Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Medicina

Hospital General de Cholula

Nombre de la tesis:
PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y ESPECTRO DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE INFECCIONES POR ACINETOBACTER SPP. EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE JUNIO DE 2022 A JUNIO DE 2023.

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en:
Medicina Interna

Presenta:
Dr. Gabriel Alexander Olloqui Cortés

Director experto:
Dr. Eduardo Acosta Torres

Director metodológico:
Dra. María Verónica Felicitas Flores Victoria.

Puebla, Pue. febrero de 2025

SERVICIOS DE SALUD
IMSS-BIENESTAR

HOSPITAL GENERAL DE CHOLULA

HOSPITAL GENERAL DE CHOLULA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TÉSIS.

Por medio de la presente nos dirijimos al Comité de Investigación del Hospital General de Cholula, para informar que autorizamos la impresión de tesis del protocolo denominado

PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y ESPECTRO DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE INFECCIONES POR ACINETOBACTER SPP. EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE JUNIO DE 2022 A JUNIO DE 2023.

Con número de registro: 062/2023

Para la obtención del título de la especialidad de Medicina Interna

Fecha: 18/12/2024

Tesista: ***Gabriel Alexander Olloqui Cortés***	
Director experto: ***Dr. Eduardo Acosta Torres***	
Director metodológico: ***Dra. Maria Verónica Felícitas Flores Victoria.***	

Se autoriza impresión de tésis.

Dr. Héctor Alfonso López Santos
Presidente del Comité de Investigación y Coordinador de la Jefatura de Enseñanza e Investigación
Hospital General de Cholula

Dra. Olivia López Jáuregui
Secretaria técnica del Comité de Investigación
Hospital General de Cholula

AGRADECIMIENTOS

Quisiera tomar este espacio para agradecer a toda persona involucrada en este largo proceso que aquí culmina; en especial a mi familia, la piedra que me sostuvo durante todo este tiempo.

ÍNDICE

1.- Marco teórico ……..…….……... 08

2.- Justificación…….…… 29

3.- Planteamiento del problema…….…….…… 30

4.- Objetivos…….…….…….…… 30

4.1 Objetivos generales …….…… 30

4.2 Objetivos particulares……..…….……..…….. 30

5.- Material y métodos ……..……..…… 31

5.1 Diseño del estudio …….……...…… 31

5.2 Universo de trabajo ……..……..……...…….....….. 31

5.4 Muestreo …….……... 31

6.4.2 Tamaño de la muestra …..……...…… 33

6.4.3 Criterios de selección ……...…….…….…… 33

6.- Resultados……. 34

7.- Referencias bibliográficas……...……. 35

8.- Anexos…….……...……. 40

RESUMEN

Introducción:

Acinetobacter spp. comprende un grupo de cocobacilos Gram negativos, no fermentadores, aerobios estrictos, catalasa positiva y oxidasa negativa. Dentro de esta familia *acinetobacter baumanii* es la cepa que más frecuentemente se asocia a enfermedad en el ser humano; agente causal de neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación mecánica (Zhang et al 2019, RHOVE 2022) aunado a sus intrínsecas resistencias a la antibioticoterapia empírica empleada normalmente en los múltiples servicios donde se encuentra. (RHOVE 2022,Jones 2019)

Material y métodos:

Tipo de estudio observacional, analítico, transversal, retrospectivo.

Universo: expedientes de pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna, Cirugía General y UCIA del periodo de junio 2022 a junio 2023. Pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna, Cirugía General y UCIA, mayores de 18 años, con reporte de cultivos positivos por *Acinetobacter spp.* con antibiograma.

Objetivos: Determinar la mortalidad, prevalencia, factores de riesgo y espectro de resistencia antibiótica del *Acinetobacter spp.* detectado en hospital de segundo nivel Determinar la prevalencia de infecciones por *Acinetobacter spp,* los factores de riesgo para infección por *Acinetobacter spp,* determinar el espectro de resistencia antimicrobiana

Resultados:
Se analizaron los cultivos en total de 32 pacientes de los cuales, las cepas correspondientes fueron con la distribución siguiente: *acinetobacter baumanii* 29 aislamientos, *acinetobacter iwoffii* 2 aislamientos y *acinetobacter spp* 1 aislamiento; 90.6%, 6.25% y 3.12% respectivamente.

Las resistencias antimicrobianas reportadas fueron las siguientes: 25 (78.12%) aislamientos fueron extensamente drogo resistente (XDR), 5 (15.62%) multi drogo resistente (MDR), 2 (6.25) sensible (S).

Conclusiones:
Aunque las pruebas estadísticas no detectaron asociaciones estadísticamente significativas entre los factores de riesgo y la mortalidad, algunas tendencias sugieren posibles relaciones.
Por ejemplo, las infecciones por cepas XDR mostraron un coeficiente positivo (1.9918) en la regresión logística, lo que indica que podrían estar asociadas a un mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, debido al tamaño reducido de la muestra, estas asociaciones no alcanzaron significancia estadística.

Impacto del tamaño de muestra: Uno de los principales factores que afectan la capacidad de este estudio para detectar asociaciones estadísticamente pequeño reduce la potencia estadística, lo que dificulta la detección de asociaciones verdaderas, incluso cuando existen.
En este caso, los p-valores altos podrían no indicar la ausencia de asociaciones, sino la incapacidad de detectarlas de manera robusta con la cantidad de datos disponibles.
Limitaciones del p-valor: el p-valor es sensible al tamaño de muestra, y aunque no se encontraron resultados significativos, el hecho de que algunos factores mostraran tendencias positivas (como la XDR) sugiere que podría haber asociaciones relevantes que un estudio con una mayor muestra podría identificar.

Palabras clave: Antibiograma, acinetobacter spp., resistencia antibiótica, multidrogorresitencia

INTRODUCCIÓN

Acinetobacter spp. comprende un grupo de cocobacilos gram negativos, no fermentadores, aerobios estrictos, catalasa positivo y oxidasa negativa. (Bonomo, R. A., & Szabo, D. (2006)).Dentro de esta familia acinetobacter baumanii es la cepa que más frecuentemente se asocia a enfermedad en el ser humano; en menor frecuencia se encuentra la sub especie de acinetobacter iwofii comprendiendo ambas, una entidad que si bien se encuentra de manera casi ubicua toma relevancia en el medio intrahospitalario debido a ser agente causal de neumonía nosocomial y neumonía asociada a ventilación mecánica aunado a sus intrínsecas resistencias a la antibioticoterapia empírica empleada normalmente en los múltiples servicios donde se encuentra.

Otra problemática con este agente es la difícil erradicación de las superficies, tanto en los ventiladores mecánicos cómo las superficies con las cuales los pacientes tienen contacto prolongado, ya que se han encontrado crecimientos de estas bacterias en las camas de los pacientes y hasta en los mismos estetoscopios y batas clínicas del personal a cargo. La European Antimicrobial Resistance Surveillance System Network (EARS-NET) reportó en 2018 que el 56.7% de los aislamientos de acinetobacter reportan resistencia a al menos un grupo de antibióticos ((2022). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)); posteriormente se generó protocolos para la correcta desinfección de superficies cómo estrategia para reducir el número de infecciones por estos agentes.

Marco teórico

Acinetobacter características microbiológicas

El género conocido como *acinetobacter* ha sufrido importantes modificaciones taxonómicas durante los últimos 30 años. Su representante más importante, *acinetobacter baumannii,* se ha convertido en uno de los patógenos más problemáticos para las instituciones sanitarias a nivel mundial. Su importancia clínica, especialmente en los últimos 15 años, se ha visto impulsada por su notable capacidad para adquirir resistencia, lo que lo convierte en uno de los organismos que amenazan la actual era de los antibióticos. Ahora se han informado cepas de *acinetobacter baumannii* resistentes a todos los antibióticos conocidos, lo que significa un evento centinela sobre el cual la comunidad sanitaria internacional debe actuar con prontitud. Actuando en sinergia con este perfil de resistencia emergente está la asombrosa capacidad de *acinetobacter baumannii* para sobrevivir durante períodos prolongados en un entorno hospitalario, potenciando así su capacidad de propagación nosocomial.

La historia del género *acinetobacter* se remonta a principios del siglo XX, en 1911, cuando Beijerinck, un microbiólogo holandés, describió un organismo llamado Micrococcus calco-aceticus que fue aislado del suelo mediante enriquecimiento en un medio mínimo que contenía acetato de calcio. Durante las décadas siguientes, se describieron organismos similares y se asignaron a al menos 15 géneros y especies diferentes, incluidos *diplococcus mucosus, micrococcus calcoaceticus, alcaligenes haemolysans, mima polymorpha, moraxella iwoffi, herellea vaginicola, bacterium anitratum, moraxella iwoffi var. glucidolytica, neisseria winogradskyi, achromobacter anitratus y achromobacter mucosus.* (Peleg, Paterson, D. L. (2008)).

La designación de género actual, *acinetobacter* (del griego ακινετοσ [akinetos], es decir, inmóvil), fue propuesta inicialmente por Brisou y Prévot en 1954 para separar los microorganismos inmóviles de los móviles dentro del género *achromobacter.* No fue hasta 1968 que esta designación de género fue más aceptada. Baumann et al. publicó un estudio exhaustivo y concluyó que las diferentes especies enumeradas anteriormente pertenecían a un solo género, para el cual se propuso el nombre de *acinetobacter,* y que no era posible una subclasificación adicional en diferentes especies basándose en características fenotípicas. Estos hallazgos resultaron en el reconocimiento oficial del género acinetobacter por el Subcomité de Taxonomía de Moraxella y Bacterias Afines en 1971. En la edición de 1974 del Manual de Bacteriología Sistemática de Bergey, se incluyó el género *acinetobacter,* con la descripción de una sola especie, *Acinetobacter calcoaceticus*. En cambio, en la “Lista aprobada de nombres de bacterias”, se incluyeron dos especies diferentes, *acinetobacter calcoaceticus y acinetobacter lwoffii*, basándose en la observación de que algunos *acinetobacter* eran capaces de acidificar la glucosa mientras que otros no. En la literatura, basándose en las mismas propiedades, la especie *acinetobacter* calcoaceticus fue subdividida en dos subespecies.

Acinetobacter baumanii es parte de uno de los organismos dentro del acrónimo ESKAPE el cual incluye a: *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae,Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.* los cuales de acuerdo con la OMS (Organización Mundial de la Salud) comprenden una amenaza emergente en cuanto a la resistencia antimiobianas sobre todo resistencia al grupo de antibióticos conocidos como carbapenémicos. (Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z. D., & Tragiannidis, A. (2021))

Esta bacteria se encuentra de manera común como saprofito en la tierra, agua, drenaje y comida; de manera ubicua en el ambiente hospitalario particularmente en áreas de cuidados intensivos. Así como parte de la flora normal en la piel específicamente en zonas húmedas como axila, ingle y pliegues intercutáneos.

Se estima que comprende el 0.001% de la población heterotrófica de la tierra y del agua.

Situación muy diferente si tomamos en cuenta que en comida en estado de descomposición como pollo, productos lácteos y carnes específicamente rojas consitutyen hasta un 22.5% de la microflora (Towner, 1996).

Vale la pena hacer la distinción que a pesar de la casi universal distribución de este bacilo Gram negativo, los aislamientos si parecen ser específicos siendo así que el *acinetobacter baumanii complex* el cual es el enfoque principal de esta tesis se encuentra en ambientes intrahospitalarios.

El aislamiento de miembros del género *Acinetobacter* se puede lograr utilizando medios de laboratorio estándar, como agar tríptico de soya o agar de infusión. Un medio diferencial como el agar MacConkey puede resultar útil para reconocer colonias de *Acinetobacter* durante el aislamiento primario. La temperatura de crecimiento óptima para la mayoría de las cepas es de 33 a 35°C, pero muchos aislados clínicamente significativos crecerán bien entre 37 y 42°C. Por el contrario, algunos aislados que deterioran el medio ambiente y los alimentos tienen temperaturas óptimas de crecimiento considerablemente más bajas y es posible que no puedan crecer a 37°C.

Enriquecimiento selectivo

La mayoría de las cepas de *Acinetobacter* pueden crecer en un medio mineral simple que contiene una única fuente de carbono y energía, como acetato, lactato o piruvato. Se ha descrito un procedimiento de cultivo de enriquecimiento para aislar miembros del género del suelo y el agua (Baumann, 1968). Los cultivos de enriquecimiento líquido que contienen 20 ml de medio (ver más abajo) se inoculan con una muestra de 5 ml de agua o una suspensión de suelo filtrada al 10% y se airean vigorosamente a 30°C o temperatura ambiente. Los cultivos se examinan microscópicamente después de 24 o 48 h y se colocan en placas en medios de aislamiento adecuados. Las cepas de *Acinetobacter* tienen un pH ligeramente ácido óptimo para el crecimiento y una aireación vigorosa a un pH de 5,5 a 6,0 promueve su enriquecimiento. (Towner, K. (2006))

Resistencias antimicrobianas

La resistencia a antibióticos se ha convertido en un fenómeno relevante en los últimos años debido a su relación significativa con aumento en la morbi-mortalidad, así como, aumento en el tiempo de estancia intrahospitalaria, aunque en las últimas décadas contemos con nuevos agentes antimicrobianos el aumento constante de la tasa de resistencia genera un problema a nivel mundial.

Los mecanismos de resistencia se pueden categorizar entre tres grupos ya sea reduciendo permeabilidad de la membrana o aumentando la salida del antibiótico asi negando el acceso de este al objetivo. Segundo se puede proteger mediante mutaciones genéticas puntuales y, por último, inactivación mediante hidrólisis o modificación. (Blair, J. M. (2015).) Otra característica relevante de esta bacteria en específico es su facilidad para formar biofilms los cuales le permiten una supervivencia prolongada sobre todo en dispositivos médicos, por ejemplo, los ventiladores mecánicos usados en terapias de cuidados intensivos, sin embargo, aún no se demuestra de manera adecuada la relación este entre biofilm y la resistencia antimicrobiana de este ente.

Dentro de los mecanismos de resistencias que ha desarrollado este agente biológico, comprenden las siguientes: β- lactamasas, sobreexpresión de bombas de expulsión, pérdida de porinas y modificación del blanco de acción de antibióticos; de los cuales se pueden dividir como intrínsecos y extrínsecos.

Métodos intrínsecos: posee una cefalosporinasa no inducible llamada ADC (acinetobacter -derived cephalosporinase) la cual le confiere resistencia a β-lactámicos; esta se encuentra hasta en 50% de las cepas y dependiendo de la expresión la resistencia que otorga, los medicamentos afectados por esta enzima se encuentran los siguientes: ampicilina, cefalotina, piperacilina, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam. El siguiente método intrínseco comprende a la oxacilinasa 51 (OXA-51) la cual hidroliza penicilinas y carbapenémicos. (Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z. D., & Tragiannidis, A. (2021))

Métodos extrínsecos: esta categoría todavía la podemos subcategorizar en resistencias enzimáticas y no enzimáticas dependiendo de su blanco. Las resistencias mediadas vía enzimática incluyen las β-lactamasas A, B o D. Las primeras asociándose a penicilina, el grupo B comprende las que no son inhibidas por el ácido clavulánico/tazobactam; la clase D que son las más frecuentes siendo la principal la OXA-51. (Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z. D., & Tragiannidis, A. (2021))

Los mecanismos no enzimáticos toma en cuenta las proteínas de membrana externa (OMP), las cuales le confieren una disminución de permeabilidad de la membrana que le confiere resistencia a meropenem e imipenem y a las bombas de expulsión que tienen como objetivo disminuir las concentraciones del antibiótico expulsándolo, la más estudiada se denomina sistema AdeABC el cual puede actuar en contra de carbapenémicos, aminoglucósidos, macrólidos, cloranfenicol, tigeciclina, tetraciclina, fluorouquinolonas y trimetroprim. Al-Hasan, M. N., Gould, A. P., Drennan, C., Hill, O., Justo, J. A., Kohn, J., & Bookstaver, P. B. (2020).

Si bien la expresión de estas proteínas y enzimas es variable dependiendo de factores genéticos por lo que podemos encontrar una resistencia antibiótica variable dentro de la misma cepa.

También agruparemos las resistencias específicamente por familia de antibióticos la cual describiremos a continuación:

Aminoglucósidos, de acuerdo con MicroBIGG-E (Buscador microbiano para la identificación de elementos genéticos y genómicos) la resistencia a aminoglucósidos de *acinetobacter baumanii* resulta de tres distintos mecanismos. Enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AMEs) que debilitan la capacidad de fijación de estos: alteración puntual de las metiltransferasas en la posición 16 S y, por último, limitando la absorción debido a pérdida de la permeabilidad de la membrana y sobreactividad de las bombas que aumentan la salida de dicho antibiótico. De manera intrínseca, *acinetobacter baumanii* tiene tasas de resistencia de 19 a 31%. Los genes asociados a AME aparentemente son más prevalentes en las cepas que son resistentes específicamente a amikacina y kanamicina. Se encuentran hasta siete genes los cuales transcriben para el método de resistencia de bombas que aumenten la salida de este grupo de antibióticos las cuales le confieren resistencia a gentamicina.

Tetraciclinas, este grupo de antibióticos se fijan a la unidad ribosomal 30S con la cual inhiben la síntesis de proteínas difiriendo el inicio de la traducción. La resistencia a estos agentes se atribuye a tres mecanismos: efluvio dependiente de ATP (Adenosín Trifosfato), inactivación enzimática y proteínas de protección ribosomal.

Dos tipos de bombas de eflujo dependientes de ATP son responsables de la resistencia a la tetraciclina en *acinetobacter baumannii*. Las bombas de la familia de resistencia/nodulación/división celular (RND) son bombas constitutivas inespecíficas que se originan a partir de los genes adeA, adeB y adeC, que codifican subunidades adaptadoras periplásmicas, subunidades de permeasa y elementos de bomba con membrana externa, respectivamente. (Chukwudi C. U. (2016)

Las familias de proteínas de protección ribosomal TetM/TetW/TetO/TetS actúan aboliendo el efecto inhibitorio de las tetraciclinas sobre la síntesis proteíca mediante modificación no covalente. El gen tet M el cual es raro le confiere resistencia específica a minociclina, mediando la liberación del antibiótico de su receptor en el ribosoma mediante un mecanismo dependiente de GTP (guanosina trifosfato)

Resistencia a fluoroquinolonas, bactericidas de amplio espectro ante patógenos tanto Gram negativos como positivos, su mecanismo de acción es interrumpir replicación de ADN (ácido desoxirribonucleico), evitando que se suelte y asi sea clonado. Esto mediante la inhibición de la actividad de la ligasa topoisomerasa II y IV, ADN girasa la cual normalmente induce a ADN nucleasas todo esto conllevando a muerte celular. Existen tres mecanismos mediante se ejerce la resistencia a este grupo de antimicrobianos: mutaciones puntuales en la girasa y topoisomerasa IV las cuales debilitan las respectivas interacciones quinolona-enzima, resistencia a plásmidos mediante AMEs las cuales conlleva a una aumentada expresión de

bombas de expulsión y resistencia derivada de cromosomas los cuales codifican la sobrepoblación de las bombas antes mencionadas. Recientemente, se ha reportado una resistencia a fluoroquinolonas desde 50% hasta un 73% de los aislamientos. (Kyriakidis (2021))

Resistencia mediada por plásmidos ha sido recientemente identificada como problema específicamente en *acinetobacter baumanii,* los genes Qnr (la primera familia identificada) son miembros de la familia de proteínas pentapeptídicasm las cuales originalmente inhiben la acción de la girasa mediante competencia por la fijación al receptor de esta manera disminuyendo su actividad.

El mecanismo derivado de cromosomas se asocia con un bajo ritmo de ingreso a la célula ya sea por porinas disfuncionales o su regulación a la baja, mecanismo que comparte para su resistencia a carbapenémicos. Los genes semejantes a porina ompA, omp25 y carO son los implicados en este método. (Kyriakidis (2021))

Resistencia a macrólidos, en general esta familia de antibióticos es de poca utilidad en contra de infecciones por *acinetobacter baumanii* a excepción de azitromicina la cual de manera concomitante inhibe la secreción de mucina por lo que representa una opción en neumonía asociada a la ventilación mecánica. De acuerdo con MicroBIGG-E la resistencia a estos agentes se debe por tres metiltransferasas 23S de ARN (ácido ribonucleico). Lincosamina, clindamicina igual son opciones terapéuticas de poco uso debido a los mecanismos de acción ya comentados.

Resistencia a polimixinas, bacterias Gram negativas como *acinetobacter baumanii* presentan una membrana externa semipermeable para la inserción de elementos esenciales y el aclaramiento de componentes tóxicos. Los lipopolisacáridos que se encuentran en la superficie externa contienen un lípidoA hidrofóbico con carga negativa la cual, al actuar con los lipopéptidos con carga positiva de la colistina, resulta en una de estabilización de la membrana exterior, el ingreso de las polimixinas al plasma y una permeabilidad aumentada con una acción semejante a la del detergente.

Respuesta inmune hacia *acinetobacter baumanii*

Los neutrófilos, macrófagos, péptidos antimicrobianos (AMPs) y el sistema de complemento representan la primera línea de defensa ante infecciones por *acinetobacter baumanii*. Los neutrófilos pueden matar bactera mediante fagocitosis, degranulación o la liberación de trampas extracelulares, los cuales después de la fagocitosis dependen de reactantes de oxígeno activos después de la reducción de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato. El rol de macrófagos continúa siendo controversial, pero se teoriza debido a que la depleción alveolar en modelos murinos conlleva a una mayor mortalidad. Los AMPs son inducidos en diferentes tipos de células y tejidos, son moléculas con carga positivo lo que les facilita su acción contra la superficie celular bacteriana la cual se encuentra con carga negativa. Hasta el momento se han categorizado 139 péptidos de los cuales LL-37 es el más estudiado específicamente por su acción en contra de *acinetobacter baumanii* su precursor (hCAP-18) es producido en células epiteliales y neutrófilos. Su acción se debe a que

su objetivo son los lipopolisacáridos de las membranas externas de la pared celular, lo cual promueve la formación de ellos en esta misma.

El último componente del sistema inmune es el sistema del complemento, el cual consiste en más de treinta proteínas plasmáticas que colaboran en cascada para promover la lisis celular, opsonización o fagocitosis de células bacterianas. Este sistema tres vías la clásica, de la lectina y la alternativa. La clásica es mediada por complejos inmunes, la vía de la lectina es inciada por carbohidratos específicos a patógenos, por último, la vía alternativa la cual es responsable de la eliminación de *acinetobacter baumanii* está permanentemente activa debido a la hidrolisis espontánea de C3 lo cual permite una detección más temprana de patógenos. Se ha reportado en modelos murinos que la depleción de este sistema resulta en una viabilidad prolongada de la bacteria en el torrente sanguíneo. (Monem, S., et al (2020))

Mecanismos protectores del agente patógeno

Acinetobacter baumanii tiene múltiples factores de virulencia y mecanismos para evadir la respuesta inmune innata de su víctima. Glicoconjugados de superficie tienen un rol clave, sin embargo, cuenta con otras estrategias como señalizaciones metabólicas y proteínas las cuales le traen protección.

La primera barrera de protección de *acinetobacter baumanii* es una cápsula de exopolisacáridos, está compuesta por polisacáridos de cadena larga con unidades K de carbohidratos, dependiente de un locus K (KL) de los cuales hasta a el momento se han identificado 128 KL los cuales resultan en una variedad importante.

Otro factor antes mencionado en las resistencias hacia antibióticos es la membrana externa con lipolisacáridos los cuales están compuestos por un lípido A el cual es el lípido de anclaje siendo este glucosilado con otro oligosacárido el cual otorga un sitio de recepción al polisacárido de cadena larga O siendo estos tres las partes clave de la membrana extracelular. Estos lipopolisacáridos de cadena larga son los reconocidos por los receptores tipo Toll -4 (TLR4) que al ser expuestos inician una liberación de factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina 8 (IL-8) por parte de los macrófagos. Esto pudiese conllevar a una respuesta no regulada de la cascada inflamatoria en el paciente llevando hasta choque séptico.

Aparte de los glucoconjugados, otro factor esencial son las proteínas de la membrana extracelular específicamente la proteína OmpA la cual es responsable de la adhesión e invasión de las células epiteliales humanas. La sobreproducción de esta proteína se ha dilucidado como un factor de riesgo para neumonía y bacteremia y una mortalidad aumentada. (Sánchez-Encinales, et al (2017)).

Esta porina es secretada y endocitada en células epiteliales gracias a las vesículas de membrana exterior, las cuales son usadas por bacterias Gram negativas para entregar toxinas, células efectoras y otros factores de virulencia, mediante la migración de OmpA a la mitocondria de la célula efectora estimula la liberación del citocromo c promoviendo procesos apoptóticos. De la misma manera induce la expresión de TLR 2 y la producción de óxido nítrico y radicales libres, llevando a apoptosis de células dendríticas.

Un ejemplo de adaptación metabólica del *acinetobacter baumanii* para evadir la quimiotaxis de los neutrófilos es el catabolismo del ácido fenilacético la cual esta involucrada en la degradación de componentes aromáticos incluyendo el fenilacetato formado por la acetil-coenzima A y la succinil-CoA lo cual se ha demostrado lleva a la pérdida de la función de la quimiotaxis neutrofílica.

Otro ejemplo es la estrategia de virulencia de esta bacteria Gram negativa de poder adherirse a neutrófilos sin ser fagocitada para posteriormente ser transportada a la microvasculatura. Esto debido a la presencia abundante de catalasa que le confiere resistencia a los radicales libres y estrés oxidativo, usando tanto macrófagos y neutrófilos como parte sistema de transporte hacia sitios lejanos.

Producción de biofilm

Los biofilm son consorcios multicelulares de bacterias únicas o múltiples encapsuladas en sustancias poliméricas extracelulares los cuales están compuestos de polisacáridos, proteínas y ácido nucleico secretados por bacterias. Difusión de nutrientes y oxígeno es limitado en estas películas por que las condiciones ambientales no son homogéneas. Esto lleva a poblaciones celulares heterogéneas adaptadas a estos microambientes las cuales son más resistentes a antibióticos. Múltiples factores están asociados a esta resistencia es la difusión disminuida de antibióticos debido a las agregaciones microbiana y sobreexpresión de sustancias polimérica, las cuales a su vez contribuyen a inactivación de agentes antimicrobianos.

Antibióticos administrados en concentraciones por debajo de la MIC (concentración mínima inhibitoria), inducen la formación de biofilm sobretodo en *acinetobacter baumanii* la cual se forma en superficies bióticas y abióticas lo cual contribuye a su capacidad de sobrevivir en el ambiente intrahospitalario.

Acinetobacter baumanii también tiene la particularidad de formar biofilms flotantes la cual se asocia a movilidad y mayor supervivencia de estas películas a la superficie. (Monem, S (2020))

Epidemiologia, panorama en mexico

El panorama en México de las infecciones por acinetobacter spp. de acuerdo con la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) durante el año 2022 y con corte el 28 de febrero del año en curso, reportó dentro de las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS) la más frecuente ser la neumonía asociada al ventilador con 8,675 casos reportados en la plataforma, esto toma relevancia ya que una de las presentaciones más comunes de esta bacteria es la previamente mencionada con una tasa reportada de 16.61 por cada 1,000 días de ventilación mecánica. Dentro de los agentes causales aislados de las IAAS, se reportó en un periodo del 1 de enero a diciembre 31 2022, 3,109 casos detectados por acinetobacter spp. logrando un cuarto lugar.

Otro punto relevante para esta investigación es que en este mismo sistema de vigilancia reportó que las áreas hospitalarias que más notificaron IAAS fueron las siguientes: medicina interna (32%), cirugía general (22%) y la Unidad de cuidados intensivos (UCI) (12%) por lo que estas serán las zonas de enfoque.

Evolución de la resistencia

Durante los años previos la resistencia antimicrobiana ha tomado un auge en cuanto la detección oportuna de las tendencias de agentes multi y extensamente resistentes, siendo estos caracterizados por la resistencia a 2 grupos de antibióticos y a 2 o más respectivamente.

Esto llevó a estudios descriptivos por largos periodos de tiempo gracias a redes hospitalarias y de vigilancia epidemiológica, el programa SENTRY tomando más de 15,000 cultivos positivos a acinetobacter spp. de las regiones del mundo en un periodo comprendido de 1997-2016, reportó en latino america un total de 2072 resultados compatibles a ser extensamente resistentes (XDR), estos resultados fueron fraccionados en intervalos de 4 años, del año 1997 – 2000 el 17% de los cultivos cumplieron las características necesarias esto en contraparte que en el intervalo más reciente comprendido 2013-2016 el porcentaje aumento a 86.6%.

Las cifras reportadas en las demás regiones en este ultimo periodo de tiempo muestra que México tiene números comparables con Europa y la región de Asia-Pacífico con cifras de 79% y 72% respectivamente sin embargo norte américa registró solo un 40% de cultivos extensamente resistentes.

En 2020 el grupo de la Red Temática de Investigación y Vigilancia de la Farmacorresistencia (INVIFAR), publicó a través de la red de hospitales en 22 de 32 estados de la entidad federativa, los resultados de la farmacorresitencia dividida en dos periodos de 5 años, un aumento en la resistencia para carbapenémicos de manera constante y una resistencia a cefepime desde hasta el 83% la cual guarda resultados similares a los mencionados por el grupo SENTRY.

Resistencias comunes

La terapéutica comúnmente empleada, para el tratamiento de infecciones por acinetobacter spp. incluyen actualmente colistimetato u otros agentes de amplio espectro, sin embargo, la actual tendencia es que los aislados extensamente resistentes que se han ido reportando en mayor cantidad, a demás presentan resistencia ante carbapenémicos.

Con los resultados proporcionados por el INVIFAR, en México podemos determinar que las resistencias más comunes de acinetobacter, son para ciprofloxacino, levofloxacino, meropenem, imipenem llegando a ser hasta el 80% de los cultivos sin embargo estos no presentaron un gran aumento durante el periodo de 10 años investigado, la resistencia que si fue en un aumento fue ante el cefepime que en un periodo reportado de 2009-10 se encontraba cercana al 35% contrario al 75% reportado en 2017-18. Estas tasas de resistencia se mantienen independiente de donde provenga la muestra que se aisla el acinetobacter.

Esta tendencia se comparte con lo reportado en una vigilancia epidemiológica en china en hospitales de tercer nivel durante un periodo de 2008-19 lo cual también demuestra concordancia con lo publicado por el grupo SENTRY.

Factores de riesgo y mortalidad

Dentro de los factores de riesgo a tomar en consideración para infección por acinetobacter spp. cubriremos con mayor detalle la neumonía asociada a la ventilación (VAP), podemos categorizarlos en modificables y no modificables, dentro de los modificables destacan edad, en un estudio retrospectivo por (But et al 2017) se demostró que la edad media en pacientes era de 69.9 años tomando un grupo etario desde 19 a 98 años. Otro estudio reportó que el riesgo de VAP aumentaba 1.15 veces por cada año de vida en los pacientes tomándose el corte los 60 años. A esto se correlaciona que con la edad se encuentra atrofia muscular, elasticidad disminuida del tejido pulmonar, sistema inmune deprimido y reflejo tusígeno disminuido.

En una cohorte de 747 pacientes conducida por (Berstain et al 2004) concluyó que el género masculino es un factor de riesgo, encontrándose en otros retrospectivos que pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) hasta un 79% de los afectados eran del género masculino.

Otra situación para tomar en cuenta es la incidencia de la ventilación mecánica invasiva en sí, la cantidad de días se correlaciona con una incidencia aumentada encontrándose un 5% en el primer día y hasta un 65% en el día 30 de ventilación mecánica invasiva.

Las comorbilidades como diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica han sido relacionadas con una incidencia aumentada de VAP, también a considerar el hecho que los pacientes que presentan una edad avanzada por lo general contienen múltiples comorbilidades; más importantemente, se demostró que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica aumenta el riesgo hasta 2.35. (Wu D, Wu C, Zhang S and Zhong Y (2019))

Patogenia de infecciones en pacientes con diabetes

Dentro del microambiente de una infección, el huésped y el agente infeccioso compiten por la cantidad de nutrientes disponibles en cierta cantidad fija, comprendido por aminoácidos, carbohidratos y minerales. Tradicionalmente el término “inmunidad nutricional” se refiere al proceso en el que el huésped limita el acceso del patógeno a nutrientes esenciales para el crecimiento bacteriano tales como: hierro, zinc, manganeso y glucosa. Individuos con diagnóstico de diabetes sin manejo adecuado, cuentan con microambientes alterados el cual propicia un crecimiento bacteriano acelerado.

Periodos extendidos de deficiencia de insulina puede llegar a progresar en síndromes metabólicos agudos como cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico. Esto crea microambiente el cual propicia, colonización y proliferación bacteriana; los estados hiperglucémicos pueden influenciar la patogenicidad y virulencia. En el contexto de infecciones de tejidos blandos las

cuales varían desde celulitis hasta abscesos de gran tamaño o fascitis necrotizante, la asociación de tejidos blandos y pacientes con diabetes es de una frecuencia aumentada. Aproximadamente 19%-34% de los pacientes desarrollaran úlcera diabética en pie. (Darwitz BP, 2024)

La diabetes a su vez es asociada a alteraciones del metabolismo de los elementos como, hierro, manganeso, zinc y cobre. Estos tienen una participación crucial en el mantenimiento de una adecuada función celular, por ejemplo, el hierro se utiliza para facilitar procesos enzimáticos, de oxidación, para sintetizar y reparar ADN. En individuos con resistencia a la insulina y con diabetes tipo 2, se ha demostrado aberrancias en la homeostasis de hierro marcada por concentraciones séricas aumentadas de ferritina la cual es la forma en la que se deposita en el cuerpo.

Sin embargo, sigue siendo ambiguo si los tejidos diabéticos contienen concentraciones elevadas o reducidas de oligoelementos. Numerosos estudios que evalúan las concentraciones de metales en el suero de personas con diabetes en comparación con personas normoglucémicas revelan resultados contradictorios. Por ejemplo, la concentración de zinc sérico en personas con diabetes varía entre más baja, similar y más alta en comparación con los grupos de control. Además, las personas con infecciones asociadas a píe diabético muestran concentraciones séricas alteradas de cobre, zinc y magnesio en comparación con las personas con diabetes no infectadas. A pesar de los hallazgos no concluyentes en la literatura actual sobre las diferencias en las concentraciones de oligoelementos dentro de los tejidos diabéticos, sigue siendo un contribuyente potencial a la exacerbación de las infecciones bacterianas en personas con diabetes, lo que justifica más estudios. (Darwitz BP, 2024)

Pacientes con diabetes tipo 2, presentan niveles incrementados de proteínas involcrudas con la familia S100 las cuales comprenden calprotectina, calgranulina C las cuales son proteínas fijadoras de calcio y, por ende, tienen funciones inmunorreguladoras. La calprotectina en la proteína citosólica más abundante dentro de los neutrófilos los cuales la liberan en durante el proceso de exocitosis de las trampas extracelulares, para que posteriormente puedan quelar manganeso y zinc para prevenir su entrada a las células bacterianas. De la misma manera la calprotectina funciona como un patrón molecular asociado al daño al fijarse con el receptor tipo Toll 4 e inducir una respuesta proinflamatoria.

Neumonía asociada a la ventilación mecánica.

La neumonía asociada a la ventilación mecánica es la infección asociada a la salud más común en la unidad de cuidados intensivos, con una incidencia de 9 hasta el 40% y esta asociada con mayor mortalidad, estancia intrahospitalaria prolongada y mayor costo económico. Un paciente sano cuenta con múltiples mecanismos de defensa los cuales llevan un rol crítico en la prevención de neumonía tales como: reflejo tusígeno, moco, limpiamiento mucociliar y macrófagos alveolares. El tracto aerodigestivo superior a las cuerdas vocales se encuentran colonizadas por bacterias, caso contrario de la inferior la cual de manera fisiológica es estéril a pesar de que se sabe de la aspiración hacia las vías inferiores al dormir.

La mucosa ciliada del tracto respiratorio superior tiene el rol crítico de remover partículas y microbios que hayan logrado acceso al árbol bronquial, el cual se logra mediante secreciones, el reflejo tusígeno y mucociliar. Por debajo de los bronquiolos terminales, el sistema esencial son los humorales y celulares, en particular, los macrófagos alveolares y leucocitos eliminan potenciales patógenos asi como moléculas además de su función de elaborar citocinas que activen la respuesta inmune. Otros componentes para destacar son las inmunoglobulinas y el complemento que inactivan y opsonizan bacteria y sus productos facilitando la fagocitosis. En el paciente con ventilación mecánica múltiples factores contribuyen a disminuir el sistema inmune; como comorbilidades, enfermedades críticas, malnutrición y más importantemente la intubación orotraqueal impide el sistema de la tos, daña el epitelio traqueal y actúa como un conducto de acceso rápido al tracto respiratorio inferior. Safdar (2005)

En orden para que microrganismos causen una neumonía asociada a la ventilación mecánica necesitan obtener acceso al tracto respiratorio inferior esto lo logran mediante cuatro mecanismos, aspiración ya sea directamente de la orofaringe o por reflujo estomacal, por extensión de una infección contigua, por inhalación de aire contaminado o aerosoles y vía hematógena de algún sitio lejano al tracto respiratorio.

La flora normal de la orofaríngе en pacientes sanos esta constituida principalmente por *streptococcus viridans, haempophilus spp* y microorganismos anaerobios. Durante una enfermedad crítica la flora de los pacientes cambia a contar con una mayor población de bacilos Gram negativos y *staphylococcus aureus*. La adherencia bacteriana a la mucosa orotraqueal en el paciente con ventilación mecánica es facilitada por la reducción de la inmunoglobulina de la mucosa, un aumento de la producción de proteasa y elevación del pH de la vía aérea. Safdar (2005)

La respuesta inmune innata del parénquima pulmonar.

Para que se desarrolle una neumonía, microbios, típicamente bacterias primero deben de sobrepasar las barreras mecánicas previamente descritas, seguido de la colonización y expansión de las bacterias de manera que sobre pase las capacidades inmunes del pulmón. Los macrófagos alveolares son un grupo diverso de fagocitos en el tracto respiratorio inferior. En condiciones normales estos macrófagos mantienen homeostasis y representan la célula de la inmunidad innata más abundante durante una infección local. Estos macrófagos inducen a la apoptosis de patógenos mediante la actividad de citocinas específicamente interleucinas 1 alfa y beta, 6 y 8, asi como, factor de necrosis tumoral alfa las cuales sirven para reclutar neutrófilos. DE la misma manera actúan como células presentadoras de antígenos estimulando linfocitos y disparando ambas respuestas tanto humoral como celular llevando así a la subsecuente inflamación del parénquima pulmonar, fuga capilar y congestión exudativa.

Diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica

La exploración física si bien es esencial cuenta con una sensibilidad baja de 65% y una especificidad de 54% para el diagnostico de esta entidad. Las características clínicas clásicas incluyen: fiebre, secreciones purulentas y leucocitosis estas cuentan con una sensibilidad ligeramente aumentada en 69% y especificidad de 75%. Estas características clínicas normalmente son el fundamento en el diagnóstico en combinación con hallazgos radiológicos y microbiológicos. Howroyd, F., et al. (2024).

En el enfermo crítico, la tos puede estar suprimida ya sea por sedación, ventilación con presión positiva o una vía aérea artificial. La aparición de secreción purulenta si puede indicar alguna infección sin embargo también puede ser debido a supresión del reflejo tusígeno en pacientes intubados; el cambio de color y consistencia del esputo son características sugerentes de una neumonía asociada a la ventilación mecánica. Taquipnea y disnea como datos clínicos pueden no ser tan útiles en pacientes en la unidad de cuidados intensivos ya que por razones multifactoriales pueden no estar presentes ya sea por la sedación del paciente o por la debilidad muscular generalizada que suele ser común en estos pacientes.

Los estudios de imagen se centran en identificar la presencia de inflamación alveolar y secreciones. La neumonía puede resultar en nuevos o progresión de infiltrados los cuales pueden ocasionar un broncograma aéreo debido a la opacificación de los alveolos asi como bronquios llenos de aire con consolidaciones lobulares o sub lobulillar, otra característica es la aparición de infiltrados en vidrio despulido. Howroyd, F., et al. (2024).

La tomografía de tórax resulta ser el *gold* estándar ya que otorga una orientación tridimensional tanto anatómica como patológica con una alta resolución del parénquima pulmonar, sin embargo, no siempre es la mejor opción debido al riesgo inherente de la movilización del paciente de la unidad de cuidados intensivos a la sala del tomógrafo.

La radiografía de tórax en este contexto entonces supone un buen estudio ya que puede ser de modalidad portátil y realizarse en la cama del paciente evitando asi los riesgos de la movilización. A pesar de estos beneficios tiene la contra de que no es un estudio donde podamos visualizar de mejor manera ya que los pacientes pueden tener una sobreposición con otras patologías.

Diagnóstico microbiológico

Un adecuado diagnóstico de cualquier proceso infeccioso incluye la correcta visualización del agente etiológico, así como su patrón de resistencia antimicrobiana para poder personalizar la antibioticoterapia de la mejor manera y asi poder disminuir a la larga las crecientes tasas de resistencia antimicrobiana

Los aspirados endotraqueales representan el método más utilizado para el diagnóstico etiológico de la neumonía asociada a la ventilación mecánicamente. Resulta en una técnica eficiente, sencilla y segura que puede ser realizada por la mayoría del personal que trabaja en una unidad cuidados intensivos.

El lavado bronquioalveolar representa la versión invasiva del proceso previamente descrito, se obtiene mediante un broncoscopio con la ventaja de sobrepasar la contaminación de las vías aéreas superiores y las primeras porciones de las inferiores.

Tratamientos actuales

Los antibióticos que tenemos como herramientas para erradicar actualmente:

Ampicilina-Sulbactam: es un agente antimicrobiano categorizado como un β-lactámico/ inhibidor de β-lactamasa. Los inhibidores de la β-lactamasa como el sulbactam o tazobactam inhibe la degradación de los β-lactámicos. Sulbactam como monoterapia notablemente ha demostrado actividad bactericida contra *acinetobacter baumanii*, comercialmente se encuentra distribuido en combinación con ampicilina por lo que los estudios clínicos se han enfocado en este dúo.

En los CRAB se ha establecido las siguientes MIC: susceptible con un < 4 ug/ml, intermedio 8 ug/ml y resistente con > 16 u/ml. Se ha reportado una tasa de susceptibilidad del 3.7% en aislamientos de este grupo de bacterias.

Betrosian et al. (2008). Comparó la eficacia de ampicilina-sulbactam a dosis altas versus monoterapia con colistina para el tratamiento de neumonía asociada a la ventilación mecánica por CRAB; con un total de 28 pacientes, el objetivo principal del estudio era valorar mortalidad a los 14 y 28 días en ambos grupos de los cuales no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Lo que si destacó fue la mayor nefrotoxicidad del grupo de los pacientes en tratamiento con colistina.

Otro estudio por Khalili et al, (2018). Comparó la eficacia de meropenem en combinación con colistina versus añadiendo ampicilina sulbactam al régimen en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica con CRAB. Un total de 47 pacientes entraron al estudio, dentro de los resultados de misma manera no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Los estudios previamente mencionados que investigaron ampicilina-sulbactam en dosis alta, tienen la situación de tener cohortes pequeñas, además de tener variación en la dosificación del medicamento por lo que al momento una dosificación estándar no se ha demostrado. Estudios de farmacocinética y simulaciones Monte Carlo de sulbactam han demostrado lo siguiente: aislamientos de *acinetobacter baumanii* con un MIC de 8 ug/ml la alta probabilidad de alcanzar el objetivo (PTA) de una MIC en tiempo de un 60% requiere una dosis diaria de 6 gramos de sulbactam de la misma manera para aislamientos con un MIC de 16 ug/ml con una dosis de 9 gramos diarios de sulbactam.

Colectivamente, estos resultados indican que terapéutica basada en ampicilina-sulbactam a dosis altas es una opción para infecciones por CRAB. Choi, S. J., & Kim, E. S. (2024)

Carbapenémicos: A pesar de la tendencia de aumento en los cultivos con resistencia a carbapenémicos son de los agentes terapéuticos más utilizados, sin embargo, se ha demostrado que los cultivos en los cuales se reporta resistencia

ante este grupo por lo general se acompañan de resistencia a la mayoría de los de más agentes por excepción a polimixinas/tigeciclina. Se han reportado resistencias desde hasta un 23% para meropenem y un 13% para imipenem.

Aminoglucósidos: de los agentes que aun retienen efectividad contamos con tobramicina y gentamicina sin embargo ambos no demuestran afectar la mortalidad y tampoco buenos resultados como monoterapia por lo que su eficacia es baja.

Polimixinas: las polimixinas son antibióticos derivados de metabolitos de la bacteria Gram positiva *paenibacillus polymyxa,* interactúan con las moléculas de lipopolisacáridos en las membranas celulares de bacterias Gram negativas aumentando la permeabilidad. Este grupo comprende la colistina (polimixina E) y la polimixina B. Colistina ha sido utilizada en el tratamiento del *acinetobacter baumanii* resistente a carbapenémicos (CRAB), se estableció la concentración mínima inhibitoria (MIC) para este medicamento en < a 2ug/ml como sensible y resistente como > a 4ug/ml. La prevalencia global de resistencia a colistina en este patógeno es de aproximadamente un 4%, sin embargo, los pacientes tratados con antibioticoterapia con base en colistina han reportado una mortalidad cercana al 40%. Esto pudiese explicarse por una concentración en epitelio pulmonar menor a la sérica ya que este sitio es un lugar común de infección por *acinetobacter*. Adicionalmente se ha reportado una incidencia de nefrotoxicidad en un 36.2% de los pacientes tratados con este medicamento. Choi, S. J., & Kim, E. S. (2024)

El ensayo clínico AIDA el cual reclutó 406 pacientes en un periodo comprendido de octubre 2013 a diciembre 2016 en seis hospitales en Alemania, Grecia, Israel e Italia, con el cual 312 pacientes (76.8%) con infección por *acinetobacter baumanii* resistente a carbapenémicos con una tasa de resistencia a meropenem de 96.9%. En este estudio se comparó la mortalidad a catorce y veintiocho días en brazos, el primero con colistina como monoterapia y el segundo con un esquema antibiótico combinado. Se concluyó que no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad establecida en ambos grupos. (Kaye, K. S., et al 2023)).

Un segundo estudio controlado el OVERCOME reclutó de la misma manera 329 pacientes con neumonía o bacteremia con bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos, el cual determinó de la misma manera sin diferencia significativa en mortalidad a 28 días en pacientes tratados con colistina como monoterapia versus antibióticos combinados. (Paul, M, et al. (2018))

Basándose en estos dos estudios a gran escala la asociación de enfermedades infecciosas de américa (IDSA) y la sociedad europea de microbiología y enfermedades infecciosas (ESCMID) no recomiendan la combinación de colistina con meropenem, sin embargo, la combinación de colistina con ampicilina-sulbactam o tigeciclina de acuerdo con resultados *in vitro* pueden tener mejores resultados.

En resumen, la terapia basada en combinación con colistina particularmente con meropenem no esta recomendada actualmente. A pesar de esto guias de la ESCMID sugieren que en casos ocasionales con resistencia de un MIC < 8 ug/ml pudiese considerar colistina como terapia.

Tigeciclina: de los antibióticos más recientes en aparecer, es un derivado semisintético de la minoclicina que actúa inhibiendo la proteína 30S ribosomal, sin embargo, los estudios que se han hecho con este agente cuentan con resultados variables debido a que por lo general los pacientes ya han sido multitratados con antibióticos previamente; sin embargo, presenta una adecuada actividad hasta un 90% in vitro según estudios.

Tetraciclina: Inhiben el crecimiento bacteriano al interrumpir la unión de RNA-aminoacil-t en el complejo RNA mensajero de la subunidad ribosomal 30S. Tigeciclina un agente de este grupo, es un antibiótico de amplio espectro con actividad para bacterias tanto Gram negativas como Gram positiva, al momento representa una opción terapéutica de último recurso para organismos multidrogorresitentes incluyendo CRAB. Se ha reportado tasas de susceptibilidad de hasta 93% con una MIC < 2 ug/ml.

Tigeciclina fue aprobada en el 2005 por la FDA (Administración de drogas y alimentos de Estados Unidos) para el tratamiento de infecciones en piel y tejidos blandos, infecciones intraabdominales y neumonía adquirida en la comunidad. La monoterapia con tigeciclina no está indicada en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica.

Ramirez et al. (2013) diseño un estudio en el cual 110 pacientes con neumonía asociada a los cuidados de la salud los cuales designó a tres grupos distintos: tigeciclina con 150 mg como dosis de carga con 75 mg cada 12 horas como mantenimiento; 200 mg como dosis de carga con 100 mg cada 12 horas como mantenimiento y un tercer grupo donde se añadió imipinem/cilastatina. Se definió curación clínica como la mejoría de todos los signos y síntomas de neumonía la cual se reportó en el 69.6%, 85% y 75% de los pacientes en los grupos asignados respectivamente.

Un metaanálisis de Zha et al (2020)., demostró mejores resultados con tigeciclina en dosis altas en comparación con los controles (tigeciclina en dosis estándar o regímenes sin tigeciclina) para infecciones graves. Aunque la tigeciclina en dosis altas se asoció con mejores resultados en términos de mortalidad, curación clínica y erradicación microbiológica, Es importante señalar que la mayoría de los estudios incluidos fueron estudios observacionales con tamaños de muestra pequeños. Además, en estos estudios se incluyó un número limitado de pacientes con infecciones por CRAB.

Ningún estudio ha investigado la eficacia de tigeciclina en dosis altas en pacientes con infecciones por CRAB. En consecuencia, se recomiendan dosis altas de tigeciclina sólo como parte de una terapia combinada. Además, no se han establecido puntos de corte de susceptibilidad antimicrobiana para la tigeciclina frente a especies de *acinetobacter*. Choi, S. J., & Kim, E. S. (2024)

Minociclina, la cual fue aprobada por la FDA en 1971 ha demostrado actividad *in vivo* contra *acinetobacter*. En 2013 se recolectaron 1,312 aislamientos de *acinetobacter baumanii* de 171 centros médicos, entre estos se reportó una

susceptibilidad de 81% colocándose como el tercer agente con mayor susceptibilidad después de colistina y tigeciclina.

Kim et al. (2021) investigó los resultados de tratamiento en pacientes con bacteriemia por CRAB donde en 54.6% de los focos infecciosos eran pulmonares, incluyendo pacientes que no habían recibido antibiótico terapia o que esta misma no fuera la idónea en las primeras 48 horas. Empleó los siguientes regímenes de terapéutica: monoterapia con colistina (n=21), terapia que incluyera tetraciclinas (n=19; 10 con tigeciclina and 9 con minociclina), combinación de carbapenémicos (n=21). Se demostró menor taza de mortalidad en los grupos que recibieron una antibioticoterapia adecuada, 57% de mortalidad en monoterapia con colistina, en el subgrupo de tetraciclina con minociclina una mortalidad de 0% en comparación del grupo que tuvo tigeciclina como monoterapia 41.7%.

La tigeciclina está disponible para inyección intravenosa, mientras que la minociclina está disponible para administración oral e inyección intravenosa. Dado que CRAB a menudo presenta una MIC relativamente más alta para la minociclina que para la tigeciclina, es posible que la minociclina intravenosa no ofrezca una ventaja sobre la tigeciclina intravenosa. Además, la forma intravenosa de minociclina no está disponible comercialmente en algunos países. Esto presenta un desafío importante ya que las tasas de absorción oral pueden verse comprometidas en pacientes críticamente enfermos, como aquellos con infecciones por CRAB. Sin embargo, la administración oral de minociclina puede ser útil para fines como la terapia de reducción oral.

Tratamientos nuevos

Si bien los actuales regímenes antibióticos, no contemplan monoterapia en la mayoría de los casos, se cuenta con nuevos agentes los cuales cuentan con inhibidores de B-lactamasas de la cual se valen para incrementar su efecto contra este agente, debidamente se tiene que tomar en cuenta que estos agentes aún no están en su totalidad, disponibles en el mercado o en México.

Sulbactam-Durlobactam: durlobactam es un inhibidor de la beta-lactamasa DBO (diazabiciclooctano) semejante al avibactam o relebactam. Durlobactam puede inhibir la hidrolisis del sulbactam. El ensayo clínico ATTACK fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de sulbactam-durlobactam comparado con colistina ambos de estos combinados con imipenem-cilastatina. Pacientes que no pudieron tolerar colistina o que el patógeno fuese resistente a esta misma, fueron asignados al brazo de sulbactam-durlobactam. La población estudiada consistió en pacientes con neumonía asociada a los cuidados de la salud y asociada a la ventilación mecánica asi como, bacteriemia, todas con *acinetobacter baumanii* como agente causal, de los cuales 128 de 155 eran CRAB. Se colocaron 63 pacientes el grupo de sulbactam-durlobactam y 62 en el grupo de colistina. La tasa de mortalidad a 28 días fue menor en el grupo de sulbactam-durlobactam en comparación con el grupo de colistina (19.0% *vs.* 32.3%; difference, -13.2%; 95% CI, -30.0 to 3.5), demostrando asi la no inferioridad. La incidencia de curación fue mayor en el grupo de sulbactam-durlobactam. La incidencia de nefrotoxicidad basándose en el criterio

de RIFLE modificado fue menor en el grupo de durlobactam de manera significativa (13% *vs.* 38%; *P*<–0.001).

Sulbactam-durlobactam es el primer antibiótico en demostrar eficacia en mejorar las tasas de mortalidad a 28 días enfocado en pacientes con CRAB. Basándose en estos resultados la FDA en mayo del 2023 aprobó a este antibiótico para tratamiento de neumonía asociada a los cuidados de la salud y a la ventilación mecánica por *acinetobacter baumanii* y se espera que juegue un rol importante en la terapéutica a futuro.

Cefiderecol: nuevo medicamento que es una cefalosporina modificada con un sideróforo tipo catecol lo cual le facilita entrada a la célula bacteraina usando un transportador activo de hierro, una vez dentro, inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana, mantiene su efecto antibiótico aun en presencia de B-lactamasas, presenta penetrancia comparable con ceftazidima en tejido pulmonar y una actividad adecuada para CRAB; se encontró una mortalidad del 0% en un grupo tratado comparado con el segundo con base en meropenem 47% a los 14 días de tratamiento (Weinberg, S. E., Villedieu, A., Bagdasarian, N., Karah, N., Teare, L., & Elamin, W. F. (2020))

De acuerdo con dos grandes y multinacionales estudios de la actividad *in vitro* de cedericol (SIDERO-WT y SIDERO-CR), más del 90% del *acinetobacter baumanii* resistente a carbapenémicos fue susceptible con una MIC < ug/ml, adicionalmente a aislamientos que produjeran beta lactamasas como OCA 23,24 y 28.

El ensayo CREDIBLE-CR se centra en patógenos resistentes a carbapenémicos. Se inscribieron en el ensayo un total de 118 pacientes con infecciones de vías urinarias complicadas, neumonía nosocomial y bacteriemia, todos los cuales tenían evidencia de CRAB, y se les asignó aleatoriamente al grupo de cefiderocol (83% como monoterapia) o al mejor grupo de terapia disponible (66% con terapia basada en colistina) en una proporción de 2:1. De estos pacientes, el 47,5% (56/118) estaban infectados por CRAB, siendo la neumonía nosocomial el sitio de infección más común (50,0%, 59/118). En un análisis de subgrupos de pacientes con infección por CRAB, la mortalidad por todas las causas al final del estudio fue mayor para cefiderocol (48,7%, 19/39) que del grupo de la mejor terapia disponible (17,6%, 3/17). El análisis post hoc reveló que los pacientes con choque y aquellos en la unidad de cuidados intensivos al momento de la aleatorización fueron más frecuentes en el grupo de cefiderocol que en el grupo de la mejor terapia disponible (19,6% frente a 6,0% y 81,0% frente a 47,0%, respectivamente). Esto podría explicar la mayor tasa de mortalidad observada entre los pacientes con infección por CRAB en el grupo de cefiderocol.

En un estudio observacional retrospectivo, Falcone et al. 2022 comparó la efectividad de regímenes los cuales contenían cefedirecol versus los cuales contenían colistina para tratamiento de infecciones por CRAB. De los 124 pacientes 63.7% tenían bacteriemia, 28.5% neumonía asociada a la ventilación mecánica. 47 pacientes recibieron cefedirecol, más comúnmente como monoterapia y 77 pacientes recibieron regímenes con colistina más comúnmente combinada con tigeciclina. La tasa de mortalidad a 30 días fue significativamente menor en el grupo

tratado con cefedirecol (34% *vs.* 55.8%; *P*=0.018). El análisis multivariado el régimen que llevaba cefedirecol demostró ser un factor protector para mortalidad a 30 días. (aHR, 0.32; 95% CI, 0.18 to 0.57; *P* <0.001).

Aún asi la eficacia de cefiderecol para tratar infecciones por CRAB se mantiene controversial. En ensayos clínicos controlados, en el brazo de cefedirecol se ha demostrado una tasa de mortalidad por todas las causas mayor, sin embargo, esto también considera el estado basal de los pacientes. Hasta el momento ni la IDSA ni ESCMID recomiendan cefedirecol como monoterapia. Choi, S. J., & Kim, E. S. (2024)

Eravaciclina: presenta un átomo de fluoro el cual le confiere acción aun ante A. baumanii resistente a tetraciclinas, sin embargo, un estudio en fase 1 reportó mayor mortalidad y menor taza de curación en el grupo tratado con este medicamento.

Fue aprobada en agosto de 2018 por la FDA. para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas y del tracto urinario complicadas. En comparación con la tigeciclina y la minociclina, la evidencia sobre la eficacia de la eravaciclina en el tratamiento de las infecciones por CRAB es más limitada. Al igual que la tigeciclina, el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos no ha definido un punto de corte de MIC para la eravaciclina. Se necesitan más estudios para determinar la farmacocinética-farmacodinamia, los puntos de corte de susceptibilidad del complejo A. baumannii y la eficacia de la monoterapia o la terapia combinada para las infecciones por CRAB. Por lo tanto, las directrices de la IDSA sugieren limitar el uso de eravaciclina en situaciones en las que la minociclina y la tigeciclina no están disponibles.

Un estudio publicado en 2018, (Makris, D., Petinaki, E., Tsolaki, V., Manoulakas, E., Mantzarlis, K., Apostolopoulou, O., Sfyras, D., & Zakynthinos, E. (2018)). agrupó 50 pacientes en dos grupos uno recibiendo colistina y otro colistina + ampicilina/sulbactam reportando una respuesta eficaz de 15.8% contra 70% esto siendo relacionado con el score SOFA y APACHE II cabe recalcar que en este estudio los pacientes con un SOFA > 8 tuvieron una eficacia de 20% aproximada en ambos grupos por lo que pudiera suponer una buena terapéutica temprana en pacientes con una afectación no tan severa.

Otro importante resultado se obtuvo cuando se agregó sulbactam a dosis altas o colistina al régimen antibiótico en casos específicos de acinetobacter MDR y XDR, obteniéndose que dosis altas de sulbactam >6 g añadido a una fluroquinolona o tigeciclina tuvo los mejores resultados clínicos vs colistina/carbapenémicos sin embargo no se demostró una mejoría en la mortalidad, lo cual supone otra buena opción terapéutica. Weinberg, S. E., Villedieu, A., Bagdasarian, N., Karah, N., Teare, L., & Elamin, W. F. (2020).

Erradicación y limpieza de superficies

Una situación importante por tocar es la erradicación de la bacteria ya que es relevante no solo eliminar el agente causal del paciente si no, minimizar el riesgo de contagio.

La European Societey of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) publicó una guía comprehensiva sobre las medidas para reducir transmisión de bacterias gran negativas MDR en pacientes hospitalizados, donde para específicamente *acinetobacter spp*., destacó lo siguiente:

- La sanitización ambiental en áreas tanto secas como húmedas, los pacientes pueden actuar como reservorios, las manos de los trabajadores de la salud contribuyen a la distribución de este agente.
- Contaminación en las manos de los trabajadores de la salud, presentaban en un 4.5% positividad para este agente a pesar del uso de guantes.
- Aumento del riesgo de IAAS con el uso de uñas artificial.
- De manera experimental un adecuado lavado de manos con soluciones con base en alcohol reduciría un 98% la contaminación por A. baumanii por este método
- 11-12% de las batas usadas por personal a cargo de pacientes, reportaron crecimiento de A. baumanii MDR
- El 50% de pacientes quienes se cultivó de manera de tamizaje activo en la UCI presentó colonización
- En superficies de Fornica en el ambiente cercano al paciente se encontró acinetobacter hasta por cinco meses y en polvo en lugares no accesibles a los pacientes o aseados frecuentemente

En cuanto la microbiota colonizadora la cantidad de BGN (Bacilos Gram negativos), el conteo en piel varía en función del área examinada; estos bacilos son más frecuentemente encontrados en axila, perineo y en pliegues entre ortejos lo cual coincide con zonas húmedas con un conteo de hasta 10^6-10^7 unidades formadoras de colonias. (Grice, E. A., & Segre, J. A. (2011)) Caso diferente con pacientes hospitalizados que cuentan con mayor cantidad de unidades formadoras de colonias sobre todo en el área perianal.

Otro factor importante que tomar en cuenta en el área de prevención de la transmisión de este agente son las manos de los trabajadores de la salud se cuentan con estudios los cuales evaluaron factores de riesgo directamente asociados a este método de transmisión. La cantidad de BGN que se reportaron en cultivos tomados de las manos del personal. (Morgan et al. 2012) Evaluó en 200 ocasiones empleados con contacto estrecho con pacientes con infección por *acinetobacter* con los siguientes resultados: el 4.5% con colonización con *A. buamanii* multidrogorresitente.

A su vez se establecieron factores de riesgo a que estos cultivos surtieran resultados positivos dentro de los cuales destacan según los estudios por (Rodríguez-Baño, J et al 2009) y Morgan et al concluyeron lo siguiente; la asociación de trabajar en la unidad de cuidados intensivos donde este agente se consideraba endémico era del 12 al 20% en los trabajadores de la salud. Con tazas de hasta 29.3% en personal que usaron guantes de protección previo a la higiene de manos

con distinción importante que se reportaron tazas similares en personas no relacionadas al cuidado hospitalario.

El lavado de manos con alcohol redujo hasta un 98% las colonias de *acinetobacter* en manos experimentalmente contaminadas. (Cardoso, C. L. (1999))

Otro factor que se encontró asociado como riesgo para presentar colonización por bacilos Gram negativos fueron las uñas artificiales con un riesgo superior de hasta 3 veces (Morgan et al) incluso asociando más a brotes de bacteremia.

La clorhexidina (CHX) es una bisbiguanida que se desarrolló en la década de 1940 en el Reino Unido y se ha comercializado como desinfectante general. En la década de 1970, se descubrió su actividad antiplaca y en 1976 estaba disponible como enjuague bucal. Oral La biopelícula y sus bacterias asociadas se han relacionado con la patogénesis de diversas enfermedades bucales, incluidas la halitosis, la caries, la gingivitis y la periodontitis. La enfermedad periodontal en los EE. UU. se ha diagnosticado en aproximadamente el 47,2 % de los adultos de 30 años o más y el 70,1 % de los adultos de 65 años o más. Por lo tanto, el control de la biopelícula es fundamental para prevenir el desarrollo de tales afecciones; En concreto, se recomienda el cepillado manual o electrónico como principal método de prevención y reducción de la placa y la gingivitis. (Poppolo Deus, F., & Ouanounou, A. (2022))

Justificación:

Tomando en cuenta la disponibilidad de antibióticos limitada con la que contamos y la actual tendencia de resistencia de este agente gram negativo, es menester establecer en nuestra población el patrón mas predominante para así poder tener una respuesta más rápida y eficaz ante las infecciones que presentan nuestros pacientes críticos, ya que de manera inherente presentan una mortalidad elevada.

Se recabarán tanto los cultivos que tenemos disponibles en el periodo comprendido de junio 2022 a junio 2023, analizando el patrón gracias a los antibiogramas que se procesan en nuestro hospital asi como una revisión de expedientes para analizar los factores de riesgo más frecuentes y su asociación a la mortalidad o desenlace de los pacientes para con estos mismos

Se recabaran tanto los cultivos que tenemos disponibles en el periodo comprendido de junio 2022 a junio 2023, analizando el patrón gracias a los antibiogramas que se procesan en nuestro hospital asi como una revisión de expedientes para analizar los factores de riesgo más frecuentes y su asociación a la mortalidad o desenlace de los pacientes para con estos mismos datos poder calcular la probabilidad de presentar VAP por este agente y que régimen antibiótico será el más eficaz de manera oportuna.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el espectro de resistencia antibiótica, prevalencia y factores de riesgo para infecciones por Acinetobacter spp? en pacientes hospitalizados en hospital de segundo nivel de junio de 2022 a junio de 2023?

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la mortalidad, prevalencia, factores de riesgo y espectro de resistencia antibiótica del Acinetobacter spp. detectado en hospital de segundo nivel

Objetivos Especificos

1. Determinar la prevalencia de infecciones por Acinetobacter spp.
2. Determinar los factores de riesgo para infección por Acinetobacter spp.
3. Determinar el espectro de resistencia antimicrobiana de Acinetobacter spp.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Se realizará un estudio observacional, analítico, transversal, retrospectivo.

Universo

La muestra de estudio se obtendrá de los expedientes de pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna, Cirugía General y UCIA del periodo de junio 2022 a junio 2023.

Tamaño de Muestra

La muestra se determinará con la fórmula para cálculo de muestra finita, basada en el número de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

1. Pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna, Cirugía General y UCIA del Hospital General de Cholula en el periodo de junio 2022 a junio 2023.
2. Pacientes mayores de 18 años.
3. Pacientes hospitalizados con reporte de cultivos positivos por Acinetobacter spp. con antibiograma.
4. Pacientes con datos de infección secundaria a Acinetobacter spp.
5. Pacientes sin infección por Acinetobacter spp. a su ingreso.
6. Pacientes con otras infecciones no asociadas a Acinetobacter spp.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes con infección por Acinetobacter spp. fuera del periodo de tiempo en el Hospital General de Cholula.
2. Pacientes referidos de otra Unidad Hospitalaria.
3. Pacientes con colonización por Acinetobacter spp.
4. Pacientes sin expediente.
5. Pacientes sin reporte de cultivo y antibiograma.
6. Pacientes sin exposición previa a antibióticos.

RESULTADOS

Se analizaron los cultivos en total de 32 pacientes de los cuales, las cepas correspondientes fueron con la distribución siguiente: *acinetobacter baumanii* 29 aislamientos, *acinetobacter iwoffii* 2 aislamientos y *acinetobacter spp* 1 aislamiento; 90.6%, 6.25% y 3.12% respectivamente.

Las resistencias antimicrobianas reportadas fueron las siguientes: 25 (78.12%) aislamientos fueron extensamente drogo resistente (XDR), 5 (15.62%) multi drogo resistente (MDR), 2 (6.25) sensible (S).

La distribución de sensibilidad según los antibiogramas fue la siguiente:

Ampicilina/Sulbactam	Resistencia 71% Sensible 15.6%
Colistina	Intermedio 93% Sensible 7%
Piperacilina/Tazobactam	Resistencia 92.5% Sensible 3.8%
Carbapenémicos	Resistencia 90.3% Sensible 6.4%
Fluoroquinolonas	Resistencia 93.7% Sensible 6.25%
Ticarcilina/Ácido clavulánico	Resistencia 94.11% Intermedio 5.8%
Cefalosporinas	Resistencia 87.5% Sensible 12.5%
Fosfomicina	Resistencia 94% Sensible 6%
Tigeciclina	Resistencia 13.7% Sensible 82.7% Inteermedio 3.6%

Con lo que se puede concluir lo siguiente: dentro de la terapia antimicrobiana considerada de primera línea (Ampicilina/Sulbactam, carbapenémicos piperacilina/tazobactam, fluoroquinolonas y cefalosporinas) contamos con unas tasas altas de resistencia; la terapia de segunda línea (Colistina, fosfomicina, ticarcilina/ácido clavulánico, tigeciclina) tiene una resistencia mucho más baja por lo que será pertinente considerar tener mayor disponibilidad de estos agentes en la reserva hospitalaria.

En cuanto los datos de la población estudiada se encontraron los siguientes datos: fueron 32 pacientes, la mayoría 21 (65.6%) del sexo femenino y 11 (34.4%) del sexo masculino. La enfermedad crónico-degenerativa más frecuente fue hipertensión arterial sistémica en 14 (43.7%), la siguiente en frecuencia, diabetes tipo 2 con 13 (40.62%) y por último enfermedad renal crónica en 4 (12.5%) sin especificar estadio de esta.

Se presentó un desenlace fatal en 22 (68%) de los 32 pacientes

Los días de intubación orotraqueal en promedio de esta población fueron de 18 días dentro de los cuales hasta el día 10.8 en promedio se presentó el aislamiento positivo de *acinetobacter.*

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Análisis descriptivo para obtener la distribución general de los pacientes en términos de edad, sexo, comorbilidades, y resultados clínicos. Análisis bivariados para evaluar asociaciones entre cada variable independiente y la mortalidad utilizando pruebas como el Chi-cuadrado y el T-test. Modelo de regresión logística binaria para ajustar el efecto de múltiples factores simultáneamente en la mortalidad.

Análisis descriptivo:

- Edad: La media de edad de los pacientes fue de 46.72 años, con un rango de 18 a 82 años.
- Sexo: El 72% de los pacientes eran mujeres (18) y el 28% hombres (7).
- Comorbilidades: El 72% de los pacientes presentaban comorbilidades (18) y el 28% no las presentaban (7).
- Clasificación MDR/XDR: El 48% de los pacientes tenían infecciones XDR, el 28% MDR, y el 24% no presentaban infecciones multirresistentes.
- Resultados clínicos: El 44% de los pacientes fallecieron (11), mientras que el 56% sobrevivió (14).

Análisis bivariado:

• Comorbilidades vs Mortalidad: No se encontró una asociación significativa entre la presencia de comorbilidades y la mortalidad (p-valor: 0.603).
• Edad vs Mortalidad: No se detectó una diferencia significativa en la edad entre los pacientes que fallecieron (media de 49.09 años) y los que sobrevivieron (media de 44.86 años) (p-valor: 0.488).
• Sexo vs Mortalidad: No hubo una asociación significativa entre el sexo y la mortalidad (p-valor: 0.603).
• MDR/XDR vs Mortalidad: La clasificación de infección (MDR o XDR) no mostró una asociación significativa con la mortalidad (p-valor: 0.376).

Modelo de regresión logística binaria:

Se ajustó un modelo de regresión logística para predecir la mortalidad en función de edad, sexo, comorbilidades, MDR y XDR. Los resultados indicaron que ninguno de los factores fue estadísticamente significativo:

• Edad: coeficiente de 0.0210, p-valor: 0.540
• Sexo (Masculino): coeficiente de -1.8100, p-valor: 0.137
• Comorbilidades (Presencia): coeficiente de 1.3301, p-valor: 0.235
• MDR: coeficiente de 0.3403, p-valor: 0.809
• XDR: coeficiente de 1.9918, p-valor: 0.139

El pseudo R-cuadrado del modelo fue de 0.1808, lo que sugiere que el

modelo explica aproximadamente el 18% de la variabilidad en la mortalidad.

Análisis de los hallazgos:

Aunque las pruebas estadísticas no detectaron asociaciones estadísticamente significativas entre los factores de riesgo y la mortalidad, algunas tendencias sugieren posibles relaciones.
Por ejemplo, las infecciones por cepas XDR mostraron un coeficiente positivo (1.9918) en la regresión logística, lo que indica que podrían estar asociadas a un mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, debido al tamaño reducido de la muestra, estas asociaciones no alcanzaron significancia estadística.
Impacto del tamaño de muestra: Uno de los principales factores que afectan la capacidad de este estudio para detectar asociaciones estadísticamente pequeño reduce la potencia estadística, lo que dificulta la detección de asociaciones verdaderas, incluso cuando existen.
En este caso, los p-valores altos podrían no indicar la ausencia de asociaciones, sino la incapacidad de detectarlas de manera robusta con la cantidad de datos disponibles.
Limitaciones del p-valor: el p-valor es sensible al tamaño de muestra, y aunque no se encontraron resultados significativos, el hecho de que algunos factores mostraran tendencias positivas (como la XDR) sugiere que podría haber asociaciones relevantes que un estudio con una mayor muestra podría identificar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Wu D, Wu C, Zhang S and Zhong Y (2019) Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. Front. Pharmacol. 10:482. doi: 10.3389/fphar.2019.00482

Garza-González, E., Franco-Cendejas, R., Morfín-Otero, R., Echaniz-Aviles, G., Rojas-Larios, F., Bocanegra-Ibarias, P., Flores-Treviño, S., Ponce-de-León, A., Rodríguez-Noriega, E., Alavez-Ramírez, N., Mena-Ramirez, J. P., Rincón-Zuno, J., Fong-Camargo, M. G., Morales-De-la-Peña, C. T., Huerta-Baltazar, C. R., López-Jacome, L. E., Carnalla-Barajas, M. N., Soto-Noguerón, A., Sanchez-Francia, D., Moncada-Barrón, D., Camacho-Ortiz, A. (2020). The Evolution of Antimicrobial Resistance in Mexico During the Last Decade: Results from the INVIFAR Group. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, *26*(11), 1372–1382. https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0354

Gales, A. C., Seifert, H., Gur, D., Castanheira, M., Jones, R. N., & Sader, H. S. (2019). Antimicrobial Susceptibility of *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* Complex and *Stenotrophomonas maltophilia* Clinical Isolates: Results From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016). *Open forum infectious diseases*, *6*(Suppl 1), S34–S46. https://doi.org/10.1093/ofid/ofy293

Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud
Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE). 2022 5. Tamma, P. D., Aitken, S. L., Bonomo, R. A., Mathers, A. J., Van Duin, D., & Clancy, C. J. (2022).

Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β-lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). Clinical Infectious Diseases, 75(2), 187–212. https://doi.org/10.1093/cid/ciac268

Tacconelli, E., Cataldo, M. A., Dancer, S. J., De Angelis, G., Falcone, M., Frank, U., Kahlmeter, G., Pan, A., Petrosillo, N., Rodríguez-Baño, J., Singh, N., Venditti, M., Yokoe, D. S., Cookson, B., & European Society of Clinical Microbiology (2014). ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *20 Suppl 1*, 1–55. https://doi.org/10.1111/1469-0691.12427

Liu, J., Shu, Y., Zhu, F., Feng, B., Zhang, Z., Liu, L., & Wang, G. (2021). Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infections: A systematic review and network

meta-analysis. *Journal of global antimicrobial resistance*, *24*, 136–147. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.021

Paul, M., Carrara, E., Retamar, P., Tängdén, T., Bitterman, R., Bonomo, R. A., de Waele, J., Daikos, G. L., Akova, M., Harbarth, S., Pulcini, C., Garnacho-Montero, J., Seme, K., Tumbarello, M., Lindemann, P. C., Gandra, S., Yu, Y., Bassetti, M., Mouton, J. W., Tacconelli, E., … Rodríguez-Baño, J. (2022). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *28*(4), 521–547. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025

Fishbain, J., & Peleg, A. Y. (2010). Treatment of Acinetobacter infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *51*(1), 79–84. https://doi.org/10.1086/653120

Makris, D., Petinaki, E., Tsolaki, V., Manoulakas, E., Mantzarlis, K., Apostolopoulou, O., Sfyras, D., & Zakynthinos, E. (2018). Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-label Prospective Study. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, *22*(2), 67–77. https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_302_17

Bassetti, M., Magnè, F., Giacobbe, D. R., Bini, L., & Vena, A. (2022). New antibiotics for Gram-negative pneumonia. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, *31*(166), 220119. https://doi.org/10.1183/16000617.0119-2022

Weinberg, S. E., Villedieu, A., Bagdasarian, N., Karah, N., Teare, L., & Elamin, W. F. (2020). Control and management of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: A review of the evidence and proposal of novel approaches. *Infection prevention in practice*, *2*(3), 100077. https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100077

. McKay, S. L., Vlachos, N., Daniels, J. B., Albrecht, V. S., Stevens, V. A., Rasheed, J. K., Johnson, J. K., Lutgring, J. D., Sjölund-Karlsson, M., & Halpin, A. L. (2022). Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in the United States, 2013-2017. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, *28*(6), 645–653. https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0352

Al-Hasan, M. N., Gould, A. P., Drennan, C., Hill, O., Justo, J. A., Kohn, J., & Bookstaver, P. B. (2020). Empirical fluoroquinolones versus broad-spectrum beta-lactams for Gram-negative bloodstream infections in the absence of antimicrobial resistance risk factors. *Journal of global antimicrobial resistance*, *22*, 87–93. https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.12.015

Weinberg, S. E., Villedieu, A., Bagdasarian, N., Karah, N., Teare, L., & Elamin, W. F. (2020). Control and management of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: A review of the evidence and proposal of novel approaches. *Infection prevention in practice*, *2*(3), 100077. https://doi.org/10.1016/j.infpip.2020.100077

Bonomo, R. A., & Szabo, D. (2006). Mechanisms of multidrug resistance in Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *43 Suppl 2*, S49–S56. https://doi.org/10.1086/504477

Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z. D., & Tragiannidis, A. (2021). Acinetobacter baumannii Antibiotic Resistance Mechanisms. Pathogens (Basel, Switzerland), 10(3), 373. https://doi.org/10.3390/pathogens10030373

Grice, E. A., & Segre, J. A. (2011). The skin microbiome. Nature reviews. Microbiology, 9(4), 244–253. https://doi.org/10.1038/nrmicro2537

Morgan, D. J., Rogawski, E., Thom, K. A., Johnson, J. K., Perencevich, E. N., Shardell, M., Leekha, S., & Harris, A. D. (2012).

Rodríguez-Baño, J., García, L., Ramírez, E., Martínez-Martínez, L., Muniain, M. A., Fernández-Cuenca, F., Beltrán, M., Gálvez, J., Rodríguez, J. M., Velasco, C., Morillo, C., Perez, F., Endimiani, A., Bonomo, R. A., & Pascual, A. (2009)

Cardoso, C. L., Pereira, H. H., Zequim, J. C., & Guilhermetti, M. (1999). Effectiveness of hand-cleansing agents for removing Acinetobacter baumannii strain from contaminated hands. *American journal of infection control*, *27*(4), 327–331.

Towner, K. (2006). The Genus Acinetobacter. In: Dworkin, M., Falkow, S., Rosenberg, E., Schleifer, KH., Stackebrandt, E. (eds) The Prokaryotes. Springer, New York, NY.

Blair, J. M., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews. Microbiology*, *13*(1), 42–51. https://doi.org/10.1038/nrmicro3380

Chukwudi C. U. (2016). rRNA Binding Sites and the Molecular Mechanism of Action of the Tetracyclines. *Antimicrobial agents and chemotherapy*

Monem, S., Furmanek-Blaszk, B., Łupkowska, A., Kuczyńska-Wiśnik, D., Stojowska-Swędrzyńska, K., & Laskowska, E. (2020). Mechanisms Protecting *Acinetobacter baumannii* against Multiple Stresses Triggered by the Host

Immune Response, Antibiotics and Outside-Host Environment. *International journal of molecular sciences*, *21*(15), 5498. https://doi.org/10.3390/ijms21155498

Sánchez-Encinales, V., Álvarez-Marín, R., Pachón-Ibáñez, M. E., Fernández-Cuenca, F., Pascual, A., Garnacho-Montero, J., Martínez-Martínez, L., Vila, J., Tomás, M. M., Cisneros, J. M., Bou, G., Rodríguez-Baño, J., Pachón, J., & Smani, Y. (2017). Overproduction of Outer Membrane Protein A by Acinetobacter baumannii as a Risk Factor for Nosocomial Pneumonia, Bacteremia, and Mortality Rate Increase. *The Journal of infectious diseases*, *215*(6), 966–974. https://doi.org/10.1093/infdis/jix010

Kaye, K. S., Marchaim, D., Thamlikitkul, V., Carmeli, Y., Chiu, C. H., Daikos, G., Dhar, S., Durante-Mangoni, E., Gikas, A., Kotanidou, A., Paul, M., Roilides, E., Rybak, M., Samarkos, M., Sims, M., Tancheva, D., Tsiodras, S., Kett, D., Patel, G., Calfee, D., … Pogue, J. M. (2023). Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM evidence*, *2023*(1),

Paul, M., Daikos, G. L., Durante-Mangoni, E., Yahav, D., Carmeli, Y., Benattar, Y. D., Skiada, A., Andini, R., Eliakim-Raz, N., Nutman, A., Zusman, O., Antoniadou, A., Pafundi, P. C., Adler, A., Dickstein, Y., Pavleas, I., Zampino, R., Daitch, V., Bitterman, R., Zayyad, H., … Leibovici, L. (2018). Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet. Infectious diseases*, *18*(4), 391–400. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30099-9

Choi, S. J., & Kim, E. S. (2024). Optimizing Treatment for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Complex Infections: A Review of Current Evidence. *Infection & chemotherapy*, *56*(2), 171–187. https://doi.org/10.3947/ic.2024.0055

Betrosian, A. P., Frantzeskaki, F., Xanthaki, A., & Douzinas, E. E. (2008). Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia. *The Journal of infection*, *56*(6), 432–436. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.04.002

Khalili, H., Shojaei, L., Mohammadi, M., Beigmohammadi, M. T., Abdollahi, A., & Doomanlou, M. (2018). Meropenem/colistin versus meropenem/ampicillin-sulbactam in the treatment of carbapenem-resistant pneumonia. *Journal of comparative effectiveness research*, *7*(9), 901–911. https://doi.org/10.2217/cer-2018-0037

Ramirez, J., Dartois, N., Gandjini, H., Yan, J. L., Korth-Bradley, J., & McGovern, P. C. (2013). Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-

acquired pneumonia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *57*(4), 1756–1762. https://doi.org/10.1128/AAC.01232-12

Zha, L., Pan, L., Guo, J., French, N., Villanueva, E. V., & Tefsen, B. (2020). Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in therapy*, *37*(3), 1049–1064. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01235-y

Lee, D. E., Hwang, H. R., Kim, N., Kim, H. J., Lee, Y. C., Kim, Y. K., & Lee, J. C. (2021). Clonal change of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii isolates in a Korean hospital. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, *93*, 104935.

Falcone, M., Tiseo, G., Leonildi, A., Della Sala, L., Vecchione, A., Barnini, S., Farcomeni, A., & Menichetti, F. (2022). Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *66*(5), e0214221. https://doi.org/10.1128/aac.02142-21

Darwitz BP, Genito CJ, Thurlow LR. 2024. Triple threat: how diabetes results in worsened bacterial infections. Infect Immun 92:e00509-23.

Safdar, N., Crnich, C. J., & Maki, D. G. (2005). The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respiratory care*, *50*(6), 725–741.

Howroyd, F., Chacko, C., MacDuff, A. *et al.* Ventilator-associated pneumonia: pathobiological heterogeneity and diagnostic challenges. *Nat Commun* **15**, 6447 (2024).

Poppolo Deus, F., & Ouanounou, A. (2022). Chlorhexidine in Dentistry: Pharmacology, Uses, and Adverse Effects. *International dental journal*, *72*(3), 269–277.

Peleg, A. Y., Seifert, H., & Paterson, D. L. (2008). Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. *Clinical microbiology reviews*, *21*(3), 538–582.

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Sexo **Edad**

Área de hospitalización: **UCIA / Piso medicina interna / Cirugía general**

Muestra de cultivo:

1. **Bronquial / Expectoración**

Hematológico

Central
Periférico
Urinario
Secreción

Factores de riesgo:

1. **Ventilación mecánica: Si/No**
2. **Inmunosupresión: Si/No**

Antibiograma:

Antibiótico	MIC	Resistencia
Amoxicilina		
Aztreonam		
Ceftazidima		
Cefalotina		
Ciprofloxacina		
Ceftriaxona		
Colistina		
Cefotaxima		
Cefuroxime		
Cefepime		
Fosfomicina		
Gentamicina		
Levofloxacina		
Meropenem		
Minocycline		
Piperacilina		
Ampicilina/Sulbactam		
Trimetroprim/Sulfametoxazol		
Ticarcilina/Clavulanic Acid		
Tetraciclina		
Tigeciclina		

Motivo de alta: **Defunción / Mejoría**

Resistencia:

ANEXO 2 . CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	ABRIL				MAYO				JUNIO				JULIO				AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
ELABORACION DE PROTOCOLO																												
REGISTRO EN COMITÉ																												
CAPTURA DE DATOS																												
ANALISIS																												
REDACCION DE TESIS																												
REVISION DE TESIS																												
CORRECIONES																												
2ª CORRECION																												
PUBLICACION																												