

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**ACINETOBACTER BAUMANNII RESISTENTE A  
CARBAPENÉMICOS EN PACIENTES CON COVID-19  
DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS COVID  
DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA  
(Enero – Junio 2021)**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:**

**PATOLOGÍA CLÍNICA**

**AUTOR:**

**M.C. VIVIANA LISSET RODRIGUEZ REYES**

**ASESOR:**

**MC. SEGUNDO NICOLAS LOPEZ CHEGNE**

**Cajamarca – Perú  
2021**

## **I. GENERALIDADES**

### **1. Título del Trabajo de Investigación.**

*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos COVID del Hospital Regional Docente de Cajamarca, Enero – Junio 2021

### **2. Nombres y apellidos del Autor**

M.C. Viviana Lisset Rodríguez Reyes, Residente de la Especialidad de Patología Clínica.

### **3. Nombre y apellidos del Profesor Asesor, indicando la categoría, especialidad y centro laboral**

M.C. Segundo Nicolás López Chegne, Jefe del Servicio de Laboratorio Clínico en el Hospital Regional Docente de Cajamarca

### **4. Tipo de Investigación**

Estudio observacional, descriptivo y transversal.

### **5. Régimen de la investigación:**

#### **5.1 Libre**

Tema de estudio seleccionado al interés de la investigadora.

### **6. Departamento y área académica a los que pertenece el proyecto:**

**Facultad:** Medicina Humana

**Posgrado:** Especialidad de Patología Clínica

### **7. Instituciones donde se desarrollará el proyecto**

Hospital Regional Docente de Cajamarca

Servicio de Laboratorio Clínico

### **8. Localidad donde se realizará la investigación**

**Localidad:** Jr. Larry Jhonson S/N, Barrio de Mollepampa - Cajamarca

**Institución:** Hospital Regional Docente de Cajamarca

**9. Duración total del proyecto: Fecha de inicio y de término**

**Inicio:** Enero del 2021

**Término:** Junio del 2021.

**10. Etapas (Cronograma):**

10.1. Preparación del proyecto

1. Revisión bibliográfica.
2. Planteamiento del problema.
3. Justificación del problema.
4. Formulación del problema.
5. Objetivos generales y específicos.
6. Estructura del marco teórico.
7. Formulación de hipótesis
8. Operación de variables.
9. Metodología y diseño de investigación.
10. Determinación de la muestra.
11. Validación del instrumento.

10.2. Elaboración del informe



## 11. Recursos disponibles

### - Recursos humanos

- 01 Responsable del proyecto
- 01 Asesor
- 01 Estadístico
- 01 Técnico para tipear/encuestador, etc.

### - Recursos materiales.

- Computadora o laptop
- Internet (megas)
- Cámara fotográfica
- Material de escritorio

### - Infraestructura.

Muestras de laboratorio del Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Regional Docente de Cajamarca

### - Implementación de equipos y materiales.

Equipos de cómputo y materiales de oficina

### - Recursos mínimos del paciente.

Revisión de Historias clínicas de los pacientes.

### - Servicios, pasajes, movilidad, impresiones, procesamiento de datos, encuadernación, etc.

Financiado por la investigadora.

## 12. Presupuesto

A)	R.R. H.H.	COSTO POR HORA	TOTAL N° HORAS	COSTO TOTAL
	Secretarias	S/. 10,00	20	S/. 200,00
	Estadísticas	S/. 10,00	30	S/. 300,00
	Metodólogo	S/. 15,00	10	S/. 150,00
			<b>Sub Total</b>	S/. 650,00

<b>B) MATERIALES</b>	<b>COSTO POR UNIDAD</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>COSTO TOTAL</b>
Hoja Bond 80g x 1 millar	S/. 25,00	4	S/. 100,00
USB	S/. 30,00	2	S/. 60,00
Antivirus	S/. 120,00	1	S/. 120,00
Lápices	S/. 1,00	50	S/. 50,00
Lapiceros	S/. 1,00	50	S/. 50,00
Borradores	S/. 0,50	50	S/. 25,00
<b>Sub Total</b>			<b>S/. 405,00</b>

<b>C) LIBRO</b>	<b>COSTO POR UNIDAD</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>COSTO TOTAL</b>
Metodología	S/. 150,00	1	S/. 150,00
<b>Sub Total</b>			<b>S/. 150,00</b>

<b>D) EQUIPO</b>	<b>COSTO POR HORA</b>	<b>TOTAL N° HORAS</b>	<b>COSTO TOTAL</b>
Internet	S/. 1,50	200	S/. 300,00
<b>Sub Total</b>			<b>S/. 300,00</b>

<b>E) SERVICIOS</b>	<b>COSTO POR SERVICIO</b>	<b>TOTAL DE VECES UTILIZADO</b>	<b>COSTO TOTAL</b>
Impresión por hoja	S/. 0,30	80	S/. 24,00
Movilidad	S/. 1,50	200	S/. 300,00
<b>Sub Total</b>			<b>S/. 300,00</b>

### 13. Financiamiento: autofinanciado

Con recursos de la Universidad: Ninguno

Con recursos externos: Ninguno

Autofinanciado: Por la investigadora.

## **II. PLAN DE INVESTIGACION**

### **1. El problema científico y los Objetivos**

#### **1.1. Definición y delimitación del problema**

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos es un fenómeno creciente generado principalmente por el uso indiscriminado de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce con los mismos. Desde el principio de la era de los antibióticos, se han descrito los fenómenos de resistencia a éstos.<sup>1</sup>

La resistencia a los antibióticos se ha convertido en un gran problema de salud pública a nivel mundial. En todo el mundo se estima 700.000 muertes por año y si no se toman las medidas necesarias podrían para el 2050 ser responsables de 10 millones de muertes por año. Una infección por microorganismos resistentes tiene consecuencias directas y pueden ser graves causando prolongación de la enfermedad y por ende la estancia hospitalaria, además incrementan la mortalidad y en casos de los pacientes que se someten a operaciones u otros procedimientos médicos (quimioterapia, trasplantes, etc.) provocan pérdida de protección. Así mismo, todos los ámbitos de salud se ven afectados incrementando los costos y creando un gran impacto económico y social a nivel mundial.<sup>2</sup>

La resistencia a los agentes antimicrobianos comúnmente usados contra patógenos en los hospitales requiere de un monitoreo constante de patrones de resistencia emergentes. Actualmente 70% de las bacterias responsables de las infecciones nosocomiales en América latina son resistentes al menos a uno de los antibióticos más comúnmente utilizados para tratarlas; estudios realizados en Estados Unidos reportaron que de 50 a 70% de los más de 2 millones de infecciones nosocomiales anuales, son causadas por bacterias antibiótico-resistentes; un estudio realizado de 1993 a 2003 por epidemiólogos chilenos analizaron la prevalencia de la resistencia a antibióticos en Argentina, Chile, Brasil, Uruguay, Colombia y México, Perú mostró el mayor porcentaje de resistencia, superior al 30% más de la mitad del nivel alto, mientras que Colombia presentó los niveles más bajos (13%), encontrándose de igual forma una mayor resistencia a la penicilina (87%)<sup>3</sup>

En Latinoamérica a nivel hospitalario las infecciones por bacilos gramnegativos (BGN) no fermentadores representan el mayor problema de resistencia siendo los principales *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* ambos multirresistentes.<sup>4</sup>

*Acinetobacter baumannii* es un patógeno oportunista que ha sido clasificado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas como uno de los seis microorganismos multirresistentes más importantes a nivel mundial. Presenta diferentes mecanismos de resistencia los que son agrupados en tres categorías: enzimas inactivadoras de antimicrobianos, limitación de acceso a las dianas bacteriana y mutaciones que alteran las diana o funciones celulares<sup>5</sup>. De los mecanismos de resistencia que producen los BGN, el más importante son las carbapenemasas que confieren resistencia a carbapenem causando una alta morbimortalidad en los pacientes.<sup>6</sup> El tratamiento de elección en infecciones por *A. baumannii* ha sido los carbapenemes, sin embargo, la resistencia a este grupo de antimicrobianos por este tipo de cepa ha ido en aumento constituyendo un signo centinela para la aparición de multiresistencia.<sup>7</sup> La prevalencia de cepas resistentes va en aumento a nivel mundial. En Estados Unidos, se reportó un aumento en la tasa de resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter baumannii*, de 9% en 1995 a 40% en 2004.<sup>8</sup>

*Acinetobacter baumannii* coloniza e infecta pacientes hospitalizados, en estado crítico, con enfermedades subyacentes graves o en aquellos que han tenido procedimientos invasivos principalmente ventilación mecánica, uso de antibióticos previos, cirugía; siendo el aislamiento bacteriano más frecuente de unidades de cuidados intensivos. Origina cuadros clínicos diversos entre los principales se encuentra neumonía asociada al ventilador, bacteriemia, infección del tracto urinario.<sup>5,7</sup>

La pandemia por COVID – 19 ha constituido un gran reto en la atención sanitaria a nivel mundial, no solo porque los pacientes ingresados por esta enfermedad presentan múltiples factores como: destrucción tisular, infección de los enterocitos y alteración de hemostasia intestinal por acción directa del virus SARS-CoV-2; por la elevada liberación de citocinas y desregulación del sistema inmune; y por las comorbilidades del paciente (hipertensión arterial, diabetes mellitus, EPOC, insuficiencia renal crónica, inmunosupresión) y algunas condiciones como dispositivos médicos invasivos, estancia prolongada, etc.; sino también por la situación de urgencia generada por esta pandemia:



saturación de servicios médicos, escasez de personal y sobre todo capacitado, sobrecarga laboral haciendo difícil la aplicación de medidas de control de infecciones y favoreciendo la aparición de brotes hospitalarios.<sup>9</sup>

Las infecciones bacterianas secundarias son un factor de riesgo importante en la evolución tórpida de la COVID-19. En china se realizó un estudio retrospectivo que mostró que el 96% de los pacientes que cursaron con superinfección bacteriana con este virus, murieron. Las pruebas de diagnóstico microbiológico confirman el aislamiento de microorganismos bacteriano y su resistencia. En un hospital clínico universitario de Valladolid (España) encontraron que de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 que se sobreinfectaron 94% fueron infecciones bacterianas y 6% fúngicas. El 54% fueron BGN, de los cuales el patógeno más frecuente fue el *Acinetobacter baumannii* y todas las cepas multirresistentes (MDR) sólo sensibles a colistina.<sup>10</sup>

Es importante señalar el gran incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos en las últimas décadas a nivel mundial y el impacto que conlleva dicha resistencia en el uso de antibióticos. Durante esta pandemia de COVID – 19 se ha visto un uso indiscriminado de antibióticos quizá por la similitud con otros procesos respiratorios virales como fue con el virus SARS-CoV-1 (coinfeción bacteriana 22%) y virus de la gripe (coinfeción bacteriana 2 – 65%).<sup>9</sup> En el Perú, en más del 70% de pacientes hospitalizados por COVID-19 han recibido antimicrobianos; lo mismo se evidenció en China donde el 95% de los pacientes recibió antibioticoterapia a pesar de la evidencia escasa de coinfección bacteriana.<sup>11</sup>

Los modelos de susceptibilidad antimicrobiana pueden variar mucho de un hospital a otro y aún de una sala a otra dentro del mismo hospital, por eso, es de suma relevancia conocer la incidencia de este problema en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, en particular de patógenos oportunistas como es el *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos que predominan en áreas críticas como la Unidad de Cuidados Intensivos COVID, ya que actualmente no existen registros de ello.

## 1.2. Formulación del problema

¿Es el *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos el aislamiento bacteriano más frecuente en pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos COVID del Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante Enero – Junio 2021?

## 1.3. Objetivo general

Determinar si el *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos es el aislamiento bacteriano más frecuente en pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos COVID (UCI-COVID) del Hospital Regional Docente de Cajamarca, Enero – Junio 2021.

## 1.4. Objetivos específicos

- Identificar la susceptibilidad antimicrobiana del *Acinetobacter baumannii* a carbapenémicos.
- Identificar la incidencia de infecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos COVID.
- Determinar las características clínicas de los pacientes con COVID-19 que cursan con infección por *Acinetobacter baumannii* en la Unidad de Cuidados Intensivos COVID.
- Identificar en qué tipo de muestras clínicas de los pacientes con COVID-19 de la Unidad de Cuidados Intensivos COVID se aisló con más frecuencia *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos.
- Identificar la presencia de enzimas carbapenemasas en el aislamiento de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en los pacientes con COVID-19 de la Unidad de Cuidados Intensivos COVID por método fenotípico EDTA e Etest.

## 2. Justificación de la Investigación

El problema de la resistencia a los antibióticos es global y complejo e incluye un gran número de especies bacterianas de importancia médica como lo es el *Acinetobacter baumannii* y es de difícil control por su multicausalidad. El consumo masivo de antibióticos en los últimos 50 años ha creado un ambiente favorable a la selección de bacterias que soportan los efectos tóxicos de los antimicrobianos y esta pandemia de

COVID-19 no ha escapado a este uso indiscriminado de los mismos, creando un ambiente favorable para el desarrollo de superinfecciones bacterianas de microorganismos multirresistentes. Los cambios en la ecología de las infecciones nosocomiales observadas en los hospitales desde la introducción de los agentes antimicrobianos han sido ampliamente documentados y se ha demostrado que no está circunscrito a una entidad nosológica o geográfica específica, todo ello conllevó a la necesidad de conocer si es el *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos el agente causal más frecuente de diferentes infecciones en pacientes críticos como son los que padecen COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos COVID del Hospital Regional Docente de Cajamarca, lo que permitirá implementar una guía de manejo de uso racional de antibióticos de acuerdo a la susceptibilidad encontrada en el estudio y ser fuente de futuras investigaciones.

### **Consideraciones Éticas**

Para el diseño y ejecución de este proyecto de investigación se tendrá en cuenta la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Se respetará el principio de confidencialidad con la identidad de los pacientes, así como de la información recogida. Solo se empleará para los fines científicos declarados.

El presente estudio será sometido para revisión en el comité de ética de la Universidad Nacional de Cajamarca y del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

La investigadora declara que no tiene vínculo económico o comercial con ninguna empresa vinculada a los tópicos señalados en el presente estudio.

## **3. Marco teórico**

### **3.1. Antecedentes del problema**

Gastelo, R<sup>12</sup>, indica en su investigación que las bacterias multirresistentes de tipo gram negativas no fermentadoras productoras de carbapenemasas aparecían en los servicios de cuidados críticos de Unidad de Cuidados Intensivos UCI y UCIN y Emergencias del Hospital Regional Lambayeque y no eran reportados con frecuencia, el objetivo de este estudio fue determinar la presencia de dichas bacterias en el periodo diciembre 2014 –

julio 2015, utilizó el método de Kirby Bauer (CLSI 2015), encontrándose la presencia de carbapenemasas en 38 cepas y para confirmar la presencia de carbapenemasas en *A. baumannii* y *P. aeruginosa* utilizó el método de aproximación de discos, método de Hodge Modificado y Blue Carba (CLSI -2015) el cual se analizó 50 muestras de secreciones y líquidos provenientes de pacientes con diagnóstico presuntivo de infección, obteniendo como resultado la presencia de bacterias Gram negativas no fermentadoras productoras de Carbapenemasas tales como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* aislados de los servicios de cuidados críticos.

Rodriguez R, Bustillo D, Caicedo D, Cadena D, Castellanos C.<sup>5</sup> Realizaron un estudio sobre el *Acinetobacter baumannii* con el objetivo de revisar los aspectos relevantes en la epidemiología, hábitat natural, factores de riesgo y virulencia para la infección por *A. baumannii*, sus manifestaciones clínicas y diferentes mecanismos de resistencia frente a múltiples fármacos, las estrategias de manejo actual y en desarrollo para enfrentar este microorganismo y mecanismos encaminados a prevenir y controlar la aparición del mismo. Metodología de búsqueda: se realizó una búsqueda en las bases de datos LILACS, PubMed, SciELO, Imbiomed, Cochrane, Clinicalkey, Biblioteca Virtual en Salud, de 890 artículos se seleccionaron 254. Resultados: las especies de *Acinetobacter* pueden ser aisladas de objetos animados e inanimados. Crecen en casi todas las muestras de suelos y agua fresca. En el medio hospitalario, estos microorganismos han sido aislados de humidificadores, equipos de ventilación, hojas de laringoscopio, cortinas, piel del personal de salud, colchones, cojines y otros equipos. Sus factores de virulencia no han sido dilucidados en totalidad, entre ellos se encuentran proteína de membrana externa OmpA, lipopolisacáridos y polisacáridos capsulares, vesículas de membrana externa, fosfolipasa C y D y alteración de las proteínas de unión de penicilina. Las manifestaciones clínicas son variadas, principalmente en entorno asociado a cuidado de la salud. Su mecanismo de resistencia es múltiple, los cuales se agrupan en tres categorías: enzimas inactivadoras de antimicrobianos, limitación del acceso a las dianas bacterianas y mutaciones que alteran las dianas o funciones celulares. Los carbapenémicos aún son considerados como agentes de elección para las infecciones graves por *A. Baumannii*, con opciones terapéuticas adicionales como sulbactam, tobramicina, amikacina, tigeciclina, minociclina, doxiciclina y colistina. Investigadores han reportado interrupción de la transmisión de *A. baumannii* posterior al reforzamiento de medidas para prevención y control de infecciones, tales como higiene de manos, uso

de métodos de barrera (tapabocas, guantes, entre otros) y exhaustiva limpieza y desinfección del ambiente hospitalario. En otros casos la transmisión es más difícil de interrumpir, requiriendo aislamiento de pacientes, asignación de personal asistencial para vigilancia, cultivos de vigilancia activa y cierre de las unidades. Conclusiones: consideramos primordial el manejo de los pacientes de acuerdo a la localización de la infección y el patrón de resistencia presente en las cepas de la unidad en particular. Es importante la creación de protocolos institucionales con escalones terapéuticos, considerando el sitio de la infección, gravedad del paciente, sensibilidad de la cepa propia de cada institución y el uso previo de antibióticos.

Laos Olaechea R<sup>13</sup> Realizó un estudio tipo observacional prospectivo, aplicándose una ficha de recolección de datos a todos los pacientes que ingresaron a la UCI-G del Hospital Arzobispo Loayza en Lima-Perú (2014); seleccionándose aquellos que reunían los criterios de inclusión y cuya Hipótesis fue determinar si hay un incremento en la presencia de nuevos gérmenes resistentes y multidrogoresistentes en la UCI. Sólo el 10 por ciento de los pacientes que ingresaron a la UCI, durante el periodo de estudio cumplieron con los criterios de inclusión. La infección identificada más frecuente fue la de origen respiratorio, representando el 47.6 por ciento del total, siendo la Neumonía Asociada a la Ventilación mecánica la de mayor presencia 70 por ciento. Las otras dos infecciones en orden de frecuencia la constituyeron la Infección urinaria y la bacteriemia. La *Pseudomonas aeruginosa* Multidrogo Resistente (MOR), estuvo asociado a altas tasas de morbilidad y de mortalidad en nuestro estudio. Conclusión: Es que se afirma la existencia de un incremento en la presencia de gérmenes resistentes y Multidrogo resistente en nuestra UCI; asociadas a altas tasas de mortalidad.

Miranda M, et al<sup>14</sup> realizó un estudio en el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), desarrollando un proyecto de vigilancia en un grupo de 10 hospitales de tercer nivel en seis ciudades de Colombia en el periodo de enero del 2003 a diciembre de 2005, el cual su objetivo fue presentar el comportamiento de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacter cloacae*, considerados los Gram negativos patógenos más relevantes en infección nosocomial, frente a antimicrobianos seleccionados. Estas pruebas de susceptibilidad se realizaron mediante métodos automatizado (9 hospitales) y el método de Kirby Bauer (1 hospital). Los antibióticos elegidos fueron los

reconocidos contra Gram negativos, se realizó control de calidad interno y externo, se recibió mensualmente la información procedente del laboratorio de microbiología de cada institución y se centralizó en una base de datos en WHONET 5.3 en CIDEIM. Esto permitió realizar un análisis de frecuencias y porcentajes de resistencia a antibióticos, obteniendo como resultados altos porcentajes de resistencia en especial para *A. baumannii*, corroboraron la presencia de bacterias multirresistentes en las UCI en las instituciones participantes durante el periodo de estudio. Este estudio permite entender la necesidad de crear una red nacional de vigilancia de la resistencia a antimicrobianos de los patógenos hospitalarios para que se pueda adquirir mejor habilidad para detectar, supervisar y manejar la resistencia a antimicrobianos en Colombia.

Amusquívar Colque L.<sup>2</sup> Realizó un estudio sobre la resistencia a los antibióticos en el contexto del COVID-19. El objetivo fue realizar un análisis sobre coinfecciones bacterianas y la prescripción de antibióticos en pacientes con COVID-19 e investigar qué tipo de estrategias mitigan la resistencia de antibióticos durante la pandemia. Metodología de búsqueda: se realizó una búsqueda de varias publicaciones con revisión por pares, preimpresiones, blogs y comentarios que estén relacionados con el tema. Resultados: En la mayoría de pacientes hospitalizados por COVID-19 hay un uso empírico de antibióticos, la justificación para el uso de antibióticos parece basarse en la experiencia de pandemias previas como la influenza donde las infecciones secundarias o coinfecciones bacterianas representa el 20 – 30% de los casos asociándose a un mayor riesgo de morbilidad y uso de recursos sanitarios. Una primera revisión sistemática y metaanálisis donde se evaluó la carga de coinfecciones en pacientes con infección por SARS-CoV-2, que incluyeron 30 estudios con 3834 pacientes de todo el mundo como China, Estados Unidos, España, Tailandia y Singapur muestra que de los pacientes hospitalizados con la COVID-19 el 7% tenían coinfección bacteriana; en los estudios que solo incluyeron pacientes de UCI la proporción aumentó en un 14%. Una segunda revisión sistemática y metaanálisis con 24 estudios examinados con 3506 pacientes hospitalizados con la infección SARS-CoV-2 se muestra 3.5% y 14.3% de coinfección e infección secundaria respectivamente; el 71.8% de los pacientes recibieron antibióticos a pesar de la tasa baja de infección bacteriana. Para el inicio de la antibioticoterapia, la presentación clínica fue una de las razones más importantes seguido de los marcadores de inflamación y hallazgos radiológicos. Otros factores que probablemente contribuyeron a uso excesivo de antibióticos y prescripción generalizada

fueron la ausencia de antivirales específicos y pocas opciones terapéuticas. A mediados de febrero 2020, en un estudio que se realizó en varios hospitales de Wuhan se encontró que la infección más común en los pacientes con la COVID-19 hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos fue la neumonía bacteriana, bacteriemia e infección del tracto urinario. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron: *Acinetobacter baumannii* multirresistente, *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos, *K. pneumoniae* productoras de BLEE, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*. De manera plausible, hay dos explicaciones para la asociación entre COVID-19 y superinfecciones: Primero, la desregulación del sistema inmune en infecciones graves causada por el virus SARS-CoV-2 deja a los pacientes vulnerables a la proliferación bacteriana; Segundo, independientemente de la COVID-19, los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos tienen mayor riesgo de contraer infecciones bacterianas ya que están críticamente enfermos o están recibiendo ventilación mecánica.

Nebreda-Mayoral T, et al.<sup>9</sup> Realizó el estudio sobre Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Catilla y León, España. Objetivo: Conocer la incidencia de la coinfección/sobreinfección bacteriana/fúngica en los pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) del 8 de marzo al 31 mayo de 2020, además de analizar las características demográficas, clínica y microbiológica de estos pacientes en función de su ingreso a la UCI e identificar factores predictores de mortalidad. Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo, observacional de todos los pacientes ingresados por COVID-19 y coinfección/sobreinfección bacteriana/fúngica en el HCUV (8 de marzo al 31 mayo de 2020). Mediante regresión logística multivariante se realizó la identificación de factores predictores de mortalidad y mediante comparación de datos demográficos, clínicos y microbiológicos en función del ingreso en UCI. Resultados: El 16% de un total de 712 pacientes con COVID-19 presentaron coinfección/sobreinfección bacteriana/fúngica, con una mediana de edad de 73 años. El 11% se sobreinfectaron siendo las infecciones más frecuentes las urinarias e infecciones respiratorias. El *Acinetobacter baumannii* multirresistente fue el principal agente de las infecciones respiratorias y bacteriemia. Concluyen: que un brote por *Acinetobacter baumannii* fue un determinante en la incidencia de la infección y morbimortalidad de los pacientes UCI.

Aguilera Y, Díaz Y, Ramos M.<sup>10</sup> Con el objetivo de describir las infecciones bacterianas/fúngicas asociadas a la COVID-19, realizaron un estudio descriptivo en el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante. “Manuel Fajardo Rivero”, Cuba (marzo- julio 2020), siendo la población de estudio 202 pacientes hospitalizados con diagnóstico por SARS-CoV-2. Resultados: El 7.9% de los pacientes presentó una infección asociada, de los cuales el 7.4% falleció, de los cuales el 86.7% ocurrieron en los meses de marzo y abril período en el que no se tenían las condiciones adecuadas para el manejo de la COVID-19 en Cuba. El 60% de los fallecidos presentaron una infección asociada. De los microorganismos aislados, *Escherichia coli* fue el más frecuente. Además, se identificaron tres cepas multidrogo resistente (MDR), *Escherichia coli* y un Complejo *Acinetobacter baumannii calcoaceticus*.

Gottesman T, Fedorowsky R, Yerushalmi, R, Lellouche J, Nutman A.<sup>15</sup> Describieron un brote de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (CRAB) en un hospital dedicado a la atención de pacientes con COVID-19. El hospital Hasharon es un hospital docente y cuenta con 240 en el centro de Israel. Antes de la pandemia de COVID-19, el CRAB era endémico en Hasharon. A finales de febrero de 2020, con la alta incidencia de COVID-19 en el país, fue designado como centro hospitalario dedicado a COVID-19 con 3 salas médicas cada una equipada con las medidas adecuadas para los pacientes que requieren asistencia respiratoria y una UCI. Se evacuó, realizó limpieza de todo el hospital y se capacitó a todo el personal en el uso correcto de equipos de protección personal (EPP); a pesar de todas estas medidas, el 27 de marzo 2020 se detectó el primer caso de CRAB, dos semanas después de reabrir el hospital para pacientes con COVID-19. Los tres primeros pacientes adquirieron CRAB en una unidad que sirvió para agrupar a los pacientes con CRAB antes de que el hospital fuera cerrado y reutilizado como instalaciones para pacientes con COVID-19, se sospecha que el reservorio ambiental persistió en la sala de medicación y que no estaba debidamente desinfectado. No se realizó muestreo ambiental previo a la reapertura del hospital. El resto de pacientes adquirieron CRAB en la UCI, probablemente debido a la transmisión cruzada de otros pacientes. Todos los pacientes que adquirieron CRAB tuvieron ventilación mecánica y una estancia hospitalaria media de 9 días. Se demuestra en este brote la velocidad de la reaparición de CRAB cuando no se ha controlado la fuente ambiental. La contaminación ambiental se ha descrito como la clave para la difusión de CRAB. Las manos de los trabajadores sanitarios son vehículos para la transmisión desde



superficies contaminadas hasta pacientes o de un paciente colonizado a otros pacientes en un hospital endémico para CRAB.

Sharifipour E, et al.<sup>16</sup> El objetivo de su estudio fue evaluar las infecciones bacterianas secundarias y su resistencia a los antibióticos en pacientes positivos para COVID-19 ingresados en UCI, Qom, Irán 2020. Se estudiaron 19 pacientes hospitalizados en UCI con prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcripción inversa positiva. Se recolectaron muestras de aspirado endotraqueal y se procedió al cultivo y realización de pruebas para la identificación del microorganismo y susceptibilidad de los antimicrobianos de acuerdo a las recomendaciones de CLSI. Resultados: De todos los pacientes, el 58% (11) eran hombres y 42% (8) mujeres, con una media de edad de 67 años. La duración de estancia en la UCI fue de 15 días; 95% (18 casos) fallecieron y 5% (1 caso) fue dado de alta. Todos los pacientes resultaron positivos para infecciones bacteriana, de los cuales el 90% (17) de los aislamientos se identificaron cepas de *Acinetobacter baumannii* todos multirresistentes y 10% (2) *Staphylococcus aureus*.

### **3.2. Bases teóricas**

#### **3.2.1. Acinetobacter baumannii**

Es un cocobacilo gram negativo, estrictamente aeróbicos, no fermentadores, inmóviles, no esporulados, catalasa positivos, oxidasa negativos; que en las últimas tres décadas ha surgido como un importante agente infeccioso en hospitales de todo el mundo, cambiando el perfil previamente conocido sobre este: el de un organismo con patogenicidad cuestionable, y pasando a ser ahora un agente infeccioso nosocomial de gran importancia. Aproximadamente 65% de los estudios publicados sobre “infecciones nosocomiales por Acinetobacter”, son ubicados del año 2000 en adelante.<sup>17</sup>

Hasta la actualidad, se han determinado 72 especies dentro del género *Acinetobacter* de las cuales 57 han sido validadas y definidas por hibridación ADN-ADN. Las especies relacionadas con enfermedades en el humano son: *Acinetobacter calcoaceticus* (genoespecie 1), *Acinetobacter baumannii* (genoespecie 2), genoespecies 3 y 13 (cuyos nombres propuestos han sido *Acinetobacter pittii* y *Acinetobacter nosocomialis*, respectivamente), *Acinetobacter haemolyticus* (genoespecie 4), *Acinetobacter junii*

(genoespecie 5), *Acinetobacter lwoffii* (genoespecie 8), *Acinetobacter johnsonii* y *Acinetobacter ursingii*.<sup>18</sup>

Las infecciones por *Acinetobacter* prevalecen en los países tropicales, y han sido un problema recurrente durante las guerras y desastres naturales; recientemente, han causado brotes multihospitalarios en climas templados. Los reportes en el 2003 del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS) en los Estados Unidos, de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos, mostraron que *Acinetobacter* spp. fue responsable del 6.9% de las neumonías, 2.4% de las bacteriemias, 2.1% de las infecciones de heridas quirúrgicas y 1.6% de las infecciones de vías urinarias.<sup>19</sup>

*Acinetobacter baumannii* surge como un patógeno nosocomial con una capacidad alarmante de mostrar no sólo resistencia intrínseca a muchos antibióticos, sino también con una notable capacidad para desarrollar nuevos mecanismos de resistencia a muchos antibióticos.

Una característica importante de *A. baumannii* es su propensión para causar brotes, lo cual va probablemente en relación con 2 características importantes: la resistencia antimicrobiana y la resistencia a la desecación.

El *A. baumannii* multidrogo resistente (*A. baumannii* MDR) afecta con mayor frecuencia a pacientes críticamente enfermos, que se encuentran comprometidos por condiciones quirúrgicas o enfermedades metabólicas graves, y son objeto de varias medidas invasivas de soporte, tal como ventilación mecánica, catéteres intravasculares, y drenajes quirúrgicos. Los brotes por *A. baumannii* MDR requieren para su control eficiente, una colaboración cercana entre infectólogos, el departamento de control de infecciones, cuidados intensivos, microbiología, farmacia, personal de limpieza y personal administrativo.<sup>20,21,22</sup>

La definición de *A. baumannii* MDR varía en la literatura, pero algunos autores consideran a un aislamiento multidrogo resistente (MDR), si éste es resistente a tres o más clases de antibióticos. En diversas zonas geográficas se han reportado aislamientos de *A. baumannii* que contienen metaloenzimas clase B mediadas por plásmidos, que

hidrolizan todos los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, excepto aztreonam (familia IMP o VIM). La resistencia de *A. baumannii* a los carbapenémicos, entre los aislamientos de los EUA y Canadá, es causada principalmente por una combinación de  $\beta$ -lactamasas cromosómicas y mutaciones en el gen de la porina. La clase D de enzimas, tipo OXA, identificadas tanto en *P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*, puede también inactivar los carbapenémicos, pero con menos eficacia que las metalo- $\beta$ -lactamasas. En contraste con *P. aeruginosa*, la mayoría de los aislamientos nosocomiales de *Acinetobacter* muestran resistencia a ceftazidima antes de que progresen a resistencia a carbapenémicos. En la experiencia de un hospital en Nueva York, en 1988, se observó que la mayoría de los aislamientos de *Acinetobacter* eran resistentes a todos los antibióticos excepto ceftazidima, imipenem y aminoglucósidos. El uso no restringido de ceftazidima para la infección por *Acinetobacter*, seleccionó posteriormente, aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a ceftazidima (CRKp) en 1989.

Posteriormente, la restricción en el uso de ceftazidima condujo a una reducción del 20% en la prevalencia de CRKp de 1989 a 1992; sin embargo, se desarrolló un brote clonal de *Acinetobacter* spp. resistente a ceftazidima y a imipenem, aun cuando el uso de imipenem también se había restringido.<sup>23</sup>

### **3.2.2. Microorganismos drogo-resistentes**

No existe un consenso internacional para definir a los microorganismos drogo-resistentes. Recientemente se publicó una propuesta internacional de expertos de Europa y EUA publicada en 2012 que distingue 3 categorías:

Multi-drogo resistente (MDR), extensamente-drogo resistente (XDR) y pandrogo resistente o PDR.

Para definir resistencia bacteriana adquirida inicialmente se determinaron las categorías de antibióticos según los documentos y puntos de corte de Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) y Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. Se consideró la susceptibilidad intermedia como resistencia. Se definieron como extensamente drogoresistente si el microorganismo es susceptible al menos a 1 agente de 1 o 2 categorías de los antibióticos para cada microorganismo.<sup>24,25</sup>

### **3.2.3 Resistencia Bacteriana**

La resistencia bacteriana es la capacidad, que tienen los microorganismos, para tolerar o resistir a los efectos de los antimicrobianos.

La aparición de cepas resistentes es un fenómeno natural, que ocurre generalmente cuando los microorganismos sufren cambios genéticos o presentan un intercambio genético que proporciona características de resistencia. Entre los diversos factores que han contribuido al incremento significativo de la aparición de resistencia bacteriana se puede mencionar la presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico, la utilización generalizada de antibióticos en pacientes inmunocomprometidos y en la unidad de cuidados intensivos, el uso de dosis o duración inadecuada y el desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los microorganismos aislados. La resistencia bacteriana tiene una base genética intrínseca y una adquirida.

En la actualidad no se puede solamente hablar de microorganismos resistentes, también existen aquellos microorganismos que, gracias al uso indiscriminado de los antibióticos, son patógenos resistentes por lo menos a 3 clases de antimicrobianos a la que se habría esperado fuera susceptible, a esto se le considera como un microorganismo multirresistente.

Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes, causan una amplia morbilidad y mortalidad sin mencionar el costo por estancia hospitalaria y complicaciones.<sup>26</sup>

#### **3.2.3.1. Factor de Virulencia**

Hasta la fecha, poco se habla de factores de virulencia de *Acinetobacter baumannii*, pero en realidad existen varios factores que favorecen el aumento de la multirresistencia, y esto se debe a que las especies de *Acinetobacter* pueden encontrarse en objetos animados e inanimados, debido a que poseen bajos requerimientos nutricionales para crecer además de su capacidad de multiplicarse en un amplio rango de temperatura y pH<sup>27</sup>.

Estos factores son los siguientes:

### **A. Formación de biopelículas:**

El *Acinetobacter baumannii* forma biopelículas que le permite unirse con facilidad a las superficies abióticas (vidrio o plástico) y bióticas, incluido los dispositivos médicos y los tejidos del huésped<sup>28</sup>. La formación de biopelículas está relacionada con la producción de la Proteína Asociada a la Biopelícula (Bap) y con el ensamblaje del pili. Esta formación de biopelículas está regulada por el quórum sensing (sistema de comunicación que existe entre microorganismos con la cual controlan procesos específicos como la formación de biopelículas, manifestación de factores de virulencia, mecanismos de resistencia, etc.) y otros sistemas. En la adhesión a las células epiteliales humanas, esta proteína Bap desempeña un papel importante; las infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii* se podrían controlar si esta proteína fuera inhibida. Algunos estudios han asociado la infección de vías urinarias o bacteremias por catéteres infectados con *Acinetobacter baumannii* formadoras de biopelículas. En un análisis proteómico en 2D de cepas aisladas formadoras de película evidenciaron que la sobreexpresión de CarO, la captación de hierro y los sistemas pili están involucrados en el desarrollo de biopelículas.<sup>29</sup>

### **B. Sistemas de adquisición de hierro:**

En un entorno de baja concentración de hierro del huésped humano, el sistema de absorción de hierro es esencial para la supervivencia y patogenicidad bacteriana. Muchas investigaciones a nivel genómico de *Acinetobacter baumannii* dan a conocer la presencia de sideróforos ampliamente distribuidos (proteínas de unión a hierro responsables de su captación) en cepas clínicas aisladas los cuales contribuyen a la capacidad patogénica de dicha bacteria.<sup>30</sup>

### **C. Lipopolisacáridos (LPS):**

Los Lipopolisacárido (LPS) contienen un núcleo de hidratos de carbono, la fracción de lípido A, y un antígeno O. Este Lipopolisacárido es un elemento importante en el proceso de sepsis, tiene la capacidad de originar una respuesta inmune innata. Los Lipopolisacáridos procedentes de *Acinetobacter baumannii* inducen una reacción proinflamatoria contribuyendo en la patogénesis de la infección causada por esta bacteria.<sup>31</sup>

#### **D. Fosfolipasa D y C:**

La fosfolipasa D juega un papel importante en la resistencia al suero humano, evasión de células epiteliales y la patogénesis; mientras que la fosfolipasa C aumenta la toxicidad e induce la muerte celular de las células epiteliales. <sup>32,33</sup>

Camarena et al. evidenció que la capacidad patogénica para inducir muerte celular del huésped disminuyó al inactivarse uno de los genes responsables de la Fosfolipasa C a comparación de cepas que no fueron manipuladas. <sup>34</sup>

#### **E. Proteína de membrana externa (OmpA):**

El OmpA es una de las proteínas más abundantes que se encuentra en el *Acinetobacter baumannii* y es considerada como el principal determinante en la capacidad de su virulencia. Esta proteína le da la capacidad de adherirse con facilidad a las células epiteliales bronquiales y provocar su apoptosis, ya que se fija a la célula del epitelio y a las mitocondrias del huésped causando edema y disfunción mitocondrial causando su destrucción. También se le ha asociado con la resistencia al sistema de complemento y con la formación de biopelículas (ambos mecanismos importantes que inducen la supervivencia ya sea dentro como fuera del huésped) <sup>35</sup>

#### **F. Vesículas de membrana externa (OMV):**

Las vesículas de membrana externa con un diámetro de 20-200 nm, están constituidas por elementos de la membrana externa, fosfolípidos, lipopolisacáridos y proteínas periplásmicas. Estas vesículas favorecen el ingreso de factores de virulencia del *Acinetobacter baumannii* hacia las células de huésped, la protección del microorganismo frente a la respuesta inmune y la transferencia horizontal de genes<sup>36</sup>.

#### **3.2.3.2. Mecanismos de resistencia**

En la actualidad la resistencia del *Acinetobacter baumannii* a la mayoría de los antibióticos de uso clínico es alta. Existen diversos mecanismos de resistencia.

En el caso de CRAB (*Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos) se tiene:  $\beta$ -lactamasas, las bombas de eflujo, los defectos de permeabilidad y la alteración de los sitios diana; estos mecanismos pueden trabajar juntos para contribuir a la resistencia a una única clase de antibióticos, en este caso hacia los carbapenemicos<sup>37</sup>

## A. Betalactamasas

La degradación enzimática (inactivación de los betalactámicos) por parte de las  $\beta$ -lactamasas es el mecanismo de resistencia a los antibióticos betalactámicos más importante en el *Acinetobacter baumannii*. Las  $\beta$ -lactamasas están divididos en 4 clases de Ambler: la clase A (Penicilinasas), la clase B (Metaloenzimas), la clase C conocidas también como Cefalosporinasas y la clase D (Oxacilinasas)<sup>38</sup>.

Las  $\beta$ -lactamasas de clase A son poco frecuentes en *Acinetobacter* sp. En este grupo se han identificado una serie de  $\beta$ -lactamasas del tipo TEM, SHV, GES, CTX-M, SCO, PER, VEB, KPC y CARB. Dentro de este grupo podemos encontrar  $\beta$ -lactamasas de espectro reducido tales como la TEM-1 y TEM-2, sin embargo, posee una limitada importancia clínica debido a la fuerza de otros factores de resistencia. Por otra parte, en esta clase también podemos encontrar a las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, por ejemplo, PER-1, TEM-92, CARB-10, SHV-5, PER-2, CTX-M-2, CTX-M-15, VEB-1, GES-14 y PER-7. Este tipo de  $\beta$ -lactamasas son inhibidos por el ácido clavulánico<sup>39</sup>.

Las  $\beta$ -lactamasas clase B, conocidas como metaloenzimas, son  $\beta$ -lactamasas dependientes de zinc y su actividad no es inhibida por los carbapenémicos tampoco por el sulbactam, tazobactam ni el ácido clavulánico (antibióticos que inhiben  $\beta$ -lactamasas). Esta clase se caracteriza por hidrolizar todos los antibióticos betalactámicos englobando incluso a los carbapenémicos, a excepción del aztreonam (monobactam). Dentro de esta clase se tiene tres grupos las cuales son el IMP (imipenemasa), VIM (Verona integron encoded metalo betalactamase) y SIM (Seoul imipenemase)<sup>40</sup>.

Las  $\beta$ -lactamasas clase C, conocidas como Cefalosporinasas, se codifican a nivel cromosomal por todos los *Acinetobacter baumannii*, en el gen ampC que puede estar presente tanto en el cromosoma como en plásmidos. Estas enzimas están asociadas a la resistencia de esta bacteria hacia las cefalosporinas de espectro extendido. Para el caso de las Cefepimas y carbapenémicos, parecen ser efectivas frente a estas enzimas.<sup>41</sup>

Las  $\beta$ -lactamasas de clase D, también llamadas oxacilinasas (OXA), se encuentran en especies de *Acinetobacter*. Estas oxacilinasas hidrolizan débilmente a carbapenémicos, imipenem y meropenem y no hidrolizan cefalosporinas de espectro extendido ni aztreonam. Los subgrupos de OXAs más prevalentes que hidrolizan carbapenémicos, son los OXA-23, OXA-24, OXA-51 y OXA-58. Cabe señalar que el blaOXA-23-like fue la primera enzima identificada como tipo OXA (llamada inicialmente ARI-1 antes de ser secuenciada) en Edimburgo, Escocia, en el año de 1985; la cual tenía la característica de ser transferible. Tanto el gen blaOXA-58-like y blaOXA-23-like son codificados por plásmidos, lo que puede explicar su distribución generalizada. El gen blaOXA-51-like es el único que se manifiesta en forma natural en el *Acinetobacter baumannii*, de ahí su localización cromosómica y su uso como marcador de especie <sup>35,37</sup>

## **B. Bomba de eflujo**

Son una serie de transportadores que expulsan, de manera inespecífica, sustratos que no están relacionados estructuralmente con el microorganismo. Las bombas de eflujo son un tipo de transportadores comprometidos con la captura de iones y nutrientes esenciales, eliminación de sustancias tóxicas y productos del metabolismo de la bacteria, asimismo que toma parte en los procesos de comunicación que existe entre las células y su entorno. Estas están divididas en 5 grupos o familias de las cuales 2 de ellas son llamadas "ATP-binding cassette" (ABC) y "major facilitator superfamily" (MFS); y son conocidos como superfamilias. Las 3 familias restantes son llamadas como "resistance nodulation cell division" (RND), "multidrug and toxic compound extrusion" (MATE) y "small multidrug resistance" (SMR). La diferencia más resaltante entre estas familias es el tipo de fuente de energía que emplean para eliminar diferentes sustratos. Por ejemplo, la superfamilia ABC es dependiente de la hidrólisis de ATP para eliminar diferentes productos; mientras que la familia MATE utiliza un gradiente electroquímico otorgado por Na<sup>+</sup> o H<sup>+</sup>. Del mismo modo, la superfamilia MFS y las familias SMR y RND utilizan una fuerza protón motriz para realizar su función<sup>42</sup>. Vila y cols sustentaron que la resistencia a los múltiples antibióticos por parte de *Acinetobacter baumannii* se manifiesta en familias que emplean como fuente de energía la fuerza protón motriz. En el caso de *Acinetobacter baumannii*, la principal bomba de eflujo relacionada con la resistencia a carbapenémicos es el



AdeABC. Esta bomba pertenece a la familia RND y está compuesto por tres componentes: AdeA, que es una proteína de fusión de membrana, AdeB, que es un canal de proteína de membrana interna y la AdeC que viene a ser un canal de proteína de membrana externa o porina<sup>43</sup>. La sobreexpresión de esta bomba está regulada por los genes *adeS* y *adeR* que contribuyen a una mayor resistencia a los antimicrobianos, entre ellos: meropenem, fluoroquinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol y aminoglucósidos. En el año 2005 se relacionó la bomba AdeABC con una menor susceptibilidad a carbapenémicos. En ese estudio un aislado poseía una alteración en un gen encargado de regular la expresión de AdeABC lo cual produjo una mayor expresión dicha bomba, reduciendo a la mitad la CIM (Concentración Inhibidora Mínima) del meropenem y del imipenem, en contraste con los resultados de la CIM de una cepa salvaje<sup>44</sup>. Por otro lado, Huang y cols (2008), relacionaron dicha bomba de manera directa con la resistencia hacia el meropenem. Dichos investigadores trabajaron con 2 cepas multirresistentes, pero genéticamente distintas en la cual una de ellas sintetizaba la enzima OXA-23, mientras que la segunda cepa no era productora de esta enzima. Al final del estudio se concluyó que esta cepa no productora de la enzima OXA-23 poseía un fenotipo de resistencia debido a una mayor expresión de la bomba AdeABC.

### C. Defectos de la permeabilidad

Las porinas son proteínas que forman canales permitiendo el transporte de moléculas a través de las membranas bilipídicas. Se ha evidenciado que la pérdida de estas proteínas de membrana externa (OMP) se asocia con la resistencia a los carbapenémicos<sup>45</sup>. También se ha visto que la pérdida de una proteína de membrana externa de peso molecular 29 kDa, denominada CarO, contribuye a la resistencia a carbapenémicos. En un estudio de Catel Ferreira y colaboradores, la disminución en la expresión de CarO demostró una reducción de la susceptibilidad a imipenem. También se han identificado OMP involucradas en la resistencia de *Acinetobacter baumannii* a los carbapenémicos, por ejemplo una reducción en la expresión de dos porinas de pesos moleculares de 22 y 33 kDa estuvieron involucradas en la resistencia a carbapenémicos. En Estados Unidos, las cepas aisladas de CRAB encontrados en Nueva York tenían una expresión reducida de las proteínas de membrana externa de pesos moleculares de 47kDa, 44kDa y 37 kDa. En otros

estudios, también se demostraron que una OMP de 33 a 36 kDa de peso molecular estaba asociado con la resistencia del *Acinetobacter baumannii* a carbapenémicos<sup>36</sup>.

#### **D. Alteración de la proteína de unión a penicilina (PBP)**

Los cambios en las proteínas de unión a penicilina (PBP) alteran los sitios diana para antibióticos. Se ha demostrado que las modificaciones de las PBP juegan un papel importante en la resistencia de las bacterias Gram-negativas a los betalactámicos. Por lo tanto, las alteraciones en PBP pueden jugar un papel en la resistencia a los medicamentos de *Acinetobacter baumannii*. La resistencia a imipenem se ha asociado con la sobreexpresión de ciertos PBP con baja afinidad.<sup>46</sup>

#### **3.2.4. Manejo Terapéutico de *Acinetobacter baumannii*.**

La emergencia de beta lactamasas que hidrolizan carbapenémicos, limita la utilidad de estos antibióticos. Además, en una gran proporción, los microorganismos productores de carbapenemasas, son resistentes a quinolonas (hasta 98%) y a aminoglucósidos 50%. Las opciones terapéuticas para *A. baumannii* son escasas, entre ellas se encuentran las polimixinas (colistina y polimixina B), tigeciclina, ampicilina/sulbactam, y fosfomicina intravenosa. Sin embargo, también se ha descrito resistencia a estos.

La colistina (también llamada Polimixina E), es un detergente catiónico que tiene excelente actividad in vitro contra especies de bacilos gram-negativos, incluyendo *A. baumannii* y *P. aeruginosa* XDR. Su mecanismo de acción no está del todo esclarecido, pero se piensa interactúa con los fosfolípidos de las membranas celulares, ocasionando incremento de la permeabilidad de la pared celular y muerte de la bacteria.

Las polimixinas han demostrado ser antimicrobianos con una actividad consistente contra cepas extensivamente resistentes a los medicamentos y generalmente se han asociado con resultados clínicos favorables en pequeños estudios clínicos. *A. baumannii* resistente a carbapenémicos también puede ser susceptible a la tigeciclina, pero la eficacia clínica de este agente en este entorno necesita ser más corroborado.<sup>47</sup>

### **3.2.5. Enfermedad por coronavirus**

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero. El día 11 de marzo, la OMS declaró pandemia mundial. El nuevo coronavirus pertenece al género de los beta-coronavirus y guarda parentesco estructural con el SARS-CoV. No está del todo claro su origen, pero estudios filogenéticos realizados apuntan a que muy probablemente provenga de murciélagos, y que desde allí haya pasado al ser humano a través de mutaciones o recombinaciones sufridas en un hospedador intermediario, probablemente algún animal vivo del mercado de Wuhan. Se planteó que este animal pudiera ser el pangolín, sin que se haya llegado a una conclusión definitiva. Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica, lo que significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos. Pueden causar en el humano diversas afecciones, desde el resfriado común hasta enfermedades más graves, como ocurre con el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el que ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS-CoV). La vía de transmisión entre humanos es través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos. Los síntomas incluyen fiebre, tos, mialgia, fatiga y, en casos moderados a severos, disnea. Los síntomas del tracto respiratorio superior (rinorrea, dolor de garganta) son poco frecuentes. Cefalea y síntomas gastrointestinales como, náuseas, vómitos, o diarrea también son poco frecuentes. La gravedad de la enfermedad varía de asintomática, leve o moderada a severa. Una proporción baja de pacientes con infección desarrollan un cuadro clínico grave. Sin embargo, las estimaciones publicadas indican que la tasa de hospitalización es superior al 8%, aunque puede llegar al 20% en el grupo de mayor

riesgo (edad avanzada, media 72 años). Una proporción significativa de pacientes hospitalizados requiere ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) con tasas de mortalidad que alcanzan hasta el 50% para los pacientes ventilados. Está surgiendo un cuadro en el que el sexo masculino, el aumento de la edad y / o las comorbilidades como la diabetes, la enfermedad pulmonar crónica o la enfermedad cardiovascular se asocian con una mayor probabilidad de mortalidad en la COVID-19 grave. <sup>2</sup>

### **3.2.5.1. Fisiopatología**

El SARS-CoV-2 parece emplear mecanismos para el reconocimiento de receptores similares a los utilizados por los coronavirus virulentos anteriores como el SARS-CoV, el patógeno responsable de la epidemia de SARS de 2003. La proteína de pico de coronavirus facilita la entrada del virus en las células objetivo. La subunidad de pico de SARS-CoV y la de SARS CoV-2 comprometen a ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) como receptor de entrada. Además, la entrada celular requiere la preparación de la proteína espiga por la serina proteasa celular TMPRSS2 u otras proteasas. Se requiere la coexpresión en la superficie celular de ACE2 y TMPRSS2 para completar este proceso de entrada. Además, la eficiencia con la que el virus se une a ACE2 es un determinante clave de la transmisibilidad, como se muestra en los estudios de SARS-CoV. Estudios recientes han demostrado una mayor afinidad de unión de SARS-CoV-2 a ACE2 que de SARS-CoV a ACE2, lo que puede explicar en parte la mayor transmisibilidad de SARS-CoV-2. Los mecanismos clave que pueden tener un papel en la fisiopatología de la lesión multiorgánica secundaria a la infección por SARS-CoV-2 incluyen toxicidad viral directa, daño de las células endoteliales y tromboinflamación, desregulación de la respuesta inmune y desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). La importancia relativa de estos mecanismos en la fisiopatología de COVID-19 actualmente no se comprende completamente. Si bien algunos de estos mecanismos, incluida la entrada viral mediada por ACE2 y el daño tisular, y la desregulación del RAAS, pueden ser exclusivos de COVID-19, la patología inmune causada por la liberación sistémica de citocinas y las disfunciones de microcirculación también pueden ocurrir secundarias a la sepsis. <sup>48</sup>

### **3.2.5.2. SARS-CoV-2 y A. baumannii**

#### **3.2.5.2.1. A. baumannii resistente a los carbapenemes en los hospitales**

El *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenemes (CRAB), considerado un patógeno oportunista asociado principalmente a las infecciones hospitalarias, es una amenaza urgente para la salud pública. El CRAB contamina fácilmente el entorno hospitalario y las manos del personal sanitario, puede sobrevivir durante periodos prolongados en superficies secas y puede propagarse por colonización asintomática; estos factores hacen que los brotes de CRAB en los hospitales de cuidados agudos sean difíciles de controlar. Es resistente a los desinfectantes habituales, lo que da lugar a brotes que son difíciles de contener y que afectan a los pacientes más vulnerables y en estado crítico. La CRAB es la principal causa de morbi-mortalidad por infección en varios países europeos, siendo Italia uno de los países más afectados. En comparación con el periodo preCOVID-19, algunos autores observaron una menor susceptibilidad a los antibióticos en los patógenos locales durante la primera ola. Otros informaron de un mayor riesgo de infecciones resistentes a los carbapenemes en los pacientes hospitalizados con COVID-19. Tanto en la UCI como las no UCI, el cumplimiento riguroso de las prácticas de control de la infección es vital para interrumpir la transmisión de CRAB en los hospitales. Zhang et al. descubrieron que el 55,6% de los de los pacientes de COVID-19 estaban coinfectados con *A. baumannii* resistente a los carbapenemes (CRAB) en la UCI. Un estudio reciente de una UCI mexicana con pacientes con COVID-19 identificó y caracterizó las bacterias ESKAPE, detectando su posible propagación clonal en dispositivos médicos, superficies inertes, personal médico y pacientes. *A. baumannii* fue el miembro más predominante de miembro de la ESKAPE (52%) y todas las cepas mostraron resistencia a múltiples fármacos (MDR). Además, el análisis de las regiones intergénicas reveló una distribución clonal crítica de *A. baumannii* (AdeABCRS+) en la UCI. El brote de *A. baumannii* se describió como uno de los principales determinantes de la gravedad y mortalidad de los pacientes de la UCI en. Un hospital de Nueva Jersey experimentó un gran brote de OXA-23 CRAB multirresistente, que afectó principalmente a pacientes de la UCI, y que se extendió por múltiples unidades durante un aumento de los casos de COVID-19. Un hospital terciario japonés informó de un brote de *A. baumannii* productor de OXA-23 en 5 de 10 camas de la UCI, y todos los aislados tenían patrones de de susceptibilidad a los antibióticos, con resistencia a todos los  $\beta$ -lactámicos, incluido el imipenem.

Es interesante observar que un brote de *A. baumannii* fue un factor determinante en los aumentos de la incidencia de la infección y la morbi-mortalidad de los pacientes de la UCI, con todas las cepas multidrogas resistentes a los fármacos y sólo sensibles a la colistina. Gottesman et al. describieron un brote monoclonal de CRAb en dos salas de un hospital dedicado al tratamiento de pacientes con COVID-19. Todas las muestras clínicas (cinco casos) y ambientales (n = 24) pertenecían al clon internacional 2 (alelo blaOXA-66) y albergaban la carbapenemasa tipo blaOXA-24. Shinohara et al. también informan de un brote monoclonal de una cepa endémica de CRAb (14 casos) en una nueva UCI COVID-19 de un hospital universitario de tercer nivel en el sur de Brasil.<sup>49</sup>

#### **3.2.5.2.2. COVID-19 y Coinfección/Infección secundaria por *A. baumannii***

La pandemia de COVID-19 provocó la hospitalización de muchos individuos inmunocomprometidos, y algunos informes indicaron que algunos pacientes con COVID-19 fueron diagnosticados con coinfecciones e infecciones secundarias. La incidencia, la prevalencia y las características de la infección bacteriana en estos pacientes no se conocían bien y se plantearon como una importante laguna de conocimiento. La prevalencia de la coinfección fue variable entre los pacientes de COVID-19 en diferentes estudios. Sin embargo, podría ser de hasta el 50% entre los no supervivientes. Una revisión sistemática y un metaanálisis de la coinfección bacteriana y la infección secundaria en pacientes con COVID-19 informó de un 3,5% y 14,3% de coinfección e infección secundaria, respectivamente. Sin embargo, en general la infección bacteriana fue del 6,9%, variando ligeramente en la población de pacientes, desde el 5,9% en los pacientes hospitalizados hasta el 8,1% en los pacientes en estado crítico. Del mismo modo, otro estudio concluyó que sólo el 7% de los pacientes hospitalizados presentaban una coinfección bacteriana con un alto grado de heterogeneidad, aunque esto aumentó al 14% en los estudios que sólo incluían pacientes de la UCI. La coinfección por *A. baumannii* secundaria a infecciones por SARS-CoV-2 se ha notificado múltiples veces en la literatura durante la pandemia de COVID-19, incluyendo Wuhan (China), Francia, España, Irán, Egipto, Nueva York (EE.UU.), Italia y Brasil. La incidencia de infecciones secundarias (sobre todo infecciones del tracto respiratorio inferior) debidas a *A. baumannii* se dice que llega al 1% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital italiano. Un estudio descriptivo informó de la incidencia exacta (1%) entre los pacientes hospitalizados de Wuhan, China. Un

estudio simultáneo de Wuhan informó de una coinfección con *A. baumannii* en 1 de 69 pacientes hospitalizados (1,4%) con COVID-19. Además, un estudio reciente de una UCI francesa informó de una tasa del 28% de coinfección bacteriana, con *A. baumannii* en 1 de 92 (1,1%) en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2. Un estudio realizado por Siyuan et al. (2021) investigó la frecuencia y las características de las coinfecciones respiratorias en COVID-19 en la UCI; detectaron que *A. baumannii* y *S. aureus* se identificaban con mayor frecuencia durante el ingreso tardío en la UCI.

En los primeros días de la infección por SARS-CoV-2, los pacientes críticos con COVID-19 suelen desarrollar una disbiosis pulmonar o una distorsión del tracto respiratorio, que puede progresar a una infección bacteriana o fúngica secundaria unas semanas después. Un estudio de cohorte retrospectivo realizado en un entorno de atención secundaria en Cambridge, Reino Unido, informó de que un alto porcentaje de pacientes con COVID-19 (9 de 14) en las UCI tenía una neumonía secundaria asociada a la ventilación (VAP). Un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes ingresados por COVID-19 en un hospital universitario de España mostró que el 16% presentaba coinfección/superinfección fúngica o bacteriana, y que *A. baumannii* multirresistente era el agente principal en las infecciones respiratorias y la bacteriemia con un brote que contribuyó a este resultado. Chen et al. (2020) también informaron de que las coinfecciones bacterianas y fúngicas en los pacientes de COVID-19, incluido un paciente que presentaba una infección por *A. baumannii* altamente resistente a los antibióticos, causan dificultades con el tratamiento antiinfeccioso, lo que conlleva una mayor posibilidad de desarrollar un shock séptico. En un estudio de cohortes, los autores evaluaron los datos de 212 pacientes gravemente enfermos de COVID-19 ingresados en un hospital terciario público dedicado exclusivamente a atender a pacientes con COVID-19 durante la pandemia y analizaron la asociación entre las coinfecciones fúngicas/bacterianas y la mortalidad de estos pacientes. *Acinetobacter* spp. fue el segundo más aislado de los pacientes con cultivos bacterianos positivos y fue responsable de la tercera tasa de mortalidad más alta de los pacientes con COVID-19 que padecían estas coinfecciones. Un estudio realizado en una UCI Iraní informó de una coinfección por *A. baumannii* MDR en 17 de 19 pacientes con COVID-19 con un alto nivel de resistencia a todos los antimicrobianos probados, excepto colistina, que mostró una tasa de resistencia del 52%, aunque ninguno de los pacientes sobrevivió. De los 1.495 pacientes con COVID-19 hospitalizados en Wuhan, 102 (6,8%) habían adquirido infecciones bacterianas secundarias, principalmente por *A. baumannii* (35,8%) con altas

tasas de resistencia (91,2%), y casi la mitad de ellos (49,0%, 50/102) murieron durante la hospitalización. Un análisis retrospectivo de 32 pacientes de la UCI COVID-19 mostró que el 50% de los pacientes desarrollaron una infección MDR durante la estancia en la UCI. En general, más del 80% de las bacterias MDR aisladas eran bacilos Gramnegativos, y el segundo patógeno más comúnmente aislado fue *A. baumannii* resistente a los carbapenemes (CRAB). Se detectó *A. baumannii* en el 20% de las muestras adquiridas de pacientes con COVID-19 en una UCI de Pekín, China, durante un ingreso tardío en la UCI. La mayor incidencia de coinfección por *A. baumannii* MDR se documentó en un estudio egipcio (2,7%; 7 de 260 pacientes hospitalizados con COVID-19, susceptibles sólo a tige ciclina y fluoroquinolonas, con genes de resistencia NDM-1, TEM y CTX-M). Otro estudio en pacientes hospitalizados por COVID-19 de España mostró que la coinfección con *A. baumannii* era evidente en el 2,4% de los pacientes hospitalizados (17 de 712; 16 de estos 17 pacientes en UCI); fue el mayor determinante de la mortalidad. Cultrera et al. (2021) compararon coinfecciones en pacientes críticos con o sin COVID-19, y *A. baumannii* fue la bacteria más frecuentemente aislada en las tres UCI. Además, las infecciones por CRAB en los pacientes COVID-19 positivos ingresados en la UCI fueron más frecuentes en comparación con los que eran COVID-19 negativos. La rápida expansión de la UCI para gestionar el SARSCoV-2 puede aumentar potencialmente las tasas de infección nosocomial en el entorno hospitalario. Estas infecciones bacterianas aumentan significativamente la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes por eso es importante su identificación ya que ayudará a identificar a los pacientes de alto riesgo y a determinar las intervenciones correctas para reducir la mortalidad. <sup>49</sup>

### **3.3. Definición de Términos Básicos**

**Antibiótico.** - Sustancia química producida a partir de un microorganismo (bacterias, hongos, actinomicetos) utilizados para prevenir y tratar las infecciones bacterianas. <sup>2</sup>

**Bacteria multirresistente.** - Son aquellas que son capaces de sobrevivir ante la presencia de más de tres familias distintas de antibióticos. <sup>19</sup>

**Bacteria pan resistente.** - Organismos con la capacidad de ser resistentes a todas las familias de antibióticos. <sup>19</sup>

**Cepa.** - Conjunto de células de una sola especie, descendientes de una única célula y que presenta un fenotipo característico. <sup>19</sup>



**Disbiosis pulmonar.** – Es el desequilibrio (disbiosis) de la microbiota pulmonar que puede favorecer la aparición de bacterias o de hongos patógenos y podría contribuir al desarrollo de enfermedades respiratorias crónicas, como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). <sup>49</sup>

**Infección.** - Del latín infic(ere) ‘manchar’ y -tiōnem ‘corrupción’; documentado en francés desde 1314) [inglés: infection]: Es la entrada, implantación y multiplicación de un microbio patógeno en el organismo, con estimulación posterior del sistema inmunitario, aunque no siempre produzca enfermedad. <sup>50</sup>

**Patógeno.** - Elemento capaz de producir algún tipo de enfermedad o daño en el cuerpo de un organismo vivo. <sup>19</sup>

**SARS.** - Síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) es una forma grave de neumonía. La infección con el virus del SARS provoca una molestia respiratoria aguda (dificultad respiratoria intensa), y algunas veces la muerte. <sup>2,9,15,16</sup>

**SARS-CoV-2.**- Virus que causa una enfermedad respiratoria llamada enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). <sup>2,9,15,16</sup>

**Sobreinfección.** - Deriva de infección [inglés: superinfection]: Se define como una nueva infección de un individuo previamente afectado por un microbio patógeno distinto. Sinónimos: infección secundaria, superinfección. <sup>50</sup>

#### **4. Formulación de Hipótesis y definición de variables**

##### **a) Hipótesis**

El *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos es el aislamiento bacteriano más frecuente en pacientes con COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos COVID del Hospital Regional Docente de Cajamarca, Enero – Junio 2021?

**b) Definición operacional de Variables**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>CATEGORIA O UNIDAD</b>
Resistencia Bacteriana	Mecanismos por el cual una cepa bacteriana es capaz de impedir la acción del antibiótico, esta resistencia puede ser adquirida cuando un antibiótico se vuelve ineficaz contra un microorganismo que antes era sensible	Se determina observando crecimiento o la no total inhibición de las cepas bacterianas en una placa de Agar que contiene antimicrobianos.	Nominal	Independiente Cuantitativa	Sensible
					Intermedio
					Resistente
Patógeno	Agente biológico externo capaz de producir daño	Se determina a través de cultivo específico	Nominal	Independiente Cualitativa	Acinetobacter baumannii
COVID-19	Enfermedad infecciosa causada por el virus SARS CoV-2.	Pacientes con historia clínica de COVID-19	Nominal	Dependiente Cualitativa	PCR o Prueba Antigénica Positiva

## **5. Metodología**

### **5.1. Técnicas de muestreo:**

#### **Población**

La población universo son las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 que fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos COVID en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo Enero – Junio 2021.

#### **Muestra**

Se optó por un muestreo no probabilístico y por conveniencia, donde la muestra será constituida por las Historias Clínicas de los pacientes con diagnóstico de Covid 19 y cultivo positivo para *Acinetobacter baumannii* que fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos COVID del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el período Enero – Junio 2021 y que cumplan con los criterios de inclusión.

#### **Criterios de inclusión:**

- Todo tipo de muestra clínica enviada al laboratorio de pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 de la Unidad de Cuidados intensivos COVID con prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y/o antigénica positiva, cuyo cultivo fue positivo y sin contaminación.
- Todo paciente con diagnóstico de COVID-19 de la Unidad de Cuidados intensivos COVID con prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y/o antigénica positiva y edad mayor o igual a 18 años.

#### **Criterios de exclusión**

- Todo tipo de muestra enviada al laboratorio de pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 de la Unidad de Cuidados intensivos COVID con prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y/o antigénica positiva con cultivos negativos y/o contaminados.
- Pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 de la Unidad de Cuidados intensivos COVID con prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y/o antigénica positiva a quienes no se le indicaron cultivos.

- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 de la Unidad de Cuidados intensivos COVID con prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y/o antigénica positiva y cultivo positivo para *Acinetobacter* sin antibiograma.
- Todo paciente con diagnóstico de COVID-19 de la Unidad de Cuidados intensivos COVID con prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y/o antigénica positiva y edad menor a 18 años.

### **5.2. Técnicas de experimentación:**

En la presente Investigación se utilizó las técnicas de observación, el que será elaborado tomando las consideraciones respecto a los objetivos planteados. Se utilizará una ficha de recolección de datos.

### **5.3. Técnicas para el procesamiento y análisis de la información:**

#### **- Técnicas de recolección de datos.**

Se revisará la historia clínica y registros de laboratorio de microbiología de todos los pacientes con prueba antigénica o PCR positivo para Sars Cov2 y con cultivo positivo para *Acinetobacter baumannii* de la Unidad de cuidados intensivos COVID. La técnica a usarse será la observación y a través del instrumento ficha de datos, en el cual se realizará la recolección de datos basado en las variables e indicadores del estudio. Dicho instrumento será sometido a validez de contenido y constructo y se aplicará la prueba piloto para verificar su confiabilidad estadística a través de Alfa de Cronbach con una confianza del 0.05.

#### **- Análisis estadístico de datos**

La estrategia de análisis de datos se realizará utilizando el software especializado en estadística SPSS versión 24.0 a nivel descriptivo explicativo, porque trata de establecer una relación entre variables. Así mismo para la presentación de gráficos se usará Excel 2016.

Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes. Además se hará uso del software Whonet 5.6 para el análisis de datos y reporte de los perfiles de resistencia.

## 6. Referencias Bibliográficas

1. Benavides-Plascencia, M en C, Javier Vázquez, Dr. En C. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la ciudad de México. *Salud Pública de México*. Mayo-junio 2005; 47(3); 219-226.
2. Colque, L. R. A. COVID-19 Y EL POTENCIAL IMPACTO EN LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS. [Trabajo Fin de Máster para optar el Grado de Máster en Atención Farmacéutica y Farmacia Asistencial]. Madrid: Universidad San Pablo; 2020.
3. Domínguez JD, Ruiz V. Prevalencia y resistencia bacteriana en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. Julio-Septiembre 2005. 25(3):1-5.
4. Casellas JM. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Panam Salud Pública*. 2011; 30(6):519-28.
5. Rodriguez BRD, Bustillo ZDE, Caicedo SDC, Cadena SDC, Castellanos GC. *Acinetobacter baumannii*: patógeno multirresistente emergente. *Medicas UIS* . 2016 Agosto; 29(2):113-135. [Internet] [citado 20 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v29n2-2016010>.
6. Angles-Yanqui E, Huaranga-Marcelo J, Sacsquispe-Contreras R, Pampa-Espinoza L. Panorama de las carbapenemasas en Perú. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e61. <http://doi.org/10.26633/RPSP.2020.61>.
7. Torres, A. H., Vázquez, E. G., Yagüe, G., & Gómez, J. G. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Revista Española de Quimioterapia* 2010; 23(1).
8. Huges VM, Dotta N. Conjugative plasmids in bacteria of the “preantibiotic” era. *Nature* 1983; 302:725-6.

9. Nebreda-Mayoral T. et al. Infección bacteriana / fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020 Diciembre; 3:S0213-005X(20)30404-3. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2020.11.003. [Epub ahead of print].
10. Aguilera CY, Díaz MY, Ramos SM. Infecciones bacterianas y fúngicas asociadas a la COVID-19. *Medicent Electrón*. 2021 Junio; 25(2): 315-23 [Internet] [citado 11 de abril 2021]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432021000200315&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432021000200315&lng=es). Epub 01-Abr-2021.
11. Pérez-Lazo G, Soto-Febres F, Morales-Moreno A, Cabrera-Enríquez JA, Díaz-Agudo J, Rojas R, Arenas-Ramirez B & Illescas R. Uso racional de antimicrobianos en tiempos de COVID-19 en Perú: rol de los programas de optimización del uso de antimicrobianos e intervenciones desde el punto de vista de control de infecciones. *Horizonte Médico*. 2021; 21(2), e1254. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n2.12>
12. Gastelo-Acosta RM, Díaz-Sipión RS, Maguiña VC. Carbapenemasas en bacterias Gram negativas no fermentadoras aisladas en servicios críticos del Hospital Regional Lambayeque, diciembre 2014 -julio 2015. *Actaméd. Peru* .2016 Julio; 33(3):183-188. [Internet] [citado 21 mayo 2021]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172016000300003&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000300003&lng=es).
13. Olaechea, R. A. L. Incidencia y resistencia bacteriana, de las principales infecciones tratadas en la unidad de cuidados intensivos generales; del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, de junio del 2012 a febrero del 2013. [Trabajo de Investigación para optar Título de Especialista en Medicina Intensiva]. Universidad Nacional Mayor De San Marcos. 2014.
14. Miranda MC, Pérez F, Zuluaga T, Olivera, MDR, Correa A, Reyes SL, & Villegas MV. Resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en unidades de cuidado intensivo en hospitales de Colombia, WHONET 2003, 2004 y 2005. *Biomédica* 2006. 26(3): 424-33.

15. Gottesman T, Fedorowsky R, Yerushalmi, R, Lellouche J & Nutman A. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a COVID-19 dedicated hospital. *Infection Prevention in Practice*. 2021; 3(1), 100113. ISSN2590-0889. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2021.100113>
16. Sharifipour Ehsan, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC infectious diseases*. 2020; 20: 646. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05374-z>
17. Haley RW. Managing hospital infection control for cost-effectiveness. Chicago: American Hospital Associations. *Prevention and control of nosocomial infections*. 2003; 41:783-87.
18. Vanegas J, Roncancio G, Jiménez J. *Acinetobacter baumannii*: importancia clínica, mecanismos de resistencia y diagnóstico. *Rev CES Med*. 2014; 28(2): 233-246.
19. Jawetz E, Joshep LM, Adalberg. *Introducción a la bacteriología. Manual de microbiología médica 7ª. ed. México, el manual moderno, S.A, 2000; pag 201-205.*
20. Jacoby GA, Archer GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *N Engl J Med* 2001; 324: 601-12.
21. McGowan Jr JE. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev infec Dis* 2003; 5:1033-1048.
22. McGowan Jr JE. Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? *Bull NY Acad Med* 2003;63: 253-268.
23. Haley RW. Identifying patients at high risk of surgical wound Infection. *Am J Epidemiol* 2002 121: 206-25.
24. Towner JK. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect* 2009; 73:355-63.
25. Fournier PE, Richet H. The Epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006; 42:692-9.
26. Muñoz SL, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 2008; 358:1271-81.
27. Rada J. *Acinetobacter* un patógeno actual. *Rev Soc Bol Ped*. 2016; 55 (1): 29-48.

28. . Longo F, Vuotto C, Donelli G. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*. *New Microbiologica*. 2014; 37:119-127.
29. Gaddy J, Actis L. Regulation of *Acinetobacter baumannii* biofilm formation. *Future Microbiol*. 2009; 4: 273–278.
30. Zuñiga A, Tobar F, Duque J, Moreno P. *Acinetobacter baumannii*: Resistencia y Virulencia mediada por el Sistema de Secreción Bacteriano Tipo IV. *Revista estomatol, salud*. 2013; 21(2):37-45.
31. Barletta R, Pérez L, Castro G, Pujol M, Barletta J, Dueñas Y. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: un reto para la terapéutica actual. *Medisur*. 2018; 16(2): 322-334.
32. Jacobs A, Hood I, Boyd K, Olson P, Morrison J, Carson S, et al. Inactivation of phospholipase D diminishes *Acinetobacter baumannii* pathogenesis. *Infect Immun*. 2010; 78(5):1952–1962.
33. Howard A, Michael O'Donoghue M, Feeney A, Sleator R. *Acinetobacter baumannii*, an emerging opportunistic pathogen. *Virulence*. 2012; 3:3, 243-250.
34. Camarena L, Bruno V, Euskirchen G, Poggio S, Snyder M. Molecular mechanisms of ethanol-induced pathogenesis revealed by RNA sequencing. *PLoS Pathog*. 2010; 6(4):e1000834.
35. Moon D, Choi C, Lee J, Choi C, Kim H, Park J, et al. *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein A modulates the biogenesis of outer membrane vesicles. *J Microbiol*. 2012; 50(1):155-160.
36. Jun S, Lee J, Kim B, Kim S, Park T, Lee J, et al. *Acinetobacter baumannii* Outer Membrane Vesicles Elicit a Potent Innate Immune Response via Membrane Proteins. *PLoS ONE*. 2013; 8(8): e71751.
37. Lin M, Lan C. Antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*: From bench to bedside. *World J Clin Cases*. 2014; 2(12): 787-814.
38. Nowak P, Paluchowska P; *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance - role of carbapenemases. *Folia Histochem Cytobiol*. 2016; 54(2):61-74.



39. Asif M, Alvi I, Rehman S. Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. *Infection and Drug Resistance*. 2018;11:1249–1260.
40. Gordona N, Wareham D. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents* 35. 2010; 219-226.
41. Mobasser P, Azimi L, Salehi M, Hosseini F, Fallah F. Distribution and Expression of Efflux Pump Gene and Antibiotic Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Arch Clin Infect Dis*. In Press: e67143.
42. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 55(3):947-953.
43. Rizzo C, Marascio N, Zicca E, Pavia G, Quirino A, Lamberti A, et al. Efflux Pump AdeABC Assessment in *Acinetobacter baumannii* Strains Isolated in a Teaching Hospital. *J Med Microb Diagn*. 2016; 5: 237.
44. Opazo A, Mella S, Domínguez M, Bello H, González G. Bombas de expulsión multidrogas en *Acinetobacter baumannii* y resistencia a antimicrobianos. *Rev Chil Infect* 2009; 26 (6): 499-503.
45. Lorente R. Ureas derivadas de 2-amino-1,3-propanodiol y 1,3- diamino-2-propanol con potencial actividad antibacteriana. Síntesis y caracterización estructural [Trabajo fin de grado en Farmacia, Facultad de Farmacia]. Sevilla: Universidad de Sevilla, Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, 2017.
46. Cayô R, Rodríguez M, Espinal P, Cuenca F, Ocampo A, Pascual A, et al. Analysis of genes encoding penicillin binding proteins in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(12):5907-5913.
47. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:751-62.

48. Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017–1032 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
49. Rangel, K.; Chagas, T.P.G.; De-Simone, S.G. *Acinetobacter baumannii* Infections in Times of COVID-19 Pandemic. *Pathogens* 2021, 10, 1006. <https://doi.org/10.3390/pathogens10081006>
50. Pinzón-Junca A. Sobreinfección. *Acta Med Col.* 4 de mayo de 2020; 45(2). [Internet] [citado 21 de octubre de 2021] Disponible en: <http://www.actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/1858>.

7. Anexos:

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**I. DATOS SOCIODEMOGRAFICOS:**

**1. Edad**

- a. 0 a 17 años
- b. 18 – 40 años
- c. 41 – 60 años
- d. Mayor de 60 años


**2. Sexo**

- a. Femenino
- b. Masculino


**II. DATOS CLÍNICOS**

**1. Estancia en UCI:**

SI ( ) NO ( )

Fecha de ingreso a UCI: \_\_\_\_\_

Fecha de egreso de UCI: \_\_\_\_\_

**2. Motivo de ingreso:**

MEDICO ( ) QX PROG ( ) QX URG ( )

**3. Diagnósticos de ingreso:**

1) \_\_\_\_\_

2) \_\_\_\_\_

3) \_\_\_\_\_

**4. Antecedentes significativos:**

Diabetes mellitus ( )                      HTA ( )                      EPOC ( )

Hipotiroidismo ( )                      Cardiopatía Isquémica ( )

Insuficiencia renal crónica ( )

Otros: \_\_\_\_\_

**Diagnósticos de Egreso:**

1) \_\_\_\_\_

2) \_\_\_\_\_

**Estado al Egreso**

Vivo ( )

Fallecido ( )

**III. DATOS LABORATORIALES Y DE IMAGEN**

**Cultivos**

**Cultivos previo al ingreso a UCI:**

Positivo ( )                      Negativo ( )

Microorganismo aislado: \_\_\_\_\_

**Sitio de aislamiento:**

Orina ( )                      Sangre ( )                      Secreción Bronquial ( )

**Cultivos después del ingreso a UCI**

Positivo ( )                      Negativo ( )

Microorganismo aislado: \_\_\_\_\_

**Sitio de aislamiento:**

Orina ( )                      Sangre ( )                      Secreción Bronquial ( )

**Fecha de los cultivos:** \_\_\_\_\_

Número de colonia y antibiograma: \_\_\_\_\_

**Microorganismo: Acinetobacter baumannii**

<b>Antibiótico</b>	<b>Sensible</b>	<b>Intermedio</b>	<b>Resistente</b>
Amikacina			
Cefazolina			
Ceftazidima			
Ceftriaxona			
Cefepime			
Cefoxitin			
Gentamicina			
Imipenem			
Levofloxacino			
Meropenem			
Piperacilina/tazobactam			
Trimetoprim-sulfametoxazol			
Colistina			

Carbapenemasas: Positivo ( )

Negativo ( )

**Imágenes:**

RX Pulmonar ( )

TAC Pulmonar ( )

Descripción: