paso adicional, se realizó una centrifugación con el contenedor vacío para evaporar cualquier residuo en la Minicolumn.

Una vez completados los lavados, se preparó la solución de dilución del ADN, que consistía en 250 µL de Nuclease-Free Water y 2 µL de RNase. Finalmente, después de 10 minutos de incubación, la solución se transfirió al contenedor con la muestra procesada, la cual se recuperó tras una centrifugación de 1 minuto a 13,000 rpm.

Tabla 3. Secuencias de cebadores (primers) utilizadas para detectar los genes de oxacilinas mediante reacción en cadena de la polimerasa.

Gen	Primer	Sequence (5' – 3')
OXA -23	Oxa-23-like-F	CATCAAGTTCAACCCAACCG
	Oxa-23-like-R	ATTTCTGACCGCATTTCAT
OXA- 40	Oxa-24-like-F	GGTTAGTTGGCCCCCTTAAA
	Oxa-24-like-R	AGTTGAGCGAAAAGGGGATT
OXA- 51	Oxa-51-like-F	TAATGCTTTGATCGGCCTTG
	Oxa-51-like-R	TGGATTGCACTTCATCTTGG
OXA- 58	Oxa-58-like-F	AAGTATTGGGGCTTGTGCTG
	Oxa-58-like-R	CCCCTCTGCGCTCTACATAC
OXA-143	Oxa-143-F	TTCTGTCAGTGCATGCTCATC
	Oxa-143-R	CAGGCATTCTTGCTTCATT

Reconstitución de cebadores.

Para la reconstitución de los cebadores se añadió un volumen de agua libre de nucleasas 10 veces mayor a la concentración inicial de los primer liofilizados. En la *Tabla 2* se detalla las secuencias y la concentración de los primers, además, del volumen que se adicionó para alcanzar una concentración al 100% de los mismos, es decir se preparó una solución madre.

Tabla 4. Set de cebadores complejo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*.

Primer	Secuencia	Concentración inicial	Volumen añadido
Blaoxa72-Fw	5'GGTTAGTTGGCCCCCTTAAA 3'	32.2 nmol	322 µL
Blaoxa72-Rv	5' AGTTGAGCGAAAAGGGGATT 3'	27.9 nmol	27.9 µL
rpoB-Fw	5'GGTTAGTTGGCCCCCTTAAA 3'	25.9 nmol	259 µL
rpoB-Rv	5' AGTTGAGCGAAAAGGGGATT 3	30.5 nmol	305 µL

Tabla 5. Set de cebadores de *Klebsiella pneumoniae*.

Primer	Secuencia	Concentración inicial	Volumen añadido
BlaKPCFw	5'GGTTAGTTGGCCCCCTTAAA 3'	30.0 nmol	300 µL
BlaKPC-Rv	5' AGTTGAGCGAAAAGGGGATT 3'	28.9 nmol	289 µL

Preparación de la MasterMix.

Para la elaboración de la MasterMix se mezcló los siguientes componentes: Go Taq® Green Master Mix de Promega, primer forward y reverse, agua y ADN. Las condiciones de cada elemento se detallan en la Tabla 4.

Tabla 6. Componentes de la MasterMix.

Componentes	Concentración []	Volumen (µL)
Go Taq ® Green Master Mix	[2X]	12.5 µL
Primer forward	[10 µmol/ µL]	1 µL
Primer reverse	[10 µmol/ µL]	1 µL
ADN	-	5 µL
Agua	-	10.5 µL

Amplificación de ADN (PCR).

La amplificación de los genes se la realizó mediante el uso del termociclador de dos bloques de la marca Bio Rad, para este proceso se utilizaron los siguientes protocolos, los cuales son detallados en Tabla 7, Tabla 8 y Tabla 9.

- Protocolo de amplificación para el gen *rpoB*

Tabla 7. Protocolo de la PCR para la amplificación de *rpoB*.

Actividad	Temperatura	Tiempo	Ciclo
Desnaturalización inicial	94 °C	4 min	1
Desnaturalización final	94 °C	45 seg	30
Alineación	50 °C (Sánchez & Pérez, 2018)	1 min	30
Elongación inicial	72 °C	1 min	30
Elongación final	72 °C	6 min	1
Conservación	4 °C	∞	-

- Protocolo de amplificación para el gen *bla_{oxa72}*

Tabla 8. Protocolo de la PCR para la amplificación de *bla_{oxa72}*.

Actividad	Temperatura	Tiempo	Ciclo
Desnaturalización inicial	94 °C	4 min	1
Desnaturalización final	94 °C	45 seg	30
Alineación	52 °C	1 min	1
Elongación inicial	72 °C	1 min	1
Elongación final	72 °C	6 min	1
Conservación	4 °C	∞	-

- Protocolo de amplificación para el gen *blakpc*

Tabla 9. Protocolo de la PCR para la amplificación de blaKPC.

Actividad	Temperatura	Tiempo	Ciclo
Desnaturalización inicial	94 °C	4 min	1
Desnaturalización final	94 °C	30 seg	36
Alineación	52.8 °C	40 seg	1
Elongación inicial	72 °C	50 seg	1
Elongación final	72 °C	5 min	1
Conservación	4 °C	∞	-

Electroforesis.

Para la visualización de los productos de PCR, se preparó un gel de agarosa al 2% disolviendo 4 g de agarosa en 200 mL de TAE 1X, a lo que se añadieron 2 µL del colorante Sybr Safe (Invitrogen®). También se prepararon 2 L de TAE 1X como buffer de carga. Una vez montada la cámara de electroforesis, se cargó un volumen de 5 µL de muestra en cada pozo. Las condiciones de corrida se establecieron en 80 V durante 70 minutos.

Se incluyeron controles positivo y negativo en el experimento. Para los controles positivos, se utilizaron cepas de *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex que habían sido previamente reportadas como portadoras del gen blaOXA-24. En el caso de *Klebsiella pneumoniae*, se seleccionaron cepas en las que se había confirmado la presencia del gen blaKPC. El control negativo consistió en la MasterMix sin ADN. La revelación de los geles se llevó a cabo utilizando un fotodocumentador de Bio Rad y el software Quantity One de Bio Rad.

Purificación de amplicones

La purificación de los amplicones se llevó a cabo tras verificar la amplificación positiva de los genes, evidenciada por la visualización de bandas en el gel. Para esta purificación, se utilizó el kit Wizard® SV Gel and PCR Clean-up System de Promega.

Se tomó el tubo de PCR que contenía el resto de la muestra y se añadió un volumen equivalente de Membrane Binding Solution. Mientras la mezcla reposaba, se ensambló un sistema colector con una SV Minicolumn y un Collection Tube. Luego, la muestra se transfirió a la SV Minicolumn y se dejó incubar a temperatura ambiente durante un minuto.

Tras el tiempo de incubación, se centrifugó la muestra a 14,000 rpm durante un minuto, desechando el líquido recogido en el Collection Tube. A continuación, se realizaron los lavados de la columna: primero, se añadió 700 µL de Membrane Wash Solution y se centrifugó a 14,000 rpm durante un minuto. Después de vaciar el tubo colector, se realizó un segundo lavado con 500 µL de Membrane Wash Solution, centrifugando la muestra a 14,000 rpm durante cinco minutos.

Finalmente, la SV Minicolumn se trasladó a un tubo Eppendorf de 1.5 mL, se añadieron 50 µL de Nuclease-Free Water y se dejó incubar durante un minuto antes de centrifugar a 14,000 rpm durante un minuto para recuperar el ADN purificado.

Alineamiento y comparación de las secuencias

Después de purificar los productos de la PCR, se enviaron para su secuenciación a la empresa Macrogen en Corea del Sur. Una vez recibidos los resultados, se llevó a cabo el análisis utilizando el software Geneious.

El análisis comenzó con la limpieza de las secuencias, donde se eliminaron ruidos localizados en los extremos. Posteriormente, se buscó secuencias de referencia para realizar comparaciones y determinar el gen amplificado. Se realizó un alineamiento de las secuencias forward y reverse, lo que permitió extraer una secuencia consenso. Esta

TESIS DOCTORAL Luz Clara Abarca Coloma

secuencia se comparó con las de referencia para identificar las mutaciones características de cada gen.

Tabla 10. Secuencias de referencia

Gen	Codigo del Genbank	Tamaño
<i>Blaoxa72</i>	MF781069.1	828 pb
<i>Blaoxa24</i>	AF509241.1	828 pb
<i>Blakpc-1</i>	AF297554.1	1377 pb
<i>Blakpc-2</i>	KJ151293.1	891 pb
<i>Blakpc-3</i>	AF395881.1	960 pb

RESULTADOS

RESULTADOS

1^{er} Estudio (periodo: de enero 2017 a diciembre de 2018)

*Epidemiología de las Infecciones por *Acinetobacter baumannii* en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo*

Se incluyó un total de 180 pacientes con infecciones por *A. baumannii* en este estudio. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes o de sus tutores legales para fines de investigación.

Los datos de los pacientes y las áreas hospitalarias involucradas se resumen en la Tabla 11. Cuatro unidades —la Unidad de Observación del Adulto Mayor, la Unidad de Cuidados Intensivos, la Unidad de Traumatología y la Unidad de Cuidados Neurológicos— fueron responsables de 129 de los pacientes infectados, lo que representa el 71% del total de casos incluidos en este estudio.

Tabla 11. Incidencia de infecciones en unidades hospitalarias

Unidad Hospitalaria	Numero de pacientes infectados	% Incidencia relacionada con el número de pacientes en cada Unidad Hospitalaria
Unidad de Cuidados Neurológicos	18	2.65%
Sala de Endocrinología	1	0.15%
Terapia Intensiva A-B-C	39	5.74%
Sala de Neurología	2	0.29%
Sala de Traumatología	18	2.65%
Observación de Adultos	54	7.95%
Sala de Infectología	3	0.44%
Sala de Medicina Interna	6	0.88%
Sala de Neumología	10	1.47%
Emergencia	5	0.73%
Sala de Nefrología	6	0.88%
Sala de Oftalmología	1	0.14%
Consulta externa de Urología	6	0.88%
Consulta externa de Ginecología	3	0.44%
Alto Riesgo Obstétrico	4	0.59%
Sala de Cirugía Plástica	3	0.44%
Sala de Hematología	1	0.14%

Las características demográficas de la población de estudio se resumen en la Tabla 12. De los pacientes con infecciones por *A. baumannii*, el 58% eran mujeres y el 42% hombres.

Tabla 12. Características demográficas de la población incluida en el estudio

	(n=180)
Edad en años. Mediana (IQR)	57.5 (38–71.3)
Pediátrico (<18 yo)	7 (3.9)
Adultos jóvenes (18–39)	39 (21.7)
Adultos (40–64)	70 (38.9)
Adultos mayores (≥65)	64 (35.6)
Genero (%)	
Femenino	58 (32.2)
Masculino	122 (67.8)
Antecedente de diabetes, n (%)	47 (26.1)
Antecedente de Hipertensión arterial, n (%)	81 (45.0)

IQR, Intercuartil rango

La mediana de días de hospitalización fue de 31,5, se registraron un total de 63 muertes, lo que representa una tasa de letalidad del 35% entre los pacientes infectados (ver Tabla 13) Las causas de hospitalización para estos pacientes se detallan en la misma tabla, destacando las siguientes: accidente cerebrovascular (32,2%), traumatismo de extremidades (13,9%) e insuficiencia renal crónica (9,4%).

Tabla 13. Características Clínicas de los pacientes incluidos en este estudio

	n = 180
Letalidad hospitalaria (Muertes)	63 (35.0)
Sala de Hospitalización n (%)	
Servicio Ambulatorio	15 (8.3)
Hospitalización	66 (36.7)
Area Crítica	99 (55.0)
Enfermedad de base n %	
Accidente cerebrovascular	58 (32.2)
Trauma de extremidades	25 (13.9)
Insuficiencia renal crónica	17 (9.4)
Neumonía	16 (8.9)
Abdomen agudo quirúrgico	12 (6.7)
Cáncer	11 (6.1)
Infecciones de piel y tejido celular subcutáneo	10 (5.6)
Infección del tracto urinario	9 (5.0)
Preeclampsia/eclampsia/síndrome HELLP	8 (4.4)
Artritis reumatoide	6 (3.3)

Las características clínicas relacionadas con los diferentes tipos de infecciones se resumen en Tabla 13. La neumonía representó el 49,9% de los pacientes infectados, el 13,9% de los pacientes presentaron infecciones del tracto respiratorio, el 10% tuvo infecciones de herida quirúrgica, el 9,4% tuvo bacteriemia no relacionada con otros sitios de infección, el 3,3% sufrió infecciones osteoarticulares y el 1,7% tuvo meningitis posquirúrgica.

Factores de riesgo asociados con la mortalidad por *Acinetobacter baumannii*

En cuanto a los factores de riesgo asociados, 91/180 pacientes (50,4%) tenían neumonía asociada a la ventilación mecánica. Un amplio análisis estadístico que relaciona diferentes factores con la mortalidad por hospitalización.

Tabla 14. Infección en estudio: tipo de muestra, y posibles factores asociados (n=180).

Tipo de infección	n (%)
Neumonía	88 (48.9)
Infección del tracto urinario	25 (13.9)
Infección de herida quirúrgica	18 (10.0)
Bacteriemia	17 (9.4)

Infección de piel y tejidos blandos	13 (7.2)
Infección del tracto respiratorio superior	10 (5.6)
Infección osteoarticular	6 (3.3)
Meningitis posquirúrgica	3 (1.7)
Sitios anatómicos de aislamientos	n (%)
Aspirado traqueal	71 (39.4)
Herida quirúrgica	34 (18.9)
Cultivo de orina	25 (13.9)
Espujo	17 (9.4)
Hemocultivo	7 (3.9)
Hisopado rectal	6 (3.3)
Punta de catéter	8 (4.4)
Lavado broncoalveolar	4 (2.2)
Cultivo de tejido	4 (2.2)
Cultivo de líquido cefalorraquídeo	3 (1.7)
Líquido pleural	1 (1.1)
Factores de riesgo asociados	n (%)
Ventilación mecánica asistida	91 (50.6)
Otras técnicas invasivas	157 (87.2)

La información sobre la infección adquirida se resume en las Tablas 15 y 16. A partir de la regresión univariada de Cox, se concluyó que los principales factores de riesgo asociados con la alta mortalidad eran los antecedentes de enfermedad crónica, insuficiencia renal ($p < 0,001$), hemodiálisis ($p < 0,001$), resistencia a piperacilina-tazobactam ($p = 0,004$), antecedentes de hipertensión arterial ($p = 0,003$), exposición a ventilación mecánica invasiva (VMI) ($p = 0,005$), resistencia a imipenem ($p = 0,022$) y resistencia a meropenem ($p = 0,029$) (Tabla 5). Un análisis multivariado (Tabla 6) reveló que la exposición a VMI fue el factor más importante asociado con la mortalidad de los pacientes ($p = 0,012$), seguida de la hemodiálisis ($p = 0,022$) y los

antecedentes de hipertensión arterial ($p = 0,041$). Es importante destacar la asociación potencialmente excluyente entre la hemodiálisis y los antecedentes de hipertensión arterial: 20 de 80 pacientes con antecedentes de hipertensión arterial estaban en hemodiálisis (25%), pero 20 de 27 pacientes en hemodiálisis tenían antecedentes de hipertensión arterial (74%).

Tabla 15. Relación entre las distintas variables en estudio vs. muerte relacionada con la infección en estudio

Variable	HR (IC 95%; value-p)
Edad	1.023 (1.009-1.037;<0.001)
Genero (Femenino)	1.694 (1.003-2.883;0.050)
Hospitalización previa en los últimos 3 meses	0.985 (0.590 - 1.643, 0.950)
Historia de diabetes	1.602 ;(0.950 -2.715; 0.079)
Historia de hipertensión arterial	2.140 (1.281-3.550; 0.003)
Historia de insuficiencia renal crónica	4.114 (2.133-7.891;<0.001)
Infección nosocomial	0.612 (0.245-1.561;0.300)
Exposición a la ventilación mecánica invasiva	2.340 (1.299-4.175;0.004)
Técnicas invasivas	0.589 (0.215-1.673;0.310)
Colocación de catéter venoso central	2.238 (0.958-5.199;0.062)
Hemodiálisis	3.090 (1.617-5.859;<0.001)
Tiempo de permanencia en la UCI	0.994 (0.985-1.005;0.299)
Resistencia a la ceftriaxona	0.474 (0.113-1.992;0.310)
Resistencia a imipenem	0.433 (0.215-0.894;0.022)
Resistencia a la piperacilina mas tazobactam	0.477 (0.288-0.795;0.004)
Resistencia a la tigeciclina	0.773 (0.460-1.324;0.340)

CI, intervalo de confianza; HR, cociente de riesgo

Tabla 16. Relación entre las diferentes variables en estudio vs. muerte relacionada con la infección en estudio durante la estancia hospitalaria: regresión de Cox multivariante.

Variable	HR (95% CI; p-Value)
Historia de hipertensión arterial	1.732 (1.022–2.933; 0.041)
Exposición a la ventilación mecánica invasiva	2.094 (1.174–3.737; 0.012)
Hemodiálisis	2.201 (1.119–4.330; 0.022)
Resistencia a imipenem y meropenem	0.593 (0.239–1.468; 0.258)
Resistencia a piperacilina	0.594 (0.347–1.015; 0.056)

CI, intervalo de confianza; HR, cociente de riesgo

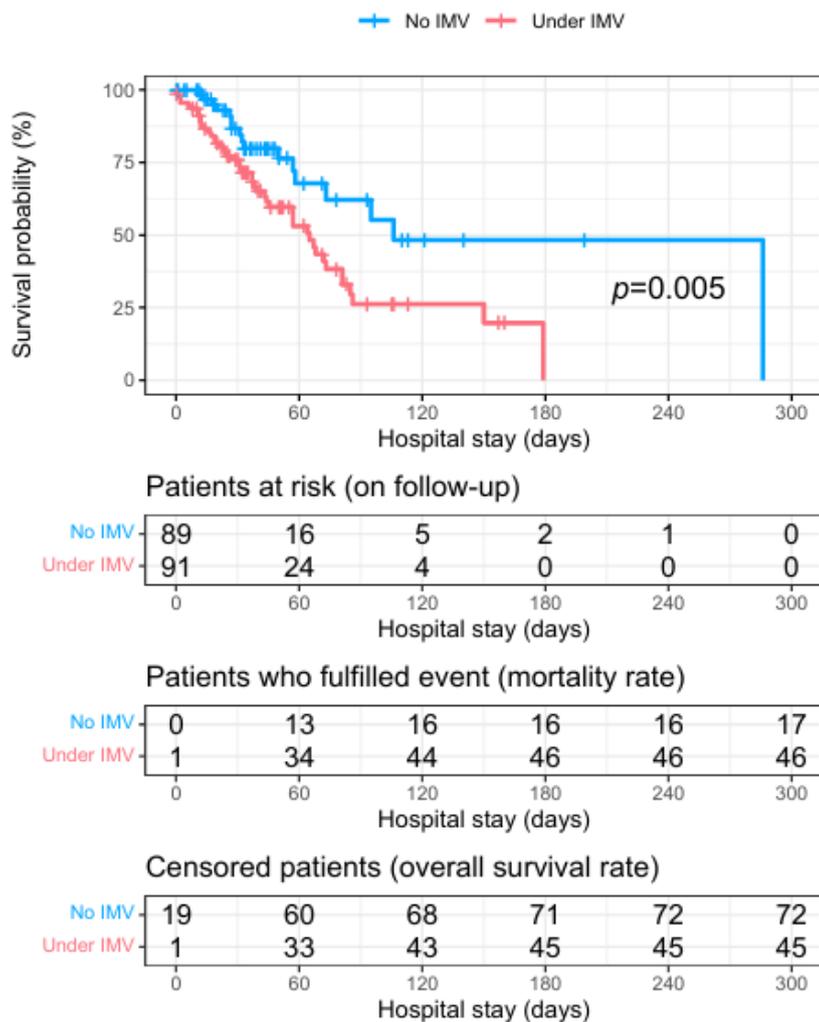


Figura 2. Supervivencia global (SG) asociada a la ventilación mecánica invasiva (VMI) en pacientes con infección por *A. baumannii*.

En la Figura 2 se muestra que la tasa de SG en pacientes con VMI (curva roja) fue del 49,5 % (45/91), con una supervivencia media de 65 días (IC del 95 %: 1,90-2,70) en pacientes con infección por *A. baumannii*. En contraste, la tasa de SG en pacientes sin VMI (curva azul) fue del 80,9 % (72/89), con una supervivencia media de 106 días (IC del 95 %: 2,43-6,00). Se observó un riesgo de muerte 2 veces mayor en los pacientes con VMI (HR 2,203; IC del 95 %: 1,244-3,900; $p = 0,005$).

Fenotipos de resistencia de *Acinetobacter baumannii* en El Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil Ecuador

Finalmente, se analizaron las características fenotípicas de las bacterias aisladas y su resistencia a los antibióticos (Tabla 17). Un total de 85 aislamientos (47,22%) correspondieron a *A. baumannii* multirresistente (MDR); 42 aislamientos (23,33%) fueron extremadamente resistentes (XDR), y 1 aislamiento (0,5%) fue panresistente (PDR). La resistencia de *Acinetobacter baumannii* a los antibióticos se registró de la siguiente manera: 54% resistente a ampicilina-sulbactam, 87% resistente a ceftazidima, 72% resistente a ceftriaxona, 80% resistente a ciprofloxacina, 82% resistente a imipenem, 75,6% resistente a meropenem y 5% resistente a tigeciclina. Además, el 87,7% de los pacientes recibió tratamiento antibiótico: 45 pacientes (25%) fueron tratados con meropenem, 8 pacientes (4,4%) con imipenem y 62 pacientes (34,4%) fueron trasladados a otros centros asistenciales.

Tabla 17. Fenotipos de resistencia de las bacterias aisladas en pacientes infectados.

Fenotipo de Resistencia	n (%)
MDR	85 (47.22)
PDR	1 (0.5)
XDR	42 (23.33)
Resistencia antibióticos	n (%)
Ampicilina más sulbactam	98 (54)
Meropenem	136 (75.6)
Colistina	3 (2.5)
Tigeciclina	9 (5)

Tendencias del tratamiento antimicrobiano en *Acinetobacter baumannii* MDR y XDR

En cuanto al tratamiento, se utilizó terapia combinada en los siguientes esquemas: ampicilina-sulbactam más colistina en 22 pacientes (12,7%); colistina más meropenem en 45 pacientes (25%); colistina más tigeciclina en 6 pacientes (3,3%); meropenem más tigeciclina en 3 pacientes (1,6%); doxiciclina más fosfomicina en 1 paciente (0,5%); esquema triple con colistina, doxiciclina y meropenem en 19 pacientes (10,5%); meropenem más ampicilina-sulbactam más colistina en 7 pacientes (3,8%); y colistina, tigeciclina y meropenem en 3 pacientes (1,6%). Además, se administró monoterapia con colistina, ampicilina-sulbactam, meropenem, tigeciclina y doxiciclina (Tabla 18).

Tabla 18. Esquemas de Antibióticos

Frecuencia de prescripción	n (%)
Meropenem	81 (45.0)
Colistina	67 (37.2)
Tigeciclina	13 (7.2)
Doble esquema	
Colistina + Meropenem	45 (25)
Ampicillina sulbactam + colistina	22 (12.5)
Colistina + Tigeciclina	6 (3.3)
Triple esquema	
Colistina + doxiciclina + meropenem	19 (10.5)
Meropenem + ampicillina sulbactam + +colistina	7 (3.8)

2^{dr} Estudio (periodo: de enero 2021 a diciembre de 2021)

Epidemiología de Infecciones por *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Guayaquil Ecuador

Durante el período de estudio, se incluyeron 306 pacientes y se registraron 401 aislamientos: 223 pacientes con *A. baumannii* y 120 pacientes con *K. pneumoniae*, con 37 pacientes en los que se aislaron ambas bacterias. Se obtuvieron 287 aislamientos de *A. baumannii* y 157 de *K. pneumoniae*, con la presencia de ambas bacterias en 43 aislamientos. *A. baumannii* fue identificado en 172 de los 223 pacientes con un solo aislamiento, en 41 pacientes con dos aislamientos, en 8 con tres, en 1 con cuatro y en 1 con cinco aislamientos. Por otro lado, *K. pneumoniae* se identificó en 94 de los 120 pacientes con un solo aislamiento, en 17 con dos aislamientos, en 7 con tres y en 2 con cuatro.

La Tabla 18 proporciona un resumen detallado de las características demográficas y clínicas de la población estudiada. La mediana de edad fue de 65 años (RIC 52-73,8), con 120 mujeres (39,2%). La hipertensión arterial fue la comorbilidad más prevalente (55,9%), seguida de diabetes mellitus tipo II (29,4%) e insuficiencia renal crónica (19%). Las principales causas de ingreso hospitalario fueron neumonía bacteriana (40,2%), neumonía asociada a COVID-19 (35,9%) e infecciones de piel y tejidos blandos (11,1%). Los pacientes con infección por *A. baumannii* ingresaron por neumonía bacteriana con una frecuencia aproximadamente dos veces mayor que los pacientes con infección por *K. pneumoniae* (46,2% frente a 26,7%; $p < 0,001$), mientras que la bacteriemia de origen desconocido fue más común en los pacientes con *K. pneumoniae* (13,3% vs 0,4%; $p < 0,001$). Además, durante la hospitalización se confirmó infección aguda por COVID-19 en 17 pacientes adicionales.

Los pacientes fueron atendidos en Urgencias (8,2%), en unidades de hospitalización (18,6%) y en la UCI (73,2%), con un 79,1% que requirió ventilación mecánica invasiva (VMI). La estancia hospitalaria media fue de 26 días (RIC 16-40), y fallecieron 192 pacientes hospitalizados. No se observaron diferencias demográficas o clínicas significativas adicionales entre los pacientes infectados con *A. baumannii* y *K. pneumoniae*.

Tabla 18. Datos demográficos y clínicos de referencia

	Total (N=306)	<i>A.</i> <i>baumannii</i> (n=223)	<i>K.</i> <i>pneumoniae</i> (n=120)	<i>p</i> - value
Edad (años), mediana (IQR)	65 (52 - 73.8)	66 (54.5 - 73)	65 (50 - 74)	.6306 _a
Sexo (femenino), n (%)	120 (39.2)	91 (40.8)	47 (39.2)	.8571 _b

	Total (N=306)	A. baumannii (n=223)	K. pneumoniae (n=120)	p- value
Historial médico *, n (%)				
Hipertensión	171 (55.9)	129 (57.8)	61 (50.8)	.2574 _b
COVID-19 en curso	127 (41.5)	95 (42.6)	53 (44.2)	.8690 _b
Diabetes mellitus II	90 (29.4)	64 (28.7)	35 (29.2)	1.000 _b
Insuficiencia renal crónica	58 (19.0)	40 (17.9)	21 (17.5)	1.000 _b
Evento cerebrovascular	34 (11.1)	25 (11.2)	12 (10.0)	.8711 _b
Hipotiroidismo	32 (10.5)	24 (10.8)	12 (10.0)	.9721 _b
Obesidad (BMI >25kg/m ²)	31 (10.1)	23 (10.3)	12 (10.0)	1.000 _b
Tumor sólido	15 (4.9)	10 (4.5)	6 (5.0)	1.000 _b
Enfermedad Cardiovascular	10 (3.3)	7 (3.1)	4 (3.3)	1.000 _c
Enfermedad autoinmune	8 (2.6)	4 (1.8)	5 (4.2)	.2865 _c
Neoplasia hematológica	8 (2.6)	5 (2.2)	4 (3.3)	.7248 _c
EPOC	6 (2.0)	5 (2.2)	2 (1.7)	1.000 _c
Causa de admisión, n (%)				<.001 _b
Neumonía bacteriana	123 (40.2)	103 (46.2)	32 (26.7)	
Neumonía por COVID-19	110 (35.9)	79 (35.4)	51 (42.5)	
Infección de piel y tejidos blandos	34 (11.1)	24 (10.8)	12 (10.0)	
Infección del tracto urinario	17 (5.6)	12 (5.4)	6 (5.0)	
Bacteriemia de origen desconocido	16 (5.2)	1 (0.4)	16 (13.3)	
Abdomen agudo	3 (1.0)	2 (0.9)	1 (0.8)	
Infección del SNC	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (1.7)	
Endocarditis	1 (0.3)	1 (0.4)	-	
APACHE II al ingreso, n (%)	13 (10 – 17)	13 (11 – 17)	12 (9 – 16)	.0607 _a

	Total (N=306)	A. <i>baumannii</i> (n=223)	K. <i>pneumoniae</i> (n=120)	p- value
Complejidad hospitalización, n (%)				.9683 _b
Unidad de cuidados intensivos	224 (73.2)	166 (74.4)	89 (74.2)	
Hospitalización	57 (18.6)	39 (17.5)	22 (18.3)	
Sala de emergencia	25 (8.2)	18 (8.1)	9 (7.5)	
Requerimiento de VMI, n (%)	242 (79.1)	182 (81.6)	96 (80.0)	.8845 _c
Duración de la estancia (días), median (IQR)	26 (16 – 40)	25 (16 – 39.5)	30 (19 – 45)	.0621 _a
Letalidad hospitalaria, n (%)	192 (62.7)	145 (65.0)	74 (61.7)	.6177 _b

*Variables Categóricas No-mutuamente excluyentes.

APACHE, Puntuación de Evaluación Fisiológica de Salud Aguda y Crónica ; **BMI**, Índice de masa corporal **SNC**, Sistema nervioso central ; **EPOC**, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica ; **COVID**, Enfermedad por coronavirus; **VMI**, Ventilación Mecánica Asistida ; **IQR**, rango, intercuartil.

a. Prueba de suma de rangos de Wilcoxon con corrección de continuidad.

b. Prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

c. Prueba exacta de Fisher para datos de recuento.

Mecanismos de resistencia Fenotípicos y genotípicos.

De una muestra de 306 aislamientos multirresistentes (MDR) según antibiograma estándar, la prueba de susceptibilidad a agentes antimicrobianos clasificó 41 de 306 casos (13,4%) como MDR propiamente dicho, 263 de 306 (85,8%) como extremadamente resistentes (XDR) y 2 de 306 (0,7%) como panresistentes (PDR), sin diferencias significativas entre las infecciones por *A. baumannii* y *K. pneumoniae* ($p = 0,1434$).

En cuanto a las β -lactamasas, se identificaron enzimas tipo OXA en 125 de los 223 aislamientos de *A. baumannii* (56,1%), siendo las más frecuentes: OXA-51 en 120 de 125 (96%), OXA-24 en 75 de 125 (60%), OXA-72 en 64 de 125 (51,2%), OXA-23 en 47 de 125 (37,6%), OXA-143 en 10 de 125 (8%) y OXA-58 en 3 de 125 (2,5%).

En la cohorte de *K. pneumoniae*, se identificaron carbapenemasas tipo KPC en 103 de los 120 aislamientos (85,8%), siendo los tipos KPC-2 y KPC-3 detectados solo en 18 de 103 (17,4%) y en 10 de 103 (9,7%) casos, respectivamente. Además, la presencia de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y metalo- β -lactamasas tipo NDM fue menos frecuente, aislándose en 7 de 103 (5,8%) y en 11 de 103 (9,2%) de los casos, respectivamente (Tabla 19).

Table 19 Fenotipos y Genotipos de Resistencia

	Total (N=306)	<i>A. baumannii</i> (n=223)	<i>K. pneumoniae</i> (n=120)
Resistance phenotype, n (%)			
MDR	41 (13.4)	24 (10.8)	21 (17.5)
XDR	263 (85.9)	197 (88.3)	99 (82.5)
PDR	2 (0.7)	2 (0.9)	-
<i>A. baumannii</i>			
OXA, n (%)	-	125 (56.1)	-
OXA 23	-	47/125 (37.6)	-
OXA 24	-	75/125 (60.0)	-
OXA 51	-	120/125 (96.0)	-
OXA 58	-	3/125 (24.8)	-
OXA 72	-	64/125 (51.2)	-
OXA 143	-	10/125 (8.0)	-
<i>K. pneumoniae</i>			
KPC, n (%)	-	-	103 (85.8)
KPC 2	-	-	18/103 (17.4)
KPC 3	-	-	10/103 (9.7)
ESBL, n (%)	-	-	7 (5.8)
NDM, n (%)	-	-	11 (9.2)

ESBL, β -lactamases de espectro extendido; **KPC**, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; **MDR**, multidrogoresistencia ; **NDM**, New Delhi metallo- β -lactamase 1; **OXA**, oxacilinasas; **PDR**, pandrogoresistencia; **XDR**, extremoresistencia .

Tasa de resistencia a los medicamentos

La tasa de resistencia a los medicamentos según el sitio anatómico de aislamiento se analizó en 287 aislamientos de *A. baumannii* provenientes de diversas muestras biológicas. Más del 50% de los aislamientos se obtuvieron de aspirados traqueales (55%), seguidos por hemocultivos (15,7%), hisopos rectales (7,7%), lesiones en piel y tejidos blandos (6,3%), cultivos de catéteres (5,2%), urocultivos (4,5%), esputos (2,1%), lavados broncoalveolares (1,7%), líquidos pleurales (0,7%), muestras de tejido (0,7%) y líquidos ascíticos (0,3%).

Más del 50% de los aislamientos mostraron resistencia a ciprofloxacina (94,4%), piperacilina/tazobactam (92,3%), imipenem (89,9%), meropenem (88,9%), cefepima (86,4%), ampicilina/sulbactam (81,5%), ceftazidima (71,8%) y gentamicina (62%). En contraste, menos

del 10% de los aislamientos fueron resistentes a tigeciclina (5,9%), amikacina (4,9%) y minociclina (0,3%). No se observó resistencia a la colistina (0%).

La Tabla 20 describe en detalle la correlación entre la tasa de resistencia a los medicamentos de *A. baumannii* y los diferentes sitios anatómicos de aislamiento.

Table 20. Tasa de farmacoresistencia en *A. baumannii*, según el sitio anatómico de aislamiento

	Total (N=287)	Aspirado traqueal (n=158)	Hemocultivo (n=45)	Hisopado rectal (n=22)	Piel y tejidos blandos (n=18)	Cultivo cateter (n=15)	Cultivo orina (n=13)	Espuito (n=6)	Lavado broncoalveolar (n=5)	Líquido pleural (n=2)	Cultivo de tejido (n=2)	Líquido ascítico (n=1)
Ciprofloxacin	271 (94.4)	152 (96.2)	41 (91.1)	22 (100.0)	17 (94.4)	15 (100.0)	11 (84.6)	5 (83.3)	4 (80.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (100.0)
Piperacillin/tazobactam	265 (92.3)	151 (95.6)	42 (93.3)	22 (100.0)	14 (77.8)	15 (100.0)	8 (61.5)	4 (66.7)	4 (80.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)
Imipenem	258 (89.9)	151 (95.6)	38 (84.4)	20 (90.9)	15 (83.3)	15 (100.0)	8 (61.5)	3 (50.0)	4 (80.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (100.0)
Meropenem	255 (88.9)	148 (93.7)	38 (84.4)	20 (90.9)	15 (83.3)	15 (100.0)	8 (61.5)	3 (50.0)	4 (80.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (100.0)
Cefepime	248 (86.4)	140 (88.6)	39 (86.7)	20 (90.9)	15 (83.3)	13 (86.7)	9 (69.2)	4 (66.7)	4 (80.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	1 (100.0)
Ampicillin/Sulbactam	234 (81.5)	128 (81.0)	41 (91.1)	21 (95.5)	13 (72.2)	12 (80.0)	10 (76.9)	3 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (100.0)
Ceptazidima	206 (71.8)	121 (76.6)	34 (75.6)	17 (77.3)	12 (66.7)	9 (60.0)	5 (38.5)	3 (50.0)	2 (40.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	-
Gentamicine	178 (62.0)	101 (63.9)	29 (64.4)	15 (68.2)	10 (55.6)	6 (40.0)	7 (53.8)	3 (50.0)	4 (80.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (100.0)
Tigecycline	17 (5.9)	12 (7.6)	1 (2.2)	3 (13.6)	-	-	1 (7.7)	-	-	-	-	-
Amikacin	14 (4.9)	3 (1.9)	1 (2.2)	1 (4.5)	6 (33.3)	2 (13.3)	-	-	-	-	1 (50.0)	-
Minocycline	1 (0.3)	1 (0.6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Colistin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

En una situación similar, se obtuvieron 157 aislamientos de *K. pneumoniae* principalmente de aspirados traqueales (40,8%), seguidos por hemocultivos (32,5%), cultivos de catéteres (8,3%), lesiones en piel y tejidos blandos (7,6%), urocultivos (6,3%), esputos (3,2%), líquidos pleurales (0,6%) y flujo vaginal (0,6%).

Más del 50% de los aislamientos presentaron resistencia a ampicilina/sulbactam (99,4%), ceftriaxona (99,4%), ceftazidima (99,4%), imipenem (98,7%), piperacilina/tazobactam (98,7%), meropenem (96,8%), doripenem (96,2%), cefepima (90,4%), ciprofloxacina (88,5%) y amikacina (56,7%). La resistencia a gentamicina fue del 45,9%. En comparación con *A. baumannii*, *K. pneumoniae* mostró una tasa de resistencia del 37,6% a la colistina. La tigeciclina presentó la tasa de resistencia más baja, con un 12,1%.

La Tabla 21 detalla la correlación entre la resistencia a los medicamentos de *K. pneumoniae* y los diferentes sitios anatómicos de aislamiento.

Table 21. Tasa de farmacoresistencia en *K. pneumoniae*, según el sitio anatómico de aislamiento

	Total (N=157)	Tracheal aspirate (n=64)	Blood culture (n=51)	Catheter culture (n=13)	Skin and soft tissue injury (n=12)	Urine culture (n=10)	Sputum (n=5)	Pleural fluid (n=1)	Vaginal discharge (n=1)
Ampicilina/Sulbactam	156 (99.4)	63 (98.4)	51 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Ceftriaxona	156 (99.4)	63 (98.4)	51 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Ceptazidima	156 (99.4)	63 (98.4)	51 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Imipenem	155 (98.7)	62 (96.9)	51 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Piperacillin/tazobactam	155 (98.7)	63 (98.4)	51 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	9 (90.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Meropenem	152 (96.8)	60 (93.8)	50 (98.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Doripenem	151 (96.2)	61 (95.3)	51 (100.0)	13 (100.0)	10 (83.3)	9 (90.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Cefepime	142 (90.4)	55 (85.9)	46 (90.2)	13 (100.0)	12 (100.0)	10 (100.0)	4 (80.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
Ciprofloxacina	139 (88.5)	59 (92.2)	42 (82.4)	10 (76.9)	12 (100.0)	10 (100.0)	5 (100.0)	-	1 (100.0)
Amikacina	89 (56.7)	38 (59.4)	28 (54.9)	8 (61.5)	8 (66.7)	5 (50.0)	1 (20.0)	-	1 (100.0)
Gentamicina	72 (45.9)	35 (54.7)	22 (43.1)	7 (53.8)	4 (33.3)	-	4 (80.0)	-	-
Colistina	59 (37.6)	20 (31.2)	20 (39.2)	7 (53.8)	5 (41.7)	5 (50.0)	1 (20.0)	-	1 (100.0)
Tigecyclina	19 (12.1)	3 (4.7)	12 (23.5)	1 (7.7)	1 (8.3)	1 (10.0)	1 (20.0)	-	-
Nitrofurantoin	4 (2.5)	-	-	-	2 (16.7)	2 (20.0)	-	-	-

Tendencias del tratamiento antimicrobiano en *A. baumannii* y *K. pneumoniae*

La población de estudio fue tratada con cincuenta combinaciones diferentes de antibióticos, que incluyeron monoterapia (44,4%), terapia doble (41,8%), triple (12,7%) y cuádruple (1%). Los pacientes con aislamientos de *A. baumannii* fueron manejados principalmente con meropenem en monoterapia (29,3%), seguidos por la combinación doble de colistina y meropenem (13,6%), amikacina y meropenem (3,8%) y el esquema triple de ampicilina/sulbactam, colistina y meropenem (3,8%).

De manera similar, los pacientes con aislamientos de *K. pneumoniae* fueron tratados principalmente con meropenem en monoterapia (31,7%), seguido por la combinación de colistina y meropenem (6,6%), amikacina y meropenem (3,1%) y la combinación triple de colistina, doxiciclina y meropenem (2,1%).

La Tabla 22 detalla las veintiuna combinaciones de esquemas antibióticos más frecuentes, que abarcaron el 85,3% de la población estudiada (261 casos).

Este formato resalta claramente las combinaciones terapéuticas utilizadas y está estructurado para un enfoque científico preciso.

Table 22. Combinaciones de esquemas antibióticos más frecuentes, indicadas según los hallazgos del antibiograma

	Total (N=306)	<i>A. baumannii</i> (n=223)	<i>K. pneumoniae</i> (n=120)
Monoterapia (n=136; 44.4%)			
Meropenem	111 (36.3)	84 (29.3)	38 (31.7)
Ampicilina/Sulbactam	6 (2.5)	6 (2.1)	-
Levofloxacin	6 (2.5)	4 (1.4)	2 (0.7)
Amikacina	4 (1.7)	1 (0.3)	4 (1.4)
Doxiciclina	4 (1.7)	3 (1.0)	1 (0.3)
Gentamicina	2 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
Doble esquema (n=128; 41.8%)			
Colistina + Meropenem	51 (21.5)	39 (13.6)	19 (6.6)
Amikacina + Meropenem	19 (8.0)	11 (3.8)	9 (3.1)
Ampicilina/Sulbactam + Meropenem	9 (3.8)	7 (2.4)	2 (0.7)
Tigeciclina + Meropenem	9 (3.8)	7 (2.4)	4 (1.4)
Ampicilina/Sulbactam + Colistina	5 (2.1)	5 (1.7)	1 (0.3)
Levofloxacin + Meropenem	5 (2.1)	5 (1.7)	1 (0.3)
Triple esquema (n=39; 12.7%)			
Ampicilina/Sulbactam + Colistina + Meropenem	12 (5.1)	11 (3.8)	4 (1.4)
Colistina + Doxiciclina + Meropenem	5 (2.1)	2 (0.7)	6 (2.1)
Amikacina + Tigeciclina + Meropenem	4 (1.7)	4 (1.4)	-
Ampicilina/Sulbactam + Meropenem + Tigeciclina	2 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
Colistina + Gentamicina + Meropenem	2 (0.8)	2 (0.7)	-
Colistina + Meropenem + Tigeciclina	2 (0.8)	2 (0.7)	-
Quadruple esquema (n=3; 1%)			
Ampicilina/Sulbactam + Amikacina + Colistina + Meropenem	1 (0.4)		1 (0.3)
Ampicilina/Sulbactam + Doxiciclina + Levofloxacin + Meropenem	1 (0.4)	1 (0.3)	
Amikacina + Colistina + Meropenem + Tigeciclina	1 (0.4)		1 (0.3)

Factores pronósticos relacionados con la letalidad.

El análisis univariado mostró que la letalidad en la cohorte con *A. baumannii* se asoció significativamente con mayor edad (HR 1,012; IC 95% 1,001 - 1,022; $p = 0,031$), sexo femenino (HR 1,401; IC 95% 1,005 - 1,951; $p = 0,046$), infección por COVID-19 (HR 2,717; IC 95% 1,932 - 3,820; $p < 0,001$), mayor puntaje APACHE II (HR 1,048; IC 95% 1,016 - 1,081; $p = 0,003$), estancia en UCI (HR 2,423; IC 95% 1,475 - 3,980; $p < 0,001$), requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) (HR 4,963; IC 95% 2,030 - 12,140; $p < 0,001$) y resistencia a tigeciclina (HR 2,480; IC 95% 1,418 - 4,335; $p = 0,001$). El evento cerebrovascular (ECV) se determinó como un factor protector frente a la letalidad (HR 0,491; IC 95% 0,281 - 0,856; $p = 0,012$).

En la Tabla 23 se detallan los resultados del análisis univariado para cada variable de estudio. El análisis multivariado confirmó que los factores independientes de letalidad en pacientes con *A. baumannii* fueron la infección por COVID-19 (HR 2,260; IC 95% 1,562 - 3,269; $p < 0,001$), el puntaje APACHE II (HR 1,059; IC 95% 1,022 - 1,098; $p = 0,002$), la infección del tracto urinario (ITU) (HR 1,813; IC 95% 1,077 - 3,051; $p = 0,025$), la VMI (HR 2,907; IC 95% 1,139 - 7,412; $p = 0,025$) y la resistencia a tigeciclina (HR 2,117; IC 95% 1,173 - 3,824; $p = 0,013$). El ECV continuó siendo un factor protector frente a la letalidad (HR 0,503; IC 95% 0,282 - 0,897; $p = 0,020$).

Tabla 23. Factores pronósticos relacionados con la letalidad en pacientes con aislamiento de *A. baumannii* (n=223), basado en un modelo de regresión de Cox univariado y multivariado

	Lethality rate (n=145; 65%)	Univariate analysis HR (95% CI; p-value)	Multivariate analysis HR (95% CI; p-value)
Demographic and clinical baseline data			
Edad(años) mediana (IQR)	68 (59 - 75)	1.012 (1.001 - 1.022; .031)	1.009 (0.997 - 1.021; .124)
Sexo (femenino)	69 (47.6)	1.401 (1.005 - 1.951; .046)	1.097 (0.780 - 1.543; .592)
Hipertensión	92 (63.4)	1.251 (0.890 - 1.759; .197)	-
COVID-19 en curso	74 (51.0)	2.717 (1.932 - 3.82; <.001)	2.260 (1.562 - 3.269; <.001)
Diabetes mellitus II	47 (32.4)	1.316 (0.925 - 1.874; .127)	-
Falla renal crónica	32 (22.1)	1.484 (0.999 - 2.204; .051)	-
Evento cerebrovascular	14 (9.7)	0.491 (0.281 - 0.856; .012)	0.503 (0.282 - 0.897; .020)
Hipotiroidismo	19 (13.1)	1.246 (0.768 - 2.022; .373)	-
Obesidad (BMI >25kg/m ²)	15 (10.3)	0.809 (0.473 - 1.386; .441)	-
Tumores sólidos	7 (4.8)	0.933 (0.436 - 1.999; .859)	-
Enfermedad cardiovascular	7 (4.8)	1.194 (0.556 - 2.563; .649)	-
Enfermedad Autoinmune	4 (2.8)	0.424 (0.132 - 1.362; .150)	-
Neoplasia hematológica	2 (1.4)	0.520 (0.128 - 2.103; .359)	-
EPOC	5 (3.4)	0.856 (0.349 - 2.101; .735)	-
APACHE II, mediana (IQR)	14 (12 - 18)	1.048 (1.016 - 1.081; .003)	1.059 (1.022 - 1.098; .002)
Hospitalización en UCI	127 (87.6)	2.423 (1.475 - 3.980; <.001)	1.813 (1.077 - 3.051; .025)
Requerimiento de VMA	139 (95.9)	4.963 (2.030 - 12.14; <.001)	2.907 (1.139 - 7.412; .025)
Resistencia fenotipos y genotipos			
XDR o PDR	138 (95.2)	1.461 (0.681 - 3.133; .330)	-
OXA 23	30 (20.7)	0.775 (0.517 - 1.162; .217)	-
OXA 24	56 (38.6)	1.151 (0.822 - 1.611; .413)	-
OXA 51	81 (55.9)	0.898 (0.644 - 1.253; .527)	-
OXA 58	3 (2.1)	2.334 (0.740 - 7.368; .148)	-
OXA 72	51 (35.2)	1.310 (0.930 - 1.845; .123)	-
OXA 143	7 (4.8)	1.135 (0.530 - 2.432; .744)	-
Resistencia Antimicrobianos			
Amikacin	6 (4.1)	0.683 (0.301 - 1.549; .361)	-
Ampicilina/Sulbactam	126 (86.9)	1.253 (0.754 - 2.084; .384)	-
Cefepime	131 (90.3)	1.156 (0.638 - 2.091; .633)	-
Ceftazidime	115 (79.3)	1.340 (0.886 - 2.027; .165)	-
Ciprofloxacina	142 (97.9)	1.803 (0.574 - 5.671; .313)	-
Gentamicina	99 (68.3)	1.313 (0.911 - 1.892; .144)	-
Imipenem	140 (96.6)	2.335 (0.863 - 6.320; .095)	-
Meropenem	138 (95.2)	1.817 (0.800 - 4.125; .153)	-
Piperacilina/tazobactam	142 (97.9)	3.931 (0.958 - 16.14; .057)	-
Tigeciclina	13 (9.0)	2.480 (1.418 - 4.335; .001)	2.117 (1.173 - 3.824; .013)

APACHE, Puntuación de Evaluación Fisiológica de Salud Aguda y Crónica ; **BMI**, Índice de masa corporal; **CI**, intervalo de confianza ; **EPOC**, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica ; **COVID**, Enfermedad por coronavirus; **HR**, Relación de Riesgo ; **UCI**, Unidad de Terapia Intensiva; **VMI**, Ventilación Mecánica Asistida; **IQR**, rango de intercuartil; **OXA**, oxacilinas; **PDR**, pandrogoresistencia ; **XDR**, resistencia extrema .

El análisis univariado reveló que la letalidad en la cohorte con *K. pneumoniae* se asoció significativamente con una mayor edad (HR 1,017; IC 95% 1,004 - 1,029; p = 0,090), insuficiencia renal crónica (CRF) (HR 1,824; IC 95% 1,032 - 3,226; p = 0,039), infección por COVID-19 (HR 2,545; IC 95% 1,555 - 4,166; p < 0,001), resistencia a imipenem (HR 0,159; IC 95% 0,038 - 0,676; p = 0,013) y resistencia a meropenem (HR 0,362; IC 95% 0,144 - 0,912; p = 0,031). La Tabla 24 detalla los resultados del análisis univariado para cada variable de estudio.

El análisis multivariado confirmó que la infección por COVID-19 es el único factor independiente de letalidad en pacientes con *K. pneumoniae* (HR 2,439; IC 95% 1,458 - 4,082; p = 0,001).

Table 24. Factores pronósticos relacionados con la letalidad en pacientes con aislamiento de *K. pneumoniae* (n=120), basados en un modelo de regresión de Cox univariado y multivariado

	Tasa de letalidad (n=74; 61.7%)	Análisis univariadoHR (95% CI; p-value)	Análisis multivariadoHR (95% CI; p-value)
Datos basales demográficos y clínicos			
Edad (años), mediana (IQR)	67 (61 - 75.5)	1.017 (1.004 - 1.029; .090)	1.010 (0.996 - 1.024; .138)
Sexo (femenino)	30 (40.5)	1.058 (0.659 - 1.700; .815)	-
Hipertensión	38 (51.4)	0.895 (0.564 - 1.418; .636)	-
COVID-19 en curso	39 (52.7)	2.545 (1.555 - 4.166; <.001)	2.439 (1.458 - 4.082; .001)
Diabetes mellitus II	22 (29.7)	1.160 (0.698 - 1.928; .568)	-
Insuficiencia renal crónica	16 (21.6)	1.824 (1.032 - 3.226; .039)	1.759 (0.972 - 3.185; .062)
Evento cerebrovascular	7 (9.5)	0.550 (0.251 - 1.205; .135)	-
Hipotiroidismo	10 (13.5)	1.467 (0.748 - 2.876; .265)	-
Obesidad (BMI >25kg/m ²)	10 (13.5)	1.387 (0.709 - 2.715; .340)	-
Tumor Sólido	2 (2.7)	0.440 (0.108 - 1.799; .253)	-
Enfermedad cardiovascular	3 (4.1)	0.828 (0.260 - 2.640; .749)	-
Enfermedad autoinmune	3 (4.1)	0.529 (0.162 - 1.734; .293)	-
Neoplasia hematológica	1 (1.4)	0.594 (0.082 - 4.318; .607)	-
EPOC	1 (1.4)	0.317 (0.043 - 2.311; .257)	-
APACHE II, mediana (IQR)	13 (10 - 18)	1.025 (0.979 - 1.074; .290)	-
Hospitalización en UCI	64 (86.5)	1.851 (0.946 - 3.620; .072)	-
Requerimiento de VMA	68 (93.2)	2.071 (0.832 - 5.154; .118)	-
Resistencia fenotipos y genotipos			
XDR or PDR	59 (79.7)	0.705 (0.402 - 1.238; .224)	-
KPC	63 (85.1)	0.821 (0.430 - 1.567; .550)	-
KPC 2	9 (12.2)	0.896 (0.441 - 1.820; .761)	-
KPC 3	6 (8.1)	0.957 (0.412 - 2.221; .918)	-
ESBL	5 (6.8)	1.958 (0.784 - 4.891; .150)	-
NDM	5 (6.8)	0.540 (0.216 - 1.349; .187)	-
Resistencia a antimicrobianos			
Amikacin	43 (58.1)	0.947 (0.583 - 1.536; .824)	-
Ampicillin/Sulbactam	73 (98.6)	0.207 (0.028 - 1.538; .124)	-
Cefepime	67 (90.5)	0.760 (0.326 - 1.772; .525)	-
Ceftazidime	73 (98.6)	0.260 (0.035 - 1.916; .186)	-
Ceftriaxone	73 (98.6)	0.260 (0.035 - 1.916; .186)	-
Ciprofloxacina	70 (94.6)	1.761 (0.552 - 5.614; .339)	-
Colistina	25 (33.8)	0.738 (0.454 - 1.198; .219)	-
Doripenem	71 (95.9)	0.159 (0.038 - 0.676; .013)	-
Gentamicina	33 (44.6)	0.847 (0.534 - 1.344; .481)	-
Imipenem	72 (97.3)	0.159 (0.038 - 0.676; .013)	0.261 (0.041 - 1.679; .157)
Meropenem	69 (93.2)	0.362 (0.144 - 0.912; .031)	0.451 (0.136 - 1.488; .191)
Piperacilina/tazobactam	73 (98.6)	0.260 (0.035 - 1.916; .186)	-
Tigeciclina	10 (13.5)	1.209 (0.647 - 2.262; .551)	-

APACHE, Puntuación de Evaluación Fisiológica de Salud Aguda y Crónica; BMI, índice de masa corporal; CI, intervalo de confianza ; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ; COVID, Enfermedad por coronavirus; ESBL, β-lactamases de

espectro extendido ; **HR**, relación de riesgo ; **UCI**, Unidad de Terapia intensiva ; **VMI**, ventilación mecánica asistida ; **IQR**, rango de intercuartil ; **KPC**, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; **NDM**, New Delhi metallo- β -lactamase 1; **PDR**, pandrogoresistencia; **XDR**, extremo drogo resistencia

DISCUSSION

DISCUSIÓN

Acinetobacter baumannii es reconocido como un patógeno oportunista que está causando brotes significativos de infección a nivel mundial [5], [14], [17]. Este microorganismo puede provocar una amplia gama de cuadros clínicos, que incluyen neumonías asociadas a ventilación mecánica, infecciones relacionadas con dispositivos intravasculares, infecciones del sitio quirúrgico, infecciones del torrente sanguíneo, del tracto urinario y de heridas [18].

Un análisis retrospectivo basado en datos de pacientes de 250 hospitales de EE.UU., utilizando la base de datos Premier Healthcare, abarcó el período del 1 de enero de 2014 al 30 de junio de 2019. Este estudio incluyó a un total de 5,523 pacientes, de los cuales 2,047 (37,1%) presentaban *A. baumannii* resistente a carbapenémicos y 3,476 (62,9%) eran sensibles a estos antibióticos. En general, *A. baumannii* se aisló con mayor frecuencia de heridas (35,7%), seguido del tracto respiratorio (32,1%), sangre (13,7%), orina (12,3%) y otras fuentes (6,3%) [149].

En el contexto del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en Guayaquil, Ecuador, se observó que la neumonía representó el 49,9% de los casos de infección por *A. baumannii*. Otras infecciones incluyeron el tracto respiratorio (13,9%), infecciones de heridas quirúrgicas (10%), bacteriemia no relacionada con otros sitios de infección (9,4%), infecciones osteoarticulares (3,3%) y meningitis posquirúrgica (1,7%). Además, el 50,4% de los pacientes infectados presentaron neumonía asociada a ventilación mecánica.

En un estudio realizado por Ayobami et al., utilizando la base de datos EARS-Net en 28 países europeos, incluyendo Noruega e Islandia, se reportó que las unidades de cuidados intensivos (UCI) registraron una proporción significativamente mayor de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (54,0% [IC del 95%: 47,6-60,3%]) en comparación con otras unidades hospitalarias. Las unidades de medicina interna y las salas quirúrgicas

mostraron proporciones de resistencia de *A. baumannii* a carbapenémicos del 30,8% (IC del 95%: 25,1-37,1%) y del 33,0% (IC del 95%: 26,1-40,6%), respectivamente. Los análisis de regresión confirmaron que la probabilidad de encontrar *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en las UCI es marcadamente mayor en comparación con otras unidades hospitalarias. En contraste, la probabilidad de adquisición de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en unidades oncológicas es menor en comparación con unidades de medicina interna (OR: 0,61 [IC del 95%: 0,43-0,87, $p = 0,006$]). Se observaron proporciones sustancialmente más altas de aislamientos invasivos de *Acinetobacter spp.* recolectados en UCI en comparación con otras unidades hospitalarias en toda Europa [150].

En el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, los pacientes fueron distribuidos principalmente en cuatro áreas: la Unidad de Observación del Adulto Mayor (54 pacientes, 8%), la Unidad de Cuidados Intensivos (39 pacientes, 5,7%), la Unidad de Traumatología (18 pacientes, 2,65%) y la Unidad de Cuidados Neurológicos (18 pacientes, 2,65%). Estas unidades representaron el 71% de los pacientes incluidos en el estudio, de los cuales 57 pacientes (8,35%) estaban en la UCI.

Como era de esperarse, la mayoría de los aislamientos en este estudio provinieron de las UCI, que son focos conocidos de transmisión nosocomial de *Acinetobacter spp.* Este estudio demuestra que la proporción de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos es más alta entre los aislamientos obtenidos en la UCI, donde los pacientes suelen tener comorbilidades graves y están expuestos a antibióticos y dispositivos que facilitan la transmisión de patógenos [151]. Otros estudios han reportado que el ingreso a la UCI es un factor de riesgo significativo para la adquisición y aislamiento de infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en diferentes regiones del mundo, como el norte de África [150].

En nuestro estudio, la tasa de letalidad de los pacientes infectados por *Acinetobacter baumannii* fue del 35%. Este resultado es comparable al reportado en el Manuel Gea González de México, donde el 33,3% de las muertes estaban asociadas a *A. baumannii*

[152]. Sin embargo, el Hospital Nossa Senhora da Conceição en Porto Alegre, Brasil, reportó una mortalidad en la UCI del 66% (101 pacientes) y una mortalidad hospitalaria del 72% (111 pacientes) [153]. Además, un estudio realizado en China reveló que el 71,2% de los pacientes en UCI presentaron infección por *A. baumannii*, y el 86,5% de los casos resistentes a múltiples fármacos (XDR) sufrieron neumonía adquirida en el hospital [154]. Otro estudio en el Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, Brasil, mostró que el 45% de los 153 pacientes bajo ventilación mecánica invasiva (VMI) presentaron neumonía asociada a VMI con presencia de *A. baumannii* [153].

En nuestro análisis de los factores de riesgo asociados con la mortalidad en el Hospital Regional de Guayaquil, Ecuador, encontramos que la insuficiencia renal crónica, el tratamiento de hemodiálisis ($p < 0.001$), la resistencia a piperacilina-tazobactam ($p = 0.004$), la exposición a ventilación mecánica asistida ($p = 0.004$), la resistencia a imipenem ($p = 0.022$), la resistencia a meropenem ($p = 0.029$) y la hipertensión arterial ($p = 0.003$) fueron factores significativos. El análisis multivariado reveló que la exposición a ventilación mecánica asistida era el factor más relevante asociado con la mortalidad, con un valor de $p = 0.013$. Este hallazgo concuerda con el estudio de Djordjevic et al., que identificó el uso de ventilación mecánica, la estancia previa en otro departamento y el uso previo de carbapenémicos como factores de riesgo de mortalidad en pacientes con infecciones intrahospitalarias causadas por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (CRAB) [155].

Un estudio sobre la detección temprana y control de un brote de *A. baumannii* MDR en un hospital de Quito, Ecuador, encontró que todos los pacientes involucrados fueron transferidos de otros hospitales y recibieron tratamiento antibiótico previo [4]. En nuestro estudio en Guayaquil, el 87,7% de los pacientes recibieron antibióticos previos, de los cuales el 25% recibió meropenem y el 4,4% imipenem. Además, 34,4% de los pacientes fueron referidos de otros centros asistenciales.

Un análisis en un hospital estatal de Turquía, entre mayo de 2012 y abril de 2013, identificó factores de riesgo para infección y colonización por *A. baumannii* resistente a

carbapenémicos. Los factores independientes de riesgo incluyen colonización por CRAB ($p = 0.000$, OR = 8.25, IC del 95%: 3.51-19.40), uso de ventilador mecánico ($p = 0.016$, OR = 3.38, IC del 95%: 1.25-9.15), estancia prolongada en UCI (≥ 15 días) ($p = 0.000$, OR = 11.17, IC del 95%: 3.59-34.71) y antecedentes de uso de carbapenémicos ($p = 0.000$, OR = 2.63, IC del 95%: 1.19-5.86) (164). Otros estudios también han informado factores de riesgo como la duración de la estancia en la UCI, la gravedad de la enfermedad subyacente, ventilación mecánica, procedimientos invasivos y el uso previo de antibióticos. En el estudio de Li et al. (2017), se encontró que la puntuación APACHE II, la EPOC y la enfermedad cardíaca fueron factores de riesgo independientes para neumonía XCRAB [156].

Finalmente, un estudio multicéntrico en Turquía identificó factores importantes para la mortalidad en pacientes con infecciones por *A. baumannii*, incluyendo el uso prolongado de medicamentos en UCI, la bacteriemia asociada al ventilador, el uso de cefalosporinas de tercera generación antes del diagnóstico de infección y la cirrosis hepática [157].

En nuestro estudio realizado en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en Guayaquil, la resistencia de *Acinetobacter baumannii* a diversos antibióticos mostró patrones preocupantes. Se observó una resistencia del 54% a ampicilina más sulbactam, del 87% a piperacilina más tazobactam, del 72% a cefepima, del 66% a ceftazidima, del 72% a ceftriaxona, del 80% a ciprofloxacino, del 82% a imipenem, del 73% a meropenem, del 5% a tigeciclina y del 2,5% a colistina. Estos resultados reflejan una tendencia similar a la observada en otros hospitales a nivel mundial.

Un estudio previo en Guayaquil, de noviembre de 2012 a octubre de 2013, también reportó altos niveles de resistencia: 94,2% de los aislamientos fueron resistentes a todos los β -lactámicos [65]. En comparación, estudios de vigilancia en Brooklyn, Nueva York, con 1286 aislamientos de *A. baumannii* de 15 hospitales, encontraron que el 30% de los aislados eran resistentes a tres o más clases de antibióticos, incluyendo carbapenémicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos [158], [159]. Además, un estudio multicéntrico en Italia, de junio de 2017 a junio de 2018, documentó 281 casos de bacteriemia por *A.*

baumannii MDR, de los cuales el 34,8% se clasificaron como bacteriemia primaria. La resistencia a los antibióticos en estos casos fue alta: 1,4% a colistina, 87,3% a gentamicina, 89,1% a amikacina y 100% a meropenem. El 98,6% de las cepas fueron XDR y el 1,4% PDR [160]. En nuestro estudio, de 99 pacientes en área crítica, el 47,22% presentaron infecciones por *A. baumannii* MDR, el 23,33% por *A. baumannii* XDR y un caso (0,5%) por *A. baumannii* PDR. De estos, 17 pacientes (9,4%) tuvieron bacteriemia.

Un estudio en Durban, Sudáfrica, de enero de 2008 a diciembre de 2014, encontró que la resistencia de *A. baumannii* era del 53-60% para MDR, del 1-19% para XDR y del 1% para PDR [161]. Asimismo, un estudio multicéntrico en Turquía, de 6 meses, mostró que la resistencia a amikacina era del 91,8%, a ampicilina/sulbactam del 99,4%, a ceftazidima del 99,4%, a ciprofloxacina del 100%, a imipenem del 99,4%, a colistina del 1,2% y a tigeciclina del 1,7% [157].

Acinetobacter baumannii puede desarrollar diversos mecanismos de resistencia a los antibióticos, resultando en cepas MDR, XDR y PDR. La producción de carbapenemasas es uno de estos mecanismos, clasificados como tipo A (serina carbapenemasas, como KPC e IMI), tipo B (metalo- β -lactamasas, como IMP, VIM, SIM y NDM-1) y tipo D (oxacilinas, como OXA), siendo estas últimas las más prevalentes a nivel mundial, [162], [163]. En nuestro estudio, las pruebas de biología molecular no detectaron genes de β -lactamasa intrínsecos, aunque no se descartó la producción de tipos de oxacilina que podrían justificar la resistencia, como OXA-24/40 u OXA-72 [65]. La resistencia observada a imipenem y meropenem podría ser atribuida a mecanismos enzimáticos no evaluados en este estudio.

Según los estudios citados, *Acinetobacter baumannii* ha emergido como un patógeno oportunista exitoso en entornos nosocomiales debido a varias características que contribuyen a su supervivencia y persistencia. Su capacidad para tolerar la desecación le permite mantenerse viable en condiciones secas durante períodos prolongados, una ventaja significativa en el entorno hospitalario [164]. Además, *A. baumannii* puede adherirse a cubreobjetos de vidrio y formar biopelículas, lo que incrementa

considerablemente su supervivencia en comparación con cepas que no forman biopelículas [165]. Esta capacidad de formar biopelículas facilita la adherencia a dispositivos médicos en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), como tubos endotraqueales, catéteres y sondas urinarias, contribuyendo a la alta frecuencia de infecciones observadas en estos pacientes.

La mayor densidad de infecciones por *A. baumannii* en las UCI se atribuye a su habilidad para sobrevivir en ambientes secos y formar biopelículas que se adhieren a dispositivos médicos. [164], [166]. Los dispositivos utilizados en la UCI, tales como los tubos endotraqueales, son particularmente susceptibles a la colonización por *A. baumannii*, lo que facilita la infección.

Uno de los procedimientos invasivos más comunes en las UCI es la intubación, que reemplaza funciones fisiológicas importantes como el calentamiento, la humidificación y la purificación de la membrana respiratoria superior. Esto aumenta el riesgo de desarrollar neumonía asociada a la ventilación mecánica (VAP) [167]. La formación de biopelículas en el tracto endotraqueal y la microaspiración de secreciones orofaríngeas contaminadas por flora endógena pueden desplazar patógenos hacia el tracto respiratorio distal. Además, la eliminación de patógenos de la tráquea se ve reducida debido al movimiento ciliar traqueal comprometido y a una tos debilitada, lo que favorece el desarrollo de VAP [165].

Para prevenir la neumonía asociada a la ventilación mecánica, se han implementado varias estrategias en las UCI. Estas incluyen la interrupción de la sedación, el destete temprano, la elevación del cabecero de la cama y el cuidado de la salud bucal. Además, algunas UCI han adoptado tubos endotraqueales recubiertos con sulfato de plata o con fundas modificadas para minimizar la aspiración y el drenaje de secreciones a través de vías subglóticas continuas o intermitentes. También se han desarrollado nuevos dispositivos para eliminar el biofilm del tubo endotraqueal, aplicar solución salina antes de la succión y realizar una traqueotomía temprana [168].

En cuanto al tratamiento antibiótico para *Acinetobacter baumannii*, la tendencia actual favorece el uso de combinaciones de dos o tres agentes, que a menudo incluyen colistina o tigeciclina. Algunos esquemas terapéuticos recomiendan altas dosis de tigeciclina, como 100 mg cada 12 horas, en lugar de la dosis estándar de 50 mg IV cada 12 horas. Para meropenem, se emplea una dosis estándar de 2 g cada 8 horas, mientras que la colistina suele administrarse en dosis de carga [152].

En el Hospital Nossa Senhora da Conceição en Porto Alegre, Brasil, se utilizaron varias combinaciones antibióticas: polimixina B más meropenem, polimixina B más ceftazidima, polimixina B más ampicilina-sulbactam, polimixina B más amikacina, y combinaciones de ampicilina-sulbactam con polimixina B y tigeciclina, así como ceftazidima más amikacina. La dosis de ampicilina-sulbactam en este hospital fue de 3 g IV cada 4 horas, y la de amikacina de 20 mg/kg/día [153].

En nuestro estudio, de los 128 pacientes con resistencia a *A. baumannii*, 122 recibieron el tratamiento adecuado mientras que 6 no lo hicieron debido a un diagnóstico tardío. La terapia combinada incluyó colistina más meropenem, ampicilina más sulbactam, o tigeciclina. Esto está en línea con investigaciones previas que sugieren a la tigeciclina como una opción terapéutica efectiva contra *A. baumannii* [15]. En esquemas triples, se utilizaron combinaciones de colistina, meropenem y ampicilina-sulbactam.

Los esquemas terapéuticos específicos en nuestro estudio fueron los siguientes:

- Ampicilina más sulbactam y colistina: n = 22 (12,7%).
- Colistina más meropenem: n = 45 (25%).
- Colistina más tigeciclina: n = 6 (3,3%).
- Meropenem más tigeciclina: n = 3 (1,6%).
- Doxiciclina más fosfomicina: n = 1 (0,5%).
- Esquemas triples:
 - Colistina, doxiciclina y meropenem: n = 19 (10,5%).
 - Meropenem, ampicilina y colistina: n = 7 (3,8%).

- Doxiciclina, tigeciclina y meropenem: n = 3 (1,6%).
- Colistina, doxiciclina y fosfomicina: n = 3 (1,6%).
- Monoterapia con colistina: n = 2.
- Combinaciones adicionales: ampicilina más inhibidores de β -lactamasa (IBL), meropenem, tigeciclina, colistina y doxiciclina.

Las dosis de meropenem variaron considerablemente entre los pacientes. Se administraron 2 g IV cada 8 horas a 47 pacientes, 1 g IV cada 8 horas a 13 pacientes, y para aquellos con insuficiencia renal, se ajustaron las dosis según la función renal: 1 g cada 12 horas en 6 pacientes, 1 g IV al día en 2 pacientes y 2 g IV cada 12 horas en 2 pacientes.

El impacto de la pandemia de SARS-CoV-2 en la propagación de la resistencia a los antibióticos en los entornos de atención médica aún no se ha descrito completamente. Sin embargo, el reciente aumento en la prevalencia de bacterias productoras de carbapenemasas (CPB) puede atribuirse, en parte, a la pandemia de SARS-CoV-2. Factores como las largas hospitalizaciones, el uso inadecuado de antibióticos (ya sea en terapias empíricas o como tratamientos dirigidos) y el incumplimiento de las medidas de prevención y control de infecciones han contribuido a la propagación de bacterias Gram-negativas productoras de carbapenemasas, particularmente *Acinetobacter baumannii* (CRAB) y bacterias resistentes a carbapenémicos (CRE) [169]. Este fenómeno ha resultado en un aumento en el número de infecciones a lo largo de los años, especialmente durante el año 2020, coincidiendo con el auge de la pandemia de COVID-19 [170].

Un estudio retrospectivo de cohortes en adultos hospitalizados en Wuhan mostró que la mitad de los pacientes no sobrevivientes sufrían infecciones secundarias, y se observó neumonía asociada al respirador en diez (31%) de los 32 pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva [171].

En otro estudio realizado por Li, J., Wang, J., Yang, Y. et al., se reportó que la incidencia de infecciones bacterianas secundarias (IBS) en pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China, fue del 6,8%, cifra menor en comparación con estudios previos que indicaban tasas entre el 10% y el 15%. De los cultivos realizados en 102 pacientes, se aislaron 159 cepas bacterianas, siendo las bacterias Gram-negativas predominantes, representando el 85,5% de los aislados. Las tres principales bacterias identificadas fueron *Acinetobacter baumannii* (35,8%), *Klebsiella pneumoniae* (30,8%) y *Stenotrophomonas maltophilia* (6,3%). Además, se identificaron infecciones con bacterias mixtas en 46 pacientes, principalmente *A. baumannii* combinada con *K. pneumoniae* (41,3%). Las tasas de resistencia a carbapenémicos fueron del 91,2% para *A. baumannii* y del 75,5% para *K. pneumoniae* [172]. Estos hallazgos son consistentes con nuestro estudio, en el que se encontraron aislamientos de *A. baumannii* y *K. pneumoniae*, ambos presentes en 43 muestras.

En un estudio reciente realizado en hospitales de Libia durante la tercera ola de SARS-CoV-2, entre mayo y junio de 2021, se recogieron muestras de pacientes y se realizó un análisis molecular para caracterizar la resistencia a carbapenémicos y colistina en cepas bacterianas Gram-negativas. En este estudio, *Klebsiella pneumoniae* (n = 32) mostró que la metaloenzima NDM fue la carbapenemasa más prevalente. Por otro lado, en *Acinetobacter baumannii* (n = 21), la enzima OXA-23 fue el gen de carbapenemasa más común, detectado en 19 aislamientos [178].

En el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (España), durante un período de seis años, se observó un incremento en los episodios de bacterias productoras de carbapenemasas en 2020 (37,54%). Las bacterias aisladas con mayor frecuencia en estos episodios fueron *Klebsiella pneumoniae* (37,19% del total de episodios), seguida de *Acinetobacter baumannii* (23,10%). En pacientes con SARS-CoV-2, se detectaron varios grupos de carbapenemasas, incluidos OXA, VIM, KPC y NDM. En *K.*

pneumoniae, se identificaron las carbapenemasas KPC-3, OXA-48 y NDM-5, mientras que en *A. baumannii* se asoció la producción de OXA-23 con el clonal ST2 [170].

En un estudio retrospectivo realizado en dos hospitales de Ciudad Real, se aislaron 156 cepas de *Klebsiella pneumoniae* portadoras del gen bla KPC-3, con un perfil único perteneciente a ST512 en 31 cepas estudiadas. De los pacientes infectados, el 25% mostraron infecciones nosocomiales o relacionadas con la atención sanitaria, y el 93% presentaban alguna enfermedad de base. La tasa de mortalidad en el primer mes fue del 31% [173].

En Europa, se ha detectado la presencia del gen bla KPC-like (principalmente KPC-2 y KPC-3) en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* provenientes de varios países, incluyendo Austria, Bélgica, República Checa, Alemania, Grecia, Italia, Rumania y el Reino Unido. Esto demuestra una amplia diseminación del gen en la región [174].

Un estudio realizado en el Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh (UPMC) encontró que el 97% (106/109) de los aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos albergaban el gen bla KPC. De estos, el 76% (81/106) codificaba KPC-2 y el 24% (25/106) codificaba KPC-3. Todos los aislamientos fueron resistentes al meropenem, aunque el 84% (92/109) y el 76% (83/109) fueron susceptibles a colistina y gentamicina, respectivamente [175].

En nuestro estudio realizado en Guayaquil, Ecuador, se identificaron 103 de 120 pacientes con *K. pneumoniae* portadora de bla KPC (85,8%). De estos, solo el 17,4% (18/103) codificaba KPC-2 y el 9,7% (10/103) codificaba KPC-3. Las enzimas BLEE y NDM fueron menos frecuentes, con una prevalencia de 5,8% (7/103) y 9,2% (11/103), respectivamente.

En un estudio de dos hospitales centrales en el norte de Portugal, que abarcó desde 2010 hasta 2020, se analizaron 102 aislamientos de *K. pneumoniae* resistentes a múltiples fármacos (MDR). Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos revelaron una alta tasa (>90%) de resistencia a la mayoría de los antibióticos β -lactámicos, excepto a

los carbapenémicos y cefamicinas, con tasas de susceptibilidad que oscilaron entre 23,5-34,3% y 40,2-68,6%, respectivamente [174].

En nuestro estudio, más del 50% de los aislamientos mostraron resistencia a ampicilina/sulbactam (9,4%), ceftriaxona (99,4%), ceftazidima (99,4%), imipenem (98,7%), piperacilina/tazobactam (98,7%), meropenem (96,8%), doripenem (96,2%), cefepima (90,4%), ciprofloxacina (88,5%) y amikacina (56,7%). La resistencia a colistina fue del 37,6% y a tigeciclina del 12,1%. Las características clínicas de nuestros pacientes fueron similares a las descritas en otros estudios, con una mediana de edad de 65 años (RIQ 52 a 73,8), siendo 39,2% mujeres y 60,8% varones.

En un estudio retrospectivo realizado en Albaha, Arabia Saudita, que abarcó dos años y analizó infecciones respiratorias por *Acinetobacter baumannii* multirresistente en pacientes críticos, se recolectaron 115 muestras positivas de *A. baumannii* de pacientes intubados en la UCI. La mayoría de los aislamientos provinieron del aspirado endotraqueal (83/115), seguido del esputo (32/115). La edad de los pacientes oscilaba entre 19 y 105 años, siendo la mayoría de 65 a 84 años (40%, 47/115). El 93% (107/115) desarrolló neumonía asociada a la ventilación mecánica, y cinco de ellos desarrollaron bacteriemia. Las cepas MDR representaron la mayoría de los aislamientos (62%), mientras que las cepas XDR y PDR representaron el 35% y el 3%, respectivamente. Alrededor del 98% de los aislamientos fueron resistentes a carbapenémicos, y se observó una mayor resistencia a la colistina (15%) en comparación con la tigeciclina (3%). Aproximadamente el 60% de los aislamientos fueron sensibles a los aminoglucósidos, y el 85% fueron sensibles a tigeciclina y colistina [176].

En nuestro estudio, los ingresos hospitalarios por *Acinetobacter baumannii* se debieron principalmente a neumonía bacteriana (40,2%) y neumonía relacionada con COVID-19 (35,9%). El 79,1% de los pacientes requirió ventilación mecánica invasiva (VMI). Más del 50% de los aislamientos provinieron de aspirado traqueal (55%), mientras que el resto se obtuvo de hemocultivos (15,7%). La resistencia a antibióticos mostró que más del 50% de los aislamientos eran resistentes a ciprofloxacino (94,4%),

piperacilina/tazobactam (92,3%), imipenem (89,9%), meropenem (88,9%), cefepima (86,4%), ampicilina/sulbactam (81,5%), ceftazidima (71,8%) y gentamicina (62%). Menos del 10% eran resistentes a tigeciclina (5,9%), amikacina (4,9%) o minociclina (0,3%), y se determinó una tasa de resistencia del 0% para la colistina.

Según el antibiograma estándar en nuestro estudio, *A. baumannii* se clasificó como MDR (13,4%), XDR (85,8%) y PDR (0,7%), con predominio de cepas XDR. Estos resultados son consistentes con un estudio realizado en un hospital universitario en Lituania en 2015, donde las cepas de *A. baumannii* se clasificaron como MDR (13,3%), XDR (68,3%) y PDR (18,3%) [174].

Un estudio previo realizado en el mismo hospital en Guayaquil entre enero de 2017 y diciembre de 2018 reveló que el 47,22% de los aislamientos correspondían a *A. baumannii* MDR, el 23,33% a XDR y el 0,5% a PDR, indicando un incremento en la resistencia con el tiempo [177].

Durante la pandemia de COVID-19, en Albaha, Arabia Saudita, se reportó que las cepas MDR representaron la mayoría de los aislamientos (62%), mientras que las cepas XDR y PDR fueron el 35% y el 3%, respectivamente [176].

En Polonia, un estudio de secuenciación del genoma completo de 15 aislados seleccionados identificó β -lactamasas de clase D (CHDL) intrínsecas y adquiridas. Se encontraron los genes blaOXA-66 (similar a OXA-51; n = 15), ISAbal-blaOXA-23 (similar a OXA-23; n = 7), ISAbal3-blaOXA-58-ISAbal3 (similar a OXA-58; n = 2) y blaOXA-72 (similar a OXA-24; n = 6), los cuales contribuyeron a la resistencia a carbapenémicos [175].

La resistencia a carbapenémicos está principalmente asociada a la producción de carbapenemasas de clase D (186), siendo las β -lactamasas de clase D las más comunes en *A. baumannii*. Las subclases de CHDL asociadas con *A. baumannii* incluyen enzimas cromosómicas intrínsecas similares a OXA-51 y enzimas adquiridas similares a OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-143 y OXA-235 [178].

Un estudio realizado en un hospital chino entre 2014 y 2016 encontró una alta prevalencia y diseminación clonal de *A. baumannii* productor de OXA-72. De los 107 aislamientos de *Acinetobacter*, 101 correspondían a *A. baumannii*. De estos, el 77,2% fueron resistentes a carbapenémicos (meropenem o imipenem), y el 42,3% de los aislados resistentes a carbapenémicos portaban el gen similar a blaOXA-23, mientras que el 57,7% portaban el gen similar a blaOXA-24/40. Todos los aislamientos albergaban el gen similar a blaOXA-51, y la secuenciación de ADN mostró que los amplicones similares a blaOXA-24/40 correspondían a blaOXA-72 [179].

En un estudio realizado en un hospital terciario en Varsovia, Polonia, entre 2009 y 2014, se recolectaron 61 aislamientos no repetitivos de *A. baumannii* no susceptibles al imipenem. El análisis por PCR reveló la presencia de genes intrínsecos similares a blaOXA-51 y genes adquiridos similares a blaOXA-23 en el 23% de los aislamientos, blaOXA-24 en el 64% y blaOXA-58 en el 10% [180].

En nuestro estudio, se identificaron β -lactamasas de tipo OXA en 125 de 223 aislamientos de *A. baumannii* (56,1%). Las β -lactamasas detectadas incluyeron OXA-51 (96%), OXA-24 (60%), OXA-72 (51,2%), OXA-23 (37,6%), OXA-143 (8%) y OXA-58 (2,5%). Un estudio anterior en Guayaquil también detectó el gen blaOXA-24/40 en 29 aislamientos pertenecientes al clon A, mientras que blaOXA-23 se detectó en 4 aislamientos. La secuenciación de ADN identificó al amplicon blaOXA-24/40 como blaOXA-72 [65].

En México, entre 2004 y 2011, el 84% de los aislamientos de *A. baumannii* fueron resistentes a meropenem, el 71,3% a imipenem y el 78,3% de los aislamientos resistentes fueron positivos para metalo- β -lactamasas, con el 49,6% de los aislamientos intermedios o resistentes a carbapenémicos portando el gen blaOXA-72 [176].

En un estudio de casos y controles realizado durante un brote de *Klebsiella pneumoniae* KPC en un hospital del sur de Madrid, se identificó que la exposición previa a antibióticos era el único factor con significación estadística para desarrollar infección, con un Odds Ratio (OR) de 13 (IC 95%: 2,40-70,46). En cuanto a la mortalidad global, se observó un mayor riesgo asociado a la presencia de neumonía (OR 25, IC 95%: 1,93-323,55) y al uso de ventilación mecánica invasiva (OR 15,33, IC 95%: 1,92-122,8). La mortalidad atribuible se asoció significativamente solo con la ventilación mecánica invasiva (OR 18, IC 95%: 1,48-218,95) [181].

Un estudio multicéntrico de casos y controles, que incluyó a 422 pacientes con infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos (CRKP) y 948 pacientes con infección por *K. pneumoniae* sensible a carbapenémicos, realizado entre marzo y julio de 2017, encontró que la exposición a carbapenémicos fue el único predictor común para diferentes tipos de infección por CRKP. La mortalidad bruta a los 28 días en pacientes con CRKP fue del 24,2%, y se asoció de manera independiente con el sexo, la unidad de admisión y el tipo de infección [182].

En otro estudio, se identificaron 99 pacientes con infección por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos y 99 controles. La infección por CRKP se asoció de forma independiente con un trasplante reciente de órganos o células madre ($P = 0,008$), la recepción de ventilación mecánica ($P = 0,04$), una estancia hospitalaria prolongada antes de la infección ($P = 0,01$), y la exposición a cefalosporinas ($P = 0,02$) y carbapenémicos ($P < 0,001$) [183]. Un estudio retrospectivo observacional en el Hospital Clínico de Valladolid, realizado entre el 1 de marzo y el 31 de mayo de 2020, reveló que los principales factores de riesgo de infección en pacientes ingresados en la UCI fueron la ventilación mecánica, el catéter venoso central, la sonda urinaria y el uso de inmunomoduladores como interferón beta-1b (IFN- β) y tocilizumab ($p < 0,05$) [184].

En el Hospital General de México, *A. baumannii* se asoció con una alta tasa de mortalidad (72%). La mayoría de estas muertes se asociaron con aislamientos XDR o

PDR en pacientes con COVID-19 atendidos en la Sala de Enfermedades Respiratorias [176].

Un estudio prospectivo realizado en el marco del programa de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos CARES en China, que incluyó 160 aislamientos de infecciones del torrente sanguíneo (80 aislamientos), neumonía adquirida en el hospital (50 aislamientos) e infecciones intraabdominales (30 aislamientos), mostró que los pacientes no sobrevivientes presentaban una prevalencia significativamente mayor de enfermedad pulmonar subyacente ($P = 0,017$), uso reciente de glucocorticoides ($P = 0,023$), uso de cánula arterial ($P = 0,002$), catéter venoso central ($P = 0,001$), intubación endotraqueal ($P < 0,001$) y traqueotomía ($P = 0,029$). La regresión logística multivariante indicó que la resistencia a los carbapenémicos ($P = 0,0011$) fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad por todas las causas a los 30 días [185].

En nuestro estudio, el análisis univariado mostró que la letalidad en la cohorte de *A. baumannii* se asoció significativamente con mayor edad, sexo femenino, infección por COVID-19, mayor puntaje APACHE, estancia en UCI y resistencia a tigeciclina. El análisis multivariado confirmó que los factores independientes de letalidad en *A. baumannii* son la infección por COVID-19, el puntaje APACHE, la estancia en UCI y la resistencia a tigeciclina.

El tratamiento antimicrobiano inapropiado ha demostrado estar asociado con una mayor mortalidad en infecciones graves por *Acinetobacter baumannii* frente a cepas resistentes a carbapenémicos. Los antibióticos carbapenémicos no parecen ser la opción más eficaz en estos casos[186]. La controversia sobre el beneficio clínico de la monoterapia frente a la terapia combinada persiste debido a la falta de evidencia definitiva proveniente de ensayos controlados aleatorizados, siendo la mayoría de los estudios observacionales [187].

En un estudio prospectivo realizado en 28 hospitales españoles, se evaluaron 101 pacientes con sepsis por *A. baumannii* MDR. Se observó que el 67,3% de los pacientes

recibieron monoterapia, utilizando carbapenémicos, colistina, tigeciclina, ampicilina/sulbactam o tetraciclina. El 32,7% recibió terapia combinada. La neumonía fue la infección más frecuente (50,5%), y el 68,6% de estos casos se asoció con ventilación mecánica asistida. Entre los regímenes combinados, se incluyó rifampicina, que no está disponible en Ecuador debido a restricciones por su uso en tuberculosis. Un estudio multicéntrico en Italia concluyó que la adición de rifampicina a la colistina no redujo la mortalidad a los 30 días en infecciones graves por *A. baumannii* XDR [188].

En el Hospital Siriraj en Bangkok, Tailandia, se comparó la monoterapia con colistina frente a una terapia combinada con colistina y fosfomicina intravenosa en pacientes con infecciones por *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos entre enero de 2010 y marzo de 2011 [189].

En el Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh (UPMC), se evaluaron diversos regímenes de tratamiento para pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos. Los regímenes incluyeron ceftazidima-avibactam, administrada como monoterapia o en combinación con gentamicina, así como otros tratamientos combinados. Los pacientes recibieron monoterapia con aminoglucósidos, carbapenémicos, colistina, tigeciclina o ciprofloxacino, y terapia combinada con diversos antibióticos [175].

En nuestro estudio en Guayaquil, Ecuador, los pacientes con *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos fueron tratados principalmente con meropenem (31,7%), colistina y meropenem (6,6%), amikacina y meropenem (3,1%), y colistina, doxiciclina y meropenem (2,1%).

Dado que el desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos avanza lentamente, es crucial optimizar el uso de los medicamentos disponibles. Esto debe lograrse mediante ensayos clínicos aleatorizados adecuados que ofrezcan evidencia sólida sobre la eficacia de las opciones terapéuticas actuales.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Se ha observado un aumento en los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* en secreciones traqueales y en cuidados intensivos, relacionado con la alta tasa de pacientes y ventilación mecánica durante la pandemia desde 2020.
2. Las cepas multirresistentes, extensamente resistentes y pandrogoresistentes muestran alta resistencia a carbapenémicos, lo que subraya la necesidad de alternativas terapéuticas como colistina y tigeciclina.
3. Es esencial prescribir carbapenémicos con precaución, basándose en antibiogramas para tratamientos personalizados.
4. La producción de carbapenemasa KPC (KPC-2 y KPC-3) es el principal mecanismo de resistencia en *K. pneumoniae*, complicando su detección y contribuyendo a una alta mortalidad.
5. *A. baumannii* presenta resistencia a carbapenémicos mediante la producción de oxacilinasas (OXA-24, OXA-40, OXA-72), con posible propagación clonal de genotipos productores de OXA-72.
6. La pandemia ha intensificado la resistencia antimicrobiana en *A. baumannii* y *K. pneumoniae* debido a sobrecarga de trabajo y falta de recursos.
7. Es crucial mantener vigilancia continua para controlar la diseminación de estas cepas y orientar políticas de control de infecciones.
8. Se deben implementar protocolos en pacientes con ventilación mecánica o hemodiálisis para prevenir biopelículas, neumonía asociada a la ventilación, y optimizar el manejo de secreciones.
9. Es necesario investigar nuevos antibióticos inhibidores de β -lactamasa y promover el uso adecuado de los antibióticos existentes.

ABREVIACIONES

CDC: Centro de Control y Prevención de Enfermedades, por sus siglas en inglés

CIM: Concentración mínima inhibitoria

ARM: Resistencia a los antimicrobianos

IACS: Infecciones debidas a la asistencia sanitaria

VMI: Ventilación Mecánica Asistida

IAAS: Infecciones asociadas a la atención médica

VAP: Neumonía asociada a la ventilación mecánica

CLABSI: Bacteriemia asociada a la línea central

CAUTI: la infección del tracto urinario asociado a catéter

UCI: Unidad de Cuidados intensivos

MDR: Multirresistencia

XDR: Resistencia extrema

PDR: Panresistencia

CRAB: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémico

XCRAB: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos, con resistencia extendida

MBL: metalo- β -lactamasas

BSI: infecciones asociadas al torrente sanguíneo

ITU: infecciones del tracto urinario

ITS: infección del torrente sanguíneo

CIM: concentración inhibitoria mínima

CLSI: Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio

CPE: Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas

GNB: Bacterias Gram-negativas

CPB: Bacterias productoras de carbapenemasas

CRE: Bacterias resistentes a carbapenémicos

IBS: Infecciones bacterianas secundarias

MBL: Metalo- β -lactamasas

CHDL: β -lactamasas de clase D que hidrolizan carbapenémicos

EUCAST: Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos

BIBLIOGRAFÍA

- [1] E. Martens y A. L. Demain, «The antibiotic resistance crisis, with a focus on the United States», *J Antibiот (Tokyo)*, vol. 70, n.o 5, pp. 520-526, may 2017, doi: 10.1038/ja.2017.30.
- [2] A. Agodi *et al.*, «Antibiotic trends of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* resistance indicators in an intensive care unit of Southern Italy, 2008–2013», *Antimicrob Resist Infect Control*, vol. 4, n.o 1, p. 43, dic. 2015, doi: 10.1186/s13756-015-0087-y.
- [3] I. D. Khan, A. Basu, S. Kiran, S. Trivedi, P. Pandit, y A. Chatteraj, «Device-Associated Healthcare-Associated Infections (DA-HAI) and the caveat of multiresistance in a multidisciplinary intensive care unit», *Med J Armed Forces India*, vol. 73, n.o 3, pp. 222-231, jul. 2017, doi: 10.1016/j.mjafi.2016.10.008.
- [4] M. Cartelle Gestal, J. Zurita, G. Gualpa, C. Gonzalez, y A. Paz y Mino, «Early detection and control of an *Acinetobacter baumannii* multi-resistant outbreak in a hospital in Quito, Ecuador», *The Journal of Infection in Developing Countries*, vol. 10, n.o 12, pp. 1294-1298, dic. 2016, doi: 10.3855/jidc.7544.
- [5] L. Poirel y P. Nordmann, «Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology», *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 12, n.o 9, pp. 826-836, sep. 2006, doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x.
- [6] A. Z. Bialvaei y H. Samadi Kafil, «Colistin, mechanisms and prevalence of resistance», 2015. doi: 10.1185/03007995.2015.1018989.
- [7] C. R. MacNair *et al.*, «Overcoming mcr-1 mediated colistin resistance with colistin in combination with other antibiotics», *Nat Commun*, vol. 9, n.o 1, 2018, doi: 10.1038/s41467-018-02875-z.
- [8] P. Dadgostar, «Antimicrobial resistance: implications and costs», 2019, *Dove Medical Press Ltd*. doi: 10.2147/IDR.S234610.
- [9] D. Pattnaik, S. S. Panda, N. Singh, S. Sahoo, I. Mohapatra, y J. Jena, «Multidrug resistant, extensively drug resistant and pan drug resistant gram negative bacteria at a tertiary care centre in Bhubaneswar», *Int J Community Med Public Health*, vol. 6, n.o 2, p. 567, ene. 2019, doi: 10.18203/2394-6040.ijcmph20190170.
- [10] A.-P. Magiorakos *et al.*, «Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance», *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 18, n.o 3, pp. 268-281, mar. 2012, doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- [11] C. T. Chen *et al.*, «Community-acquired bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii*: A matched case–control study», *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, vol. 51, n.o 5, 2018, doi: 10.1016/j.jmii.2017.02.004.
- [12] Organización Mundial de la Salud (OMS), «La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos», 2017.
- [13] M. Kempf y J.-M. Rolain, «Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options», *Int J Antimicrob Agents*, vol. 39, n.o 2, pp. 105-114, feb. 2012, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.10.004.

- [14] L. Poirel, A. Jayol, y P. Nordmann, «Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes», *Clin Microbiol Rev*, vol. 30, n.o 2, pp. 557-596, abr. 2017, doi: 10.1128/CMR.00064-16.
- [15] R. Zarrilli, S. Pournaras, M. Giannouli, y A. Tsakris, «Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages», *Int J Antimicrob Agents*, vol. 41, n.o 1, pp. 11-19, ene. 2013, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.09.008.
- [16] D. Wong, T. B. Nielsen, R. A. Bonomo, P. Pantapalangkoor, B. Luna, y B. Spellberg, «Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: A century of challenges», *Clin Microbiol Rev*, vol. 30, n.o 1, 2017, doi: 10.1128/CMR.00058-16.
- [17] L. Presta, E. Bosi, L. Mansouri, L. Dijkshoorn, R. Fani, y M. Fondi, «Constraint-based modeling identifies new putative targets to fight colistin-resistant *A. baumannii* infections», *Sci Rep*, vol. 7, n.o 1, p. 3706, jun. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-03416-2.
- [18] J. Lynch, G. Zhanel, y N. Clark, «Infections Due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU: Treatment Options», *Semin Respir Crit Care Med*, vol. 38, n.o 03, pp. 311-325, jun. 2017, doi: 10.1055/s-0037-1599225.
- [19] K. M. Hujer *et al.*, «Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant *Acinetobacter* sp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 50, n.o 12, 2006, doi: 10.1128/AAC.00778-06.
- [20] O. Öncül *et al.*, «Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake», *Journal of Hospital Infection*, vol. 51, n.o 1, 2002, doi: 10.1053/jhin.2002.1205.
- [21] M. Moosavian, K. Ahmadi, S. Shoja, J. Mardaneh, F. Shahi, y M. Afzali, «Antimicrobial resistance patterns and their encoding genes among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Ahvaz, Southwest Iran», *MethodsX*, vol. 7, 2020, doi: 10.1016/j.mex.2020.101031.
- [22] A. Vahhabi *et al.*, «Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from northwest Iran: High prevalence of *oxa* genes in *sync*», *Iran J Microbiol*, vol. 13, n.o 3, 2021, doi: 10.18502/ijm.v13i3.6388.
- [23] T. D. Gootz y A. Marra, «*Acinetobacter baumannii*: An emerging multidrug-resistant threat», 2008. doi: 10.1586/14787210.6.3.309.
- [24] M. Castanheira, R. E. Mendes, y A. C. Gales, «Global Epidemiology and Mechanisms of Resistance of *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex», *Clinical Infectious Diseases*, vol. 76, 2023, doi: 10.1093/cid/ciad109.
- [25] A. Carvalheira, J. Silva, y P. Teixeira, «*Acinetobacter* spp. in food and drinking water – A review», 2021. doi: 10.1016/j.fm.2020.103675.
- [26] J. Qin, Y. Feng, X. Lü, y Z. Zong, «Precise Species Identification for *Acinetobacter*: a Genome-Based Study with Description of Two Novel *Acinetobacter* Species», *mSystems*, vol. 6, n.o 3, 2021, doi: 10.1128/msystems.00237-21.
- [27] S. B. Almasaudi, «*Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features», *Saudi J Biol Sci*, vol. 25, n.o 3, pp. 586-596, mar. 2018, doi: 10.1016/j.sjbs.2016.02.009.
- [28] S. Sindhu, «Clinical Significance, Antibiotic Resistance and Biofilm Formation of *Acinetobacter baumannii*: Review.», *Clinical Microbiology: Open Access*, vol. 07, n.o 04, 2018, doi: 10.4172/2327-5073.1000315.

- [29] B. Luna y B. Spellberg, «Acinetobacter baumannii», en *Molecular Medical Microbiology*, Elsevier, 2024, pp. 853-877. doi: 10.1016/B978-0-12-818619-0.00014-9.
- [30] W. Shan *et al.*, «Acquired mucoid phenotype of Acinetobacter baumannii: Impact for the molecular characteristics and virulence», *Microbiol Res*, vol. 246, 2021, doi: 10.1016/j.micres.2021.126702.
- [31] H. J. Doughari, P. A. Ndakidemi, I. S. Human, y S. Benade, «The ecology, biology and pathogenesis of acinetobacter spp.: An overview», *Microbes Environ*, vol. 26, n.o 2, 2011, doi: 10.1264/jsme2.ME10179.
- [32] H. J. Mea, P. V. C. Yong, y E. H. Wong, «An overview of Acinetobacter baumannii pathogenesis: Motility, adherence and biofilm formation», 2021. doi: 10.1016/j.micres.2021.126722.
- [33] S. Zeidler y V. Müller, «The role of compatible solutes in desiccation resistance of Acinetobacter baumannii», *Microbiologyopen*, vol. 8, n.o 5, 2019, doi: 10.1002/mbo3.740.
- [34] P. Nowak y P. Paluchowska, «Acinetobacter baumannii: Biology and drug resistance — role of carbapenemases», 2016. doi: 10.5603/FHC.a2016.0009.
- [35] S. B. Almasaudi, «Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features», *Saudi J Biol Sci*, vol. 25, n.o 3, pp. 586-596, mar. 2018, doi: 10.1016/j.sjbs.2016.02.009.
- [36] Z. Jian-Xia, F. Ding-Yun, L. Xia, Z. Jia-Xin, W. Wen-Bin, y Z. Tian-Tuo, «Advances in research on virulence factors of Acinetobacter baumannii and their potential as novel therapeutic targets», 2023. doi: 10.1093/jambio/lxac089.
- [37] C. R. Lee *et al.*, «Biology of Acinetobacter baumannii: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options», *Front Cell Infect Microbiol*, vol. 7, n.o MAR, 2017, doi: 10.3389/fcimb.2017.00055.
- [38] A. Shadan, A. Pathak, Y. Ma, R. Pathania, y R. P. Singh, «Deciphering the virulence factors, regulation, and immune response to Acinetobacter baumannii infection», 2023. doi: 10.3389/fcimb.2023.1053968.
- [39] G. Labrador-Herrera *et al.*, «Virulence role of the outer membrane protein CarO in carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii», *Virulence*, vol. 11, n.o 1, 2020, doi: 10.1080/21505594.2020.1855912.
- [40] V. Tiku *et al.*, «Outer membrane vesicles containing OmpA induce mitochondrial fragmentation to promote pathogenesis of Acinetobacter baumannii», *Sci Rep*, vol. 11, n.o 1, 2021, doi: 10.1038/s41598-020-79966-9.
- [41] B. W. Simpson, M. Nieckarz, V. Pinedo, A. B. McLean, F. Cava, y M. S. Trent, «Acinetobacter baumannii Can Survive with an Outer Membrane Lacking Lipooligosaccharide Due to Structural Support from Elongasome Peptidoglycan Synthesis», *mBio*, vol. 12, n.o 6, 2021, doi: 10.1128/mBio.03099-21.
- [42] J. Stahl y B. Averhoff, «The phospholipases of A. Baumannii-role in interbacterial competition and pathogenicity», *International Journal of Medical Microbiology*, vol. 306, n.o 8, 2016.
- [43] A. Flannery, M. Le Berre, G. B. Pier, J. P. O'gara, y M. Kilcoyne, «Glycomics microarrays reveal differential in situ presentation of the biofilm polysaccharide poly-n-acetylglucosamine on acinetobacter baumannii and staphylococcus aureus cell surfaces», *Int J Mol Sci*, vol. 21, n.o 7, 2020, doi: 10.3390/ijms21072465.
- [44] L. A. Ronish, E. Lillehoj, J. K. Fields, E. J. Sundberg, y K. H. Piepenbrink, «The structure of PilA from Acinetobacter baumannii AB5075 suggests a mechanism

- for functional specialization in *Acinetobacter* type IV pili», *Journal of Biological Chemistry*, vol. 294, n.o 1, 2019, doi: 10.1074/jbc.RA118.005814.
- [45] P. Nordmann y L. Poirel, «The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide», 2014. doi: 10.1111/1469-0691.12719.
- [46] S. Zhong y S. He, «Quorum Sensing Inhibition or Quenching in *Acinetobacter baumannii*: The Novel Therapeutic Strategies for New Drug Development», 2021. doi: 10.3389/fmicb.2021.558003.
- [47] A. Opazo C, S. Mella M, M. Domínguez Y, H. Bello T, y G. González R, «Bombas de expulsión multidrogas en *Acinetobacter baumannii* y resistencia a antimicrobianos», *Revista chilena de infectología*, vol. 26, n.o 6, dic. 2009, doi: 10.4067/S0716-10182009000700002.
- [48] I. Artuso, H. Poddar, B. A. Evans, y P. Visca, «Genomics of *Acinetobacter baumannii* iron uptake», *Microb Genom*, vol. 9, n.o 8, 2023, doi: 10.1099/mgen.0.001080.
- [49] J. R. Sheldon y E. P. Skaar, «*Acinetobacter baumannii* can use multiple siderophores for iron acquisition, but only acinetobactin is required for virulence», *PLoS Pathog*, vol. 16, n.o 10, 2020, doi: 10.1371/journal.ppat.1008995.
- [50] B. J. Giardina, S. Shahzad, W. Huang, y A. Wilks, «Heme uptake and utilization by hypervirulent *Acinetobacter baumannii* LAC-4 is dependent on a canonical heme oxygenase (abHemO)», *Arch Biochem Biophys*, vol. 672, 2019, doi: 10.1016/j.abb.2019.108066.
- [51] K. Conde-Pérez *et al.*, «In-Depth Analysis of the Role of the Acinetobactin Cluster in the Virulence of *Acinetobacter baumannii*», *Front Microbiol*, vol. 12, 2021, doi: 10.3389/fmicb.2021.752070.
- [52] C. O. Vrancianu, I. Gheorghe, I. B. Czobor, y M. C. Chifiriuc, «Antibiotic Resistance Profiles, Molecular Mechanisms and Innovative Treatment Strategies of *Acinetobacter baumannii*», *Microorganisms*, vol. 8, n.o 6, p. 935, jun. 2020, doi: 10.3390/microorganisms8060935.
- [53] K. Bush, «The ABCD's of β -lactamase nomenclature», 2013. doi: 10.1007/s10156-013-0640-7.
- [54] T. Naas, L. Dortet, y B. I. Iorga, «Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases», *Curr Drug Targets*, vol. 17, n.o 9, 2016, doi: 10.2174/1389450117666160310144501.
- [55] J. M. Munita y C. A. Arias, «Mechanisms of Antibiotic Resistance», *Microbiol Spectr*, vol. 4, n.o 2, mar. 2016, doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
- [56] K. Bush y G. A. Jacoby, «Updated Functional Classification of β -Lactamases», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 54, n.o 3, pp. 969-976, mar. 2010, doi: 10.1128/AAC.01009-09.
- [57] S. Pollini *et al.*, «FIM-1, a New Acquired Metallo- β -Lactamase from a *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate from Italy», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 57, n.o 1, pp. 410-416, ene. 2013, doi: 10.1128/AAC.01953-12.
- [58] Y. Liu y X. Liu, «Detection of AmpC β -lactamases in *Acinetobacter baumannii* in the Xuzhou region and analysis of drug resistance», *Exp Ther Med*, vol. 10, n.o 3, 2015, doi: 10.3892/etm.2015.2612.
- [59] I. Kyriakidis, E. Vasileiou, Z. D. Pana, y A. Tragiannidis, «*Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms», *Pathogens*, vol. 10, n.o 3, p. 373, mar. 2021, doi: 10.3390/pathogens10030373.

- [60] J. D. D. Pitout, G. Peirano, M. M. Kock, K. A. Strydom, y Y. Matsumura, «The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases», 2020. doi: 10.1128/CMR.00102-19.
- [61] J. C. Vázquez-Ucha *et al.*, «Activity of the β -Lactamase inhibitor LN-1-255 against carbapenem-hydrolyzing class D β -Lactamases from acinetobacter baumannii», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 61, n.o 11, 2017, doi: 10.1128/AAC.01172-17.
- [62] R. Ranjbar, S. Zayeri, D. Afshar, y S. Farshad, «Detection of OXA Beta Lactamases Among Clinical Isolates of Acinetobacter baumannii Isolated from Tehran Hospitals, Iran», *Open Microbiol J*, vol. 13, n.o 1, 2019, doi: 10.2174/1874285801913010068.
- [63] B. Lukovic *et al.*, «The first nationwide multicenter study of Acinetobacter baumannii recovered in Serbia: emergence of OXA-72, OXA-23 and NDM-1-producing isolates», *Antimicrob Resist Infect Control*, vol. 9, n.o 1, p. 101, dic. 2020, doi: 10.1186/s13756-020-00769-8.
- [64] E. A. Ribeiro *et al.*, «Molecular epidemiology and drug resistance of acinetobacter baumannii isolated from a regional hospital in the Brazilian Amazon region», *Rev Soc Bras Med Trop*, vol. 54, 2020, doi: 10.1590/0037-8682-0087-2020.
- [65] T. de la L. Núñez Quezada *et al.*, «Epidemiología molecular de aislamientos de Acinetobacter Baumannii en la ciudad de Guayaquil», *Medicina (B Aires)*, vol. 22, n.o 1, pp. 5-8, sep. 2020, doi: 10.23878/medicina.v22i1.836.
- [66] C. H. Saavedra-Trujillo, G. Arias-León, S. M. Gualtero-Trujillo, A. L. Leal, S. Y. Saavedra-Rojas, y M. I. Murcia, «Factores de riesgo para infección o colonización por Acinetobacter baumannii resistente a carbapenémicos en pacientes adultos hospitalizados en Unidades de Cuidado Intensivo, Bogotá, Colombia», *Infectio*, vol. 20, n.o 4, pp. 238-249, oct. 2016, doi: 10.1016/j.infect.2015.11.003.
- [67] C. H. Rodríguez *et al.*, «Molecular epidemiology of carbapenem-resistant isolates of Acinetobacter baumannii in Argentina», *Rev Argent Microbiol*, vol. 51, n.o 3, 2019, doi: 10.1016/j.ram.2017.12.004.
- [68] M. Merino *et al.*, «Nosocomial outbreak of a multiresistant acinetobacter baumannii expressing OXA-23 carbapenemase in Spain», *Microbial Drug Resistance*, vol. 20, n.o 4, 2014, doi: 10.1089/mdr.2013.0127.
- [69] Z. Yang, P. Wang, P. Song, y X. Li, «Carbapenemase OXA-423: A novel oxa-23 variant in acinetobacter Baumannii», *Infect Drug Resist*, vol. 13, pp. 4069-4075, 2020, doi: 10.2147/IDR.S277364.
- [70] Y. Zhao *et al.*, «Outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii carrying the carbapenemase OXA-23 in ICU of the eastern Heilongjiang Province, China», *BMC Infect Dis*, vol. 19, n.o 1, 2019, doi: 10.1186/s12879-019-4073-5.
- [71] B.-C. Jeon *et al.*, «Investigation of a Nosocomial Outbreak of Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Producing the OXA-23 β -Lactamase in Korea», *J Clin Microbiol*, vol. 43, n.o 5, pp. 2241-2245, may 2005, doi: 10.1128/JCM.43.5.2241-2245.2005.
- [72] N. Mosqueda *et al.*, «Globally expanding carbapenemase finally appears in Spain: Nosocomial outbreak of acinetobacter baumannii producing plasmid-encoded OXA-23 in Barcelona, Spain», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 57, n.o 10, 2013, doi: 10.1128/AAC.01486-13.

- [73] L. Poirel y P. Nordmann, «Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology», 2006. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x.
- [74] J. Oteo, G. Bou, F. Chaves, y A. Oliver, «Microbiological methods for surveillance of carrier status of multiresistant bacteria. TT - Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes.», *Enferm Infecc Microbiol Clin*, vol. 35, n.o 10, 2017.
- [75] P. Khuntayaporn, K. Thirapanmethee, P. Kanathum, K. Chitsombat, y M. T. Chomnawang, «Comparative study of phenotypic-based detection assays for carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* with a proposed algorithm in resource-limited settings», *PLoS One*, vol. 16, n.o 11 November, 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0259686.
- [76] T. N. Vu *et al.*, «Adjustment of Modified Carbapenem Inactivation Method Conditions for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing *Acinetobacter baumannii*», *Ann Lab Med*, vol. 40, n.o 1, pp. 21-26, ene. 2020, doi: 10.3343/alm.2020.40.1.21.
- [77] M. Oviaño, K. Sparbier, M. J. Barba, M. Kostrzewa, y G. Bou, «Universal protocol for the rapid automated detection of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli directly from blood cultures by matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF/MS)», *Int J Antimicrob Agents*, vol. 48, n.o 6, 2016, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.024.
- [78] P. D. Tamma y P. J. Simner, «Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates», *J Clin Microbiol*, vol. 56, n.o 11, nov. 2018, doi: 10.1128/JCM.01140-18.
- [79] S. Bernabeu, L. Dortet, y T. Naas, «Evaluation of the β -CARBATM test, a colorimetric test for the rapid detection of carbapenemase activity in Gram-negative bacilli», *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 72, n.o 6, 2017, doi: 10.1093/jac/dkx061.
- [80] L. Dortet, L. Poirel, C. Errera, y P. Nordmann, «CarbAcineto NP Test for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing *Acinetobacter* spp», *J Clin Microbiol*, vol. 52, n.o 7, pp. 2359-2364, jul. 2014, doi: 10.1128/JCM.00594-14.
- [81] CLSI, *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. CLSI standard M02. 2024.*
- [82] X. Jing *et al.*, «The Simplified Carbapenem Inactivation Method (sCIM) for Simple and Accurate Detection of Carbapenemase-Producing Gram-Negative Bacilli», *Front Microbiol*, vol. 9, 2018, doi: 10.3389/fmicb.2018.02391.
- [83] M. M. Traczewski, E. Carretto, R. Canton, y N. M. Moore, «Multicenter Evaluation of the Xpert Carba-R Assay for Detection of Carbapenemase Genes in Gram-Negative Isolates», *J Clin Microbiol*, vol. 56, n.o 8, ago. 2018, doi: 10.1128/JCM.00272-18.
- [84] Y. Li, X. Yang, y W. Zhao, «Emerging Microtechnologies and Automated Systems for Rapid Bacterial Identification and Antibiotic Susceptibility Testing», *SLAS Technol*, vol. 22, n.o 6, pp. 585-608, dic. 2017, doi: 10.1177/2472630317727519.
- [85] P. Khuntayaporn, K. Thirapanmethee, P. Kanathum, K. Chitsombat, y M. T. Chomnawang, «Comparative study of phenotypic-based detection assays for carbapenemase-producing *Acinetobacter baumannii* with a proposed algorithm in resource-limited settings», *PLoS One*, vol. 16, n.o 11, p. e0259686, nov. 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0259686.
- [86] G. Bou, A. Fernández Olmos, García Celia, J. A. Sáez Nieto, y S. Valdezate, «Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología |

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica», *Seimc*, vol. vol.29, n.o 8, pp. 601-608, 2011, [En línea]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-metodos-identificacion-bacteriana-el-laboratorio-S0213005X11001571>

- [87] R. Kalendar, B. Khassenov, Y. Ramankulov, O. Samuilova, y K. I. Ivanov, «FastPCR: An in silico tool for fast primer and probe design and advanced sequence analysis», *Genomics*, vol. 109, n.o 3-4, pp. 312-319, jul. 2017, doi: 10.1016/j.ygeno.2017.05.005.
- [88] S. Rubio, R. A. Pacheco-Orozco, A. M. Gómez, S. Perdomo, y R. García-Robles, «Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica», *Universitas Médica*, vol. 61, n.o 2, abr. 2020, doi: 10.11144/Javeriana.umed61-2.sngs.
- [89] S. Navon-Venezia, K. Kondratyeva, y A. Carattoli, «Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance», *FEMS Microbiol Rev*, vol. 41, n.o 3, pp. 252-275, may 2017, doi: 10.1093/femsre/fux013.
- [90] S. T. Bagley, «Habitat Association of *Klebsiella* Species», *Infection Control*, vol. 6, n.o 2, pp. 52-58, feb. 1985, doi: 10.1017/S0195941700062603.
- [91] Rosete-Enríquez M, Quintero-Hernández V, Morales-García YE, Rodríguez-Andrade O, y Rivera-Urbalejo AP, «La personalidad multifacética del género *Klebsiella*: El bueno, el malo y el feo», *Alianzas y Tendencias BUAP*, pp. 16-35, 2019, Accedido: 17 de agosto de 2024. [En línea]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12371/9332>
- [92] M. Cubero González, «Epidemiología molecular, factores de virulencia y caracterización de los mecanismos de resistencia de *Klebsiella pneumoniae*», *TDX (Tesis Doctorals en Xarxa)*, 2016.
- [93] L. S. Tzouveleakis, A. Markogiannakis, M. Psychogiou, P. T. Tassios, y G. L. Daikos, «Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions», *Clin Microbiol Rev*, vol. 25, n.o 4, pp. 682-707, oct. 2012, doi: 10.1128/CMR.05035-11.
- [94] M. K. Paczosa y J. Meccas, «*Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense», *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, vol. 80, n.o 3, pp. 629-661, sep. 2016, doi: 10.1128/MMBR.00078-15.
- [95] C. Runcharoen *et al.*, «Whole genome sequencing reveals high-resolution epidemiological links between clinical and environmental *Klebsiella pneumoniae*», *Genome Med*, vol. 9, n.o 1, p. 6, dic. 2017, doi: 10.1186/s13073-017-0397-1.
- [96] D. Álvarez, S. Merino, J. M. Tomás, V. J. Benedí, y S. Albertí, «Capsular Polysaccharide Is a Major Complement Resistance Factor in Lipopolysaccharide O Side Chain-Deficient *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates», *Infect Immun*, vol. 68, n.o 2, pp. 953-955, feb. 2000, doi: 10.1128/IAI.68.2.953-955.2000.
- [97] P. Di Martino, V. Livrelli, D. Sirot, B. Joly, y A. Darfeuille-Michaud, «A new fimbrial antigen harbored by CAZ-5/SHV-4-producing *Klebsiella pneumoniae* strains involved in nosocomial infections», *Infect Immun*, vol. 64, n.o 6, pp. 2266-2273, jun. 1996, doi: 10.1128/iai.64.6.2266-2273.1996.
- [98] R. Podschun y U. Ullmann, «*Klebsiella* spp. as Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors», *Clin Microbiol Rev*, vol. 11, n.o 4, pp. 589-603, oct. 1998, doi: 10.1128/CMR.11.4.589.

- [99] G. Wang, G. Zhao, X. Chao, L. Xie, y H. Wang, «The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae*», *Int J Environ Res Public Health*, vol. 17, n.o 17, p. 6278, ago. 2020, doi: 10.3390/ijerph17176278.
- [100] M. Pichavant *et al.*, «Outer Membrane Protein A from *Klebsiella pneumoniae* Activates Bronchial Epithelial Cells: Implication in Neutrophil Recruitment», *The Journal of Immunology*, vol. 171, n.o 12, pp. 6697-6705, dic. 2003, doi: 10.4049/jimmunol.171.12.6697.
- [101] Y.-K. Tsai *et al.*, «*Klebsiella pneumoniae* Outer Membrane Porins OmpK35 and OmpK36 Play Roles in both Antimicrobial Resistance and Virulence», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 55, n.o 4, pp. 1485-1493, abr. 2011, doi: 10.1128/AAC.01275-10.
- [102] L. J. V. Piddock, «Multidrug-resistance efflux pumps ? not just for resistance», *Nat Rev Microbiol*, vol. 4, n.o 8, pp. 629-636, ago. 2006, doi: 10.1038/nrmicro1464.
- [103] E. Padilla, E. Llobet, A. Doménech-Sánchez, L. Martínez-Martínez, J. A. Bengoechea, y S. Albertí, «*Klebsiella pneumoniae* AcrAB Efflux Pump Contributes to Antimicrobial Resistance and Virulence», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 54, n.o 1, pp. 177-183, ene. 2010, doi: 10.1128/AAC.00715-09.
- [104] C. Y. Effah, T. Sun, S. Liu, y Y. Wu, «*Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health», *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, vol. 19, n.o 1, p. 1, dic. 2020, doi: 10.1186/s12941-019-0343-8.
- [105] L. K. Siu, K.-M. Yeh, J.-C. Lin, C.-P. Fung, y F.-Y. Chang, «*Klebsiella pneumoniae* liver abscess: a new invasive syndrome», *Lancet Infect Dis*, vol. 12, n.o 11, pp. 881-887, nov. 2012, doi: 10.1016/S1473-3099(12)70205-0.
- [106] D. Chang, L. Sharma, C. S. Dela Cruz, y D. Zhang, «Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of *Klebsiella pneumoniae* Infection», 2021. doi: 10.3389/fmicb.2021.750662.
- [107] A. J. R. Gonçalves, L. E. Suzuki, y A. S. Moreira, «Pneumonia por bacilo de Friedlander», *Rev Soc Bras Med Trop*, vol. 4, n.o 4, 1970, doi: 10.1590/s0037-86821970000400008.
- [108] G. L. Daikos *et al.*, «Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 58, n.o 4, pp. 2322-2328, 2014, doi: 10.1128/AAC.02166-13.
- [109] J. D. D. Pitout, P. Nordmann, y L. Poirel, «Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 59, n.o 10, pp. 5873-5884, oct. 2015, doi: 10.1128/AAC.01019-15.
- [110] C. Girmenia, A. Serrao, y M. Canichella, «Epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in Mediterranean countries», 2016. doi: 10.4084/mjhid.2016.032.
- [111] L. S. Munoz-Price *et al.*, «Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases», *Lancet Infect Dis*, vol. 13, n.o 9, pp. 785-796, sep. 2013, doi: 10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
- [112] M. L. Ling *et al.*, «Risk factors for acquisition of carbapenem resistant Enterobacteriaceae in an acute tertiary care hospital in Singapore», *Antimicrob Resist Infect Control*, vol. 4, n.o 1, p. 26, dic. 2015, doi: 10.1186/s13756-015-0066-3.

- [113] R. Cantón *et al.*, «Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe», 2012, *Blackwell Publishing Ltd*. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03821.x.
- [114] Y.-Y. Liu *et al.*, «Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study», *Lancet Infect Dis*, vol. 16, n.o 2, pp. 161-168, feb. 2016, doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
- [115] D. Iñiguez *et al.*, «REPORTE DE CASO Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa tipo KPC-2: primer reporte en el Ecuador», 2012.
- [116] J. Zurita *et al.*, «Carbapenem-hydrolysing β -lactamase KPC-2 in Klebsiella pneumoniae isolated in Ecuadorian hospitals», *J Glob Antimicrob Resist*, vol. 1, n.o 4, 2013, doi: 10.1016/j.jgar.2013.06.001.
- [117] S. M. Drawz y R. A. Bonomo, «Three Decades of β -Lactamase Inhibitors», *Clin Microbiol Rev*, vol. 23, n.o 1, pp. 160-201, ene. 2010, doi: 10.1128/CMR.00037-09.
- [118] C. Bebrone, «Metallo- β -lactamases (classification, activity, genetic organization, structure, zinc coordination) and their superfamily», *Biochem Pharmacol*, vol. 74, n.o 12, pp. 1686-1701, dic. 2007, doi: 10.1016/J.BCP.2007.05.021.
- [119] B. A. Evans y S. G. B. Amyes, «OXA β -Lactamases», *Clin Microbiol Rev*, vol. 27, n.o 2, pp. 241-263, abr. 2014, doi: 10.1128/CMR.00117-13.
- [120] R. Cantón *et al.*, «Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe», 2012. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03821.x.
- [121] M. Guzmán-Blanco, J. A. Labarca, M. V. Villegas, y E. Gotuzzo, «Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America», *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, vol. 18, n.o 4, pp. 421-433, jul. 2014, doi: 10.1016/j.bjid.2013.10.005.
- [122] P. Nordmann y L. Poirel, «Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria», *Clinical Infectious Diseases*, vol. 69, pp. S521-S528, nov. 2019, doi: 10.1093/CID/CIZ824.
- [123] L. J. Álvarez Díaz, «Prevalencia y factores asociados a las infecciones asociadas a la atención en salud en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos. Neiva 2016-2017», *Biociencias*, vol. 15, n.o 2, 2020, doi: 10.18041/2390-0512/biociencias.2.7352.
- [124] L. M. Selby, M. E. Rupp, y K. A. Cawcutt, «Prevention of Central-Line Associated Bloodstream Infections», *Infect Dis Clin North Am*, vol. 35, n.o 4, pp. 841-856, dic. 2021, doi: 10.1016/j.idc.2021.07.004.
- [125] D. Odada *et al.*, «Reducing the rate of central line-associated bloodstream infections; a quality improvement project», *BMC Infect Dis*, vol. 23, n.o 1, p. 745, oct. 2023, doi: 10.1186/s12879-023-08744-5.
- [126] Z. H. Sun *et al.*, «Effect of different disinfectants on preventing asymptomatic bacteriuria and catheter-related urinary tract infection: a network meta-analysis», *Frontiers in Urology*, vol. 3, oct. 2023, doi: 10.3389/fruro.2023.1173885.
- [127] A. Chmielarczyk, M. Pomorska-Wesołowska, D. Romaniszyn, y J. Wójkowska-Mach, «Healthcare-associated laboratory-confirmed bloodstream infections—species diversity and resistance mechanisms, a four-year retrospective laboratory-based study in the south of Poland», *Int J Environ Res Public Health*, vol. 18, n.o 5, 2021, doi: 10.3390/ijerph18052785.

- [128] I. Linhares, T. Raposo, A. Rodrigues, y A. Almeida, «Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000–2009)», *BMC Infect Dis*, vol. 13, n.o 1, p. 19, dic. 2013, doi: 10.1186/1471-2334-13-19.
- [129] Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) y la OMS/Europa, «Antimicrobial resistance surveillance in Europe», abr. 2023, doi: 10.2900/63495.
- [130] T. P. Hellyer, V. Ewan, P. Wilson, y A. J. Simpson, «The Intensive Care Society recommended bundle of interventions for the prevention of ventilator-associated pneumonia», *J Intensive Care Soc*, vol. 17, n.o 3, pp. 238-243, ago. 2016, doi: 10.1177/1751143716644461.
- [131] C. Mietto, R. Pinciroli, N. Patel, y L. Berra, «Ventilator Associated Pneumonia: Evolving Definitions and Preventive Strategies Discussion», *Respir Care*, vol. 58, n.o 6, pp. 990-1007, jun. 2013, doi: 10.4187/respcare.02380.
- [132] M. Medina y E. Castillo-Pino, «An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections», *Ther Adv Urol*, vol. 11, p. 175628721983217, ene. 2019, doi: 10.1177/1756287219832172.
- [133] C. A. Czaja, D. Scholes, T. M. Hooton, y W. E. Stamm, «Population-Based Epidemiologic Analysis of Acute Pyelonephritis», *Clinical Infectious Diseases*, vol. 45, n.o 3, pp. 273-280, ago. 2007, doi: 10.1086/519268.
- [134] F. Perez y M. V. Villegas, «The role of surveillance systems in confronting the global crisis of antibiotic-resistant bacteria», *Curr Opin Infect Dis*, vol. 28, n.o 4, pp. 375-383, ago. 2015, doi: 10.1097/QCO.000000000000182.
- [135] G. T. Hansen, «Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacteriales and Other Gram-Negative Bacteria», 1 de marzo de 2021, *Adis*. doi: 10.1007/s40121-020-00395-2.
- [136] Centros Para Control y Prevención de Enfermedades. Informe sobre patógenos de infecciones asociadas a la atención médica y resistencia a los antimicrobianos, «HAI Pathogens & Antimicrobial Resistance Report Navigating the Webpage and Report Home Page», Atlanta, 2023. [En línea]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nhsn/datastat/ar-pathogens.html>
- [137] L. M. Weiner-Lastinger *et al.*, «Pathogens attributed to central-line-associated bloodstream infections in US acute-care hospitals during the first year of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic», *Infect Control Hosp Epidemiol*, vol. 44, n.o 4, pp. 651-654, abr. 2023, doi: 10.1017/ice.2022.16.
- [138] J. L. Vincent *et al.*, «International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units», *JAMA*, vol. 302, n.o 21, pp. 2323-2329, dic. 2009, doi: 10.1001/jama.2009.1754.
- [139] T. N. Vu *et al.*, «Adjustment of Modified Carbapenem Inactivation Method Conditions for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing *Acinetobacter baumannii*», *Ann Lab Med*, vol. 40, pp. 21-26, 2020, doi: 10.3343/alm.2020.40.1.21.
- [140] F. Navarro, J. Calvo, R. Cantón, F. Fernández-Cuenca, y B. Mirelis, «Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos», 2011. doi: 10.1016/j.eimc.2011.03.011.
- [141] M. P. . Weinstein, *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2021.
- [142] F. Pasteran, L. J. Gonzalez, E. Albornoz, G. Bahr, A. J. Vila, y A. Corso, «Triton Hodge Test: Improved Protocol for Modified Hodge Test for Enhanced

- Detection of NDM and Other Carbapenemase Producers», *J Clin Microbiol*, vol. 54, n.o 3, pp. 640-649, mar. 2016, doi: 10.1128/JCM.01298-15.
- [143] P. Nordmann, L. Poirel, y L. Dortet, «Rapid Detection of Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*», *Emerg Infect Dis*, vol. 18, n.o 9, pp. 1503-1507, sep. 2012, doi: 10.3201/eid1809.120355.
- [144] J. Pires, Â. Novais, y L. Peixe, «Blue-Carba, an Easy Biochemical Test for Detection of Diverse Carbapenemase Producers Directly from Bacterial Cultures», *J Clin Microbiol*, vol. 51, n.o 12, pp. 4281-4283, dic. 2013, doi: 10.1128/JCM.01634-13.
- [145] K. Van der Zwaluw, A. de Haan, G. N. Pluister, H. J. Bootsma, A. J. de Neeling, y L. M. Schouls, «The Carbapenem Inactivation Method (CIM), a Simple and Low-Cost Alternative for the Carba NP Test to Assess Phenotypic Carbapenemase Activity in Gram-Negative Rods», *PLoS One*, vol. 10, n.o 3, p. e0123690, mar. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0123690.
- [146] M. Oviaño *et al.*, «Rapid Detection of OXA-48-Producing Enterobacteriaceae by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry», *J Clin Microbiol*, vol. 54, n.o 3, pp. 754-759, mar. 2016, doi: 10.1128/JCM.02496-15.
- [147] W. Lai *et al.*, «Simultaneous and Visual Detection of KPC and NDM Carbapenemase-Encoding Genes Using Asymmetric PCR and Multiplex Lateral Flow Strip», *J Anal Methods Chem*, vol. 2023, 2023, doi: 10.1155/2023/9975620.
- [148] R. Hatrongjit, P. Chopjitt, P. Boueroy, y A. Kerdsin, «Multiplex PCR Detection of Common Carbapenemase Genes and Identification of Clinically Relevant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Complex», *Antibiotics*, vol. 12, n.o 1, p. 76, dic. 2022, doi: 10.3390/antibiotics12010076.
- [149] J. M. Pogue, Y. Zhou, H. Kanakamedala, y B. Cai, «Burden of illness in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in US hospitals between 2014 and 2019», *BMC Infect Dis*, vol. 22, n.o 1, p. 36, dic. 2022, doi: 10.1186/s12879-021-07024-4.
- [150] O. Ayobami, N. Willrich, B. Suwono, T. Eckmanns, y R. Markwart, «The epidemiology of carbapenem-non-susceptible *Acinetobacter* species in Europe: analysis of EARS-Net data from 2013 to 2017», *Antimicrob Resist Infect Control*, vol. 9, n.o 1, p. 89, dic. 2020, doi: 10.1186/s13756-020-00750-5.
- [151] A. Hafeez *et al.*, «ICU pathogens: A continuous challenge», *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, vol. 26, n.o 7, 2016, doi: 2374.
- [152] B. D. Islas Munoz *et al.*, «Strategies of Treatment for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections: Single Centre Experience», *J Infect Dis Med*, vol. 02, n.o 01, 2017, doi: 10.4172/2576-1420.1000106.
- [153] F. Da Silveira, W. L. Nedel, R. Cassol, P. R. Pereira, C. Deutschendorf, y T. Lisboa, «*Acinetobacter* etiology respiratory tract infections associated with mechanical ventilation: what impacts on the prognosis? A retrospective cohort study», *J Crit Care*, vol. 49, pp. 124-128, feb. 2019, doi: 10.1016/j.jcrc.2018.10.034.
- [154] Y. jun Li *et al.*, «Pneumonia caused by extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitalized patients: genetic relationships, risk factors and mortality», *BMC Infect Dis*, vol. 17, n.o 1, p. 371, dic. 2017, doi: 10.1186/s12879-017-2471-0.
- [155] Z. M. Djordjevic, M. M. Folic, N. D. Folic, N. Gajovic, O. Gajovic, y S. M. Jankovic, «Risk factors for hospital infections caused by carbapenem-resistant

- Acinetobacter baumannii», *The Journal of Infection in Developing Countries*, vol. 10, n.o 10, pp. 1073-1080, oct. 2016, doi: 10.3855/jidc.8231.
- [156] Y. jun Li *et al.*, «Pneumonia caused by extensive drug-resistant Acinetobacter baumannii among hospitalized patients: genetic relationships, risk factors and mortality», *BMC Infect Dis*, vol. 17, n.o 1, p. 371, dic. 2017, doi: 10.1186/s12879-017-2471-0.
- [157] B. Boral, Ö. Unaldi, A. Ergin, R. Durmaz, y Ö. K. Eser, «A prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial resistance and molecular epidemiology of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections in intensive care units with clinical and environmental features», *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, vol. 18, n.o 1, p. 19, dic. 2019, doi: 10.1186/s12941-019-0319-8.
- [158] D. Landman *et al.*, «Evolution of antimicrobial resistance among Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii and Klebsiella pneumoniae in Brooklyn, NY», *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 60, n.o 1, pp. 78-82, jul. 2007, doi: 10.1093/jac/dkm129.
- [159] C. Hernández-Gómez *et al.*, «Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia», *Biomédica*, vol. 34, n.o 0, p. 91, nov. 2013, doi: 10.7705/biomedica.v34i0.1667.
- [160] A. Russo *et al.*, «Bloodstream infections caused by carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: Clinical features, therapy and outcome from a multicenter study», *Journal of Infection*, vol. 79, n.o 2, pp. 130-138, ago. 2019, doi: 10.1016/j.jinf.2019.05.017.
- [161] K. Swe Swe-Han, K. P. Mlisana, y M. Pillay, «Analysis of clinical and microbiological data on Acinetobacter baumannii strains assist the preauthorization of antibiotics at the patient level for an effective antibiotic stewardship program», *J Infect Public Health*, vol. 10, n.o 5, pp. 608-616, sep. 2017, doi: 10.1016/j.jiph.2017.01.014.
- [162] A. Van der Zee *et al.*, «Multi-centre evaluation of real-time multiplex PCR for detection of carbapenemase genes OXA-48, VIM, IMP, NDM and KPC», *BMC Infect Dis*, vol. 14, n.o 1, p. 27, dic. 2014, doi: 10.1186/1471-2334-14-27.
- [163] A. Routray, P. Lavanya, R. Soniya, y R. Madhavan, «Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA and NDM-1 carbapenemases in Acinetobacter», *J Pharm Res*, vol. 7, n.o 4, pp. 324-326, abr. 2013, doi: 10.1016/j.jopr.2013.03.026.
- [164] J. M. Farrow, G. Wells, y E. C. Pesci, «Desiccation tolerance in Acinetobacter baumannii is mediated by the two-component response regulator BfmR», *PLoS One*, vol. 13, n.o 10, p. e0205638, oct. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0205638.
- [165] A. Coppadoro, G. Bellani, y G. Foti, «Non-pharmacological interventions to prevent ventilator-associated pneumonia: A literature review», 1 de diciembre de 2019, *American Association for Respiratory Care*. doi: 10.4187/RESPCARE.07127.
- [166] P. Espinal, S. Martí, y J. Vila, «Effect of biofilm formation on the survival of Acinetobacter baumannii on dry surfaces», *Journal of Hospital Infection*, vol. 80, n.o 1, pp. 56-60, ene. 2012, doi: 10.1016/j.jhin.2011.08.013.
- [167] M. Wałaszek, A. Róžańska, M. Z. Wałaszek, y J. Wójkowska-Mach, «Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia, microbiological diagnostics and the length of antimicrobial treatment in the Polish Intensive Care Units in

- the years 2013-2015», *BMC Infect Dis*, vol. 18, n.o 1, p. 308, dic. 2018, doi: 10.1186/s12879-018-3212-8.
- [168] G. B. Nair y M. S. Niederman, «Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates», *Intensive Care Med*, vol. 41, n.o 1, pp. 34-48, ene. 2015, doi: 10.1007/s00134-014-3564-5.
- [169] K. Slimene *et al.*, «Isolation of Carbapenem and Colistin Resistant Gram-Negative Bacteria Colonizing Immunocompromised SARS-CoV-2 Patients Admitted to Some Libyan Hospitals», *Microbiol Spectr*, vol. 11, n.o 3, 2023, doi: 10.1128/spectrum.02972-22.
- [170] E. Cano-Martín, I. Portillo-Calderón, P. Pérez-Palacios, J. Navarro-Marí, M. Fernández-Sierra, y J. Gutiérrez-Fernández, «A Study in a Regional Hospital of a Mid-Sized Spanish City Indicates a Major Increase in Infection/Colonization by Carbapenem-Resistant Bacteria, Coinciding with the COVID-19 Pandemic», *Antibiotics*, vol. 10, n.o 9, p. 1127, sep. 2021, doi: 10.3390/antibiotics10091127.
- [171] F. Zhou *et al.*, «Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study», *The Lancet*, vol. 395, n.o 10229, pp. 1054-1062, mar. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [172] J. Li *et al.*, «Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis», *Antimicrob Resist Infect Control*, vol. 9, n.o 1, 2020, doi: 10.1186/s13756-020-00819-1.
- [173] M. Á. Asencio-Egea, J. Gaitán-Pitera, M. Huertas-Vaquero, R. Carranza-González, C. Román-Ortiz, y N. Lara-Fuella, «Diseminación interhospitalaria de *Klebsiella pneumoniae* ST512 productora de KPC-3. Detección por MALDI-TOF», *Enferm Infec Microbiol Clin*, vol. 39, n.o 2, pp. 83-86, feb. 2021, doi: 10.1016/j.eimc.2019.12.014.
- [174] R. Oliveira *et al.*, «Exploring the Antibiotic Resistance Profile of Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Portugal», *Antibiotics*, vol. 11, n.o 11, p. 1613, nov. 2022, doi: 10.3390/antibiotics11111613.
- [175] R. K. Shields *et al.*, «Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 61, n.o 8, ago. 2017, doi: 10.1128/AAC.00883-17.
- [176] M. D. Alcántar-Curiel *et al.*, «Molecular Mechanisms Associated with Nosocomial Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Mexico», *Arch Med Res*, vol. 45, n.o 7, pp. 553-560, oct. 2014, doi: 10.1016/j.arcmed.2014.10.006.
- [177] L. Abarca-Coloma *et al.*, «Risk Factors Associated with Mortality in *Acinetobacter baumannii* Infections: Results of a Prospective Cohort Study in a Tertiary Public Hospital in Guayaquil, Ecuador», *Antibiotics*, vol. 13, n.o 3, 2024, doi: 10.3390/antibiotics13030213.
- [178] A. Čiginskienė, A. Dambrauskienė, J. Rello, y D. Adukauskienė, «Ventilator-Associated Pneumonia due to Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk Factors and Mortality Relation with Resistance Profiles, and Independent Predictors of In-Hospital Mortality», *Medicina (B Aires)*, vol. 55, n.o 2, p. 49, feb. 2019, doi: 10.3390/medicina55020049.
- [179] Y. Chen *et al.*, «High prevalence and clonal dissemination of OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* in a Chinese hospital: A cross sectional study», *BMC Infect Dis*, vol. 18, n.o 1, sep. 2018, doi: 10.1186/s12879-018-3359-3.

- [180] A. Słoczyńska, M. E. Wand, S. Tyski, y A. E. Laudy, «Analysis of BLACHDL genes and insertion sequences related to carbapenem resistance in acinetobacter baumannii clinical strains isolated in Warsaw, Poland», *Int J Mol Sci*, vol. 22, n.o 5, pp. 1-14, mar. 2021, doi: 10.3390/ijms22052486.
- [181] V. Rojo, P. Vázquez, S. Reyes, L. P. Fuertes, y M. Cervero, «Factores de riesgo y evolución clínica de las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas en un hospital universitario de España. Estudio de casos y controles», *Revista Española de Quimioterapia*, vol. 31, n.o 5, 2020.
- [182] T. Lou *et al.*, «Risk factors for infection and mortality caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A large multicentre case–control and cohort study», *Journal of Infection*, vol. 84, n.o 5, pp. 637-647, may 2022, doi: 10.1016/j.jinf.2022.03.010.
- [183] G. Patel, S. Huprikar, S. H. Factor, S. G. Jenkins, y D. P. Calfee, «Outcomes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and the Impact of Antimicrobial and Adjunctive Therapies», *Infect Control Hosp Epidemiol*, vol. 29, n.o 12, pp. 1099-1106, dic. 2008, doi: 10.1086/592412.
- [184] T. Nebreda-Mayoral *et al.*, «Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain», *Enferm Infecc Microbiol Clin*, vol. 40, n.o 4, 2022, doi: 10.1016/j.eimc.2020.11.003.
- [185] Y. Liu *et al.*, «Prospective multi-center evaluation on risk factors, clinical characteristics and outcomes due to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* complex bacteraemia: experience from the Chinese Antimicrobial Resistance Surveillance of Nosocomial Infections (CARES) Network», *J Med Microbiol*, vol. 69, n.o 7, pp. 949-959, jul. 2020, doi: 10.1099/jmm.0.001222.
- [186] R. Reina, C. León-Moya, y J. Garnacho-Montero, «Tratamiento de infecciones graves por *Acinetobacter baumannii*», *Med Intensiva*, vol. 46, n.o 12, 2022, doi: 10.1016/j.medin.2022.08.003.
- [187] L. E. Lopez-Cortes *et al.*, «Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort», *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 69, n.o 11, pp. 3119-3126, nov. 2014, doi: 10.1093/jac/dku233.
- [188] E. Durante-Mangoni *et al.*, «Colistin and Rifampicin Compared With Colistin Alone for the Treatment of Serious Infections Due to Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Multicenter, Randomized Clinical Trial», *Clinical Infectious Diseases*, vol. 57, n.o 3, pp. 349-358, ago. 2013, doi: 10.1093/cid/cit253.
- [189] R. Sirijatuphat y V. Thamlikitkul, «Preliminary Study of Colistin versus Colistin plus Fosfomicin for Treatment of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections», *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 58, n.o 9, pp. 5598-5601, sep. 2014, doi: 10.1128/AAC.02435-13.

PUBLICACIONES DERIVADAS

Abarca-Coloma L, Puga-Tejada M, Nuñez-Quezada T, Gómez-Cruz O, Mawyin-Muñoz C, Barungi S, et al. Risk Factors Associated with Mortality in *Acinetobacter baumannii* Infections: Results of a Prospective Cohort Study in a Tertiary Public Hospital in Guayaquil, Ecuador. *Antibiotics*. 2024;13(3). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030213>



Article

Risk Factors Associated with Mortality in *Acinetobacter baumannii* Infections: Results of a Prospective Cohort Study in a Tertiary Public Hospital in Guayaquil, Ecuador

Luz Abarca-Coloma ^{1,*}, Miguel Puga-Tejada ², Tamara Nuñez-Quezada ³, Otilia Gómez-Cruz ⁴, Carlos Mawyin-Muñoz ¹, Shivan Barungi ⁵ and Macarena Perán ^{5,6,7*}

- ¹ Critical Care Unit Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Catholic University Santiago of Guayaquil, Guayaquil 090203, Ecuador; carlos.mawyin@cu.ucsg.edu.ec
 - ² Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas (IECED), Guayaquil 090505, Ecuador; mpuga@ieced.ec
 - ³ Department of Medical Microbiology Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Catholic University Santiago of Guayaquil, Guayaquil 090203, Ecuador; tamara.nunez@cu.ucsg.edu.ec
 - ⁴ Infection Prevention and Control Program, Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil 090203, Ecuador; otilia.gomez@cu.ucsg.edu.ec
 - ⁵ Department of Health Sciences, University of Jaén, 23071 Jaén, Spain; sb000042@red.ujaen.es
 - ⁶ Excellence Research Unit "Modeling Nature" (MNat), University of Granada, 18010 Granada, Spain
 - ⁷ Biopathology and Regenerative Medicine Institute (IBIMFR), University of Granada, 18010 Granada, Spain
- * Correspondence: luz.abarca@cu.ucsg.edu.ec (L.A.-C.); mperan@ujaen.es (M.P.)

Abstract: Antibiotic overuse and the resulting antimicrobial resistance pose significant global public health challenges, providing an avenue for opportunistic pathogens like *Acinetobacter baumannii* to thrive. This study will report the trends of *Acinetobacter baumannii* antimicrobial resistance patterns at the Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Ecuador. An observational, analytical, longitudinal, and prospective study was conducted involving patients diagnosed with hospital-acquired infections. Antimicrobial susceptibility testing was performed, followed by molecular analysis of carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii* isolates. We included 180 patients aged from 16 to 93 years. The hospital mortality rate was 63/180 (35%). Invasive mechanical ventilation (IMV) was indicated in 91/180 patients (50.4%). The overall survival (OS) rate in patients on IMV was 49.5% (45/91), with a median survival of 65 days. The OS rate in patients not on IMV was 80.9% (72/89), with a median survival of 106 days (HR 2.094; 95% CI 1.174–3.737; $p = 0.012$). From multivariate analysis, we conclude that ventilator-associated pneumonia is the most related factor to OS.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*; antimicrobial resistance; resistance; carbapenemase; colistin

Citation: Abarca-Coloma, L.; Puga-Tejada, M.; Nuñez-Quezada, T.; Gómez-Cruz, O.; Mawyin-Muñoz, C.; Barungi, S.; Perán, M. Risk Factors Associated with Mortality in *Acinetobacter baumannii* Infections: Results of a Prospective Cohort Study in a Tertiary Public Hospital in Guayaquil, Ecuador. *Antibiotics* **2024**, *13*, 213. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030213>

Academic Editors: Qiang Sun and Masafumi Seki

Received: 20 December 2023

Revised: 16 February 2024

Accepted: 20 February 2024

Published: 23 February 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Acinetobacter baumannii is a gram-negative coccobacillus that can be found in the environment, soil, plants, inanimate surfaces, and even on the skin. *Acinetobacter baumannii* has great clinical importance as it can infect patients with chronic diseases and comorbidities, as well as those that have undergone surgery and other invasive procedures such as vascular and urinary catheters, parenteral nutrition, tracheostomy, or invasive mechanical ventilation (IMV). Such patients might develop several medical conditions like bacteraemia, sepsis, ventilator-associated pneumonia (VAP), postsurgical meningitis, urinary tract infections, surgical wound infections, etc. Therefore, it is necessary to administer a wide range of antibiotics to which *Acinetobacter baumannii* could be resistant. Multiple drug resistance (MDR) is defined as a bacterium with non-susceptibility to at least one agent in three antimicrobial categories. Extensive drug resistance (XDR) indicates non-susceptibility to at least one agent in almost all the antimicrobial categories. Pan-drug resistance (PDR) is non-susceptibility to all the antimicrobial categories [1,2].

Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) and extended CRAB (XCRAB) have been defined as the resistance of *Acinetobacter baumannii* to β -lactams, aminoglycosides, fluoroquinolones, carbapenems, and every drug except for tigecycline and colistin [1,3]. *Acinetobacter baumannii*'s resistance to carbapenems has led to high mortality due to hospital-acquired infections, and its increasing drug resistance calls for the development of new antibiotics [4]. This pathogen has become very interesting over the last decade due to its natural MDR phenotype, which acquires new resistance mechanisms [5]. *Acinetobacter baumannii* is considered an opportunistic bacterium associated with high morbidity and mortality, being a common Intensive Care Unit (ICU) guest [6,7].

Acinetobacter is often transmitted to patients through exposure to an infected environment and through contaminated hands of health workers. The predisposition to these infections is caused by the pressure of colonization, extended-spectrum antibiotic exposure selection, and disruption of anatomic barriers (for example, catheter placement or endotracheal tubes, and traumatic or surgical skin and integument lesions). Infections with *Acinetobacter baumannii* are associated with IMV, intravenous and urinary catheterization, surgery, invasive procedures, and extended-spectrum antimicrobial procedures, especially in patients presenting burns, traumatology patients, and those in the ICU [8]. This nosocomial pathogen can live for long periods on different surfaces due to the development of biofilms [9]. The main infections include (i) IMV exposure and consequent VAP; (ii) infections associated with intravascular devices; (iii) surgical wound infections; (iv) bloodstream infections; (v) urinary tract infections; and (vi) postsurgical meningitis [10]. Although it is mainly a pathogen associated with medical care, *Acinetobacter baumannii* infections can also occur outside medical care facilities, as reported in wounded soldiers of the Gulf War [11] and in the victims of the Turkey earthquake [12,13]. Furthermore, *Acinetobacter baumannii* has been spotted in tropical and subtropical regions as a community-acquired pathogen associated with relatively high mortality [8].

Often, this organism invades patients with comorbidities, antibiotic exposure, and recent hospitalization, which makes it complicated to determine whether it is the pathogen causing an infection of interest, particularly in patients with non-sterile localized infections such as pneumonia and wound infection [14]. Infections caused by *Acinetobacter baumannii* have been identified globally and are increasing. It is the cause of 2–10% of all gram-negative infections in the ICU of the USA and Europe [15]. The resistance of *Acinetobacter baumannii* to antibiotics is due to a combination of mechanisms that include a water-proof cell membrane, an increase in outflow pumps, extended spectrum β -Lactamases (ESBL), Metallo- β -Lactamase (MBL), and carbapenem-hydrolyzing class D β -Lactamase (CHDL) [16,17].

In Latin America, several cases of *Acinetobacter baumannii* have been reported. The situation with *Acinetobacter baumannii* CRAB/XCRAB is especially worrying in developing countries like Ecuador, where hospital conditions and policies are not updated, increasing the nosocomial infection risk [18]. Here, we describe the healthcare-associated infections caused by *Acinetobacter baumannii* that were identified in different units at the Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC), Guayaquil, Ecuador. The clinical and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* is analyzed together with patient characteristics such as comorbidities, gender, age, and surgeries in order to identify the susceptibility profiles of patients to promote a more effective action protocol.

2. Results

A total of one hundred eighty (180) patients with *Acinetobacter baumannii* infections were included in this study. Signed informed consent for research purposes was obtained from all patients with *Acinetobacter baumannii* infection or their legal guardians. Patients and hospital areas presenting such cases and their numbers are summarized in Table 1. Four units, i.e., the Senior Observation Unit, Intensive Care Unit, and Traumatology and Neurological Care Unit, were responsible for 129 infected patients, that is, 71% of the patients included in this study.

Table 1. Infection frequency according to hospital units.

Hospital Unit	Number of Patients Infected	Frequency Related to the Number of Patients in each Hospital Unit
Neurological Care Unit	18	2.65%
Endocrinology Hospitalization	1	0.15%
Intensive Care Unit	39	5.74%
Neurology Unit	2	0.29%
Traumatology Hospitalization	18	2.65%
Senior Observation	54	7.95%
Infectiology Hospitalization	3	0.44%
Internal Medicine Unit	6	0.88%
Pulmonology Unit	10	1.47%
Emergency Unit	5	0.73%
Nephrology Unit	6	0.88%
Ophthalmology Hospitalization	1	0.14%
Urology Outpatient Service	6	0.88%
Gynecology Outpatient Service	3	0.44%
High Obstetrical Risk	4	0.59%
Plastic Surgery Hospitalization	3	0.44%
Hematology Unit	1	0.14%

The demographic characteristics of the study population are summarized in Table 2, including 58% women and 42% men with *Acinetobacter baumannii* infections, identified along a median of 31.5 days of hospitalization. Overall, 63 fatalities (35% mortality rate) were observed in patients with *Acinetobacter baumannii* infections (Table 3). The causes of hospitalization of infected patients are described in Table 3. The most predominant causes were cerebrovascular accident (32.2%), limb trauma (13.9%), and chronic renal failure (9.4%).

Table 2. Demographic characteristics of the studied population.

	(n = 180)
Age (years old, yo), median (IQR)	57.5 (38–71.3)
Pediatric (<18 yo)	7 (3.9)
Young adults (18–39 yo)	39 (21.7)
Adults (40–64 yo)	70 (38.9)
Elderly (≥65 yo)	64 (35.6)
Gender (female), n (%)	
Female	58 (32.2)
Male	122 (67.8)
History of diabetes, n (%)	47 (26.1)
History of high blood pressure, n (%)	81 (45.0)

IQR, interquartile range.

Table 3. Clinical characteristics of patients included in the study.

	(n = 180)
Hospital lethality, n (%)	63 (35.0)
Hospital department, n (%)	
Outpatient service	15 (8.3)
Hospitalization	66 (36.7)
Critical area	99 (55.0)
Underlying disease, n (%)	
Cerebrovascular accident	58 (32.2)
Limb trauma	25 (13.9)
Chronic renal failure	17 (9.4)
Pneumonia	16 (8.9)
Acute surgical abdomen	12 (6.7)
Cancer	11 (6.1)
Skin and subcutaneous tissue infections	10 (5.6)
Urinary tract infection	9 (5.0)
Preeclampsia, eclampsia, or HELLP syndrome	8 (4.4)
Rheumatoid arthritis	6 (3.3)

Clinical characteristics related to the different types of infections are summarized in Table 4. Pneumonia represented 49.9% of infected patients, 13.9% of patients had urinary tract infections, 10% had surgical wound infections, 9.4% had bacteremia not related to other sites of infection, 3.3% suffered from osteoarticular infections, and 1.7% had surgical meningitis. Regarding associated risk factors, 91/180 patients (50.4%) had IMV-associated infections.

Table 4. Infection under study: type, study sample, and possible associated factors.

	(n = 180)
Type of infection, n (%)	
Pneumonia	88 (48.9)
Urinary tract infection	25 (13.9)
Surgical wound infection	18 (10.0)
Bacteremia not related to other sites of infection	17 (9.4)
Skin and soft tissue infection	13 (7.2)
Upper respiratory tract infection	10 (5.6)
Osteoarticular infection	6 (3.3)
Postsurgical meningitis	3 (1.7)
Anatomical sites of isolation, n (%)	
Tracheal aspirate	71 (39.4)
Urine culture	25 (13.9)
Surgical wound	18 (10.0)
Sputum	17 (9.4)
Tissue sample	12 (6.6)
Bronchoalveolar lavage	10 (5.5)
Blood culture	9 (5.0)
Catheter culture	8 (4.4)
Rectal swab	6 (3.3)
Cerebrospinal fluid	3 (1.7)
Pleural fluid	1 (1.1)
Associated risk factors, n (%)	
Invasive mechanical ventilation (IMV)	91 (50.6)
Other invasive techniques	157 (87.2)

An extensive statistical analysis relating different factors with mortality due to hospital-acquired infection is summarized in Tables 5 and 6. Univariate Cox regression concluded that the main risk factors associated with high mortality were a history of chronic renal failure ($p < 0.001$), hemodialysis ($p < 0.001$), piperacillin plus tazobactam resistance ($p = 0.004$), a history of high blood pressure ($p = 0.003$), IMV exposure ($p = 0.005$), imipenem resistance ($p = 0.022$), and meropenem resistance ($p = 0.029$) (Table 5). A multivariate analysis (Table 6) revealed that IMV exposure was the most important factor associated with the patients' mortality ($p = 0.012$), followed by hemodialysis ($p = 0.022$) and a history of high blood pressure ($p = 0.041$). It is important to highlight the potential mutually excluded association between hemodialysis and a history of high blood pressure: 20/80 patients with a history of high blood pressure were under hemodialysis (25%), but 20/27 patients under hemodialysis had a history of high blood pressure (74%).

Table 5. Relationship between different variables under study vs. death related to the infection under study during hospital stay: univariate Cox regression.

Variable	HR (95% CI; p -Value)
Gender (female)	1.694 (1.003–2.883; 0.050)
Prior hospitalization in the last 90 days	0.985 (0.590–1.643; 0.950)
History of diabetes	1.602 (0.950–2.715; 0.079)
History of high blood pressure	2.140 (1.281–3.550; 0.003)
History of chronic renal failure	4.114 (2.133–7.891; <0.001)
Nosocomial infection	0.612 (0.245–1.561; 0.300)
Invasive mechanical ventilation (IMV) exposure	2.203 (1.244–3.900; 0.005)
Time spent under mechanical invasive ventilation	1.003 (0.989–1.018; 0.620)
Invasive techniques practice	0.598 (0.215–1.673; 0.310)
Central venous catheter placement	2.238 (0.958–5.199; 0.062)
Hemodialysis	3.090 (1.617–5.859; <0.001)
Time spent in the Intensive Care Unit	0.994 (0.985–1.005; 0.299)
Ceftriaxone resistance	0.474 (0.113–1.992; 0.310)
Imipenem resistance	0.433 (0.215–0.894; 0.022)
Meropenem resistance	0.439 (0.209–0.920; 0.029)
Piperacillin plus tazobactam resistance	0.477 (0.288–0.795; 0.004)
Tigecycline resistance	0.773 (0.460–1.324; 0.340)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Table 6. Relationship between different variables under study vs. death related to the infection under study during hospital stay: multivariate Cox regression.

Variable	HR (95% CI; p -Value)
History of high blood pressure	1.732 (1.022–2.933; 0.041)
Invasive mechanical ventilation exposure	2.094 (1.174–3.737; 0.012)
Hemodialysis	2.201 (1.119–4.330; 0.022)
Imipenem or meropenem resistance	0.593 (0.239–1.468; 0.258)
Piperacillin resistance	0.594 (0.347–1.015; 0.056)

CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

Figure 1 shows the overall survival (OS) associated with invasive mechanical ventilation (IMV) in patients with *Acinetobacter baumannii* infection. The OS rate in patients on IMV (red curve) was 49.5% (45/91), with a median survival of 65 days (95% CI 1.90–2.70). The OS rate in patients not on IMV (blue curve) was 80.9% (72/89), with a median survival of 106 days (IC 95% 2.43–6.00). A 2× risk of death was seen in patients on IMV (HR 2.203; IC 95% 1.244–3.900; $p = 0.005$).

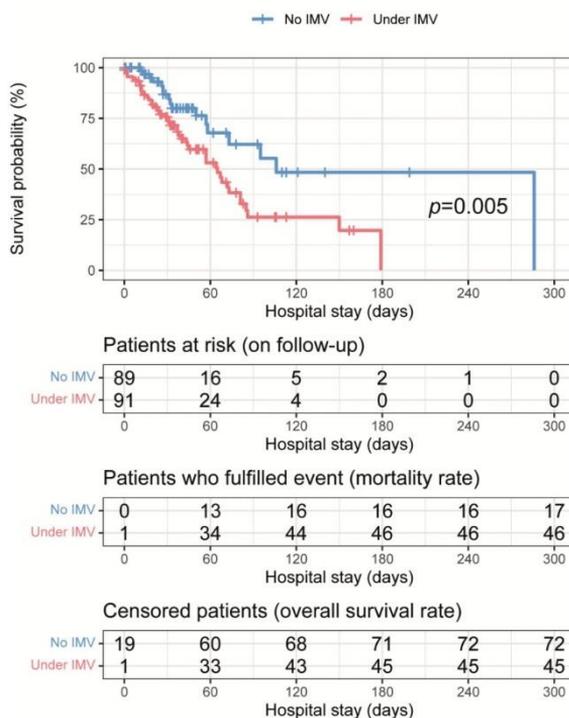


Figure 1. Kaplan–Meier curve of the survival probability over hospital stay (days) associated with invasive mechanical ventilation (IMV) in patients with *Acinetobacter baumannii* infection.

Finally, the genetic characteristics of the isolated bacteria and their antibiotic resistance were analyzed (Table 7). A total of 85 (47.22%) corresponded to *Acinetobacter baumannii* MDR; 42 (23.33%) corresponded to XDR, and 1 (0.5%) corresponded to PDR. *Acinetobacter baumannii* resistance was recorded as follows: 54% resistant to ampicillin plus sulbactam, 87% resistant to ceftazidime, 72% resistant to ceftriaxone, 80% resistant to ciprofloxacin, 82% resistant to imipenem, 75.6% resistant to meropenem, and 5% resistant to tigecycline. In addition, 87.7% of the patients were given antibiotic therapy as follows: 45 (25%) were given meropenem, 8 (4.4%) were given imipenem, and 62 patients (34.4%) were transferred to other healthcare centers.

Table 7. Resistance phenotypes of the isolated bacteria in infected patients.

	(n = 180)
Phenotype pattern, n (%)	
MDR	85 (47.22)
PDR	1 (0.5)
XDR	42 (23.33)
Antibiotic resistance, n (%)	
Ampicillin plus sulbactam	98 (54)
Meropenem	136 (75.6)
Colistin	3 (2.5)
Tigecycline	9 (5)

Regarding treatment, combined therapy was used: ampicillin plus sulbactam and colistin: 22 (12.7%); colistin plus meropenem: 45 (25%); colistin plus tigecycline: 6 (3.3%); meropenem plus tigecycline: 3 (1.6%); doxycycline plus fosfomycin: 1 (0.5%); triple scheme with colistin–doxycycline–meropenem: 19 (10.5%); meropenem plus ampicillin plus sulbactam plus colistin: 7 (3.8%); and colistin–tigecycline–meropenem: 3 (1.6%). Monotherapy with colistin, ampicillin plus sulbactam, meropenem, tigecycline, and doxycycline was also administered (Table 8).

Table 8. Antibiotic schemes.

	Frequency of Prescription	(n = 180)
Monotherapy, n (%)		
Meropenem		81 (45.0)
Colistin		67 (37.2)
Tigecycline		13 (7.2)
Double scheme, n (%)		
Colistin + meropenem		45 (25)
Ampicillin sulbactam + colistin		22 (12.5)
Colistin + tigecycline		6 (3.3)
Triple scheme, n (%)		
Colistin + doxycycline + meropenem		19 (10.5)
Meropenem + ampicillin sulbactam + colistin		7 (3.8)
Colistin + tigecycline + meropenem		3 (1.6)

3. Discussion

Acinetobacter baumannii is an opportunist pathogen responsible for large infection outbreaks worldwide [19–21]. Pneumonia associated with *Acinetobacter baumannii* infection, as we have shown here, has been described before in other studies. In our study, the mortality rate of infected patients was 35%. This was similar to the study at the Manuel Gea González hospital in Mexico, in which 33.3% of deaths were associated with *Acinetobacter baumannii* [22]. Furthermore, in a study carried out in China, 71.2% of ICU patients presented with *Acinetobacter baumannii* infection, and 86.5% XDR of these cases suffered from hospital-acquired pneumonia [23]. Another study carried out in Porto Alegre, Brazil, at the Nossa Senhora da Conceicao Hospital with 153 patients under IMV showed that 45% of those patients presented pneumonia associated with IMV with the presence of *Acinetobacter baumannii* [24].

In our study, the thirty-day mortality rate of infected patients was 35%, similar to the study at the Manuel Gea González hospital in Mexico, with 33.3% of global mortality associated with *Acinetobacter baumannii* [22]. In the study carried out at a hospital in China, the mortality rate was 42.8% [20]. Furthermore, the mortality rate found at the ICU at the Nossa Senhora da Conceicao in Porto Alegre, Brazil, was 66% [24].

Regarding antimicrobial susceptibility, our results were slightly higher than antibiotic resistance patterns found in other studies carried out in hospitals worldwide. For instance, in a study performed in two medical centers in Guayaquil City, 33 out of 35 isolates of *Acinetobacter baumannii* presented resistance to all β -lactam antibiotics (94.2%) [25], higher than the 75.6% demonstrated in the present study. Surveillance studies in Brooklyn, NY, including 1286 *Acinetobacter baumannii* patient isolates from 15 hospitals, showed that 30% were resistant to three or more types of antibiotics (carbapenems, fluoroquinolones, and aminoglycosides) [26,27]. A multicenter study was carried out from June 2017 to June 2018 in 12 tertiary healthcare centers in Italy, including all hospitalized patients with MDR *Acinetobacter baumannii* bacteremia. A total of 281 cases were detected, and 98 cases (34.8%) were classified as primary bacteremia. Infected patients were isolated from the following hospital units: 83% of the patients were from the ICU, 9.7% from the general medical unit, 3.6% from the surgical unit, and 1.7% patients from the emergency unit.

Those patients presented resistance to the following antibiotics: colistin, 1.4%; gentamicin, 87.3%; amikacin, 89.1%; and meropenem, 100%. Based on the information above, 98.6% of *Acinetobacter baumannii* strains were XDR and 1.4% were considered PDR [28]. Comparing the information in this study, these were the results: outpatient service: 8.3%; hospitalization: 36.7%, critical area: 55%. It was observed that 47.22% presented *Acinetobacter baumannii* MDR infections, 23.33% presented *Acinetobacter baumannii* XDR infections, and 1 case (0.5%) corresponded to *Acinetobacter baumannii* PDR infections. Of all these patients, 9.4% had bacteremia.

A study carried out at a medical complex in Durban, South Africa, from January 2008 to December 2014 showed that, in the sepsis group, *Acinetobacter baumannii* was resistant to multiple drugs (MDR) in 53–60%, extremely resistant (XDR) in 1–19%, and pan-resistant (PDR) in 1% [29].

In a prospective multicenter study carried out in Turkey for 6 months on the evaluation of antimicrobial resistance to multiple drugs in *Acinetobacter baumannii* infections, resistance rank results were as follows: amikacin, 91.8%; ampicillin/sulbactam, 99.4%; ceftazidime, 99.4%; ciprofloxacin, 100%; imipenem, 99.4%; colistin, 1.2%; and tigecycline, 1.7% [30].

Acinetobacter can develop several mechanisms to resist antibiotic treatment, which results in strains that are resistant to every antibiotic [31]. It also leads to an increasing trend in MDR strains; XDR strains; and, on a lower level, PDR strains, which restricts treatment options. The production of carbapenems is among the resistant mechanisms, and they can be classified as follows: type A: serine carbapenem (KPC, IMI); type B: MBL (IMP, VIM, SIM, and NDM-1); or type D: oxacillin (OXA), the last one being the most common in the world [21,32]. Molecular biology tests were negative in the search for intrinsic β -lactamase genes. The production of other types of oxacillin that justify resistance, such as OXA 24/40 or OXA 72, was not disregarded [25]. In the present study, resistance in the isolations was observed to imipenem and meropenem. Therefore, carbapenem resistance can be the result of previous enzymatic mechanisms not assessed in this study.

In our study, the risk factors associated with high mortality agree with those found in the study of Djordjevic [33]. It was evident that the mortality risk factors in patients with hospital-acquired infections caused by CRAB were exposure to IMV, having been treated in other hospital units, and having been medicated with carbapenems. At the public hospital of Turkey, the risk factors of *Acinetobacter baumannii* resistance to infection with carbapenems found in the analysis showed that the use of IMV had a rank of $p = 0.016$; stays shorter than 15 days in the ICU had a rank of $p < 0.001$; and a history of using carbapenems had a rank of $p < 0.001$, among other independent risk factors [34]. The multicenter study carried out in Turkey showed that long-term supply of drugs at the ICU, bacteremia associated with ventilation, use of third-generation cephalosporins before the diagnosis of an infection, and liver cirrhosis were important risk factors in the mortality of patients infected with *Acinetobacter baumannii* [30]. According to the cited studies, due to some characteristics, such as tolerance to desiccation, *Acinetobacter baumannii* has become a successful opportunistic pathogen in the nosocomial environment [35]. Its ability to become attached to glass coverslips and to form biofilms greatly increases its survival chances in dry conditions compared to strains that do not form biofilms [36]. This characteristic allows them to stick to medical devices in patients in the ICU, where high frequencies of *Acinetobacter baumannii* infections can be detected.

One of the most common invasive procedures carried out in hospital intensive care units is intubation. This procedure eliminates physiological functions such as warming, humidification, and purification of the superior respiratory membrane. Therefore, the risk of developing pneumonia associated with IMV assistance is increased [37]. Biofilm formation in the endotracheal tract and micro suction of oropharyngeal secretions contaminated by endogenous flora moves pathogens towards the distal respiratory tract, while the removal of pathogens from the trachea is reduced due to ciliary tracheal low move-

ment and deteriorated cough [36]. These are relevant mechanisms that cause the development of VAP. Among the prevention methods for pneumonia associated with IMV, we have the following categories: interruption of sedation, early weaning, high level of the bed headboard, and oral health care. The chosen Intensive Care Units have added new endotracheal tubes covered with silver sulfate or with modified sleeves to avoid aspiration and secretion drainage through continuous or intermittent subglottic vias. There are also new devices to eliminate the biofilm from the endotracheal tube, to apply saline solution before suction, and to perform early tracheostomy [38,39].

Regarding antibiotic treatment, the current tendency is the use of a combination of two or three therapies that include colistin or tigecycline. Some schemes use high doses of tigecycline, like 100 mg every 12 h and standard doses of 50 mg IV every 12 h. For meropenem, a 2 gm dose every 8 h is used as a standard dose, and a loading dose is used for colistin [22]. Antibiotics used at the Nossa Senhora da Conceicao from Porto Alegre, Brazil, were the following: polymyxin B plus meropenem, polymyxin B plus ceftazidime, polymyxin B plus ampicillin–sulbactam, polymyxin B plus amikacin, ampicillin–sulbactam plus polymyxin B plus tigecycline, and ceftazidime plus amikacin. Ampicillin sulbactam was also used in a 3 gm IV dose every 4 h and a dose of amikacin of 20 mg per kg of weight per day [24]. In the study described herein, of the 128 patients presenting resistance, 122 received proper treatment, and 6 patients did not receive the intended treatment for *Acinetobacter baumannii* due to a late diagnosis. The combined therapy included colistin plus meropenem, ampicillin plus sulbactam, or tigecycline, like in the double therapy. This is in agreement with other studies that have suggested tigecycline as a therapy option against *Acinetobacter baumannii* [7]. In cases of triple schemes, colistin and meropenem plus ampicillin sulbactam were used.

4. Materials and Methods

- Experimental setting and study population

This observational, analytic, prospective, longitudinal cohort-type study was performed in outpatient service and hospitalized patients at the HTMC between January 2017 and December 2018. Patients diagnosed with hospital-acquired infections (HAI) who had been isolated due to *Acinetobacter baumannii* infection and colonization were included in this study. The research protocol was approved by the Research Department of the HTMC and by the Ethics Committee (HLV-DOF-CEISH-027). Patients or their legal guardians were required to sign an informed consent form before being included in this study.

On the premises, data were gathered from the Medical Record Registration System of the AS-400 of the patients who had been isolated due to *Acinetobacter baumannii* infection. Information from all patients was collected, and a database was created including age, gender, area to which the person belonged, prior hospital admissions, comorbidities, use of central and vesical catheters, surgeries, prior antibiotic therapy, sample collection location, type of infection, and treatment given to the patient.

- Collection of samples

Clinical isolates for *Acinetobacter baumannii* were collected from sputum samples, tracheal aspirates, wounds, catheters, and urine. Blood sample cultures and respiratory samples were grown in MacConkey, blood, and chocolate agar. The process of isolating and identifying *Acinetobacter baumannii* was performed utilizing microbiological techniques described in the standardized proceeding manuals.

Acinetobacter baumannii MDR strain confirmation was performed through the automated Vitek 2 compact (BIOUMERIEUX) system for the identification of isolates and tests of susceptibility to antimicrobial agents, as established by the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines (CLSI). The following antibiotics were tested: amikacin, ampicillin/sulbactam, cefepime, cefoxitin, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, colistin, doripenem, ertapenem, extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), gentamicin, imipenem, meropenem, piperacillin/tazobactam, and tigecycline. Isolated strains were

classified as resistant to more than three drugs, or multidrug-resistant (MDR); resistant to all drugs but one or two, or extensively drug-resistant (XDR); and resistant to all drugs, or pan-drug-resistant (PDR).

- **Statistical analysis**

Technical considerations. A p -value < 0.05 was statistically significant. Data were analyzed in R v4.0 (R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria).

Descriptive statistics. Numeric variables were described by mean (standard deviation, SD) or median (interquartile range, IQR), in agreement with the statistical distribution (Kolmogorov–Smirnov test). Categorical variables were described by percentages, with the corresponding 95% confidence interval (CI) when appropriate.

Inferential statistics. There were study variables established as potential mortality risk factors through Cox regression (Hazard Ratio, HR), considering hospital stay (days) as time and mortality as the event. Following a stepwise approach, study variables with significant univariate associations with the event continued to multivariate Cox regression. In the case of mutually exclusive study variables in clinical terms, the authors decided by consensus which study variable must not continue to the multivariate Cox regression.

5. Conclusions

The most frequent type of infection associated with healthcare for *Acinetobacter baumannii* at the HTMC was pneumonia. The most important factor associated with mortality was IMV and the consequent VAP, followed by hemodialysis and history of chronic renal failure. Early diagnosis in patients with risk factors in critical areas and prompt treatment for *Acinetobacter baumannii* infections could decrease mortality.

The high rates of resistance to carbapenems recorded in all the studies performed in MDR, XDR, and PDR strains urge us to use other therapeutic options, such as colistin and tigecycline, which show lower resistance. These factors also recommend discontinuing the use of carbapenems and using antibiograms for specific treatment, as well as personalizing the treatment for each patient.

Novel protocols should be applied in patients under IMV or hemodialysis, such as devices to avoid biofilms from the endotracheal tube, secretion drainage through continuous or intermittent subglottic vias, application of saline solution before suction, and early tracheostomy.

Author Contributions: Conceptualization, L.A.-C. and M.P.; methodology, O.G.-C. and T.N.-Q.; formal analysis, M.P.-T. and C.M.-M.; investigation, L.A.-C. and S.B.; data curation, O.G.-C. and T.N.-Q.; writing—original draft preparation, L.A.-C. writing—review and editing, S.B.; M.P.-T., and M.P.; supervision, M.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the University of Jaén; ACCIÓN 1 PAIUA 2021–2022: BIO349_2021 (ref: 06.30.00.27.1A); ACCIÓN 1A POAI 2023–2024: BIO349_2023 (06.30.00.27.AE) and GR. BIO349 TECNOLOGÍAS BIOLÓGICAS. (ref: 06.30.00.27.98)

Institutional Review Board Statement: The research protocol was approved by the Research Department of the Hospital Teodoro Maldonado Carbo and by the Ethics Committee (HLV-DOF-CEISH-027).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data are unavailable due to privacy or ethical restrictions.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Magiorakos, A.P.; Srinivasan, A.; Carey, R.B.; Carmeli, Y.; Falagas, M.E.; Giske, C.G.; Harbarth, S.; Hindler, J.F.; Kahlmeter, G.; Olsson-Liljequist, B.; et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**, *18*, 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.
2. Pattnaik, D.; Panda, S.S.; Singh, N.; Sahoo, S.; Mohapatra, I.; Jena, J. Multidrug resistant, extensively drug resistant and pan drug resistant gram negative bacteria at a tertiary care centre in Bhubaneswar. *Int. J. Commun. Med. Public Health* **2019**, *6*, 567–572. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20190170>.
3. Cheng, A.; Chuang, Y.C.; Sun, H.Y.; Sheng, W.H.; Yang, C.J.; Liao, C.H.; Hsueh, P.-R.; Yang, J.-L.; Shen, N.-J.; Wang, J.-T.; et al. Excess Mortality Associated with Colistin-Tigecycline Compared with Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: A Multicenter Prospective Observational Study*. *Crit. Care Med.* **2015**, *43*, 1194–1204. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000933>.
4. World Health Organization. Global Priority List of Antibiotics-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. 2017. Available online: <https://www.who.int/en/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (accessed on 22 July 2021).
5. Kempf, M.; Rolain, J.M. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: Clinical impact and therapeutic options. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2012**, *39*, 105–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.10.004>.
6. Poirel, L.; Jayol, A.; Nordmann, P. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clin. Microbiol. Rev.* **2017**, *30*, 557–596. <https://doi.org/10.1128/CMR.00064-16>.
7. Zarrilli, R.; Pournaras, S.; Giannouli, M.; Tsakris, A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2013**, *41*, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.09.008>.
8. Wong, D.; Nielsen, T.B.; Bonomo, R.A.; Pantapalangkoor, P.; Luna, B.; Spellberg, B. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: A century of challenges. *Clin. Microbiol. Rev.* **2017**, *30*, 409–447. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-16>.
9. Presta, L.; Bosi, E.; Mansouri, L.; Dijkshoorn, L.; Fani, R.; Fondi, M. Constraint-based modeling identifies new putative targets to fight colistin-resistant *A. baumannii* infections. *Sci Rep.* **2017**, *7*, 3706. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03416-2>.
10. Lynch, J.P.; Zhanel, G.G.; Clark, N.M. Infections Due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU: Treatment Options. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *38*, 311–325. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599225>.
11. Hujer, K.M.; Hujer, A.M.; Hulten, E.A.; Bajaksouzian, S.; Adams, J.M.; Donskey, C.J.; Ecker, D.J.; Massire, C.; Eshoo, M.W.; Sampath, R.; et al. Analysis of Antibiotic Resistance Genes in Multidrug-Resistant *Acinetobacter* sp. Isolates from Military and Civilian Patients Treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 4114–4123. <https://doi.org/10.1128/AAC.00778-06>.
12. Öncül, O.; Keskin, Ö.; Acar, H.V.; Küçükardalı, Y.; Evrenkaya, R.; Atasoyu, E.M.; Top, C.; Nalbant, S.; Özkan, S.; Emekdaş, G.; et al. Hospital-acquired infections following the 1999 Marmara earthquake. *J. Hosp. Infect.* **2002**, *51*, 47–51. <https://doi.org/10.1053/jhin.2002.1205>.
13. Mojtaba, M.; Khadijeh, A.; Saeed, S.; Jalal, M.; Fatemeh, S.; Maryam, A. Antimicrobial resistance patterns and their encoding genes among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Ahvaz, Southwest Iran. *MethodsX* **2020**, *7*, 101031. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2020.101031>.
14. Chusri, S.; Chongsuvivatwong, V.; Silpapojakul, K.; Singkhamanan, K.; Hortiwakul, T.; Charernmak, B.; Doi, Y. Clinical characteristics and outcomes of community and hospital-acquired *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **2019**, *52*, 796–806. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.03.004>.
15. Thomas, D.G.; Andrea, M. *Acinetobacter baumannii*: An emerging multidrug-resistant threat. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* **2008**, *6*, 309–325. <https://doi.org/10.1586/14787210.6.3.309>.
16. Poirel, L.; Nordmann, P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Clin. Microbiol. Infect.* **2006**, *12*, 826–836. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x>.
17. Vahhabi, A.; Hasani, A.; Rezaee, M.A.; Baradaran, B.; Hasani, A.; Kafil, H.S.; Soltani, E. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from northwest Iran: High prevalence of OXA genes in sync. *Iran. J. Microbiol.* **2021**, *13*, 282–293. <https://doi.org/10.18502/ijm.v13i3.6388>.
18. Cartelle Gestal, M.; Zurita, J.; Gualpa, G.; Gonzalez, C.; Paz Y Mino, A. Early detection and control of an *Acinetobacter baumannii* multi-resistant outbreak in a hospital in Quito, Ecuador. *J. Infect. Dev. Ctries.* **2016**, *10*, 1294. <https://doi.org/10.3855/jidc.7544>.
19. Poirel, L.; Walsh, T.R.; Cuvillier, V.; Nordmann, P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2011**, *70*, 119–123. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.002>.
20. Mostachio, A.K.; van der Heidjen, I.; Rossi, F.; Levin, A.S.; Costa, S.F. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding oxacillinases and metallo- β -lactamases in carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. *J. Med. Microbiol.* **2009**, *58*, 1522–1524. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.011080-0>.
21. van der Zee, A.; Roorda, L.; Bosman, G.; Fluit, A.C.; Hermans, M.; Smits, P.H.; van der Zanden, A.G.; Witt, R.T.; van Coppenraet, L.E.B.; Stuart, J.C.; et al. Multi-centre evaluation of real-time multiplex PCR for detection of carbapenemase genes OXA-48, VIM, IMP, NDM and KPC. *BMC Infect. Dis.* **2014**, *14*, 27. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-27>.

22. Islas-Muñoz, B.D.; Villegas-Acosta, L.; Aguilar-Zapata, D.; Váldez-Vázquez, R.; López Escamilla, E.; Rodríguez-Badillo, R.; Rodríguez Zulueta, A.P. Strategies of Treatment for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections: Single Centre Experience. *J. Infect. Med.* **2017**, *2*, 106.
23. Li, Y.; Pan, C.Z.; Zhao, Z.W.; Zhao, Z.X.; Guo, P.H. Pneumonia caused by extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii* among hospitalized patients: Genetic relationships, risk factors and mortality. *Eur. Respir. J.* **2017**, *50*, 371. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2471-0>.
24. Da Silveira, F.; Nedel, W.L.; Cassol, R.; Pereira, P.R.; Deutschendorf, C.; Lisboa, T. *Acinetobacter* etiology respiratory tract infections associated with mechanical ventilation: What impacts on the prognosis? A retrospective cohort study. *J. Crit. Care.* **2019**, *49*, 124–128. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.10.034>.
25. Nuñez-Quezada, T.; Rodríguez, C.H.; Castro-Cañarte, G.; Nastro, M.; Balderrama-Yarhui, N.; Dabos, L.; Mosquera, Y.A.; Moreira, N.P.; Famiglietti, A. Outbreak of bla-OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* in South America. *J. Chemother.* **2017**, *29*, 321–324. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2016.1158936>.
26. Landman, D.; Bratu, S.; Kochar, S.; Panwar, M.; Trehan, M.; Doymaz, M.; Quale, J. Evolution of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY. *J. Antimicrob. Chemother.* **2007**, *60*, 78–82. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm129>.
27. Hernández-Gómez, C.; Blanco, V.M.; Mota, G.; Correa, A.; Vallejo, M.; Villegas, M.V. Grupo de Resistencia Bacteriana Nosocomial en Colombia. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia [Evolution of antimicrobial resistance in Gram negative bacilli from intensive care units in Colombia]. *Biomedica.* **2014**, *34* (Suppl. [5]), 91–100. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i0.1667>.
28. Russo, A.; Bassetti, M.; Ceccarelli, G.; Carannante, N.; Losito, A.R.; Bartonetti-Corcione, S.; Granata, G.; Santoro, A.; Giacobbe, D.R.; et al. Bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Clinical features, therapy and outcome from a multicenter study. *J. Infect.* **2019**, *79*, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.05.017>.
29. Swe Swe-Han, K.; Mlisana, K.P.; Pillay, M. Analysis of clinical and microbiological data on *Acinetobacter baumannii* strains assist the preauthorization of antibiotics at the patient level for an effective antibiotic stewardship program. *J. Infect. Public Health.* **2017**, *10*, 608–616. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.01.014>.
30. Boral, B.; Unaldi, Ö.; Ergin, A.; Durmaz, R.; Eser, Ö.K.; the *Acinetobacter* Study Group. A prospective multicenter study on the evaluation of antimicrobial resistance and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in intensive care units with clinical and environmental features. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* **2019**, *18*, 19. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0319-8>.
31. Defaee, S.; Farasatinasab, M.; Makani, M.J.; Rahimpour, H.; Alinia, P.; Defaee, S. Prevalence of Gram Negative Infections by *Acinetobacter* and *Pseudomonas* Severely Resistant to Antibiotic Susceptibility Based on Minimum Growth Inhibitor Concentration. *J. Pharm. Res. Int.* **2019**, *29*, 1–6. <https://doi.org/10.9734/jpri/2019/v29i330235>.
32. Routray, A.; Lavanya, P.; Soniya, R.; Madhavan, R. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA and NDM-1 carbapenemases in *Acinetobacter*. *J. Pharm. Res.* **2013**, *7*, 324–326. <https://doi.org/10.1016/J.JOPR.2013.03.026>.
33. Djordjevic, Z.M.; Folic, M.M.; Folic, N.D.; Gajovic, N.; Gajovic, O.; Jankovic, S.M. Risk factors for hospital infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Infect. Dev. Ctries.* **2016**, *10*, 1073. <https://doi.org/10.3855/jidc.8231>.
34. Koca, N.A.; Baran, I.; Yetkin, M.A.; Kanyilmaz, D.; Mumcuoglu, I.; Yadmurdur, H.; Bastug, A.; Alaçam, S.; Mutlu, N.M.; Bodur, H. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Adult Intensive Care Units: Risk Factors for Colonization and Infection. *Mediterr. J. Infect. Microbes Antimicrob.* **2018**, *7*, 25. <https://doi.org/10.4274/mjima.2018.25>.
35. Farrow, J.M.; Wells, G.; Pesci, E.C. Desiccation tolerance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by the two-component response regulator *BfmR*. *PLoS ONE* **2018**, *13*, 0205638. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205638>.
36. Coppadoro, A.; Bellani, G.; Foti, G. Non-Pharmacological Interventions to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: A Literature Review. *Respir. Care* **2019**, *64*, 1586–1595. <https://doi.org/10.4187/respcare.07127>.
37. Wałaszek, M.; Róžańska, A.; Wałaszek, M.Z.; Wójkowska-Mach, J. Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia, microbiological diagnostics and the length of antimicrobial treatment in the Polish Intensive Care Units in the years 2013–2015. *BMC Infect Dis* **2018**, *18*, 308. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3212-8>.
38. Nair, G.B.; Niederman, M.S. Ventilator-associated pneumonia: Present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med.* **2015**, *41*, 34–48. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3564-5>.
39. Shah, H.; Ali, A.; Patel, A.A.; Abbagoni, V.; Goswami, R.; Kumar, A.; Botero, F.V.; Otite, E.; Tomar, H.; Desai, M. Trends and Factors Associated with Ventilator-Associated Pneumonia: A National Perspective. *Cureus* **2022**, *29*, e23634. <https://doi.org/10.7759/cureus.23634>.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

