

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**  
**LICENCIATURA EN LABORATORIO CLÍNICO**



**FRECUENCIA DE AISLAMIENTOS DE *Acinetobacter baumannii* Y SU RESPUESTA  
A LOS ANTIBIÓTICOS A PARTIR DE MUESTRAS DE PACIENTES  
HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ROSALES DE ENERO A  
DICIEMBRE DE 2017.**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PREVIO A OPCIÓN AL TÍTULO DE  
LICENCIADO EN LABORATORIO CLÍNICO**

**PRESENTADO POR:**

**JAZMÍN JAMILETH MARROQUÍN PORTILLO**

**KARLA BEATRIZ RIVAS SORIANO**

**JUAN FRANCISCO RIVAS VÁSQUEZ**

**ASESOR:**

**LICDO. JOSÉ ALBERTO ARGUETA**

**CIUDAD UNIVERSITARIA SEPTIEMBRE 2018**

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**Autoridades académicas**

**Rector**

Msc. Roger Armando Arías

**Vicerrector académico**

Doctor Manuel de Jesús Joya

**Vicerrector administrativo**

Ing. Agr. Nelson Bernabé Granados Alvarado

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Decana**

Dra. Maritza Mercedes Bonilla Dimas

**Vicedecana**

Licda. Nora Elizabeth Abrego de Amado

**ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**Directora**

Licda. Dálide Ramos de Linares

**LICENCIATURA EN LABORATORIO CLÍNICO**

**Directora**

Msp. Miriam Cecilia Recinos de Barrera

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Jehová Dios por darme su guía, la fuerza y la fortaleza para poder terminar mi carrera.

A mis padres quienes fueron mi guía Jorge Marroquín y Lucia Mabel de Marroquín por su apoyo incondicional y económico en el transcurso de mi carrera profesional y a quienes les deberé siempre la mujer que he llegado a ser, todo gracias a ellos.

Pero especialmente a ella, la que siempre estuvo ahí para mí, la que creyó en mi cuando a veces ni yo misma lo hacía, la que a pesar de mis caídas siempre me dio su mano y me dijo que podía, a ella le deberé infinitamente este logro, te amo mamá.

A mis hermanos Jorge y Lucia por su apoyo incondicional, a mis sobrinos Jafar y Nayib por ser ese sol que ilumina y alegra mis días.

A todos los docentes que nos transmitieron sus valiosos conocimientos en el transcurso de la carrera y quienes fueron los que nos formaron académicamente.

A mis compañeros de tesis Karla y Juan por su amistad, compañerismo y confianza desde que nos unimos en esta carrera.

Al Licenciado José Alberto Argueta por brindarnos su conocimiento, tiempo y disponibilidad en la realización de esta investigación.

A la Licenciada Danne Orellana por compartirnos su amistad, su conocimiento, su tiempo, los cuales fueron un valioso aporte en la realización de esta tesis.

Al Licenciado Saúl Carranza por compartirnos su conocimiento.

A todos ellos muchísimas gracias.

**Jazmín Marroquín**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios** por haberme dado vida, salud y entendimiento para lograr cumplir con el desarrollo de esta investigación.

**Agradezco con mucho amor a mis Padres** Carlos Rivas y Gloria Soriano por todo el apoyo incondicional brindado a lo largo de toda mi vida por ser quienes siempre han estado pendientes de mí, de mis estudios, de mi salud, por todos los consejos, por los regaños y también sus felicitaciones en mis triunfos, porque gracias a ellos estoy cumpliendo una meta.

**Al Licenciado José Alberto Argueta** por haber sido nuestro asesor de tesis. **A la Licenciada Patricia Orellana** por habernos brindado con mucho gusto los datos necesarios para realizar esta investigación y por siempre estar disponible. **A la Licenciada Rosaura Sánchez** por su entusiasmo dándonos apoyo y confianza. Agradecerle a los tres por ser parte del jurado calificador. Agradecer también al **Licenciado Saúl Carranza** por compartir su conocimiento. Y gracias a todos los docentes que ayudaron en mi formación académica.

**También quiero agradecer a mis hermanas** Marisela y Leydi por acompañarme en algunas noches de desvelo estudiando y por darme ánimos para seguir siempre adelante.

**Con mucho cariño agradezco a mi abuela** Marta por darme su amor, su comprensión, por creer en mí y por el apoyo que me ha brindado en toda la vida.

**A mis amigos y compañeros** Reina, Johana, Arturo, Jazmín, Jeni y Juan por brindarme su amistad sincera, darme ánimos, ayudarme y acompañarme en el trayecto de la carrera.

**Karla Rivas**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a todos los Licenciados que me acompañaron en toda la carrera pues han sido los mejores maestros ya que ellos me enseñaron a valorar mis estudios y a superarme cada día. Agradecido enormemente con la Licenciada Patricia Orellana que me ha transmitido parte de su conocimiento y junto con el Licenciado Saúl Carranza nos apoyaron en esta investigación gracias Licenciado José Alberto Argueta por asesorarnos en nuestro trabajo de graduación por aconsejarnos y estar siempre cuando lo necesitábamos.

A mi familia quienes me han apoyado de forma incondicional todo el tiempo en especial mis padres quienes nunca me han abandonado y han hecho de mi lo que soy, principalmente mi madre Vidalina Vásquez que ha dado todo el esfuerzo para que yo ahora este culminando esta etapa en mi vida, además ha estado siempre a mi lado y me ha demostrado que cualquier obstáculo se supera por difícil que sea. Gracias por confiar en mi espero ser tu orgullo.

Agradezco a Dios todo poderoso por darme la salud que tengo, por darme la sabiduría y salir adelante, estoy seguro que mis metas planteadas darán fruto en un futuro no lejano y por ende me debo esforzar cada día para ser mejor sin olvidar el respeto que engrandece a la persona.

**Juan Rivas**

# **ÍNDICE**

<b>1.0 INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>5</b>
<b>3.0 JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>7</b>
<b>4.0 OBJETIVOS.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1 OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>8</b>
<b>4.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS.....</b>	<b>8</b>
<b>5.0 HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>9</b>
<b>6.0 MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>10</b>
<b>6.1 GENERALIDADES DE ACINETOBACTER .....</b>	<b>10</b>
<b>6.2 TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>6.3 CARACTERÍSTICAS DE CULTIVO .....</b>	<b>12</b>
<b>6.4 IDENTIFICACIÓN DE GENERO Y ESPECIE .....</b>	<b>13</b>
<b>6.5 PATOGENIA .....</b>	<b>14</b>
<b>6.6 FACTORES DE RIESGO .....</b>	<b>15</b>
<b>6.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....</b>	<b>15</b>
<b>6.8MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS.....</b>	<b>16</b>
<b>6.8.1 TOXICIDAD SELECTIVA.....</b>	<b>16</b>
<b>6.8.2 INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR .....</b>	<b>17</b>

6.8.3 INHIBICIÓN DE LA FUNCIÓN DE LA MEMBRANA CELULAR.....	19
6.8.4 INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS.....	20
6.8.5 INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS.....	22
6.9 RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS .....	23
6.9.1 MECANISMOS DE RESISTENCIA .....	24
6.9.2 BETALACTAMASAS DE ESPECTRO AMPLIO (BLEA).....	26
6.9.3 β- LACTAMASAS CLASE A .....	27
6.9.4 METABETALACTAMASAS.....	28
6.9.5 β- LACTAMASAS CLASE D .....	29
6.9.6 CEFALOSPORINASA TIPO Amp C.....	30
6.9.7 CARBAPENEMASAS.....	30
6.9.8 IMPERMEABILIDAD O FLUJO .....	31
7.0 DISEÑO METODOLÓGICO.....	32
8.0 INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS .....	34
9.0 DISCUSIÓN .....	39
10.0 CONCLUSIONES .....	42
11.0 RECOMENDACIONES .....	43
ANEXOS	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	

## **1.0 INTRODUCCIÓN**

El presente informe se orientó a la recopilación de información obtenida a partir de los servicios del Hospital Nacional Rosales, enfocado en el aislamiento de ***Acinetobacter baumannii*** y su resistencia antibiótica.

***Acinetobacter baumannii*** es una bacteria oportunista, de importancia médica en el ambiente hospitalario. Este microorganismo produce amplia variedad de cuadros clínicos y ha desarrollado resistencia a diferentes grupos de antibióticos complicando el manejo de estas infecciones. Si bien en la década de los setenta las cepas de ***Acinetobacter baumannii*** eran sensibles a la mayoría de antibióticos disponibles, incluyendo los  $\beta$ -lactámicos, en los últimos años la resistencia antibiótica es un fenómeno cada vez más frecuente.

La resistencia a los antibióticos puede ser natural o adquirida. La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano. La resistencia adquirida es variable y es adquirida por una cepa de una especie bacteriana. Esta resistencia adquirida es la que puede llevar a un fracaso terapéutico cuando se utiliza un antibiótico supuestamente activo sobre el microorganismo que produce la infección.

Es por ello que este estudio se orientó a determinar la frecuencia de aislamiento de ***Acinetobacter baumannii*** por servicio, tipo de muestra y su respuesta a los antibióticos, a partir de muestras obtenidas de los pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Rosales en el año 2017.

En la presente investigación se argumenta la siguiente afirmación: “La frecuencia de aislamientos de ***Acinetobacter baumannii*** será mayor en la unidad de cuidados intensivos que en los demás servicios hospitalarios del Hospital Nacional Rosales en el año 2017”.

## **2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad la respuesta a los antibióticos por parte de las bacterias se considera un problema de salud pública, sobre todo a nivel hospitalario debido a que algunas cepas han desarrollado resistencia a uno o varios antibióticos, poniendo en riesgo la vida de las personas.

Se sabe que algunos microorganismos están asociados al ambiente hospitalario y pueden encontrarse en la superficie de instrumentos médicos, equipos de ventilación, suelo, agua e inclusive en la superficie corporal del personal de salud, proporcionando de esta forma una potencial fuente de infección a los pacientes hospitalizados, los cuales han presentado problemas de salud diversos, lo que los hace más propensos a adquirir infecciones asociadas a atención sanitaria anteriormente conocidas como infecciones nosocomiales.

Existe un grupo de bacterias asociadas a este tipo de infecciones nosocomiales, una de ellas es ***Acinetobacter baumannii***, es una bacteria patógena Gram negativa no fermentadora, resistente a la mayoría de los antibióticos.

Debido a que hoy en día la resistencia a los antibióticos es un problema que toma cada vez mayor importancia y sabiendo que existe información sobre los aislamientos de ***Acinetobacter baumannii***, pero se desconoce que hayan documentos actualizados que indiquen qué tan habitual es que se aisle esta bacteria, además no se sabe con qué regularidad presenta resistencia a los antibióticos dificultando su tratamiento ya que esta resistencia va aumentando pudiendo llegar a un nivel en que las infecciones causadas por este microorganismo sean aún más difícil de tratar por esto, se llevó a cabo la presente investigación destinada a detallar la frecuencia de aislamientos de ***Acinetobacter baumannii*** y su respuesta a los antibióticos a partir de muestras de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017.

En base a lo anteriormente planteado se formularon las siguientes preguntas:

¿Cuál de los servicios hospitalarios presentó mayor frecuencia de aislamientos de ***Acinetobacter baumannii***?

¿En qué tipo de muestra se presentó mayor frecuencia de aislamientos de ***Acinetobacter baumannii***?

¿Cuál fue la frecuencia de resistencia a los antibióticos que presentó ***Acinetobacter baumannii***?

### **3.0 JUSTIFICACIÓN:**

Las infecciones nosocomiales son uno de los grandes problemas de salud pública en nuestro país, siendo estas una de las principales causantes de las complicaciones que presentan los pacientes hospitalizados. Entre estas infecciones nosocomiales se encuentran las causadas por algunas especies del género ***Acinetobacter*** que es un patógeno oportunista que puede producir infecciones del aparato respiratorio, urinario y de las heridas; también pueden causar septicemia. Los sujetos con riesgo de contraer una infección por estas bacterias son los que reciben antibióticos de amplio espectro, los que se encuentran en fase post operatoria, o los sometidos a ventilación mecánica.

El tratamiento de las infecciones por el género ***Acinetobacter*** es problemático, porque estos microorganismos, especialmente ***Acinetobacter baumannii***, son a menudo resistentes a los antibióticos, incluidos los carbapenémicos.

Debido al aumento de la resistencia a los antibióticos que presenta ***Acinetobacter baumannii*** en estos últimos años se ha tomado a bien realizar este estudio porque se desconoce que hayan documentos con información actualizada, además no se sabe con qué frecuencia se aísla este microorganismo en los servicios hospitalarios ni en qué tipo de muestra se encuentran mayores aislamientos.

Esperando que los resultados obtenidos de la investigación se tomen en cuenta para que las autoridades del hospital elaboren medidas que ayuden a disminuir infecciones nosocomiales mejorando las instalaciones de los servicios hospitalarios y los implementos que en ellos utilizan así como las condiciones de hacinamiento y la manera en que se están prescribiendo los medicamentos.

También la presente investigación puede ser útil para tener conocimiento de los antibióticos utilizados tradicionalmente para el tratamiento de infecciones causadas por ***Acinetobacter baumannii*** y el mejor manejo de los mismos.

Esta investigación fue útil para determinar la frecuencia de aislamiento de ***Acinetobacter baumannii*** a partir de muestras de pacientes de los diferentes servicios y su resistencia antibiótica en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017.

## **4.0 OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL:**

- Investigar cuál es la frecuencia de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* y su respuesta a los antibióticos a partir de muestras de pacientes de los diferentes servicios del Hospital Nacional Rosales de enero a diciembre de 2017.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Establecer cuál de los servicios hospitalarios presenta mayor frecuencia de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017.
- Determinar en qué tipo de muestra se presenta mayor frecuencia de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017.
- Determinar la frecuencia de resistencia a los antibióticos que presentó *Acinetobacter baumannii* en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017.

## 5.0 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

- La frecuencia de aislamientos de ***Acinetobacter baumannii*** será mayor en la unidad de cuidados intensivos que en los demás servicios hospitalarios del Hospital Nacional Rosales en el año 2017.
- La frecuencia de aislamientos de ***Acinetobacter baumannii*** será mayor en cultivos de secreciones bronquiales que en cultivos de otro tipo de muestra obtenidos a partir de los pacientes hospitalizados en los diferentes servicios del Hospital Nacional Rosales en el año 2017.
- ***Acinetobacter baumannii*** presentará resistencia a los antibióticos en los cultivos solicitados por los servicios del Hospital Nacional Rosales en el año 2017.

## **6.0 MARCO TEÓRICO**

### **6.1 GENERALIDADES DE *Acinetobacter baumannii***

Dominio: *Bacteria*.

Filo: *Proteobacteria*.

Clase: *Gammaproteobacteria*.

Orden: *Pseudomonadales*.

Familia: *Moraxellaceae*.

Género: *Acinetobacter*.

Especie: *baumannii*.

La primera descripción de *Acinetobacter* data del año 1911, habiéndose denominado entonces ***Micrococcus calco-aceticus***. A lo largo de los años ha recibido diversas denominaciones, hasta que en la década de 1950 recibió el nombre definitivo de *Acinetobacter*. Aunque su hábitat natural es el agua y el suelo, se ha aislado de alimentos, artrópodos y diversos fómites ambientales.

*Acinetobacter* puede colonizar tanto la piel íntegra como las heridas; así como los tractos gastrointestinal y respiratorio. Algunas cepas pueden sobrevivir durante semanas en ambientes de extrema sequedad, circunstancia que hace posible la contaminación a través de fómites en los hospitales.

*Acinetobacter* se aísla con facilidad en los cultivos habituales, pero no suele reaccionar en las determinaciones bioquímicas más comunes usadas para diferenciar entre distintos bacilos Gram negativos. Este hecho puede retrasar el antibiograma durante un día, un tiempo que puede ser vital para un paciente infectado.

***Acinetobacter baumannii***, *A. calcoaceticus* y *A. Iwoffii* son las especies que con más frecuencia aparecen descritas en la literatura científica. (**INFO-FARMACIA, 2010**).

El género *Acinetobacter* incluye cocobacilos Gram negativos que en ocasiones en la tinción de Gram lucen lo bastante redondos como para que se les confunda con

*Neisseria*. En el aislamiento primario son muy similares a las enterobacterias en cuanto a su patrón de crecimiento y morfología de las colonias, pero se caracterizan por su incapacidad para fermentar carbohidratos o para reducir nitratos. El aislamiento de *Acinetobacter* del material clínico no define la infección, porque con frecuencia aparece como colonizador de la piel y del aparato respiratorio. Más a menudo se le encuentra como contaminante de casi cualquier superficie húmeda, lo que incluye jabones y algunas soluciones desinfectantes. La neumonía es la infección más común, seguida de la infección de vías urinarias e infecciones de tejidos blandos. Las infecciones respiratorias nosocomiales han sido rastreadas a equipo de inhalo terapia contaminado y bacteriemia por catéteres intravenosos infectados. El tratamiento se complica por la resistencia frecuente a las penicilinas, cefalosporinas y en ocasiones, a amino glucósidos. **(KENNETH J. R. 2011, Página 475)**

## **6.2 TAXONOMÍA Y CLASIFICACIÓN**

Las especies ahora clasificadas como miembros del género *Acinetobacter* han sufrido una larga historia de cambios taxonómicos, lo cual ha impedido su estudio adecuado. El concepto original del género *Acinetobacter* incluyó bacterias Gram negativas (GN), inmóviles, saprófitas, oxidasa positivas y negativas, que se distinguían de otras bacterias por su falta de pigmentación. Algunas de las especies de este género habían sido clasificadas previamente bajo al menos 15 nombres genéricos diferentes. En 1971, el subcomité sobre taxonomía de *Moraxella* y bacterias relacionadas, recomendó que el género *Acinetobacter* debiera incluir solamente bacterias Gram negativas, inmóviles, oxidasa negativa. En 1986, Bouvet y Grimont presentaron una clasificación que distingue 12 genoespecies diferentes por hibridación de ADN y características nutricionales. En 1989, Bouvet y Jeanjean describieron 5 nuevas genoespecies ADN de *Acinetobacter* proteolíticas, designadas genoespecies 13 a 17. Tejernberg y Ursing publicaron sobre 3 cepas no relacionadas con las anteriores, designadas genoespecies 13 a 15. No obstante, 2 de estos grupos ADN descritos, difieren fenotípicamente de los grupos ADN descritos por Bouvet y Jeanjean, es así como diferentes grupos de ADN tienen el mismo número, lo cual ocasiona confusión alrededor de la presente subdivisión del género, en la última década se han descrito 11 nuevas genoespecies. Actualmente, el género

*Acinetobacter* se ubica en la familia *Moraxellaceae*, incluye al menos 30 genoespecies, de las cuales, sólo 18 han podido ser nombradas, así mismo existen aislamientos que aún no se han descrito en ninguna de las especies antes citadas, por lo que es de prever la posible descripción de nuevas genoespecies a corto plazo. Los grupos 1 (*A. calcoaceticus*), 2 (*A. baumannii*), 3 y 13, poseen características bioquímicas similares que los sistemas bioquímicos comerciales no han sido capaces de discriminar; por ello, Gerner- Smidt y colaboradores sugieren que estas genoespecies conformen el complejo ***Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter baumannii***.

### **Características morfológicas y tintoriales:**

Son bacilos cortos Gram negativos (1.5 a 2.5 $\mu$  por 1.0 a 1.5 $\mu$ ) en fase logarítmica de crecimiento, haciéndose más cocoides o esféricos en fase estacionaria; se disponen en parejas, cadenas o agrupados irregularmente, pueden variar en la tinción, tamaño y disposición, además son inmóviles y no forman esporas.

### **6.3 CARACTERÍSTICAS DE CULTIVO:**

Son aerobios estrictos, temperatura de crecimiento 20 a 44°C, y su temperatura óptima es de 30-35°C. Para su aislamiento se recomienda una temperatura de 30°C. Las especies del género *Acinetobacter* crecen en medios comunes, para el aislamiento directo de muestras clínicas se hace más útil el empleo de un medio selectivo que inhiba el crecimiento de otros microorganismos. El primer medio selectivo para el aislamiento de *Acinetobacter sp.* fue reportado por Mandel y Col los medios Herellea y Holton fueron modificaciones de dicho medio Jawad y Col desarrollaron el medio Leeds *Acinetobacter* para el aislamiento de *Acinetobacter*, de muestras clínicas y ambientales. La ampicilina fue excluida de este medio y las concentraciones de vancomicina, cefsulodina y cefradina se ajustaron después de determinar la concentración inhibitoria mínima a un rango de utilidad para la diversa colección de *Acinetobacter*. Para la detección de *Acinetobacter* de muestras ambientales, especialmente de áreas donde este microorganismo pueda estar presente en pequeña cantidad, son útiles los medios líquidos de enriquecimiento. Estos medios deben contener una fuente de carbono y energía y amonio o sales de nitrato como fuente de nitrógeno, con pH final de 5,5 a 6,0. Durante la incubación es necesario

agitar vigorosamente para que cualquier *Acinetobacter spp* presente en la muestra crezca más que cualquier *Pseudomonas spp*.

#### 6.4 IDENTIFICACIÓN DE GÉNERO Y ESPECIE

*Acinetobacter spp.* en medio sólido, normalmente forma colonias lisas, algunas veces mucoides, su tamaño es comparable con las producidas por enterobacterias (0.5-3.0mm de diámetro), son convexas, de bordes enteros, amarillo pálido o blanco grisáceo y mucosas. Algunas cepas aisladas del ambiente producen colonias con pigmento marrón difusible. Muchas cepas crecen bien en agar MacConkey y producen colonias rosado pálido. Todos los miembros de este género son oxidasa negativos, catalasa positiva, no fermentadoras de glucosa y carecen de lisina descarboxilasa. La mayoría de las cepas no reducen los nitratos a nitritos además, utilizan una amplia variedad de compuestos orgánicos como fuente de carbono.

Entre las pruebas básicas para el estudio preciso de las diferentes especies de *Acinetobacter* se mencionan: crecimiento a 37, 41 y 44°C, la hemólisis en agar sangre de carnero, hidrólisis de la gelatina y la producción de ácido a partir de la glucosa.

La hibridación ADN-ADN es el patrón de oro para la identificación de cepas de *Acinetobacter*, pero este método no es aplicable en la mayoría de los laboratorios.

Los microorganismos del género *Acinetobacter* suelen tener aspecto cocobacilar o de coco; se parecen a los gonococos en los frotis, pues predominan las formas diplocócicas en los líquidos corporales y en los medios sólidos. También se observan formas de bastón y en ocasiones las bacterias tienen aspecto grampositivo. Las especies del género *Acinetobacter* se multiplican bien en casi todos los tipos de medios que se utilizan para cultivar muestras de pacientes. *Acinetobacter* aislado de casos de meningitis y de septicemia se ha confundido con *Neisseria meningitidis* así mismo, *Neisseria gonorrhoeae*. Sin embargo, los gonococos producen oxidasa y *Acinetobacter* no produce. **(ELSA ZULEIMA SALAZAR DE VEGASA, BEATRIZ NIEVES, 2005).**

El género *Acinetobacter* se subdivide en dos grupos especies que oxidan glucosa (*Acinetobacter baumannii* es el más frecuente) y las especies que no lo oxidan (A.

*Iwoffii* y *A. haemolyticus* son los más frecuentes). La mayor parte de las infecciones humanas se relacionan con ***Acinetobacter baumannii***. (**PATRICK R.MURRAY, KEN S.ROSENTHAL, MICHAEL A.PFALER, 2009, Página 339-340**).

#### **6.5 PATOGENIA:**

Los *Acinetobacter* a menudo son comensales pero a veces producen infección intrahospitalaria. Se ha aislado ***Acinetobacter baumannii*** de sangre, esputo, piel, líquido pleural y orina, por lo general en infecciones relacionadas con dispositivos. *A. johnsonii* es un microorganismo patógeno intrahospitalario de baja virulencia y se ha detectado en hemocultivos de pacientes con catéteres intravenosos de plástico. Los *Acinetobacter* que se identifican en neumonías intrahospitalarias a menudo se originan en el agua de humidificadores ambientales o vaporizadores. En los pacientes con bacteriemias por *Acinetobacter*, los catéteres intravenosos casi siempre son la fuente de la infección. En los enfermos con quemaduras o con deficiencias inmunitarias, los *Acinetobacter* son microorganismos oportunistas y pueden producir septicemia. Las cepas de *Acinetobacter* suelen ser resistentes a los antimicrobianos y puede ser difícil el tratamiento de la infección. Se deben realizar pruebas de susceptibilidad para seleccionar los mejores antimicrobianos para el tratamiento. Las cepas de *Acinetobacter* responden muy a menudo a la gentamicina, la amikacina o la tobramicina y a las penicilinas o cefalosporinas más recientes. (**JAWETZ, MELNICK Y ADELBERG. 2011, Página 231**).

Las acinetobacterias son patógenos oportunistas que pueden producir infecciones de los aparatos respiratorios, urinarios y de las heridas; también pueden causar septicemia. Los sujetos con riesgo de contraer una infección por estas bacterias son los que reciben antibióticos de amplio espectro, los que se encuentran en fase post operatoria quirúrgica, o los sometidos a ventilación mecánica. El tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter* es problemático, porque estos microorganismos, especialmente ***Acinetobacter baumannii***, son a menudo resistentes a los antibióticos, incluidos los carbapenémicos. (**PATRICK R.MURRAY, KEN S.ROSENTHAL, MICHAEL A.PFALER, 2009, Página 339-340**).

## 6.6 FACTORES DE RIESGO

- Sistema inmune débil: debido a una enfermedad o por una cirugía reciente.
- Mala higiene: esto incluye el no lavado de manos.
- Estada en la unidad de cuidados intensivos o por uso de un ventilador mecánico.
- Cirugía: se corre mayor riesgo por heridas abiertas causadas por un accidente o lesión.
- Estar en contacto con una persona que tiene ***Acinetobacter baumannii***.
- Uso de antibióticos de amplio espectro.
- Uso de sonda: estas podrían incluir una sonda de Foley o sonda venosa central.

## 6.7 SÍNTOMAS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Síntomas:

- Fiebre
- Áreas o heridas en la piel enrojecidas, inflamadas, cálidas, o dolorosas
- Un área de piel color anaranjado, protuberante, y con ampollas
- Tos, dolor de pecho, o dificultad para respirar
- Sensación de ardor al orinar
- Sueño, dolores de cabeza, o rigidez en el cuello

### Manifestaciones clínicas:

- Neumonía: ***Acinetobacter baumannii*** puede entrar a los pulmones a través de la boca o nariz. Por estada en una unidad de cuidados intensivos o el uso de ventilación mecánica.
- Septicemia: Podría ocurrir una infección en la sangre si la bacteria penetra a través de una sonda colocada en la vena. También puede ocurrir cuando una infección de otro lugar de su cuerpo se propaga a su sangre.

- Meningitis: La meningitis es una infección en el cerebro o cordón espinal. Esto puede ocurrir después de cirugía en su cerebro o columna vertebral. También podría ocurrir si le han colocado una derivación o drenaje en la cabeza.
- Infección del trato urinario: Una infección del tracto urinario es una infección en los riñones, uréteres, o vejiga. Esto puede ocurrir cuando la bacteria entra a su cuerpo al orinar. También podría entrar a través de la sonda usada para drenar su orina.
- Infección en la piel o la herida: Cualquier apertura o herida en la piel se puede infectar con la bacteria.

## **6.8 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS**

Los antimicrobianos actúan de diversas formas: por toxicidad selectiva, inhibiendo la síntesis y función de la membrana celular, inhibiendo la síntesis de proteínas o inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos.

### **6.8.1 Toxicidad selectiva:**

El antimicrobiano ideal exhibe toxicidad selectiva, lo que significa que el fármaco es nocivo para el microorganismo patógeno sin dañar al hospedador. La toxicidad selectiva a menudo es relativa y no absoluta. Esto implica que un fármaco a la concentración que tolera el hospedador es nocivo para el microorganismo infeccioso.

La toxicidad selectiva es una función de un receptor específico necesario para la fijación del fármaco o bien depende de la inhibición de algún acontecimiento bioquímico indispensable para el microorganismo patógeno, pero no para el hospedador.

Los mecanismos de acción de los antimicrobianos se pueden describir bajo cuatro encabezados:

1. Inhibición de la síntesis de la pared celular.
2. Inhibición de la función de la membrana celular.

3. Inhibición de la síntesis de proteínas (es decir, inhibición de la traducción y transcripción de material genético).
4. Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.

### **6.8.2 Inhibición de la síntesis de la pared celular:**

Las bacterias poseen una capa externa rígida, llamada pared celular. La pared celular conserva la forma y el tamaño del microorganismo, cuya presión osmótica interna es elevado. Cuando la pared celular se lesiona (ej., por una lisozima) o su formación se inhibe, la célula se lisa. En un ambiente hipertónico (ej., sacarosa al 20%) la formación dañada de la pared celular provoca la formación de protoplastos bacterianos esféricos en los microorganismos Gram positivos o esferoplastos en los microorganismos Gram negativos; estas variedades están limitadas por una membrana citoplasmática frágil. Si estos esferoplastos se colocan en un ambiente con tonicidad ordinaria, captan líquidos rápidamente, se edematizan y explotan. Las muestras obtenidas de pacientes que reciben tratamiento con antibióticos que actúan sobre la pared celular a menudo exhiben bacterias edematosas o con formas raras.

La pared celular contiene un polímero complejo y distinto desde el punto de vista químico, que es un mucopéptido (“peptidoglucano”) que consta de polisacáridos y un polipéptido con numerosos enlaces cruzados. Los polisacáridos normalmente contienen a los aminoglúcidos acetilglucosamina y ácido acetilmurámico. Este último se encuentra exclusivamente en las bacterias. Los aminoácidos se unen a cadenas peptídicas cortas. La rigidez final de la pared celular depende de los enlaces cruzados de las cadenas peptídicas (es decir, a través de puentes de pentaglicina) como resultado de las reacciones de transpeptidación que llevan a cabo diversas enzimas. La capa de peptidoglucano es mucho más gruesa en la pared celular de los microorganismos Gram positivos que en la de los Gram negativos.

Los lactámicos son inhibidores selectivos de la síntesis de la pared celular bacteriana y por lo tanto, son activos contra las bacterias en proliferación. Esta inhibición es únicamente una de las diversas actividades de estos fármacos, pero es la que mejor se

conoce. El paso inicial en la acción farmacológica consiste en enlazar al fármaco a los receptores celulares (proteínas enlazadoras de penicilina, PBP). Existen tres a seis PBP (PM 4 a 12), algunas de las cuales son enzimas de transpeptidación.

Una vez que un lactámico se ha adherido a uno o más receptores, se inhibe la reacción de transpeptidación y se bloquea la síntesis de peptidoglucano. El siguiente paso quizá comprende la eliminación o inactivación de un inhibidor de las enzimas autolíticas en la pared celular. De esta manera, se activa la enzima lítica, con lo que empieza la lisis siempre y cuando el ambiente sea isotónico. En un ambiente muy hipertónico, los microorganismos se transforman en protoplastos o esferoplastos, que se encuentran cubiertos únicamente por la membrana celular frágil. En estas células, la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos persiste durante cierto tiempo.

Las penicilinas y cefalosporinas inhiben a las enzimas de la transpeptidación quizá por su similitud estructural a la acil-d-alanil-d-alanina. La transpeptidación comprende la pérdida de una d-alanina del pentapéptido.

La resistencia a las penicilinas depende de la producción de enzimas que destruyen a la penicilina (lactamasas). Las lactamasas  $\beta$  abren el anillo lactámico de las penicilinas y cefalosporinas anulando su actividad antimicrobiana. Se han descrito lactamasas para numerosas especies de bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas. Algunas lactamasas son gobernadas por plásmidos (p. ej., penicilinasas de *S.aureus*), mientras que otras son gobernadas por los cromosomas (p. ej., muchas especies de bacterias Gram negativas). Existen más de 30 lactamasas gobernadas por plásmidos y todas ellas son producidas de manera constitutiva y tienen una gran tendencia a desplazarse de una especie de bacteria a otra (p. ej. *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* y enterococos productores de lactamasa  $\beta$ ). Las lactamasas gobernadas por los cromosomas pueden ser producidas en forma constitutiva (p. ej. *Bacteroides*, *Acinetobacter*) o bien pueden ser inducidas (p. ej. *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Pseudomonas*).

Existe un grupo de lactamasas que se encuentra en ocasiones en ciertas especies de bacilos Gram negativos, por lo general *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*. Estas

enzimas se denominan lactamasas  $\beta$  de amplio espectro (ESBL) puesto que confieren a la bacteria el potencial adicional de hidrolizar los anillos lactámicos de cefotaxima, cetazidima o aztreonam.

### **6.8.3 Inhibición de la función de la membrana celular:**

El citoplasma de las células vivas está limitado por la membrana citoplasmática, que sirve como barrera selectiva de permeabilidad, lleva a cabo funciones de transporte activo y por lo tanto, regula la composición interna de la célula. Cuando se altera la integridad funcional de la membrana citoplasmática, las macromoléculas e iones salen de la célula y la célula se daña o muere.

Los detergentes, que contienen grupos lipófilos e hidrófilos rompen las membranas citoplasmáticas y aniquilan a la célula. Una clase de antibióticos, las polimixinas, constan de péptidos cíclicos similares a detergentes que dañan de manera selectiva a las membranas que contienen fosfatidiletanolamina, uno de los componentes principales de las membranas bacterianas. Algunos antibióticos interfieren específicamente con la biosíntesis de las membranas citoplasmáticas: p. ej., el ácido nalidíxico y la novobiocina inhiben la síntesis de DNA y la novobiocina inhibe también la síntesis de ácido teicoico.

Una tercera clase de fármacos activos en la membrana son los ionóforos, compuestos que permiten la difusión rápida de cationes específicos a través de la membrana. Por ejemplo, la valinomicina intermedia de manera específica el paso de iones potasio. Ciertos ionóforos actúan formando poros hidrófilos en la membrana; otros actúan como transportadores de iones liposolubles que se comportan transportando de ida y vuelta dentro de la membrana. Los ionóforos aniquilan células al descargar el potencial de membrana, que es indispensable para la fosforilación oxidativa y para otros procesos mediados por la membrana; no son selectivos para las bacterias pero actúan sobre las membranas de todas las células.

#### **6.8.4 Inhibición de la síntesis de proteínas:**

Se sabe que las eritromicinas, lincomicinas, tetraciclinas, aminoglucósidos y cloranfenicol inhiben la síntesis de proteínas en las bacterias. Sin embargo, el mecanismo preciso de acción todavía se desconoce.

Las bacterias poseen ribosomas 70S, mientras que las células de mamíferos tienen ribosomas 80S. Las subunidades de cada tipo de ribosoma, su composición química y sus especificidades funcionales son lo suficientemente distintas como para explicar la razón por la que los antimicrobianos inhiben la síntesis de proteínas en los ribosomas bacterianos sin tener efectos importantes en los ribosomas de mamíferos.

Algunos ejemplos de fármacos que actúan inhibiendo la síntesis de proteínas son las eritromicinas, lincomicinas, tetraciclinas, glicilciclinas, aminoglucósidos y cloranfenicol.

##### **1. Aminoglucósidos**

El modo de acción de la estreptomicina se ha estudiado mucho más que el de otros aminoglucósidos, pero probablemente todos actúan de manera similar. El primer paso es la unión del aminoglucósido a una proteína receptora específica (P 12 en el caso de la estreptomicina) en la subunidad 30S del ribosoma microbiano. En segundo lugar, el aminoglucósido bloquea la actividad normal del “complejo de iniciación” para la formación del péptido (mRNA + formilmetionina + tRNA). En tercer lugar, el mensaje del mRNA se lee mal en la “región de reconocimiento del ribosoma. De esa manera, se inserta el aminoácido incorrecto en el péptido, provocando la formación de una proteína no funcional. En cuarto lugar, la unión del aminoglucósido provoca la desintegración de los polisomas y su separación formando monosomas, que no pueden llevar a cabo la síntesis de proteínas. Estas actividades son más o menos simultáneas y el efecto global suele ser un acontecimiento irreversible: la aniquilación de la bacteria.

## 2. Lincomicinas

La clindamicina se une a la subunidad 50S del ribosoma microbiano y es similar a los macrólidos en cuanto al sitio de enlace, su actividad antibacteriana y el modo de acción. Los mutantes cromosómicos son resistentes puesto que carecen del sitio correspondiente de enlace en la subunidad 50S.

## 3. Tetraciclinas

Las tetraciclinas se unen a la subunidad 30S de los ribosomas microbianos. Inhiben la síntesis de proteínas al bloquear la unión del aminoacil-tRNA cargado. De esta manera, impiden la introducción de nuevos aminoácidos en la cadena nueva de péptidos. Esta acción suele ser inhibitoria y reversible al retirar el fármaco. La resistencia a las tetraciclinas ocurre por tres mecanismos: salida, protección ribosómica y modificación química.

Los más importantes son los primeros dos y su mecanismo es el siguiente: la membrana citoplasmática de la célula bacteriana contiene bombas de salida que expulsan al fármaco de la célula. Los productos del gen *tet* son los encargados de proteger al ribosoma, probablemente a través de mecanismos que inducen cambios en la conformación. Estos cambios impiden el enlace de las tetraciclinas o bien provocan su separación del ribosoma. Con frecuencia este mecanismo es regulado por plásmidos. Las células de mamíferos no concentran de manera activa las tetraciclinas.

## 4. Glicilciclinas

Las glicilciclinas son análogos sintéticos de las tetraciclinas. La tigeciclina es activa contra una gran variedad de bacterias tanto grampositivas como gramnegativas, incluidas algunas cepas que son resistentes a las tetraciclinas típicas. La actividad clínica de este medicamento aún se está investigando, pero en la actualidad su principal aplicación es al parecer el tratamiento de las infecciones de la piel y la estructura cutánea y las infecciones intra abdominales, especialmente las que son causadas por bacterias patógenas resistentes a otros antimicrobianos.

## 5. Cloranfenicol

El cloranfenicol se une a la subunidad 50S del ribosoma. Interfiere con el enlace de nuevos aminoácidos en la cadena peptídica naciente, en gran parte puesto que el cloranfenicol inhibe a la peptidiltransferasa. El cloranfenicol es básicamente bacteriostático y la proliferación de los microorganismos se restablece cuando el fármaco se suspende. Los microorganismos que son resistentes al cloranfenicol producen la enzima acetil transferasa de cloranfenicol, que destruye la actividad del fármaco. Por lo general la producción de esta enzima es regulada por un plásmido.

### 6.8.5 Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos

Algunos ejemplos de fármacos que actúan inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos son las quinolonas, pirimetamina, rifampicina, sulfonamidas, trimetoprim y trimetrexato. La rifampicina inhibe la proliferación bacteriana al unirse fuertemente con la polimerasa de RNA dependiente del DNA de las bacterias. De esta manera, inhibe la síntesis bacteriana de RNA. La resistencia a la rifampicina es resultado de un cambio en la polimerasa de RNA a causa de una mutación cromosómica que ocurre con una frecuencia elevada.

Todas las quinolonas y fluoroquinolonas inhiben la síntesis microbiana de DNA bloqueando a la DNA girasa.

Para muchos microorganismos, el ácido *p*-aminobenzoico (PABA) es un metabolito indispensable. El modo específico de la acción del PABA comprende una condensación sujeta al trifosfato de adenosina (ATP) de una pteridina con un PABA para obtener ácido dihidropterico, que posteriormente es convertido en ácido fólico. El PABA participa en la síntesis de ácido fólico, precursor importante para la síntesis de ácidos nucleicos. Las sulfonamidas con análogos estructurales de PABA e inhiben a la dihidropteroatosintetasa. (**JAWETZ, MELNICK Y ADELBERG. 2011, Página 339-343**).

## 6.9 RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

Existen numerosos mecanismos a través de los cuales los microorganismos adquieren resistencia contra los fármacos.

- 1) Los microorganismos producen enzimas que destruyen al fármaco activo. Ejemplo: el estafilococo resistente a la penicilina G produce lactamasa  $\beta$  que destruye al fármaco. Los bacilos gramnegativos producen otras lactamasas  $\beta$ . Las bacterias G ram negativas que son resistentes a los aminoglucósidos (gracias a un plásmido) producen enzimas adeniladoras, fosforiladoras o acetiladoras que destruyen al fármaco.
- 2) Los microorganismos cambian su permeabilidad al fármaco. Ejemplo: las tetraciclinas se acumulan en las bacterias sensibles pero no en las resistentes. Asimismo, la resistencia a las polimixinas está vinculada con un cambio en la permeabilidad a los fármacos. Los estreptococos poseen una barrera natural de permeabilidad contra los aminoglucósidos. Esta característica se puede vencer parcialmente por medio de la presencia simultánea de un fármaco activo en la pared celular, por ejemplo, una penicilina. La resistencia a la amikacina y otros aminoglucósidos depende en ocasiones de la falta de permeabilidad a los medicamentos, aparentemente por un cambio de la membrana externa que daña el transporte activo hacia el interior de la célula.
- 3) Los microorganismos forman un sitio de acción estructural modificado para el fármaco. Ejemplo: los microorganismos resistentes a la eritromicina tienen un receptor modificado en la subunidad 50S del ribosoma, que es resultado de la metilación de un RNA ribosómico 23S. La resistencia a ciertas penicilinas y cefalosporinas puede ser función de la pérdida o alteración de las PBP. La resistencia a la penicilina en *los Streptococcus pneumoniae* y enterococos es secundaria a PBP alterados.

- 4) Los microorganismos forman una vía metabólica modificada que desvía la reacción que es inhibida por el fármaco. Ejemplo: algunas bacterias resistentes a las sulfonamidas no necesitan PABA extracelular pero, al igual que los mamíferos, pueden utilizar ácido fólico preformado.
  
- 5) Los microorganismos producen una enzima que modifica la función metabólica pero resulta mucho menos alterada por el fármaco. Ejemplo: en las bacterias resistentes al trimetoprim, la reductasa de ácido dihidrofólico se inhibe con mucha menos eficacia que en las bacterias sensibles al trimetoprim. **(JAWETZ, MELNICK Y ADELBERG. 2011, Página 343).**

#### **6.9.1 Mecanismos de resistencia:**

La resistencia a antimicrobianos entre las distintas especies de *Acinetobacter* se ha incrementado de manera sustancial en la última década. Su capacidad para adquirir resistencia a múltiples antimicrobianos puede deberse a la relativa impermeabilidad de su membrana externa y a la exposición ambiental a un gran reservorio de genes de resistencia. Los mecanismos de resistencia de *Acinetobacter spp.* Son similares a los de *Pseudomonas spp.*, aunque no han sido tan estudiados. Los mecanismos de resistencia se agrupan en tres categorías: 1) enzimas inactivadoras de antimicrobianos, 2) limitación del acceso a las dianas bacterianas o 3) mutaciones que alteran las dianas o las funciones celulares.

Las especies de *Acinetobacter* poseen una amplia variedad de  $\beta$ -lactamasas que hidrolizan y confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos.

#### **Mecanismos de resistencia adquiridos $\beta$ -lactámicos:**

Las  $\beta$ -lactamasas son las más prevalentes. Son proteínas capaces de hidrolizar el anillo  $\beta$ -lactámico que poseen los antibióticos de esta familia. De igual forma, las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos son capaces de modificar estos antibióticos mediante reacciones de acetilación, adenilación y fosforilación. Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos: 1. Enzimas modificadoras, 2. Bombas de salida.

### 3. Cierre de porinas, 4. Proteínas unidoras de penicilina.

Bombas de salida: operan tomando el antibiótico del espacio periplásmico y expulsándolo al exterior, con lo cual evitan que llegue a su sitio de acción. Este mecanismo es frecuentemente utilizado por las bacterias Gram negativas. Cambios en la permeabilidad de la membrana externa: las bacterias pueden generar cambios de la bicapa lipídica, aunque la permeabilidad de la membrana se ve alterada, principalmente, por cambios en las porinas. Las porinas son proteínas que forman canales llenos de agua embebidos en la membrana externa que regulan la entrada de algunos elementos, entre ellos, los antibióticos. Los cambios en su conformación pueden llevar a que la membrana externa no permita el paso de estos agentes al espacio periplásmico. Alteraciones del sitio de acción: las bacterias pueden alterar el sitio donde el antibiótico se une a la bacteria para interrumpir una función vital de ésta. Este mecanismo es, principalmente, utilizado por las bacterias Gram positivas, las cuales generan cambios estructurales en los sitios de acción de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos a nivel de las proteínas unidoras de penicilinas. Modificación enzimática del antibiótico debido a que el mecanismo de resistencia más prevalente en las bacterias Gram negativas a los antibióticos es la producción de  $\beta$ lactamasas, es importante mencionar las más prevalentes.  $\beta$ -lactamasas Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos tienen en común su estructura molecular con un anillo  $\beta$ lactámico, el cual es responsable en gran parte de su acción antimicrobiana. Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas capaces de romper este anillo e inactivar estos antibióticos

Es poco frecuente encontrar cepas de *A. baumannii* sensibles a todos los  $\beta$ -lactámicos y en especial a las penicilinas y cefalosporinas. Los mecanismos de resistencia a este grupo de antibióticos comprenden mecanismos enzimáticos y no enzimáticos. Los mecanismos enzimáticos consisten en la degradación del  $\beta$ -lactámico mediada por diferentes tipos de  $\beta$ -lactamasas, dentro de las cuales se encuentran las  $\beta$ -lactamasas de clase A, B o D, de acuerdo con la clasificación de Ambler. Muchas de estas  $\beta$ -lactamasas pueden estar en elementos genéticos móviles como integrones, plásmidos y transposones, por lo que el uso repetitivo de un antibiótico puede llevar a la expresión de múltiples mecanismos de resistencia que pueden fácilmente diseminarse hacia otras bacterias. Desde el punto de vista médico, existen dos aspectos importantes para

clasificar las betalactamasas; ellos son la ubicación de los genes (cromosómicos o plasmídicos) y el espectro de acción. En base a esta información se pueden realizar ciertas generalizaciones. Al referirnos a betalactamasasplasmídicas nos referiremos fundamentalmente a las de clase A, que son las serin enzimas que clásicamente se encuentran en plásmidos, mientras que las cromosómicas serán las de clase C. De todas maneras debe saberse que desde hace unos años atrás no es infrecuente la detección de betalactamasas de clase C en plásmidos. (**VANEGAS-MÚNERA JM, RONCANCIO-VILLAMIL G, JIMÉNEZ-QUICENO JN**)

### **6.9.2 Betalactamasas de espectro amplio (BLEA)**

Las betalactamasas en bacilos gramnegativos, originalmente poseían un espectro más reducido de acción que las cromosómicas, pero eran más eficaces. La presencia de una estructura a manera de compuerta (denominado bucle omega) relacionada con el óptimo enfrentamiento entre el anillo betalactámico y la molécula de agua ya mencionada, restringía a su vez la llegada al sitio activo de moléculas más grandes. Estas primeras enzimas denominadas betalactamasas de espectro ampliado (BLEA), tienen acción sobre penicilinas y cefalosporinas de primera generación. El agregado de cadenas laterales grandes a nivel del carbono 7 del anillo cefalosporánico, evita la entrada de estos antibióticos al sitio activo de las (BLEA) y define a las cefalosporinas de tercera generación. Mutaciones generalmente en dos pasos, generaron la aparición de betalactamasas de espectro expandido (BLEE), con acción sobre cefalosporinas de tercera generación. Para la generación de una BLEE a partir de una BLEA, una primera mutación implica la apertura del bucle omega, con la consiguiente pérdida de la eficacia. Una segunda mutación reajusta la molécula de agua al anillo betalactámico. La sustitución de dos aminoácidos es suficiente para producir estos cambios. Por lo dicho, las betalactamasas plasmídicas ofrecen al menos dos motivos de alerta: su fácil diseminación inter e intra especie, y su alta variabilidad con el consiguiente aumento del espectro de acción. La mayoría de las transformaciones se dan a nivel intrahospitalario, donde las cepas pasan de paciente en paciente y las enzimas de germen en germen, hasta que las mutaciones ocurren. Otro elemento importante de las betalactamasas plasmídicas es su capacidad de interactuar con los inhibidores de betalactamasas tipo

sulbactam. Estas moléculas con anillo betalactámico pero casi sin actividad antibiótica, tienen la capacidad de una vez acilados, interactuar con residuos enzimáticos que generan un total desenfoque entre la molécula de agua y el anillo betalactámico. Betalactamasas cromosómicas: como ya se dijo no son inhibibles. La ausencia de bucle omega sella su perfil de actividad. No restringen la llegada de cefalosporinas, por lo tanto son cefalosporinasas, pero por la misma razón no son altamente eficientes. Confieren resistencia a cefalosporinas de segunda generación, y dependiendo de su cantidad, también son capaces de conferir resistencia a cefalosporinas de tercera generación. Su mecanismo de expresión está estrechamente relacionado a la síntesis y reciclaje del peptidoglicán, que actúa a través de un promotor que en condiciones normales se encuentra inhibido. **(R. VIGNOLI, V. SEIJA)**

### **6.9.3 Dentro de las $\beta$ -lactamasas de clase A**

Una característica importante de las BLEE es que son mediadas por plásmidos, lo cual les confiere una increíble capacidad de diseminación entre diferentes especies. Además, en el mismo plásmido que porta los genes de BLEE, pueden encontrarse genes que codifican resistencia para aminoglucósidos, tetraciclinas y trimetoprim/sulfametoxazol, lo cual puede contribuir a la resistencia de múltiples antibióticos. La resistencia concomitante a quinolonas es multifactorial y depende de alteraciones en la topoisomerasa, bombas de salida y algunas proteínas mediadas por plásmidos. Se encuentran las de amplio espectro relacionado con resistencia a penicilinas (TEM-1, TEM-2 y la carbenicilinas CARB-5), las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) como VEB-1, PER-1, TEM-92 y CTX-M-2 y las de tipo KPC. Esta última  $\beta$ -lactamasa fue reportada inicialmente en el 2001 en cepas de *Klebsiella pneumoniae*, pero en la actualidad se ha diseminado no solo a otras enterobacterias como *Enterobacter spp*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* entérica y *Serratia marcescens*, sino también a bacilos gram negativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

#### 6.9.4 Las $\beta$ -lactamasas de clase B o metalo- $\beta$ -lactamasas

Comprenden un grupo de enzimas que no son inhibidas por el ácido clavulánico ni por el tazobactam, hidrolizan un amplio espectro de agentes antimicrobianos, incluyendo los carbapenémicos. Las MBLs suponen una amenaza importante porque a menudo se localizan en elementos genéticos móviles fácilmente transferibles entre bacterias. Son sensibles a la inhibición por agentes quelantes como el EDTA. De los seis grupos descritos hasta la fecha, cinco han sido identificados en *Acinetobacter baumannii* incluyendo IMP, VIM, SIM, SPM y NDM. La mayoría de estas enzimas han sido encontradas en integrones con determinantes de resistencia a aminoglicósidos.

#### Detección de metalo- $\beta$ -lactamasas

Prueba de sinergismo con EDTA. Esta técnica se basa en la capacidad de los quelantes como el EDTA para interactuar con el zinc que está en el sitio activo de estas enzimas. Para esto se colocan dos discos de imipenem y dos de meropenem de 10  $\mu$ g en un agar Mueller Hinton y a un disco de cada antibiótico se le adiciona EDTA. Un resultado positivo está dado por la presencia de una zona de agrandamiento del halo en el disco que tiene el quelante. Algunos quelantes como en MPA (3  $\mu$ l) y SMA (3 mg) en combinación con el EDTA han demostrado ser mejores para la detección de metalo- $\beta$ -lactamasas en *Acinetobacter*. El test tridimensional, usado previamente para la detección de AmpC, ha sido utilizado por varias instituciones hospitalarias y grupos de investigación para la detección de carbapenemasas incluyendo KPC, oxacilinasas y metalo- $\beta$ -lactamasas. Con resultados satisfactorios, no solo para *Acinetobacter baumannii*, sino también para otras bacterias como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Un resultado positivo está dado por una deformidad del halo de inhibición después de una incubación a 37°C durante 18-24 horas. La carencia de técnicas fenotípicas estandarizadas para la detección de mecanismos de resistencia en *Acinetobacter baumannii*, ha llevado a que las técnicas basadas en biología molecular constituyan una excelente alternativa. Así, mediante el uso de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) pueden ser detectadas no solo las oxacilinasas OXA-51, OXA-58, OXA-23 y OXA-24, también las carbapenemasas NDM y KPC y la secuencia de inserción ISAb1.

La epidemiología molecular, que combina los métodos de biología molecular con la epidemiología tradicional, ha sido un buen instrumento para el estudio de la diseminación de esta bacteria en el ambiente hospitalario. El uso de electroforesis en gel de campo pulsado, la tipificación de secuencias de múltiples locus y la tipificación por amplificación de secuencias repetidas, han sido útiles en estudios de brotes y como herramientas fundamentales para conocer el comportamiento de estas infecciones en el ámbito clínico.

#### **6.9.5 Las $\beta$ -lactamasas de clase D u oxacilinasas**

Son las que se describen con mayor frecuencia en cepas de *Acinetobacter baumannii*, siendo las principales OXA-24, OXA-23, OXA-51 y OXA-58, estas tres últimas asociadas con el elemento de inserción ISAb1 que aumenta su expresión. Estas enzimas pueden estar codificadas en plásmidos, excepto OXA-51, codificada en el cromosoma bacteriano y con frecuencia usada como marcador de especie. Sin embargo, recientemente esta oxacilinasas, junto con la OXA-58, fueron reportadas en enterobacterias, lo que evidencia la capacidad de diseminación a bacterias de otro género. Los mecanismos no enzimáticos de resistencia a  $\beta$ -lactámicos incluyen la alteración de las proteínas de membrana externa denominadas OMPs, que conducen a una disminución de la permeabilidad de la membrana, bombas de expulsión que, como su nombre lo indica, expulsan el antibiótico y alteración de las proteínas de unión a penicilina, cuando son blanco del medicamento. Con relación a los cambios en las OMPs se han descrito alteraciones en proteínas como la CarO asociada con resistencia a meropenem e imipenem y la OmpW, la cual es homóloga a las OmpW encontradas en *E. coli* y *P. aeruginosa*, que disminuye la entrada de colistina y de los  $\beta$ -lactámicos al interior de la bacteria. También se ha descrito una OMP de 43 kDa perteneciente a la familia de las OprD (OprD-like), relacionada con cierre de porinas para imipenem. Dentro de las bombas de expulsión, la más estudiada es el sistema AdeABC, que puede expulsar  $\beta$ -lactámicos (incluyendo carbapenémicos), aminoglicósidos, macrólidos, cloranfenicol, tigeciclina, tetraciclinas, fluoroquinolonas y trimetoprim. **(JOSÉ DAVID TAFUR, JULIÁN ANDRÉS TORRES, MARÍA VIRGINIA VILLEGAS)**

#### 6.9.4 Cefalosporinasa tipo AmpC:

*Acinetobacter baumannii* posee una cefalosporinasa tipo AmpC no inducible denominada ADC (del inglés: Acinetobacter-derived cephalosporinase), siendo éste el mecanismo de resistencia más frecuente de esta bacteria a los  $\beta$ -lactámicos) están codificadas cromosómicamente y confieren resistencia a cefalosporinas de amplio espectro.

La sobreexpresión de ADC está mediada por la presencia de secuencias de inserción que contienen promotores que favorecen la transcripción del gen. Se estima que aproximadamente 50 % de las cepas de *Acinetobacter baumannii* tienen hiperproducción de ADC. Cuando esta enzima se expresa en bajo nivel confiere resistencia a ampicilina; sin embargo, cuando está sobre expresado produce resistencia a cefalotina, piperacilina, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam, sin afectar carbapenémicos, ni cefepime. Algunas de estas enzimas (ADC-33 y ADC-56) han sido consideradas como AmpC de espectro extendido o ESAC (del inglés: extended-spectrum AmpC), por lo que pueden hidrolizar también cefepime. Las cefalosporinas AmpC. (A. HERNÁNDEZ TORRES, E. GARCÍA VÁZQUEZ, G. YAGÜE, J. GÓMEZ GÓMEZ)

#### 6.9.7 Carbapenemasas

Pueden estar codificadas en el cromosoma bacteriano o estar presentes en elementos genéticos móviles. Se ha propuesto una clasificación en dos grupos: carbapenemasas de serina (incluidas en la clasificación molecular de Ambler, clases A y D) y metalo- $\beta$ -lactamasas, MBL (Ambler, clase B), denominadas así por la dependencia de metales como el zinc para su funcionamiento. Aunque las carbapenemasas fueron inicialmente consideradas poco frecuentes, los recientes reportes en la literatura han generado preocupación entre los clínicos y los grupos de investigación por el reto terapéutico que representan y por su impacto en el desenlace clínico de los pacientes, ya que la resistencia a los carbapenémicos implica resistencia a otros  $\beta$ -lactámicos. Un fenotipo que puede ayudar a la detección de carbapenemasas tipo MBL, es la resistencia a todos los  $\beta$ -lactámicos, excepto a aztreonam. En el caso de las carbapenemasas de serina, no existe un fenotipo característico y su identificación constituye actualmente un reto en los

laboratorios de microbiología. En *Acinetobacter* spp. se han identificado carbapenemasas de serina clase D (OXA 23-27, OXA 40 y OXA 58), la mayoría de las cuales son adquiridas por transposones o plásmidos e identificadas en aislamientos de diferentes partes del mundo<sup>29</sup>. Aunque su actividad hidrolítica es mucho menor que el de las metalo enzimas, su mayor frecuencia en *Acinetobacter* spp. las hace importantes. Son enzimas capaces de hidrolizar las penicilina, las cefalosporinas de primera generación y débilmente los carbapenemicos; no hidrolizan las cefalosporinas de tercera generación ni el aztreonam. Debido a su baja actividad contra los carbapenemicos, las carbapenemasas tipo OXA son capaces de conferir resistencia a los carbapenemicos cuando la bacteria expresa algún otro mecanismo de resistencia, como el cierre de porinas y la expresión exagerada de bombas de salida.

#### **6.9.8 Impermeabilidad o flujo:**

Los canales de porinas y otras proteínas de membrana externa son importantes para el transporte de agentes antimicrobianos en la célula o para conseguir acceder a las dianas bacterianas. La resistencia a carbapenemicos de *Acinetobacter* spp. Se ha relacionado con la pérdida de proteínas que probablemente forman parte de los canales de porinas de la membrana externa. Es probable que las  $\beta$ -lactamasas y las alteraciones en la membrana externa actúen de forma conjunta para conferir resistencia a los agentes  $\beta$ -lactámicos. *Acinetobacter* tiene además bombas de eflujo capaces de expulsar de forma activa un amplio espectro de agentes antimicrobianos que actúan sobre la pared bacteriana. Se piensa que la resistencia a la colistina está mediada por cambios en la membrana celular bacteriana que interfieren con la capacidad de este antibiótico para unirse a la diana correspondiente. Este mecanismo, mediante mutaciones de las topo isomerasas *gyrA* y *parC*, también explicaría la resistencia de *Acinetobacter* a las quinolonas.

## 7.0 DISEÑO METODOLÓGICO

### Tipo de estudio

La investigación que se realizó fue de tipo documental, analítica, transversal y retrospectiva.

- **Documental:** Porque los datos obtenidos se generaron a partir de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en los diferentes servicios del Hospital Nacional Rosales.
- **Transversal:** Esta investigación comprende el periodo del mes de enero a diciembre de 2017.
- **Analítico:** Porque se explica detalladamente la frecuencia de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en los diferentes servicios, tipos de muestra y la resistencia a los antibióticos que presentó la bacteria en año 2017.
- **Retrospectivo:** Porque los datos se obtuvieron de aislamientos realizados en el periodo de enero a diciembre del año 2017.

### Área de estudio:

La recopilación de los datos se obtuvo a partir del equipo de identificación microbiana mediante el sistema VITEK 2 y la página suministrada por el ministerio de salud (MINSAL) <https://resistenciabacteriana.salud.gob.sv>, el cual contiene información de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* obtenidos en el área de bacteriología en el Hospital Nacional Rosales en el periodo correspondiente a esta investigación.

### Población:

Todos los pacientes a los que se les indicó cultivo bacteriano en los 36 servicios tomados en cuenta en la investigación en Hospital Nacional Rosales en el año 2017.

**Muestra:**

Todos los cultivos positivos a *Acinetobacter baumannii* obtenidos a partir de muestras de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Rosales de enero a diciembre en el año 2017.

**Criterios de inclusión:**

Todos los pacientes hospitalizados a los que se les indicó cultivos bacterianos y que se les aisló *Acinetobacter baumannii* en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017.

**Criterios de exclusión:**

Todos los pacientes a los que se les indicó cultivos bacterianos y que no fueron hospitalizados en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017.

**Fuente de recolección de datos:**

- ✓ Libros.
- ✓ Documentos oficiales.
- ✓ Revistas médicas de internet.
- ✓ Obtención de datos tabulados.

**Procesamiento de la información:**

Una vez se obtuvieron todos los datos se procedió a tabular y graficar. Para esto se utilizó el programa Microsoft Excel que es una aplicación de hojas de cálculo en el cual se realizó la tabulación de los datos, se aplicaron fórmulas y se realizaron los gráficos los cuales se presentan para la mayor comprensión de la información.

**Interpretación de la información:**

Después de recopilar la información se procedió a realizar la tabulación de los datos, representando con tablas y gráficos la frecuencia de aislamiento de *Acinetobacter baumannii* por servicio hospitalario, por tipo de muestra y la frecuencia de resistencia a los antibióticos en los pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017.

## 8.0 PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

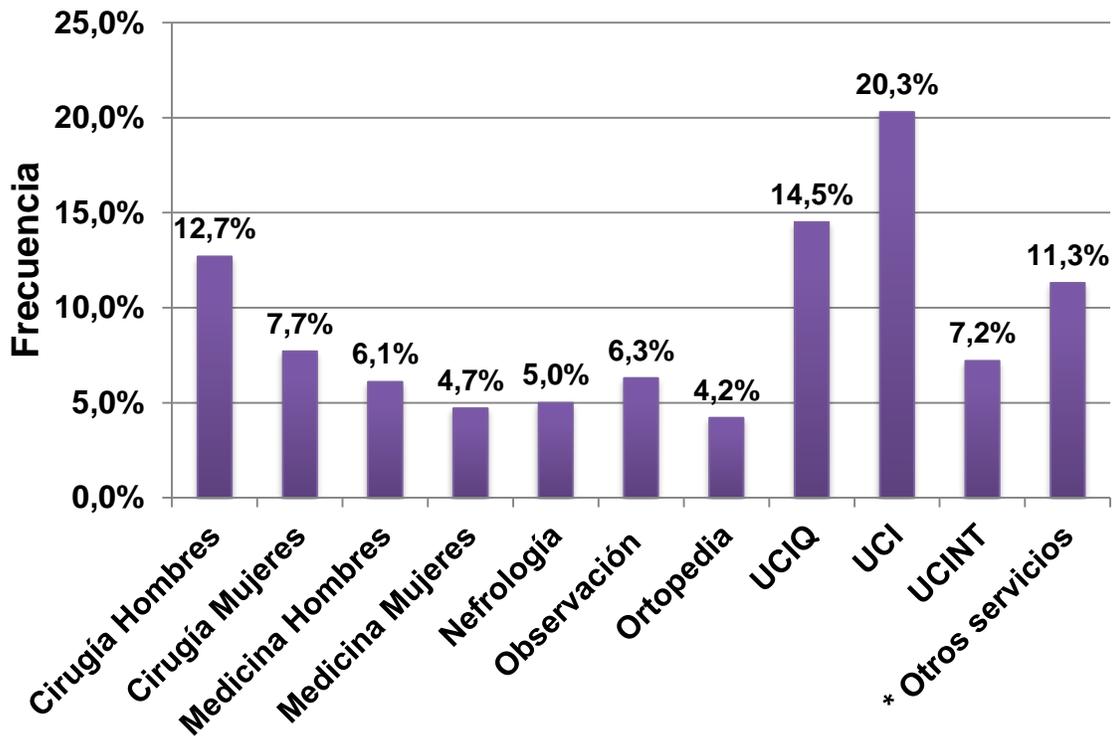
En las siguientes tablas y gráficos se presentan solo aquellos servicios y tipos de muestra que presentaron mayor frecuencia de aislamientos. Datos completos se citan en los anexos.

### 1. Frecuencia de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en los servicios del Hospital Nacional Rosales en el año 2017. (VER ANEXO TABLA 1).

Servicio Hospitalario	Positivos	Negativos	Total	Frecuencia Relativa	Frecuencia Relativa %
Cirugía Hombres	81	1429	1510	0.127	12.7
Cirugía Mujeres	49	959	1008	0.077	7.7
Medicina Hombres	39	2335	2374	0.061	6.1
Medicina Mujeres	30	1490	1520	0.047	4.7
Nefrología	31	5116	5147	0.05	5.0
Observación	40	1428	1468	0.063	6.3
Ortopedia	27	300	327	0.042	4.2
Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos	92	1092	1184	0.145	14.5
Unidad de Cuidados Intensivos	129	2689	2818	0.203	20.3
Unidad de Cuidados Intermedios	46	889	935	0.072	7.2
* OTROS SERVICIOS	72	5572	5644	0.113	11.3
<b>Total</b>	<b>636</b>	<b>23299</b>	<b>23935</b>	<b>1.0</b>	<b>100</b>

FUENTE: <https://resistenciabacteriana.salud.gob.sv>

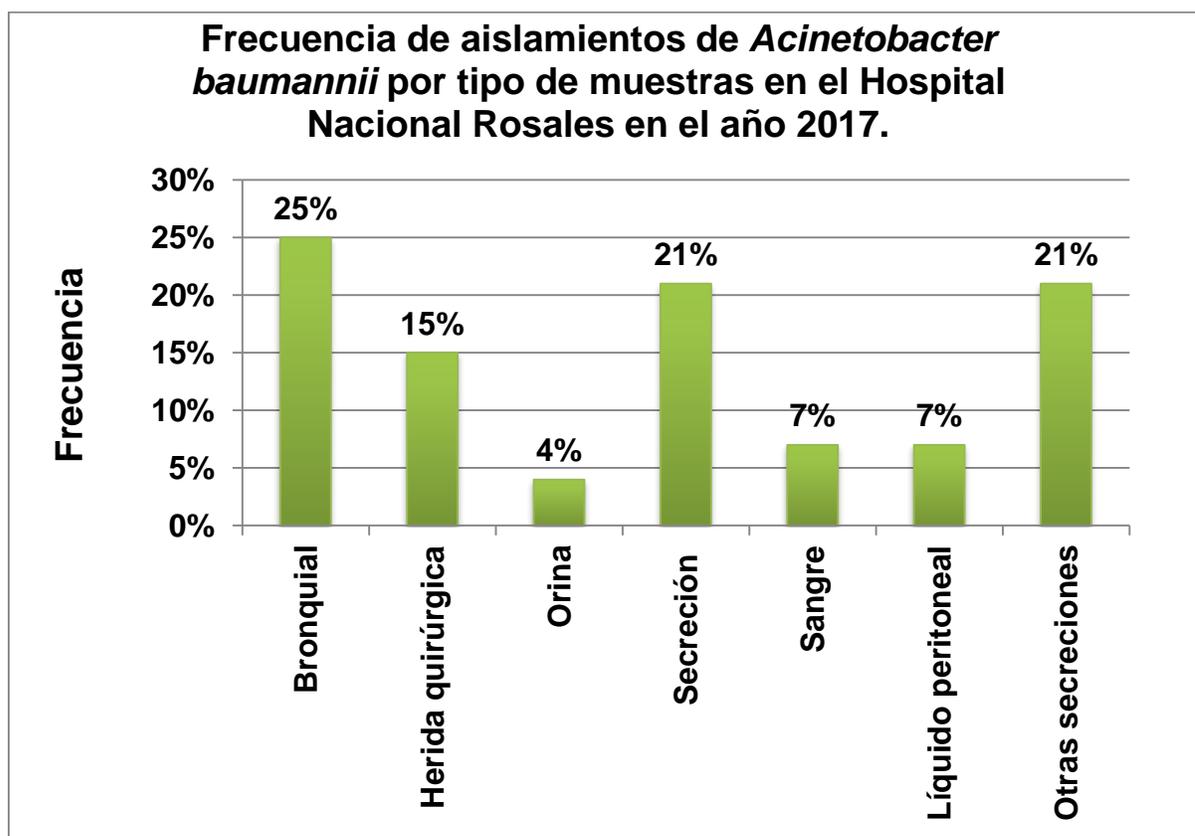
**Frecuencia de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en los servicios del Hospital Nacional Rosales en el año 2017**



FUENTE: <https://resistenciabacteriana.salud.gob.sv>

2. Frecuencia de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* por tipo de muestra en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017. (VER ANEXO: TABLA2)

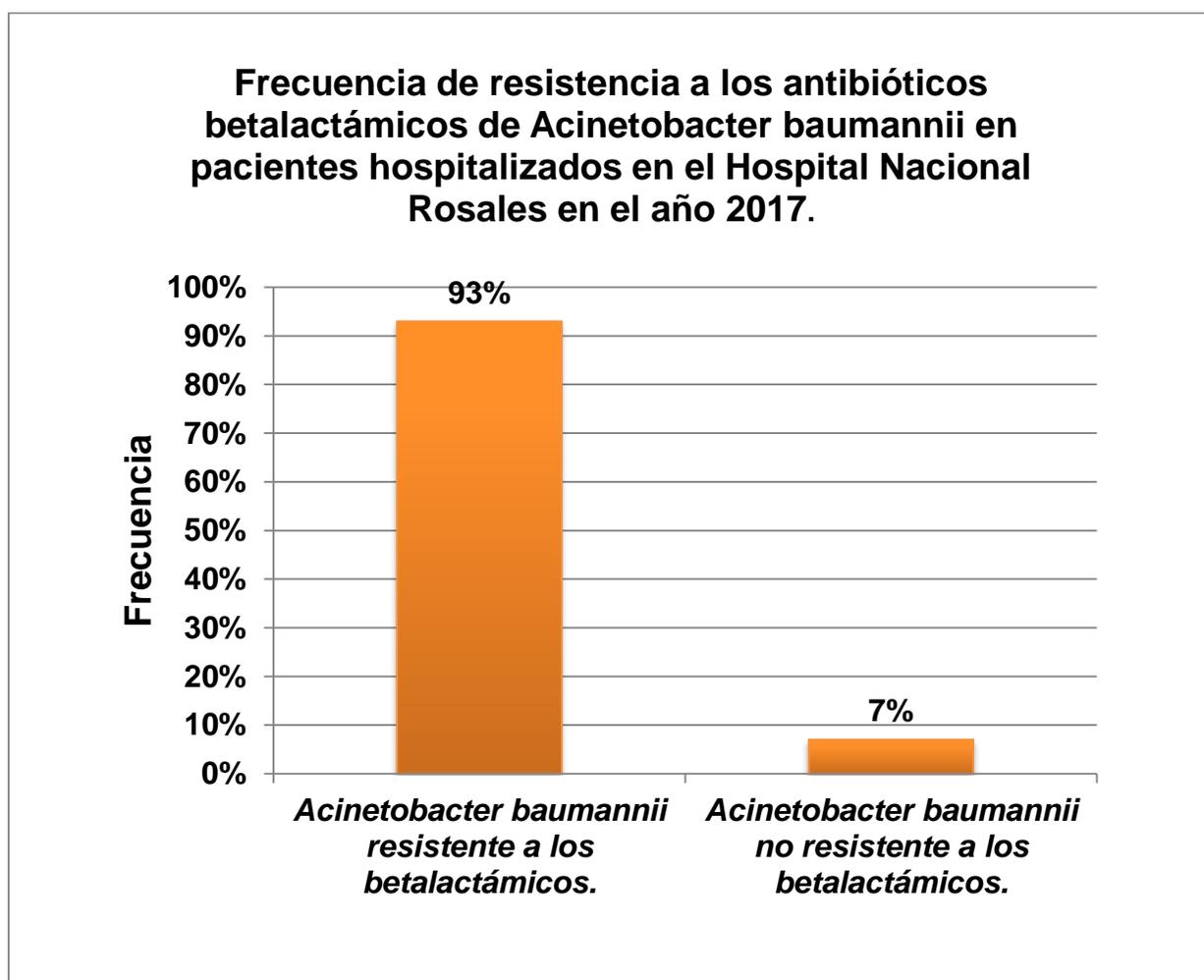
Muestra	Positivos	Negativos	Total de muestras	Frecuencia relativa	Frecuencia relativa %
Bronquial	157	1124	1281	0.25	25%
Herida quirúrgica	94	834	928	0.15	15%
Orina	29	6930	6959	0.04	4%
Secreción	135	2380	2515	0.21	21%
Sangre	46	4057	4103	0.07	7%
Líquido peritoneal	43	4800	4843	0.07	7%
Otras muestras	132	3174	3306	0.21	21%
<b>TOTAL</b>	<b>636</b>	<b>23299</b>	<b>23935</b>	<b>1.00</b>	<b>100%</b>



FUENTE: <https://resistenciabacteriana.salud.gob.sv>

3. Frecuencia de resistencia a los antibióticos betalactámicos de *Acinetobacter baumannii* en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017. (VER ANEXO TABLA 3)

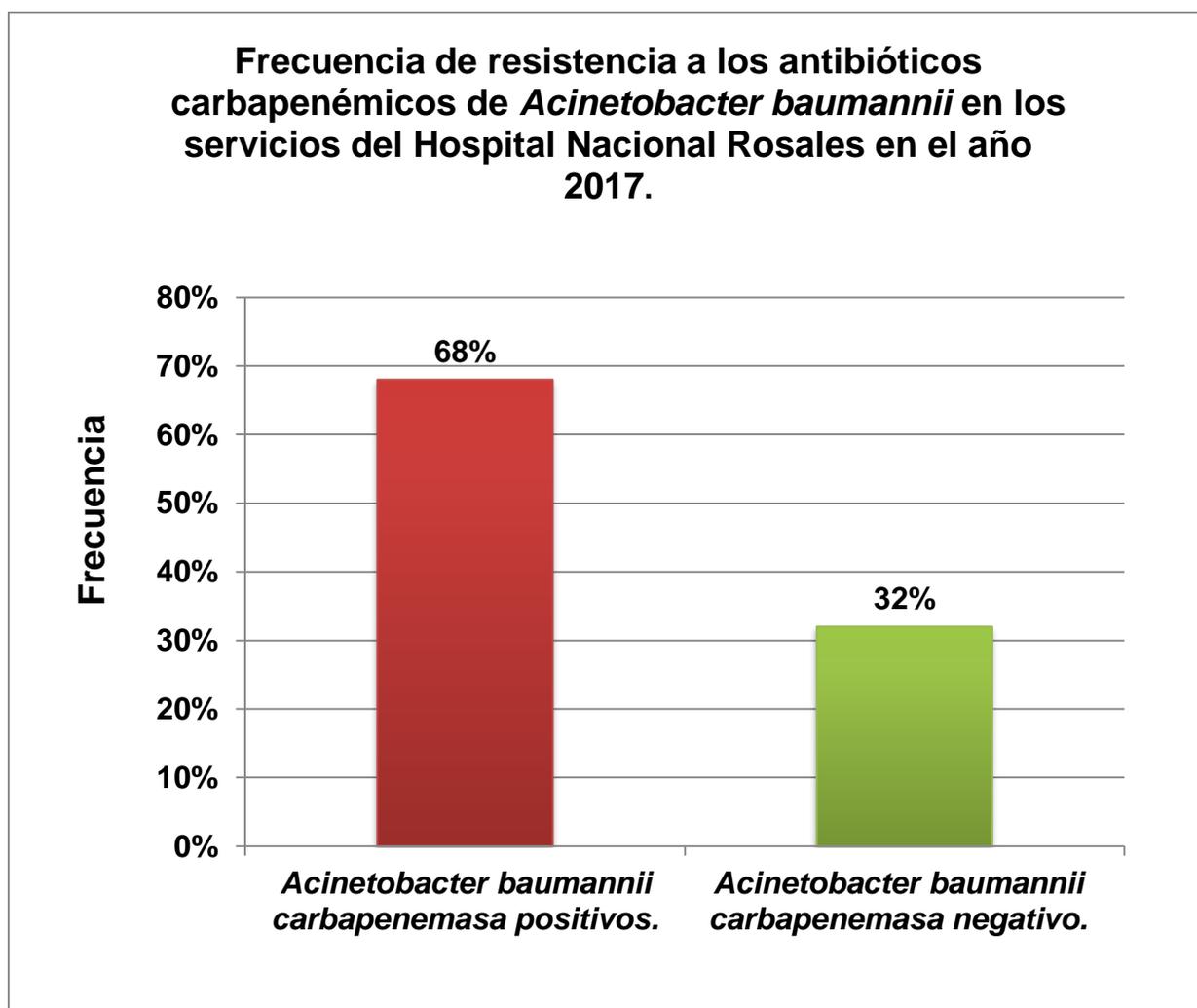
Resistencia a los betalactámicos	Número de aislamientos	Frecuencia relativa	Frecuencia relativa %
<i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a los betalactámicos.	592	0.93	93%
<i>Acinetobacter baumannii</i> no resistente a los betalactámicos.	44	0.07	7%
TOTAL	636	1	100%



FUENTE: <https://resistenciabacteriana.salud.gob.sv>

Frecuencia de resistencia a los antibióticos carbapenémicos de *Acinetobacter baumannii* en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017. (VER ANEXO TABLA 3).

Resistencia a los carbapenémicos	Número de aislamientos	Frecuencia relativa	Frecuencia relativa %
<i>Acinetobacter baumannii</i> carbapenemasa positivos.	405	0.68	68
<i>Acinetobacter baumannii</i> carbapenemasa negativo.	187	0.32	32
TOTAL	592	1.00	100



FUENTE: <https://resistenciabacteriana.salud.gob.sv>

## 9.0 DISCUSIÓN

Sabiendo que un paciente hospitalizado es aquel que ingresa y mantiene una estadía en el hospital para recibir atención médica. Podemos afirmar que en el año 2017 se solicitaron 23,935 cultivos de estos 636 fueron cultivos positivos a ***Acinetobacter baumannii*** provenientes de los diferentes servicios del Hospital Nacional Rosales.

A partir de estos 636 cultivos positivos se obtuvo la frecuencia relativa porcentual por servicio, tipos de muestra y la respuesta a los antibióticos que presentó la bacteria.

Para determinar el servicio hospitalario que presentó mayor frecuencia de aislamientos de ***Acinetobacter baumannii*** en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017, los servicios tomados en cuenta en la investigación fueron 36 y para mejor comprensión se detalló la frecuencia de 10 servicios que presentaron mayor cantidad de aislamientos los cuales son:

- Cirugía hombres.
- Cirugía mujeres.
- Medicina hombres.
- Medicina mujeres.
- Nefrología.
- Observación.
- Ortopedia.
- Unidad de cuidados intensivos quirúrgicos.
- Unidad de cuidados intensivos.
- Unidad de cuidados intermedios.
- Otros servicios.

Se demostró que los servicios hospitalarios presentaron diferente frecuencia de aislamientos de ***Acinetobacter baumannii*** y el servicio que presentó mayor frecuencia de aislamientos fue la unidad de cuidados intensivos con un 20.3% seguido de la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos con un 14.5%.

Con la información obtenida se acepta la hipótesis de trabajo demostrando que en la unidad de cuidado intensivos se obtuvo mayor frecuencia de aislamientos de ***Acinetobacter baumannii*** que en los demás servicios del Hospital Nacional Rosales en el 2017.

Para determinar qué tipo de muestra presentó mayor frecuencia de aislamientos de ***Acinetobacter baumannii*** en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017, se tomaron en cuenta 27 tipos distintos de muestra, de estas se agruparon para mayor comprensión en estos 7 grupos:

- Secreción bronquial.
- Secreción de herida quirúrgica.
- Orina.
- Sangre.
- Secreción.
- Otras muestras.
- Líquido peritoneal.

El tipo de muestra que presentó mayor frecuencia de aislamientos fue la secreción bronquial, con un total de 157 aislamientos, dando una frecuencia relativa porcentual del 25%.

Por los resultados obtenidos se acepta la hipótesis de trabajo en la cual se afirma que la frecuencia de aislamientos de ***Acinetobacter baumannii*** fue mayor en cultivos de secreciones bronquiales que en cultivos de otro tipo de muestra.

Para evaluar la frecuencia de resistencia a los antibióticos presentada por ***Acinetobacter baumannii*** se tomó en cuenta lo siguiente:

El Vitek 2 en el antibiograma para Gram negativos utiliza 13 antibióticos los cuales son: amoxicilina, cefazolina, ceftriaxona, cefepime, aztreonam, ertapenem, imipenem,

meropenem, gentamicina, ciprofloxacina, levofloxacina, trimetoprim, nitrofurantoina. (VER ANEXO: TABLA 4).

***Acinetobacter baumannii*** presenta resistencia natural a: ampicilina, amoxicilina, amoxicilina más ácido clavulánico, aztreonam, ertapenem, trimetoprim, cloranfenicol, y fosfomicina. (VER ANEXO: TABLA 5).

Para poder determinar la frecuencia de resistencia a los antibióticos se tomó como muestra los 636 aislamientos de ***Acinetobacter baumannii***, de éstos 592 presentaron un mecanismo de resistencia a los betalactámicos con una frecuencia relativa porcentual del 93% y de éstos 405 presentaron además el mecanismo de resistencia a los carbapenémicos con una frecuencia relativa porcentual del 68%, que lo hace resistente a los antibióticos. (VER ANEXO 6).

## 10.0 CONCLUSIONES:

- El servicio del Hospital Nacional Rosales con mayor frecuencia de aislamientos de ***Acinetobacter baumannii*** fue la unidad de cuidados intensivos con un 20.5%.
- La muestra con mayor frecuencia de aislamiento de ***Acinetobacter baumannii*** fue la secreción bronquial con un 25%.
- La frecuencia de resistencia de ***Acinetobacter baumannii*** a los antibióticos betalactámicos fue de un 93% y el 7% es no resistente.
- Del 93% de cultivos positivos a ***Acinetobacter baumannii*** que presentó resistencia a los antibióticos betalactámicos, un 68% presentó además el mecanismo de resistencia a los carbapenémicos.
- ***Acinetobacter baumannii*** presenta resistencia adquirida a una gran cantidad de antibióticos por factores como el uso inadecuado de antibióticos de amplio espectro.

## 11.0 RECOMENDACIONES:

- Realizar acciones preventivas principalmente en los servicios que presentaron mayor cantidad de aislamientos de ***Acinetobacter baumannii*** como es el caso de la unidad de cuidados intensivos, promoviendo en todo el personal de salud el correcto lavado de manos, también se debe hacer una adecuada esterilización de ropa, sábanas, materiales y equipos a utilizar con cada paciente, de esta forma evitar la transmisión de la bacteria.
- Capacitar al personal de limpieza para llevar a cabo una adecuada desinfección de las instalaciones como paredes, pisos y dar el correcto mantenimiento de aires acondicionados de cada servicio debiendo estar siempre limpios y en óptimas condiciones sanitarias para disminuir las infecciones nosocomiales.
- Mantener en vigilancia a pacientes con ventilación mecánica debido a que las secreciones bronquiales son el tipo de muestra que presenta mayor frecuencia de aislamientos de ***Acinetobacter baumannii*** por esta razón se debe establecer un adecuado uso y desinfección de materiales y equipos que se utilizan en estos pacientes.
- Evitar el uso indiscriminado de los antibióticos, sin antes solicitar cultivo microbiológico respectivo, para llevar a cabo la correcta identificación y sensibilidad a los antimicrobianos, de esta manera dar un correcto tratamiento a estas infecciones nosocomiales y así disminuir la resistencia bacteriana a los antibióticos.

*ANEXOS*

**Tabla 1: Frecuencia de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* por tipo de muestra en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017.**

Servicio Hospitalario	Positivos	Negativos	Total	Frecuencia Relativa	Frecuencia Relativa %
Cirugía Hombres	81	1429	1510	0.127	12.7
Cirugía Mujeres	49	959	1008	0.077	7.7
Medicina Hombres	39	2335	2374	0.061	6.1
Medicina Mujeres	30	1490	1520	0.047	4.7
Bienestar Magisterial	3	314	317	0.005	0.5
Cardiología	1	245	246	0.002	0.2
Cirugía Plástica	2	5	7	0.003	0.3
Endocrinología	18	860	878	0.028	2.8
Hemato-Oncología	7	1033	1040	0.011	1.1
Hemodiálisis	6	605	611	0.009	0.9
ICTUS	4	355	359	0.006	0.6
Infectología	6	657	663	0.009	0.9
Nefrología	31	5116	5147	0.049	4.9
Neurocirugía	12	284	296	0.019	1.9
Observación	40	1428	1468	0.063	6.3
Oftalmología	2	263	265	0.003	0.3
Oncología	1	27	28	0.002	0.2
Ortopedia	27	300	327	0.042	4.2
Otorrinolaringología	3	63	66	0.005	0.5
Servicio de Respuesta Rápida	3	617	620	0.005	0.5
Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos	92	1092	1184	0.145	14.5
Unidad de Cuidados Intensivos	129	2689	2818	0.203	20.3
Unidad de Cuidados Intermedios	46	889	935	0.072	7.2
Urología	4	244	248	0.006	0.6
<b>Total</b>	<b>636</b>	<b>23299</b>	<b>23935</b>	<b>1</b>	<b>100</b>

FUENTE: <https://resistenciabacteriana.salud.gob.sv>

**Tabla 2: Frecuencia de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* por tipo de muestra en el Hospital Nacional Rosales en el año 2017.**

SERVICIO HOSPITALARIO	Secreción bronquial	Sangre	Secreción de herida quirúrgica	Secreción	Orina	Secreción TOT	Catéter venoso central	Dreno	Absceso	Lavado broncoalveolar	Líquido peritoneal	Tejido	Esputo	Líquido pleural	Secreción ocular	Pie diabético	Secreción de úlcera	Úlcera sacra	Mucosa nasal	Quiste	Úlcera	Exudado faríngeo	Bula	LCR	Aspirado traqueal	Secreción de pene	Secreción de oído
Unidad de cuidados intensivos quirúrgicos	48	3	5	7	6	14	7	4	1	1																	
Unidad de cuidados intensivos	65	15	3	9		6	10	5		2	5	1	1	1													
Unidad de cuidados intermedios	28	3	7	1	3		1				1				1	1											
1 Cirugía hombre			6	8											1	3	1	1									
1 Cirugía mujer			10	4		1	3																				
2 Cirugía hombre			10	7					1											1							



Nefrología I		1	2	5						14			1														
Nefrología II	1			4						3																	
Neurocirugía					6	1		2								1						2					
Observación cirugía hombre		3	3	5		1						1															
Observación cirugía mujer			2	2													1					1					
Observación medicina hombre				4	1								1								1				2		
Observación medicina mujer		7		3	1					1																	
Oftalmología mixta				1	1																						
Oncología				1																							
Ortopedia hombres			4	13	1					1																	
Ortopedia mujeres			1	5												1											
Otorrinolaringología			3																								
Servicio de respuesta rápida				2											1												
Urología hombres			2	1	1																						
<b>TOTAL</b>	<b>157</b>	<b>46</b>	<b>94</b>	<b>135</b>	<b>29</b>	<b>22</b>	<b>29</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>43</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>13</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Total de muestras</b>	<b>636</b>																										

FUENTE: <https://resistenciabacteriana.salud.gob.sv>

**Tabla 3: Frecuencia de resistencia a los antibióticos que presentó *Acinetobacter baumannii* en los servicios del Hospital Nacional Rosales en el año 2017.**

SERVICIO HOSPITALARIO	Cultivos positivos a <i>Acinetobacter baumannii</i>	Resistente a los betalactámicos	Carbapenemasa positivo	Carbapenemasa negativo
1 Cirugía mujeres	18	18	14	4
1 Cirugía hombres	20	18	14	4
2 Cirugía mujeres	15	13	9	4
2 Cirugía hombres	19	17	11	6
2 Medicina mujer	30	30	24	6
2 Medicina hombre	24	22	17	5
3 Cirugía mujer	18	18	8	10
3 Cirugía hombre	10	9	7	2
3 Medicina hombre	15	15	12	3
4 Cirugía mujer	24	21	13	8
4 Cirugía hombre	6	5	5	0
Bienestar Magisterial	3	3	2	1
Cardiología	1	1	1	0
Cirugía plástica	2	2	1	1
Endocrinología	18	16	9	7
Hemato-oncología	7	6	3	3
Hemodiálisis	6	6	4	2
ICTUS	4	4	3	1
Infectología	6	6	2	4
Nefrología	23	22	8	14

Nefrología 2	8	8	4	4
Neurocirugía	12	12	5	7
Observación cirugía mujer	13	12	9	3
Observación cirugía hombre	6	5	3	2
Observación medicina mujer	9	8	4	4
Observación medicina hombre	12	12	6	6
Oftalmología mixto	2	2	0	2
Oncología	1	1	1	0
Ortopedia mujer	20	17	12	5
Ortopedia hombre	7	7	4	3
Otorrino	3	3	0	3
Servicio de respuesta rápida	3	2	0	2
Unidad de cuidados intensivos quirúrgicos	92	84	64	20
Unidad de cuidados intensivos	129	122	87	35
Unidad de cuidados intermedios	46	41	36	5
Urología hombres	4	4	3	1
TOTAL	636	592	405	187

FUENTE: <https://resistenciabacteriana.salud.gob.sv>

**TABLA 4:** Antibiograma para Gram negativos que utiliza el sistema de identificación microbiana Vitek 2.

<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>%RESISTENTE</b>	<b>%INTERMEDIO</b>	<b>%SENSIBLE</b>
<b>Amoxicilina/Ácido clavulánico</b>	<b>78.3</b>	<b>13.7</b>	<b>8</b>
<b>Cefazolina</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Ceftriaxona</b>	<b>98.6</b>	<b>0</b>	<b>1.4</b>
<b>Cefepima</b>	<b>85.5</b>	<b>1.7</b>	<b>12.7</b>
<b>Aztreonam</b>	<b>97.2</b>	<b>0.4</b>	<b>2.4</b>
<b>Ertapenem</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Imipenem</b>	<b>63.5</b>	<b>1.7</b>	<b>34.8</b>
<b>Meropenem</b>	<b>62.8</b>	<b>2.8</b>	<b>34.4</b>
<b>Gentamicina</b>	<b>78.6</b>	<b>8.3</b>	<b>13.1</b>
<b>Ciprofloxacina</b>	<b>87.8</b>	<b>1.3</b>	<b>10.9</b>
<b>Levofloxacina</b>	<b>83.2</b>	<b>5.1</b>	<b>11.7</b>
<b>Trimetoprima/Sulfametoxazol</b>	<b>88.2</b>	<b>0</b>	<b>11.8</b>
<b>Nitrofurantoina</b>	<b>95.3</b>	<b>2.2</b>	<b>2.5</b>
<b>Tetraciclina</b>	<b>35.3</b>	<b>33.5</b>	<b>31.1</b>

**FUENTE:** <https://resistenciabacteriana.salud.gob.sv>

**TABLA 5: Resistencia Natural de *Acinetobacter baumannii***

Organismo	
<i>Acinetobacter baumannii</i> / <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> complex.	Agente antimicrobiano
	Ampicillin, Amoxicillin
	Piperacillim
	Ticarcillin
	Ampicillin-sulbactam
	Amoxicillin-clavulanate
	Piperacillim-tazobactam
	Cefataxime
	Ceftriaxone
	Ceftazideme
	Cefepime
	Aztreonam
	Imipenem
	Meropenem
	Ertapenem
	Polymyxin B
Aminoglycosides	
Tetracyclines/Tigecycline	
Trimethoprim	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	
Chloramphenicol	
Fosfomicin	

FUENTE: M100 Performance Standards for Antimicrobial Suceptibility Testing (CLSI), Página 212.

## ANEXO 6: Triton Hogde Test (THT).

Servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional de Referencia en Antimicrobianos, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"



**(\*) permite la detección mejorada de carbapenemasa tipo NDM y demás carbapenemasas de importancia clínica (KPC, otras MBLs y OXA-48-like)**

El siguiente método requiere de TritonX-100(detergente de origen comercial) y placa de Mueller-Hinton agar (MHA, 4 mm de espesor).

Procedimiento (método de inundación o "flooding") (Figura 1):

1. Elimine la humedad superficial de la placa de MHA por evaporación o en incubador a 35° (tiempo requerido aproximado < 15 minutos)
2. Agregue 50 microlitros de TritonX-100 en la superficie de la placa de MHA. Rápidamente distribuya mediante un hisopo el TritonX-100 sobre toda la superficie de la placa hasta su absorción completa (generalmente requiere entre 4-6 hisopados en todas las direcciones)

Nota 1: las placas de MHA suplementadas con TritonX-100 podrán ser preparadas con anterioridad al ensayo y almacenadas a 4°C por lo menos 2 meses hasta su uso.

Nota 2: alternativamente al método de inundación, el TritonX-100 puede ser directamente agregado durante la preparación del MH, previo a la esterilización por calor (concentración final de TritonX-100: 0.1 % vol/vol).

3. Elimine nuevamente la humedad superficial de la placa por evaporación a 35] (tiempo requerido aproximadamente <15 minutos).
4. Realice una suspensión de turbidez equivalente al 0.5 Mac Farland de la cepa indicadora (*Escherichia coli* ATCC 25922).
5. Mediante un hisopo extienda el inóculo de la cepa indicadora sobre la superficie de la placa, siguiendo las recomendaciones del CLSI para el método del antibiograma.

6. Coloque en el centro de la placa un disco de carbapenem. El carbapenem indicado varía según la especie bacteriana de la cepa incógnita:

- *Klebsiella* y *Enterobacter spp*: meropenem
- Enterobacterias distintas de *Klebsiella* y *Enterobacter spp*: ertapenem
- BNNF: podrá utilizarse indistintamente ertapenem o meropenem.

7. Con un asa estéril tome de 3 a 5 colonias de un cultivo fresco de la muestra objeto de estudio y realice una estría desde el borde del disco hacia la periferia de la placa (la longitud puede ser de 20-25mm aprox.). Podrán ensayarse simultáneamente hasta 4 cepas incógnitas por placa.

8. Incube la placa en aerobiosis a 35°C durante 16-18 horas.

9. Interpretación (Figura 2):

- **THT positivo:** se observará un sobrecrecimiento de la cepa indicadora hacia el disco de carbapenem en la intersección de la estría con la zona de inhibición.
- **THT negativo:** se observará la zona de inhibición inalterada en su intersección con la estría de la cepa incógnita.
- **THT indeterminado:** se observará una zona clara a lo largo de la estría de la cepa incógnita. Esto se debe a que algunas cepas pueden producir sustancias que inhiben el crecimiento de *E. coli* ATCC25922.

10. Desempeño: la eficiencia final del método depende de la prevalencia local de mecanismos circulantes, a saber:

	Mecanismo de Resistencia	% de resultados positivos	
		Test de Hodge tradicional	Triton Hodge test (THT)
<b>Sensibilidad</b>	NDM	MERO: 20% ERTA: 32,5%	MERO: 92.5% ERTA: 100%
	Otras MBLs (IMP, VIM, SPM)	MERO: 75% ERTA: 80%	MERO: 98% ERTA: 97%
	Clase A (KPC, etc.)	MERO: 96% ERTA: 96%	MERO: 100% ERTA: 100%
	Clase D (OXA-48, etc.)	MERO: 100% ERTA: 100%	MERO: 100% ERTA: 100%
<b>Especificidad</b>	No productoras de carbapenemasa	MERO: 5% ERTA: 7.5%	MERO: 7.5% ERTA: 12.5%

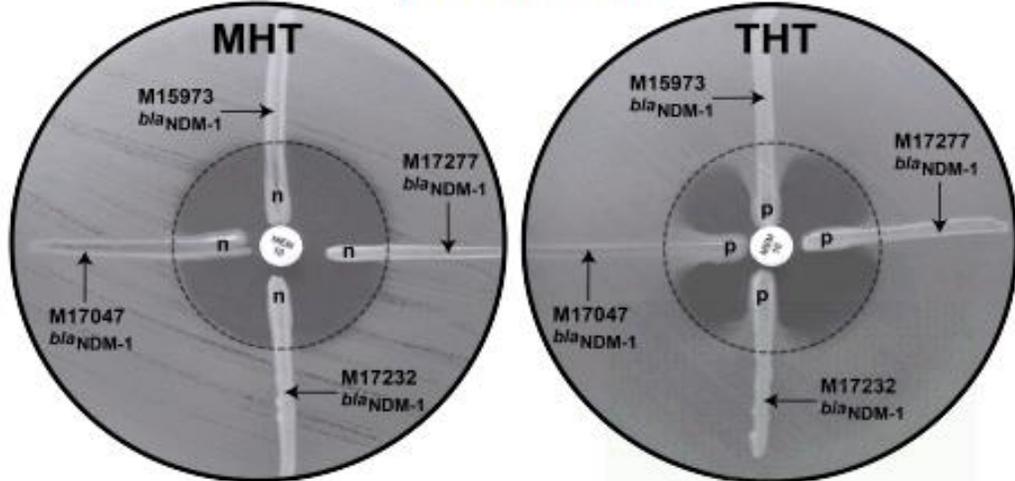
Figura 1: representación gráfica del procedimiento para el THT:



Estabilidad de placas: 2 meses

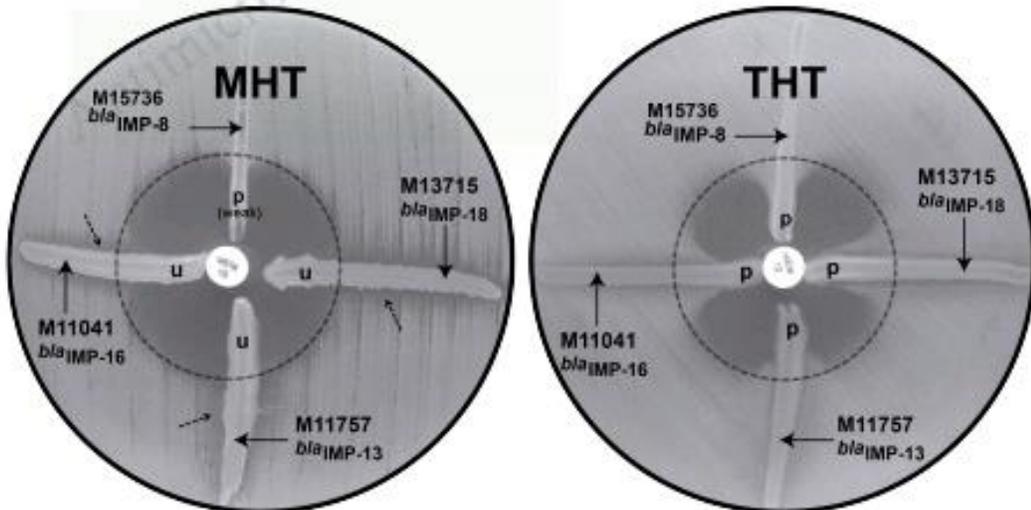
Figura 2: ejemplos.

- a) Resolución de los falsos negativos del MHT utilizando el THT para cepas productoras de NDM



*P. rettgeri* M15973, *K. pneumoniae* M17047, *A. baumannii* M17232 y  
*K. pneumoniae* M17277.

- b) Resolución de resultados indeterminados del MHT utilizando el THT para cepas productoras de MBL



*E. cloacae* M15736, *P. aeruginosa* M11041, *P. aeruginosa* M11757 y  
*P. aeruginosa* M13715

Abreviaturas

“p”, POSITIVO; “n”, NEGATIVO; “u”, INDETERMINADO

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- **ALLINA HEALTH (2015).** *Infección *Acinetobacter baumannii**. Recuperado de: [https://www.allinahealth.org/mdex\\_sp](https://www.allinahealth.org/mdex_sp)
- **BEATRIZ GAL IGLESIAS, MERITXELL LÓPEZ GALLARDO, ANA ISABEL MARTIN VELASCO, JULIO PRIETO MONTALVO.** *Bases de la fisiología* 2ª Edición. Pág. 218.
- **CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. (2018).** *M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, 28<sup>th</sup> Edition, 950 West Valle Road, Suite 2500, [www.clsi.org](http://www.clsi.org), Página 212.
- **ELSA ZULEIMA SALAZAR DE VEGASA, BEATRIZ NIEVES. (2005).** *Acinetobacter spp.: Aspectos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos*. Recuperado de: [www.scielo.org/ve/cielo](http://www.scielo.org/ve/cielo).
- **GERARD J. TORTORA, BRYAN DERRICKSON. (2011).** *Tortora Derrickson*, 11ª Edición. Buenos aires, Bogotá, Caracas, Madrid, México, Sao Paulo. Editorial medica Panamericana. Pág. 853, 856, 863-867.
- **HERNÁNDEZ TORRES, E. GARCÍA VÁZQUEZ, G. YAGÜE, J. GÓMEZ GÓMEZ. (2010).** *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectiva. Recuperado de: [seq.es/seq/0214-3429/23/1/hernandez.pdf](http://seq.es/seq/0214-3429/23/1/hernandez.pdf).
- **INFO-FARMACIA (2010).** *Acinetobacter baumannii*. Recuperado de: [www.infofarmacia.com/microbiologia/acinetobacter-baumannii](http://www.infofarmacia.com/microbiologia/acinetobacter-baumannii).
- **JAWETZ, MELNICK Y ADELBERG. (2011).** *Microbiología Médica*, 25a Edición. México DF. Mc GRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES S.A. de CV. Pág. 231,339-369.

- **JOSÉ DAVID TAFUR, JULIÁN ANDRÉS TORRES, MARÍA VIRGINIA VILLEGAS. (2008)***Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativa*. Recuperado de [www.scielo.org.co/pdf/inf/v12n3/v12n3a07.pdf](http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v12n3/v12n3a07.pdf).
- **KENNETH J. RYAN, MD. GEORGE RAY, MD. (2011)**.*Sherris Microbiología Médica*, 5<sup>o</sup> Edición. México DF. Mc GRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES S.A. de CV.Pág.475.
- **PATRICK R.MURRAY, KEN S.ROSENTHAL, MICHAEL A.PFALER. (2009)**.*Microbiología Médica*, Sexta Edición. Barcelona España. Editorial EL SEVIER MOSBY. Pág. 339-340.
- **R.VIGNOLI, V. SEIJA (2008)**.*Principales mecanismos de resistencia antibiotica.pdf*. Recuperado de [www.higiene.edu.uy/cefa/2008](http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008).
- **V. SEJIA, R. VIGNOLI (2018)**.*Principales grupos de antibióticos*. Recuperado de [www.higiene.edu.uy/cefa/2008/BacteCEFA34.pdf](http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/BacteCEFA34.pdf).
- **VANEGAS MÚNERA JM, RONCANCIO VILLAMIL G, JIMÉNEZ QUICENO. (2014)**.*Acinetobacter baumannii: importancia clínica, mecanismos de resistencia y diagnóstico*. Recuperado de: <https://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v28n2/v28n2a08.pdf>