

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



“ESTUDIO DE SUSCEPTIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS DE ACINETOBACTER BAUMANNII EN AISLAMIENTO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS DE HOSPITAL NACIONAL ROSALES, DE ENERO A JUNIO DE 2009.”

SEMINARIO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE:

LICENCIATURA EN LABORATORIO CLÍNICO

PRESENTADO POR:

ASTRID MARÍA HERNÁNDEZ SANTIAGO.

POLYTA GABRIELA RODRÍGUEZ CRUZ.

GRISELDA LISSETH SOMOZA CASTANEDA.

ASESOR:

LIC. MAURICIO ALEJANDRO VALLADARES MORALES.

Ciudad Universitaria, Junio 2010

AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR:

Masc. Rufino Quezada Sánchez.

VICERECTOR ACADÉMICO:

Arq. Miguel Angel Pérez Ramos.

VICERECTOR ADMINISTRATIVO:

Mae. Oscar Noé Navarrete.

DECANA DE LA FACULTAD DE MEDICINA:

Dra. Fátima Trinidad Valle de Zúñiga.

VICEDECANO DE LA FACULTAD DE MEDICINA:

Lic. Julio Ernesto Barahona.

DIRECTORA DE LA ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA:

Licda. Sofía Alvarado de Cabrera.

DIRECTOR DE LA CARRERA DE LICENCIATURA EN LABORATORIO CLINICO:

Lic. Luis Roberto Paniagua Castro.

ASESOR:

Lic. Mauricio Alejandro Valladares Morales.

Agradecimientos

A DIOS:

Por darme la oportunidad de llegar a este momento de mi vida, dar un paso más, terminar mi carrera, reconociendo que si Él no fuera posible, con su ayuda y su fuerza lo he logrado, por eso le agradezco y de doy la gloria y honra a Él porque me permite llegar a este momento.

A MIS PADRES:

Morena Arely Santiago de Hernández y Raúl Humberto Hernández Matute por ser unos excelentes padres, darme el apoyo necesario para seguir adelante, estando junto a mi en cada etapa de mi vida ahora puedo decirles lo he logrado.

A MIS HERMANOS:

Raúl Alexander Santiago Hernández y Adonay Sifrido Santiago Hernández unos maravillosos hermanos que han estado conmigo, he recibido su apoyo y sobre todo creyeron que lo lograría.

A KERYN PAUL ALVAREZ:

Gracias por apoyarme, ayudarme y creer que lo lograría, ha sido un pilar fundamental en mi carrera, creo que tú eres de las pocas personas pero importantes que me ayudó en todo cuanto necesite.

A MIS AMIGOS:

Por siempre apoyarme y estar junto a mí y creer en mí.

CONSEJO DE BECAS:

Por darme la oportunidad de ser becada y ayudarme durante toda mi carrera, sin su ayuda no lo hubiera logrado.

AL LIC. MAURICIO VALLADARES:

Por ser un excelente maestro y colaborar con nosotras siendo nuestro asesor.

Astrid María Hernández Santiago.

Agradecimientos

A DIOS

Por darme la oportunidad de haber realizado mis estudio. Por darme vida, salud y muchas ganas de salir adelante .y nunca darme por vencida a pesar de todos los obstáculos que puedan encontrarse en el camino.

A MIS PADRES

Marta Alicia castaneda y José René Somoza por ser unos padres maravillosos por darme el apoyo moral y económico para realizar mis estudios, por todo el esfuerzo que hicieron para que terminara mis estudios y por creer en mi y por sus oraciones para que yo nunca me diera por vencida y que siempre siguiera adelante.

A MIS HERMANOS

Gracias por confiar en mí. Y gracias por siempre estar cuando yo mas lo necesitaba.

A HAZEL MOLINA

Le doy gracias a Dios por habérmela puesto en mi camino fue como un ángel que Dios mando para que me ayudara. Gracias por abirme las puertas de casa y permitir que me quedara ahí durante todos mis estudios. Sin esperar nada cambio. Gracias por aguantarme.

LIC. PATRICIA DE ORELLANA

Gracias pues con su ayuda se me hizo mas factible obtener los datos del tema de investigación de la tesis graduación, por estar siempre dispuesta a escuchar me.

LIC. MAURICIO VALLADARES

Gracias por ser mi asesor de tesis le estoy muy agradecida por su ayuda por hacernos las correcciones necesarias y llevarnos en un buen camino. y por dedicado ese valioso tiempo .

Griselda lisseth Somoza Castaneda

Agradecimientos

❖ A Dios Todopoderoso:

Por ser mi ayudador, guía y principal fuerza a pesar de las dificultades y desafíos a lo largo de la carrera y quién me permitirá ser una profesional diligente, responsable con integridad y fe en Tí.

❖ A mis Padres:

Por su esfuerzo, amor y paciencia, así como el sabio consejo que siempre obtuve de ustedes y que mantuvo vivo el ánimo por seguir adelante en mis proyectos.

❖ A mis Herman@s:

Por su ayuda y comprensión en la realización de este proyecto

❖ A mis Maestr@s y amig@s colegas:

Que me han apoyado y brindado sus sabios conocimientos y excelente formación académica con gran cariño.

Polyta Gabriela Rodríguez Cruz.

Índice

Contenido.	Página
 Planteamiento del problema.....	1
 Objetivos.....	4
 Hipótesis.....	5
 Marco Teórico.....	6
 Diseño Metodológico.....	50
 Presentación de Resultados.....	51
 Análisis de Resultados.....	58
 Conclusiones.....	59
 Recomendaciones.....	61
 Referencias.....	63

Planteamiento de problema

Acinetobacter baumannii es una bacteria que se encuentra ampliamente distribuída en la naturaleza, crece en casi todas las muestras de suelos y agua fresca, así como en objetos animados e inanimados, por lo tanto es muy frecuente descubrirla en los ambientes húmedos de hospitales colonizando objetos como humidificadores, equipos de ventilación, cojines, instrumental médico entre ellos viales multidosis de medicación , espuma de colchones, aparatos de presión arterial y en la piel, mucosas o secreciones de personal de salud.

Debido a muchas características que posee, es fácilmente diseminado, pues algunos pacientes suelen tener la piel colonizada y permiten se produzca un brote en los demás pacientes al contaminar las manos del personal de hospital durante el contacto cotidiano en su recuperación y así contribuir a la propagación y persistencia de la bacteria en este ambiente. Del mismo modo, las cepas epidémicas de *Acinetobacter spp* han sido demostradas que pueden sobrevivir por muchos días después de la inoculación en un ambiente seco en papel de filtro, una duración similar a la encontrada con *S. aureus*, aunque esto varía según la especie aislada. La cual persistió durante 7 días y es posible sea más duradera, sin embargo lo eminente es la cantidad de tiempo que es significativamente mayor que el tiempo de supervivencia de otros bacilos gramnegativos en los cuales la supervivencia es mucho menor.

La duración de *Acinetobacter spp* también puede ser favorecida por la gran resistencia a cambios de temperatura y a valores de pH.

En resumen, *Acinetobacter baumannii* tiene características únicas entre las bacterias gramnegativas que favorecen su persistencia en el ambiente hospitalario.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que están en múltiples lugares cepas que también se pueden aislar fácilmente de zonas no clínicas , entre ellas fuentes naturales tales como el suelo, plantas, agua potable, las aguas superficiales, aguas residuales, y una variedad de

distintos productos alimenticios, estas cepas no representan mayor riesgo pues aún conservan su sensibilidad a los antibióticos.

Normalmente actúa como comensal si solo ha colonizado, sin embargo en ocasiones causa severas infecciones catalogadas de tipo nosocomial, afectando a personas enfermas e inmunocomprometidas que suelen practicárseles procesos invasivos que permiten la entrada de la bacteria y ocasiona infecciones como sepsis, infección de herida operatoria, en vías urinarias y respiratorias causa neumonía y meningitis, así como en pacientes que han sido tratados con múltiples antibióticos es más probable se vea afectado por esta bacteria.

Diversos reportes han comunicado altas tasas de resistencia antimicrobiana en *Acinetobacter spp*, y sus patrones de resistencias varían según especies aisladas y zona geográfica donde se aísla, así también se han registrado brotes epidémicos y endémicos en centros hospitalarios que poseen un reservorio específico o no detectado, pero en ambos casos las medidas de control y erradicación son difíciles de ser efectivas al cien por ciento pues *Acinetobacter baumannii*, tiene gran capacidad de resistencia entre ellas se contemplan alteraciones de las proteínas ligadoras de penicilinas (PBP), disminución de la permeabilidad de la membrana externa por medio de reducción de porinas, mutaciones de los sitios blanco e inactivación por enzimas modificantes además de poseer por ser un bacilo gramnegativo membrana externa adicional que actúa como barrera de defensa contra un posible daño.

Esto constituye un aspecto importante y a la vez preocupante pues la extraordinaria capacidad de resistencia por múltiples elementos que posee *Acinetobacter baumannii* para captar la resistencia por medio de otras bacterias, le permite sobrevivir a pesar de ser tratado con los más recientes antibióticos, sin embargo el grado de expresión de estos mecanismos de resistencia en una cepa determinada muestra una notable variabilidad de carácter local, según países u hospitales, estas diferencias probablemente se deban a las diferentes pautas de tratamiento y circunstancias en que se encuentra la cepa sin embargo recientemente en nuestro país no se han realizado investigaciones para establecer el grado de susceptibilidad que posee *Acinetobacter baumannii* a los diferentes antibióticos

seleccionados en su tratamiento quimioterapéutico así también que relación guarda con los tipos de infección que produce en el Hospital Nacional Rosales .

Del mismo modo con frecuencia ocurre la prescripción dudosa sobre la verdadera efectividad del antibiótico contra la bacteria causante de la infección, es decir sin conocer el grado de susceptibilidad que presentará la cepa muchas veces por la severidad de la infección y el riesgo inminente del paciente, lo cual tiene consecuencias a largo y corto plazo pues va en detrimento de la salud de pacientes afectados con bacterias multirresistentes, y gastos de medicamentos de alto costo.

En relación con lo anterior planteado se pueden formular las siguientes preguntas:

1. ¿Cuáles son los antibióticos a los que presenta resistencia *Acinetobacter baumannii* en las pruebas de susceptibilidad en cultivos de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Rosales Enero – Junio 2009?
2. ¿A que antibióticos presenta sensibilidad *Acinetobacter baumannii* en las pruebas de susceptibilidad en cultivos de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Rosales Enero – Junio 2009?
3. ¿Cuales son los antibióticos a los que presenta susceptibilidad intermedia *Acinetobacter baumannii* en las pruebas de susceptibilidad en cultivos de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Rosales Enero – Junio 2009?

Objetivos

General.

- Conocer la susceptibilidad a antimicrobianos de *Acinetobacter baumannii* en las pruebas de susceptibilidad realizadas en cultivos de pacientes hospitalizados en Hospital Nacional Rosales, de Enero a Junio de 2009.

Objetivos específicos

- Identificar los antibióticos a los que presenta resistencia *Acinetobacter baumannii* en las pruebas de susceptibilidad realizadas en cultivos de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Rosales Enero – Junio 2009.
- Conocer los antibióticos a los que presenta sensibilidad *Acinetobacter baumannii* en las pruebas de susceptibilidad realizadas en cultivos de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Rosales Enero – Junio 2009.
- Conocer los antibióticos a los que presenta susceptibilidad intermedia *Acinetobacter baumannii* en las pruebas de susceptibilidad realizadas en cultivos de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Rosales Enero – Junio 09

Hipótesis

- Los antibióticos a los cuales presenta resistencia *Acinetobacter baumannii* son Beta lactámicos de tipo aminopenicilinas, acil-ureído penicilinas, e inhibidores de Beta lactamasa así como a aminoglucósidos, quinolonas e inhibidores de enzimas bacterianas.
- *Acinetobacter baumannii* muestra sensibilidad a antibióticos Beta lactámicos de tipo carbapenems.
- Los antibióticos a los que revela sensibilidad intermedia *Acinetobacter baumannii* son predominantemente cefalosporinas de tercera generación.

Marco Teórico

Microbiología

Acinetobacter sp engloba cocobacilos gram negativos, oxidasa negativos, catalasa positivo, no fermentadores, no esporulados y aerobios estrictos. Se encuentra ampliamente disperso en la naturaleza, mayoritariamente en agua y suelo. Se ha aislado en personas sanas a partir de la piel, faringe y varias otras localizaciones. El género *Acinetobacter spp* se clasificaba antiguamente bajo unos quince nombres diferentes incluyendo *Bacterium anitratum*, *Herellea vaginicola*, *Mima polymorpha*, *Achromobacter*, *Alcaligenes*, *Micrococcus calcoaceticus*, *Moraxella glucidolytica* y *Moraxella lwoffii*. En 1954, Brisou y Prévot identificaron el género como *Acinetobacter*, con dos especies *A. calcoaceticus* y *A. lwoffii*.
(11)

Sobre la base de recientes estudios genéticos se han identificado 19 especies diferentes, pero sólo 7 cuentan con nombre (*calcoaceticus*, *baumannii*, *haemolyticus*, *junii*, *johnsonii*, *lwoffii*, *radioresistens*). Existe una estrecha relación entre el genoma de *A. calcoaceticus* y *A. baumannii*, de manera tal que a veces se les menciona como complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*.

En algunos reportes, estos aislados son referidos como *A. calcoaceticus* subespecies *anitratus*. Esta complicada historia taxonómica ha llevado tanto a diagnóstico como clasificaciones equivocadas de las especies en la práctica clínica.(11) Tradicionalmente, una especie microbiana ha sido considerada como un grupo de cepas que muestran un alto grado de similitud en términos de sus propiedades fenotípicas. Sin embargo, ahora aceptamos que la hibridación de ácidos nucleicos y los estudios de secuenciación proporcionan la mejor información disponible y los métodos más racionales para designación de las especies y determinar las relaciones entre los diferentes organismos.(2)

Taxonomía

Dominio: Bacteria

Filo: Proteobacteria

Clase: Proteobacteria gamma

Orden: Pseudomonadales

Familia: Moraxellaceae

Género: Acinetobacter.

Especies:

- *A. baumannii*
- *A. baylyi*
- *A. bouvetii*
- *A. calcoaceticus*
- *A. gernerii*
- *A. grimontii*
- *A. haemolyticus*
- *A. johnsonii*
- *A. junii*
- *A. lwoffii*
- *A. parvus*
- *A. radioresistens*
- *A. schindleri*
- *A. tandoii*
- *A. tjernbergiae*
- *A. towneri*
- *A. ursingii*

Nueva clasificación de *Acinetobacter spp*, en la cual se detalla, el nombre de cada una de las especies por su genoma y las no clasificadas únicamente detalladas por el número de cepa (2)

TABLE 1. Delineation of *Acinetobacter* genomic species

Species name ^a	Genomic species number according to ^b :			Type strain
	Bouvet et al. (23, 25)	Tjernberg and Ursing (196)	Nishimura et al. (137, 138)	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	1N	ATCC 23055
<i>A. baumannii</i>	2	2	1N	CIP 70.34
UN	3	3	NT	ATCC 19004
UN	UG	13TU	NT	ATCC 17903
<i>A. haemolyticus</i>	4	4	4N	ATCC 17906
<i>A. junii</i>	5	5	NT	ATCC 17908
UN	6	6	4N	ATCC 17979
<i>A. johnsonii</i>	7	7	3N	ATCC 17909
<i>A. lwoffii</i>	8	8TU	2N	ATCC 15309
UN	9	8TU	NT	ATCC 9957
UN	10	10	UG	ATCC 17924
UN	11	11	UG	ATCC 11171
<i>A. radioresistens</i>	(12) ^c	12	5N	IAM 13186
UN	13	14TU	NT	ATCC 17905
UN	14	NT	NT	Bouvet 382
UN	15	NT	NT	Bouvet 240
UN	16	UG	NT	ATCC 17988
UN	17	NT	NT	Bouvet 942
UN	NT	15TU	NT	Tjernberg 151a

^a UN, unnamed genomic species.

^b NT, not tested; UG, ungrouped.

^c Unpublished result.

Acinetobacter sp se comporta generalmente como especies no virulentas pero, en pacientes críticamente enfermos, está bien documentado su rol patogénico. Los brotes de infecciones nosocomiales han sido comúnmente asociados con *A. baumannii*, otras especies son muy raras. (11)

Epidemiología

Fuentes ambientales. Las especies de *Acinetobacter* pueden ser encontradas en 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, la piel del personal de salud, colchones, cojines y otros equipamientos.

Se ha reportado sobrevivida en superficies secas mayor a 7 días para *A. lwoffii* y mayor a 25 días para *A. baumannii*. *Acinetobacter calcoaceticus* sobrevive hasta 13 días en superficies de formica. Comparativamente, otros bacilos gramnegativos sobreviven sólo pocos días, por ejemplo *Escherichia coli* sobrevive hasta 24 horas y *Pseudomonas aeruginosa* menos de 24 horas, mientras que *Staphylococcus aureus* persiste hasta 7 días en superficies de formica. La persistencia de las especies de *Acinetobacter* en las superficies medioambientales es su característica más distintiva entre los patógenos nosocomiales, explicando su mayor patogenicidad entre pacientes hospitalizados. (11)

Así se demuestra en un reciente estudio el cual incluyó monitorización de los factores de riesgo y detección de episodios de infección con los resultados siguientes Un tercio de los pacientes fueron colonizados durante su estancia, en tráquea (43%), recto (31%), y la piel (35%) siendo las localizaciones más frecuentes. En el 92% de los casos, la colonización se creó en los primeros 9 días después del ingreso. Factores de riesgo significativos incluyen ventilación mecánica y el uso previo de antibióticos. *Acinetobacter spp* fue recuperado de los termómetros (35%), interruptores respirador (43%), y las superficies húmedas (54%). (8)

A pesar de que *Acinetobacter spp.* se considera relativamente patógeno de bajo grado, ciertas características de estos organismos pueden aumentar la virulencia de las cepas involucradas en las infecciones; estas características incluyen: a) la presencia de un cápsula del polisacárido formado por L-ramnosa, D-glucosa, ácido D-glucurónico, y D-manosa lo que probablemente hace la superficie de las cepas más hidrofílicos, aunque la hidrofobicidad puede ser mayor en las cepas de *Acinetobacter spp* aisladas de catéteres traqueal o dispositivos intravasculares, (b) la propiedad de adherencia a las células epiteliales por la presencia de fimbrias y polisacárido capsular, (c) la producción de enzimas que pueden dañar los lípidos del tejido, y (d) el papel potencialmente tóxico del componente lipopolisacárido de la pared celular y la presencia de lípido A . La capacidad de una bacteria para obtener el hierro necesario para su crecimiento en el cuerpo humano es también un factor determinante de virulencia en algunas cepas de *Acinetobacter spp.*(2)

Portación humana. *Acinetobacter spp* es parte de la microbiota cutánea. El 31% del personal de salud es portador de bacilos gramnegativos en sus manos. Los microorganismos más comúnmente aislados de este personal son *Enterobacter spp* (16,5%) y *Acinetobacter spp* (7,5%). Cuando se analiza la portación de especies de *Acinetobacter* comparando entre el personal sanitario que maneja directamente pacientes y los que no lo hacen, es más común esta portación entre estos últimos. En otro estudio, un tercio de los trabajadores sanitarios presentaron colonización transitoria por *A. calcoaceticus* en sus manos.

La faringe, vagina y recto son sitios excepcionales de colonización. Tanto la persistencia sobre superficies secas como su presencia en la piel del personal sanitario, contribuyen a la transmisión cruzada entre pacientes. De esta manera, para prevenir o minimizar potenciales brotes, es esencial el cumplimiento de las medidas de óptimo control de infecciones.(11).

Factores de riesgo

Estos microorganismos se asocian más a menudo con infecciones nosocomiales que comunitarias. En regiones tropicales se han reportado, con alguna frecuencia, neumonías adquiridas en la comunidad, que comúnmente se presentan en meses húmedos y cálidos.

La identificación de factores de riesgo es importante para el desarrollo de medidas de prevención de colonización e infección. Los múltiples factores identificados para la adquisición de infecciones por *Acinetobacter spp* incluyen enfermedad grave, infección o sepsis previa, ventilación mecánica prolongada, antibioticoterapia previa, colonización previa por *Acinetobacter spp* y estadía en unidad de cuidado intensivo.(11) Entre el grupo de enfermedades causadas por *Acinetobacter spp* se mencionan, según estudios epidemiológicos:

Pulmonía adquirida en hospital:

En la mayoría de las instituciones, los aislamientos de *A. baumannii* son de las vías respiratorias de los pacientes hospitalizados. En muchas circunstancias, es muy difícil distinguir la colonización de vías respiratorias superiores con una verdadera neumonía. No hay duda, sin embargo, que la neumonía asociada a ventilación, debido a *A. baumannii* se produce con mucha frecuencia. En grandes estudios de vigilancia de los Estados Unidos, entre el 5 y el 10% de los casos de neumonía adquirida en la UCI se debieron a *A. baumannii*. Sin embargo, es muy probable que en ciertas instituciones, la proporción de neumonía adquirida en la UCI debido a la *A. baumannii* varíe por servicios o secciones del hospital. Típicamente, los pacientes con infecciones por *A. baumannii* han tenido una estadía prolongada en UCI, aunque en situaciones de brotes, la adquisición temprana de la infección puede ocurrir.

La neumonía extra hospitalaria.

La neumonía por *A. baumannii* se ha descrito para las regiones tropicales, la enfermedad más típicamente ocurre durante la temporada de lluvias entre las personas con un historial de abuso de alcohol y algunas veces pueden requerir ingreso en la UCI . Se caracteriza por un curso clínico fulminante, infección del torrente sanguíneo secundaria, y la tasa de mortalidad de 40 a 60%. La fuente de infección de garganta puede ser el transporte, lo cual ocurre hasta en el 10% de los residentes de la comunidad con consumo excesivo de alcohol.

Infección del torrente sanguíneo.

En un amplio estudio de la infección del torrente sanguíneo en pacientes, en los Estados Unidos (1995-2002), determinó que *A. baumannii* fue el agente etiológico más común, siendo responsable de 1,3% de todas las infecciones del torrente sanguíneo de tipo monomicrobiana nosocomial (0,6 infecciones del torrente sanguíneo por 10.000 personas.) El dato general de mortalidad de la infección por *A. baumannii* en el torrente sanguíneo fue

34,0% a 43,4% en la UCI y el 16,3% fuera de la UCI. La infección por *A. baumannii* en el torrente sanguíneo tuvo la tercera mayor tasa bruta de mortalidad en la UCI, sólo superada por *P. aeruginosa* y *Candida sp.* .

Las infecciones por *A. baumannii* fueron las últimas de todas las infecciones del torrente sanguíneo que se produjeron durante la hospitalización, se producen en una media de 26 días desde el momento del ingreso al hospital. Por lo tanto, no es seguro si la alta tasa bruta de mortalidad presenta su aparición en pacientes con enfermedad subyacente continua crítica o si el organismo tiene la mortalidad atribuible a otra causa. Las fuentes de infección del torrente sanguíneo son típicamente relacionados o atribuidos a la neumonía subyacente, infección del tracto urinario o infección de la herida. En cuanto a la terapia antimicrobiana apropiada sobre la supervivencia de las infecciones a estas cepas se ha demostrado que las tasas de mortalidad varían según la terapia recibida según estudios, la tasa de mortalidad global fue del 54,4%, con tasas del 39,5% y 65% para los pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano adecuado e inadecuado dentro de las 48 h, respectivamente. En tanto, una reducción de 25,5% en la tasa bruta de mortalidad global se asoció con los adecuados principios de la terapia antimicrobiana empírica.(5)

Heridas y lesiones traumáticas.

A. baumannii en ocasiones puede causar infección de la piel y tejidos blandos . En el área de UCI se le adjudica un alto porcentaje de infección en heridas post-operatorias u otro tipo de lesión abierta. Es un patógeno conocido en unidades de quemados y puede ser difícil de erradicar en este tipo de pacientes. *A. baumannii* se ha aislado de las heridas de soldados de combate de Irak o Afganistán. Fue el microorganismo más frecuentemente aislado (32,5% de los casos) en una evaluación de las víctimas de combate con fracturas abiertas. Sin embargo, parece ser de baja patogenicidad en algunos sitios después del tratamiento inicial.

Infección de vías urinarias.

A. baumannii es una causa ocasional de infección urinaria, siendo responsable del 1,6% de las infecciones urinarias adquiridas en la UCI según un estudio realizado. Normalmente, el organismo está asociado con la infección asociada a catéter o la colonización. No es usual para esta bacteria causar ITU complicada en pacientes ambulatorios sanos.

Meningitis

La epidemiología de la meningitis nosocomial microbiana está evolucionando para incluir más patógenos gram-negativos, por lo que no es de extrañar que *A. baumannii* multirresistente es uno de los patógenos implicados, el mecanismo usado es el mismo, en pacientes que han sido sometidos a neurocirugía y tienen un drenaje externo que permite su entrada y así la infección llega a este nivel. La mortalidad puede ser tan alta como 70%.

Manifestaciones y Otros

Un pequeño número de informes de casos de endocarditis por *Acinetobacter spp* existen; la mayoría, pero no todos, los casos han involucrado a las válvulas protésicas. *Acinetobacter spp.* puede causar endoftalmitis o queratitis, a veces relacionadas con el uso de lentes de contacto o después de la cirugía del ojo. (9)

Puesto que se ha asociado el uso previo de antimicrobianos con la colonización e infección por *Acinetobacter spp*, esta situación hace reforzar la necesidad de un uso prudente de los antimicrobianos. Otros factores de riesgo, como la ventilación prolongada y la estadía en UCI, no serían específicos para *Acinetobacter spp*, sino que más bien estarían relacionados a la enfermedad subyacente del paciente. Por ejemplo, diversos factores de riesgo para infecciones del torrente sanguíneo por *Acinetobacter spp* son indistinguibles de los asociados con bacteriemias debidas a otros bacilos gramnegativos. Cuando se comparan otros factores de riesgo para bacteriemias por bacilos gramnegativos y *Acinetobacter spp*, tales como presencia de dispositivos intravasculares y nutrición parenteral, no se encuentran diferencias significativas. (11)

Métodos de susceptibilidad antimicrobiana.

Una gran variedad de técnicas de laboratorio pueden ser usadas para evaluar in vitro la sensibilidad bacteriana a los agentes antibacterianos. Estas incluyen el test de difusión por discos y los test de dilución en caldo y en agar. Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos evalúan la capacidad de un antibiótico u otro fármaco para inhibir in Vitro el desarrollo bacteriano.

1) ***La técnica de dilución en caldo o en agar*** determina cuantitativamente la actividad del antimicrobiano in Vitro así mismo se obtiene la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente frente al microorganismo ensayado ,la cual es la concentración más baja de un antimicrobiano que inhibe el crecimiento visible de un microorganismo después de la incubación ,es decir permite cuantificar hasta qué grado un microorganismo es susceptible a la acción de un antimicrobiano. Puede realizarse en medio líquido o en medio sólido. La CIM se expresa en microgramos/ml. Es conveniente aclarar que la CIM es de un antimicrobiano para el microorganismo aislado, ya que aún dentro de una especie bacteriana, diferentes cepas presentan diferente susceptibilidad frente a un mismo antimicrobiano. Como factor de seguridad mencionaremos que un organismo debe considerarse como susceptible sólo cuando la concentración adecuada de la droga en la sangre excede dos a cuatro veces la CIM in Vitro.

La prueba en medio líquido (caldo) básicamente consiste en preparar una serie de tubos con diluciones cada vez mayores del ATB a ensayar en el medio adecuado y se siembra en cada tubo una suspensión calibrada del microorganismo. Luego de incubar a 37 C entre 16 y 24 horas, se controla el desarrollo de los microorganismos en cada tubo, y se encuentra la CIM en el tubo con mayor dilución de antimicrobiano que no presenta desarrollo microbiano. Los microorganismos que no son inhibidos in Vitro se consideran resistentes.(1)

En esta técnica se incorporan cantidades graduadas de las sustancias antimicrobianas en medios bacteriológicos líquidos o sólidos; los medios se inoculan después con las bacterias de prueba y se incuban. El punto final se toma como la cantidad de sustancia

antimicrobiana requerida para inhibir el crecimiento, o para matar a las bacterias de prueba.

Las pruebas de sensibilidad por dilución en agar consumen tiempo, y su uso está limitado a circunstancias especiales. Este tipo de pruebas eran complicadas y se usaban poco cuando tenían que hacerse diluciones en tubo de ensayo, sin embargo el advenimiento de series preparadas de dilución de caldos para muchos fármacos distintos en placas con microdilución ha aumentado y simplificado de manera considerable el método. Las ventajas de las pruebas con microdilución en caldo es que permite informar un dato cuantitativo, que indica la cantidad de un fármaco dada necesaria para inhibir o matar a los microorganismos sujetos a la prueba.(3)

2) Método de difusión.

El principio de las pruebas de difusión por disco ha sido utilizado por más de 70 años en los laboratorios de microbiología. Alexander Fleming utilizó una variante de esta técnica cuando trabajaba con la penicilina en los años cincuenta. En ese tiempo, había tantos procedimientos diferentes en uso como microbiólogos.

Los doctores Bauer, Kirby, Sherris y Turck probaron minuciosamente todas las variables involucradas en el proceso, tales como los medios de cultivo, la temperatura y el espesor del agar. En 1966, ellos publicaron su estudio describiendo la prueba que se usa en la actualidad que es el Método de Kirby –Bauer.(4)

En esta técnica se coloca un disco de papel filtro, conteniendo cantidades medidas del antibiótico sobre un medio sólido (Mueller-Hinton) que ha sido sembrado de modo abundante con el microorganismo de prueba, este inóculo se verifica pues la turbidez de la suspensión debe ser estandarizada (para que sea igual) al estándar 0,5 de McFarland (lo que corresponde a aproximadamente $1,5 \times 10^8$ UFC/ml). Después de la incubación se toma el diámetro de la zona clara de inhibición que rodea al depósito de medicamento, como medida del poder inhibitor de ella contra ese microorganismo de prueba particular. Este método está sujeto a muchos factores físicos y químicos como por ejemplo, la calidad y grosor del medio de cultivo, estabilidad del medicamento, difusibilidad del antibiótico y

otros, sin embargo la estandarización de estas condiciones permite un ensayo cualitativo de la potencia del medicamento o de la susceptibilidad del microorganismo.

Hay distintas técnicas, pero la de mayor utilización es el método Kirby-Bauer con el que se debe trabajar con aislamientos monomicrobianos. Este se esparce uniformemente sobre la superficie del medio de cultivo como se había mencionado, se esperan 5-10 minutos y se aplican los discos impregnados de antimicrobiano. Estos se humedecen con el agua del medio de cultivo, formándose un gradiente de concentración. Si el microorganismo en estudio es susceptible a la acción del antimicrobiano, se formará un halo de inhibición (sector que bordea el disco de antimicrobiano sin desarrollo microbiano) alrededor del disco, luego de haber incubado las placas a temperatura y tiempo adecuado. Es importante destacar que la medida de cada halo de inhibición depende de la velocidad de difusión del antimicrobiano, del crecimiento del microorganismo, etc. y que para cada microorganismo hay un halo preciso. Por ello el halo debe medirse y compararse con estándares que generalmente proveen laboratorios de referencia o con las tablas que acompañan a los equipos comerciales de antibiogramas. Se conoce que, cuando las condiciones estandarizadas se cumplen, el diámetro del halo alrededor del antimicrobiano es inversamente proporcional a la CIM del antibiótico para esa cepa. (1)

Otros sistemas de medición de la actividad antimicrobiana de tipo automatizado:

Con la introducción de pruebas convencionales modificadas y pruebas rápidas con enzimas con sustratos cromógenos a fines de la década de 1960, el desarrollo de sistemas preparados comerciales que se usan para la identificación de *Enterobacteriaceae* y la introducción de pruebas para la identificación antimicrobiana, los métodos rápidos y los resultados en poco tiempo se han transformado verdaderamente en un objetivo factible para los laboratorios de microbiología clínica. Estos métodos no sólo han disminuido el tiempo de espera de los resultados para los pacientes sino que han incrementado la relevancia clínica de la información provista por cada laboratorio. Un bacilo gramnegativo recuperado de un

cultivo de sangre a las 9 am puede ahora ser identificado, junto con su susceptibilidad a los antibióticos, alrededor de la 1 pm del mismo día, en lugar de las 24 a 48 horas necesarias con los métodos convencionales. (7)

En contraste con el uso de procedimientos convencionales de crecimiento para la identificación bacteriana, el uso de pruebas con sustratos cromógenos de enzimas permite al laboratorio identificar con certeza y rápidamente muchas especies de microorganismos. Los sustratos cromógenos de enzimas detectan enzimas preformadas en las bacterias y permiten la identificación de microorganismos específicos en comparación con el crecimiento en medios selectivos o diferenciales, y de las características de las colonias y la morfología celular en un extendido teñido con coloración de Gram.

Las pruebas que emplean sustratos cromógenos y pruebas convencionales modificadas han sido combinadas en sistemas comerciales que permiten la identificación de una variedad de especies bacterianas. Estos sistemas son de uso corriente en laboratorios clínicos de todo el mundo. Este estado de la tecnología se encuentra dirigido a proveer identificaciones bacterianas rápidas, estandarizadas y reproducibles. Por ejemplo, el sistema Rapid NH (Innovate Diagnostic Systems, Atlanta, GA), la tarjeta Vitek NHI (bio Merieux-Vitek, Inc., Hazelwood, MO) y el panel HNID (Dade, microscan, best Sacramento, CA) proveen la identificación de especies bacterianas. Esta tecnología también ha sido aplicada a la identificación de levaduras y hongos. Todos estos sistemas usan una amplia batería de sustratos enzimáticos para las glucosidasas y aminopeptidasas para obtener un perfil enzimático característico.(7)

Vitek

El sistema Vitek es un sistema automatizado, fabricado por bioMerieux, Inc., Hazelwood, MO. Utiliza un análisis computarizado del crecimiento de tarjetas plásticas para calcular la CIM. En algunos casos el cálculo de éste depende de la identificación bacteriana. La precisión adicional proporcionada por correlación, manejada por la computadora, del patrón de crecimiento y la identificación está contrabalanceada por la falta de certeza acerca de los

resultados de sensibilidad, si la identificación aún no se conoce o no puede ser proporcionada por el sistema con la certeza adecuada. (7)

Está basado en el principio básico de fotometría. Las bacterias utilizan un sustrato cromógeno de enzimas que produce un cambio de color y densidad óptica. Estos cambios son detectados por diodos emisores de luz y detectores fototransistores. La síntesis de muchos otros compuestos incoloros que liberan productos coloreados de la hidrólisis, tanto en forma directa como luego de la adición de un reactivo de desarrollo, ha revolucionado la identificación rápida de especies bacterianas a merced de la detección de características enzimáticas fenotípicas. Otros sustratos cromógenos pueden generar productos finales coloreados cuando son reducidos u oxidados por enzimas bacterianas.(4)

Los sustratos enzimáticos más utilizados para la identificación bacteriana son los de las enzimas glucosidasa y aminopeptidasa. Los sustratos para las glucosidasas habitualmente son varios tipos de monosacáridos y disacáridos unidos a ortonitrofenol o paranitrofenol. En hidrólisis por glucosidasas específicas para un grupo de carbohidratos o para un carbohidrato en particular, el residuo nitrofenol de color amarillo es liberado. Los sustratos para las aminopeptidasas generalmente son derivados de aminoácidos como la p-nitroanilida a la B-naftilamina.

El sistema completo del Vitek está compuesto por un módulo de filtro-sello, una incubadora con lector, un módulo de computadora, una terminal de datos y una impresora. Este sistema es capaz de identificar bacterias gram positivas y gram negativas, anaerobios y levaduras. También realiza pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Es capaz de realizar “Tamizajes” de orina con enumeración e identificación.(7)

El sistema identificará *Enterobacteriaceae* en 4-6 horas y bacilos que no fermentan en 6 a 18 horas.

Categorías de interpretación

Comparando los diámetros del halo de inhibición con la CIM, se han fijado criterios para clasificar las cepas estudiadas. Es así como se forman tres categorías:

- ❖ **Sensible (S),**
- ❖ **Intermedio (I)**
- ❖ **Resistentes (R).**

Anteriormente se añadía la categoría moderadamente sensible (MS) que tiende a eliminarse y los resultados correspondientes a la misma se han situado en la categoría de intermedia. Las interpretaciones seguirán las normas establecidas por el Instituto de Estandarización de los Laboratorios Clínicos (CLSI) por sus siglas en inglés.

Con respecto al microorganismo el uso de los términos:

Sensible indica que la infección ocasionada por la cepa para la que se ha determinado la CIM o su correspondiente halo de inhibición puede tratarse de forma adecuada empleando las dosis habituales de antimicrobiano, en función del tipo de infección y de la especie considerada, es decir su CIM está en un nivel alcanzable en la sangre y otros líquidos corporales apropiados con las dosis recomendadas.(10)

El término **intermedio** indica cepas limítrofes en las que el halo de inhibición traducido en valores de CIM se aproxima a las concentraciones de antimicrobiano alcanzables en sangre o tejidos y que puede esperarse eficacia clínica en aquellas localizaciones en las que se alcanzan altas concentraciones de antimicrobiano (p. ej. orina) o cuando se emplean dosis más elevadas de lo habitual. El NCCLS también incluye en esta categoría aquellos casos de antimicrobianos con márgenes de toxicidad estrechos en los que pequeños errores técnicos podrían suponer cambios de interpretación en la categoría clínica.(12)

Finalmente, el término **resistente** significa que la CIM no se rebasa con los niveles alcanzables en condiciones normales ,por tanto son aquellos microorganismos que no se inhiben por las concentraciones habitualmente alcanzadas en sangre/tejidos del

correspondiente antimicrobiano, o a aquellos microorganismos en los que existen mecanismos de resistencias específicos para el agente estudiado en los que no ha habido una adecuada respuesta clínica cuando se ha usado como tratamiento el correspondiente antimicrobiano. (10)

Mecanismos de resistencia bacteriana

A partir de 1928, cuando Fleming descubrió la penicilina, comenzó la llamada época de los antibióticos y, desde esa fecha, en las décadas siguientes, se produjo un incremento de forma exponencial en la creación de nuevas clases de estos agentes, especialmente en países desarrollados.

En los años recientes la producción de nuevos antibióticos ha disminuido de forma considerable y ha surgido como un problema de consecuencias impredecibles la resistencia a estos, por la aparición en las bacterias, virus, hongos y protozoarios de mecanismos defensivos con el fin de evadir la acción destructiva de estas sustancias.

Otro signo importante del grave problema de la resistencia a los antimicrobianos, lo constituye la publicación por la Organización Panamericana de la Salud en el año 2001 del libro de resúmenes sobre el tema, obtenidos del Medline y de la base de datos Lilacs, desde 1995 al 2000. De acuerdo a ellos, la rapidez con que surgen los microorganismos multirresistentes no es igual a la velocidad con que surgen nuevos antibióticos, por tanto, se concibe que pronto no habrá nuevos de estos agentes para tratar a pacientes con sepsis graves.

Se entiende por resistencia, el mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos. Desde el punto de vista clínico se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando la concentración de este en el lugar de la infección es al menos 4 veces superior a la concentración inhibitoria mínima (CIM). Una concentración por debajo de la CIM califica a la bacteria de resistente y los valores intermedios como de moderadamente sensibles. Los conceptos de sensibilidad y resistencia son absolutamente relativos y dependen tanto de la localización de la infección como de la dosis y vías de administración del antibiótico. (14)

Tipos de resistencia

Natural, intrínseca o de origen genético

Es una propiedad específica de las bacterias y su aparición es anterior al uso de los antibióticos, como lo demuestra el aislamiento de bacterias resistentes a los antimicrobianos, de una edad estimada de 2000 años. Además, los microorganismos que producen antibióticos son por definición resistentes. En el caso de la resistencia natural todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos y eso les permite tener ventajas competitivas con respecto a otras cepas y pueden sobrevivir en caso que se emplee ese antibiótico.(14)

En este tipo de resistencia se puede clasificar en:

a) **Resistencia cromosómica:** Se desarrolla como resultante de la mutación espontánea en un locus que controla la susceptibilidad a un antimicrobiano determinado. La presencia del medicamento sirve como mecanismo selector para la supresión de microorganismos sensibles y permite el desarrollo de mutantes resistentes a los medicamentos. La mutación espontánea ocurre con frecuencia de 10^{-12} a 10^{-7} y, por tanto, es una causa rara de la aparición de la resistencia clínica al medicamento en un enfermo determinado. Los mutantes cromosómicos son con gran frecuencia resistentes, en virtud de un cambio en el receptor estructural para un medicamento. Una región pequeña del cromosoma bacteriano, contiene genes estructurales que codifican a cierto número de receptores farmacológicos, incluyendo la eritromicina, lincomicina, aminoglucósidos y pérdida de proteína fijadora de penicilina haciendo a estos mutantes resistentes a B-lactámicos.(3)

b) **Resistencia extracromosómica:** Estos elementos genéticos los constituyen los plásmidos, los genes del plásmido para la resistencia de los microorganismos suelen controlar la formación de enzimas capaces de destruir a los medicamentos antimicrobianos, estos determinan la resistencia a penicilinas y cefalosporinas, pues portan genes para la

formación de beta-lactamasa, estos también codifican las enzimas que destruyen al cloranfenicol (acetiltransferasas), las que acetilan adenilán o fosforilan aminoglucósidos.(3)

El material genético y los plásmidos pueden ser transferidos mediante los mecanismos siguientes:

a) **Transducción:** El plásmido de DNA es encerrado en un virus bacteriano, y transferido por el virus a otra bacteria de la misma especie. La incorporación de genes bacterianos al interior de la cápside de un fago se produce a consecuencia de errores cometidos durante el ciclo duplicativo del virus. Cuando el virus que contiene estos genes infecta a una nueva bacteria, éste tiene la capacidad de transferirlos al cromosoma de ésta. La transducción es el mecanismo más frecuente de intercambio y recombinación genética en las bacterias. (13)

b) **Transformación:** El ADN desnudo pasa de una célula de una especie a otra célula, alterando, por lo tanto, su genotipo. En la transformación natural, el DNA procede de una bacteria donante. Es un proceso al azar, y puede ocurrir entre bacterias de la misma o diferentes especies. Cualquier porción del genoma de la célula donante puede incorporarse, siempre y cuando sea igual o similar a la de la célula huésped. El DNA de la célula donante debe tener las siguientes características: ser de doble hélice, similar al DNA de la célula receptora, de bajo peso molecular y de tamaño pequeño.(13)

c) **Conjugación:** La conjugación consiste en la unión de dos bacterias de la misma o diferentes especies para la transferencia del material genético. Las bacterias se unen por medio de un puente citoplasmático por el cual pasa el plásmido F (plásmido de conjugación) a la célula receptora. Este proceso sólo se da entre una bacteria que contenga el plásmido (F+) y otra sin el plásmido (F-). El plásmido de conjugación puede integrarse al cromosoma bacteriano, lo que se conoce como Hfr ("High Frequency Recombination"). Sin embargo, cuando el proceso de conjugación se da bajo estas condiciones es bien improbable que haya transferencia del plásmido F. Esto es debido a que cuando está integrado al cromosoma bacteriano es muy grande y el puente citoplasmático se rompe antes de que pase completamente por él. Bajo ciertas circunstancias el plásmido F puede contener otros genes diferentes a los de conjugación.(13)

4) **Transposición:** La transferencia de secuencias cortas de DNA (transposones, elementos transponibles) ocurre entre un plásmido y otro, o entre un plásmido y una porción del cromosoma bacteriano dentro de alguna célula bacteriana. (3)

5) **Mutación:** Las mutaciones son cambios en una o más de los nucleótidos del DNA. Las mutaciones pueden ser causadas por radiaciones, sustancias químicas, condiciones ambientales extremas y otras causas. Las mutaciones producen nuevas formas de un gen, y por consiguiente nuevas variaciones sobre las cuales puede actuar la selección natural. (13)

Resistencia Adquirida u origen no genético.

Constituye un problema en la clínica, se detectan por medio de pruebas de susceptibilidad y se pone de manifiesto en los fracasos terapéuticos en un paciente infectado con cepas de un microorganismo en otros tiempos sensibles.

Con frecuencia para la mayoría de las acciones de los medicamentos antibacterianos, se requiere la replicación activa de las bacterias. En consecuencia, los microorganismos que están inactivos en su metabolismo, pueden ser fenotípicamente resistentes al medicamento, no obstante sus descendientes son sensibles por completo. Ejemplo: Algunas micobacterias al ser frenadas por el sistema inmunológico y no poder multiplicarse son resistentes al tratamiento y no pueden erradicarse con el mismo, sin embargo si empieza a multiplicarse, si existe supresión de la inmunidad por ejemplo, la bacteria se vuelve totalmente sensible a los medicamentos.

Otros microorganismos pueden perder la estructura de blanco específico para algún medicamento durante varias generaciones y volverse, de esa manera, resistentes. Cuando estos microorganismos regresan a sus formas bacterianas originales reanudando su producción de estructuras, se vuelven otra vez susceptibles por completo al antibiótico. (3).

Mecanismos de acción de los antibióticos

Antimicrobiano: sustancia química que impide el desarrollo o favorece la muerte de microorganismo .Los antimicrobianos pueden ser de tres tipos:

- 1) **Desinfectantes:** son sustancias que eliminan la viabilidad microbiana .Son aplicables solo a sistemas inanimados.
- 2) **Antisépticos:** son sustancias que reducen y controlan la presencia de gérmenes potencialmente patógeno .Aplicables sobre la piel y/o mucosas de humanos o animales
- 3) **Antimicrobianos de uso clínico- terapéutico.** Son drogas capaces de reducir y controlar la presencia e gérmenes que han invadido los tejidos de un individuo.

Existen dos tipos de estos fármacos: **antibióticos y quimioterapéuticos**

Antibiótico: sustancia que es sintetizada por un microorganismo.

Quimioterapéutico: sustancia de preparación sintética.

En la práctica diaria utilizamos el término antibiótico para englobar a los antimicrobianos biológicos y de síntesis.

Los antimicrobianos poseen toxicidad selectiva no afectan o son relativamente inocuos para las células del huésped ,a diferencia de los desinfectantes y antiséptico ,que afectan a ambos –La toxicidad selectiva se logra gracias a las diferencia existentes entre el huésped y el microorganismo invasor; el mejor ejemplo lo constituye la penicilina, que provoca la lisis bacteriana por inhibición de la síntesis de la pared celular ,no existiendo una estructura comparable en las células de los mamíferos.

Una manera de clasificar a los antimicrobianos es aquella que los agrupa según el efecto que produzcan, ya sea efecto bactericida o bacteriostático; los clasificamos según su espectro, tenemos antimicrobianos de amplio espectro, de espectro limitado y de espectro

reducido .Finalmente podemos clasificarlos según su mecanismo de acción, y así encontramos cinco categorías:

1) *Antimicrobianos que afectan la biosíntesis de la pared bacteriana.*

2) *Antimicrobianos que afectan la membrana plasmática.*

3) *Antimicrobianos que afectan la biosíntesis proteica.*

4) *Antimicrobianos que afectan la biosíntesis de ácidos nucleicos; y*

5) *Antimicrobianos que inhiben vías metabólicas.(1)*

Efecto bactericida de los antimicrobianos

El efecto bactericida consiste en producir la muerte del microorganismo sensible. Los antimicrobianos bactericidas actúan en la fase de crecimiento logarítmico bacteriano.

Los antimicrobianos bactericidas deben administrarse siempre en infecciones graves, cuando se necesite la muerte rápida del microorganismo para controlar la infección, y cuando no se cuenta con un sistema inmune adecuado para detener el proceso infeccioso .ejemplo de enfermedades infecciosas donde deben utilizarse antimicrobianos bactericidas lo constituyen la meningoencefalitis purulenta, endocarditis infecciosa, el paciente con fiebre y neutropenia, infección en el paciente con SIDA.

Algunos ejemplos de antibióticos bactericidas lo constituyen el grupo de antibióticos B-lactámicos (penicilina, piperacilina, cefalosporina) vancomicina, gentamicina, amikacina, rifampicina.(1)

Efecto bacteriostático de los antimicrobianos

El efecto bacteriostático consiste en producir la inhibición del crecimiento bacteriano; mientras tanto, se espera que la inmunogénesis aporte los elementos defensivos necesario para el control de la enfermedad. Por lo tanto, estos antimicrobianos no deben de indicarse al paciente inmunocomprometido. Actúan en la fase estacionaria del crecimiento

bacteriano. Entre los numerosos antibióticos bacteriostáticos podemos citar al cloramfenicol, tetraciclinas, lincosaminas, sulfamidas.

Algunos antibióticos poseen efecto bacteriostáticos o bactericida según la droga actúe *in vivo* o *in vitro*, y según la dosis administrada. Mencionaremos como ejemplos la anfotericina B, que tiene efecto fungistático *in vivo* y fungicida *in vitro*; la estreptomycinina y la eritromicina tiene efecto bactericida cuando se administra a altas dosis y efecto bacteriostático si se administra a baja dosis.

Debido a que los antibióticos tienen efectos sobre una diversidad de bacterias, sus mecanismos de acción difieren basado en las características vitales de cada organismo diana y que, por lo general, son objetivos que no existen en las células de mamíferos.(1)

Estos mecanismos de acción pueden separarse bajo cuatro encabezados:

1) ***Antimicrobianos que afectan la biosíntesis de la pared bacteriana.***: Algunos antibióticos ejercen su función en regiones y organelos intracelulares, por lo que son ineficaces en bacterias que contengan una pared celular, a menos que se logre inhibir la síntesis de esta estructura exterior, presente en muchas bacterias, pero no en animales.

La composición química de la pared celular varía de una bacteria grampositiva a una gramnegativa, sabemos que la pared de las bacterias grampositivas está formada por una capa de 50 a 100 moléculas de espesor de peptidoglicano, mientras que el peptidoglicano de las gramnegativas es solo una o dos moléculas de espesor, además de una capa externa de lipopolisacáridos, que está ausente en las grampositivas. El peptidoglicano está formado por largas cadenas de polisacáridos en las cuales se alterna de forma lineal N-acetilglucosamina (NAG) Y ácido N - acetilmurámico ((NAM). Estas largas cadenas están unidas en forma cruzada por puentes peptídicos mediante enlaces amida con los grupos D-alanina del ácido acetilmurámico.

La síntesis de la pared bacteriana se ha dividido en tres etapas: la primera es intracitoplásmica y consiste en la síntesis de unidades NAG y NAM; en esta etapa actúa la fosfomicina. La etapa siguiente es intramembranosa; las unidades NAM y NAG se

acoplan mediante un lípido transportador que es el 1-decaprenilfosfato. Actúan en esta etapa la vancomicina y la bacitracina. Finalmente, el último paso es extramembranoso y consiste en la incorporación del nuevo peptidoglicano al ya existente, es decir, se forman los puentes peptídicos extracitoplasmáticos; la penicilina y las cefalosporinas actúan en esta etapa.

Los ATB que actúan sobre la pared bacteriana impiden los sucesivos pasos de la síntesis de la pared bacteriana; como consecuencia de esta interferencia la célula bacteriana sin pared no resiste los cambios osmóticos, se hincha y estalla. Por eso, los ATB B-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas) bacitracina, vancomicina, teicoplanina y fosfomicina son bactericidas.(1)

Antimicrobianos que afectan la biosíntesis de la pared bacteriana.

B-lactámicos.

Penicilinas estándar:

- ❖ Penicilina G o Bencilpenicilina(sódica o potásica)
- ❖ Penicilina V o Fenoximetilpenicilina
- ❖ Penicilina procaína
- ❖ Penicilina benzatínica.

Penicilinas resistentes a las penicilinasas.

- ❖ Meticilina
- ❖ Nafcilina
- ❖ Oxacilina
- ❖ Cloxacilina
- ❖ Dicloxacilina.

Amino penicilinas

- ❖ Ampicilina

- ❖ Amoxicilina

Penicilinas antipseudomonas

- ❖ Carbenicilina
- ❖ Ticarcilina.

Acil-ureido penicilinas

- ❖ Azlocilinas
- ❖ Piperacilina
- ❖ Mezlocilina.

Aminopenicilinas

- ❖ Amdinocilinas.
- ❖ Pivaminocilina

Derivados de la 6-metoxipenicilinas

- ❖ Temocilina

Carbapenems

- ❖ Imipenem
- ❖ Tazobactam

Monobactámicos

- ❖ Aztreonam

Inhibidores de las B lactamasas

- ❖ Acido clavulánico
- ❖ Sulbactam

Cefalosporinas

1ª Generación.

- ❖ Cefalexina
- ❖ Cefadroxilo
- ❖ Cefradina
- ❖ Cefazolina
- ❖ Cefalotina

2ª Generación

- ❖ Cefuroxima
- ❖ Cefoxitina
- ❖ Cefaclor
- ❖ Cefatrizina

3ª Generación

- ❖ Cefotaxime
- ❖ Cefotaxidime
- ❖ Ceftriaxona
- ❖ Cefoperazona
- ❖ Cefixima
- ❖ Cefpodoxima
- ❖ Cefibuten

Glucopéptidos

- ❖ Vancomicina

- ❖ Teicoplanina

Fosfomicina

Bacitracina.(1)

2) *Antimicrobianos que afectan la membrana plasmática:* El citoplasma de todas las células vivas está limitado por la membrana citoplasmática, la cual sirve como una barrera de permeabilidad selectiva, realiza funciones de transporte activo y, por tanto, controla la composición interna de la célula, si su integridad funcional es interrumpida, escapa de la célula macromoléculas y iones, lo cual causa daño o muerte celular, puesto que es diferente la membrana citoplasmática en bacterias ,hongos y células animales, es posible la actividad quimioterapéutica selectiva así ciertos antibióticos pueden alterar su permeabilidad actuando como detergentes o tensioactivos catiónicos y provocando la salida de constituyentes del interior de la célula. Las polimixinas actúan de este modo, interactuando sobre los fosfolípidos de la membrana celular, mientras que la nistatina y la anfotericina B se unen a un grupo esterol de la membrana que solamente contienen los microorganismos contra los cuales se utilizan estos antibióticos.(1)

Antimicrobianos que afectan la membrana citoplasmática

- ❖ Anfotericina B
- ❖ Nistatina

Imidazoles

- ❖ Clotrimazol
- ❖ Miconazol
- ❖ Ketoconazol
- ❖ Fluconazol
- ❖ Itraconazol

Polimixinas

- ❖ Polimixina B

❖ Colistina.

3) *Antimicrobianos que afectan la síntesis protéica.*

Las bacterias tienen ribosomas 70s ,mientras que las células de los mamíferos tiene ribosomas 80S ,las unidades de cada tipo de ribosoma , su composición química y especificidad funcional son lo suficientemente diferentes para poder explicar porqué los medicamentos antimicrobianos pueden inhibir la síntesis protéica en los ribosomas bacterianos sin tener mayor efecto en las células de los mamíferos.(1)

Podemos dividir a estos antimicrobianos en dos grupos según produzcan inhibición de la transcripción e inhibición de la traducción protéica.

A) ***Inhibición de la transcripción:*** La producen la rifamicina y la rifampicina y consiste en la inhibición de la subunidad B de la enzima RNA polimerasa DNA dependiente, que lleva a la inhibición de la síntesis de RNA mensajero; éste transmite la información del DNA, que es necesaria para la formación protéica normal.

B) ***Inhibición de la traducción:*** La inhibición de la proteosíntesis bacteriana se logra mediante la unión de la molécula de antibiótico a la subunidad 30s o 50s del ribosoma bacteriano. Entre los ATB que se unen a la subunidad 30 s ribosomal cabe citar a las tetraciclinas y los aminoglucósidos. Dentro de los antibióticos que se unen a la subunidad 50c debemos mencionar al cloranfenicol, los macrólidos las lincosaminas.

Las tetraciclinas (eje. tetraciclina, minociclina y doxiciclina) se unen a la subunidad 30S del ribosoma y bloquean la adherencia del RNA de transferencia (tRNA). Puesto que no se pueden agregar más aminoácidos a la cadena de proteínas que está en crecimiento, la síntesis de proteínas es inhibida .La acción de las tetraciclinas es bacteriostática.(1)

- Los aminoglucósidos (ejemplo. gentamicina, tobramicina, amikacina, y estreptomycin) también se unen a la subunidad 30S del ribosoma y pueden bloquear la síntesis de proteínas de dos maneras diferentes. En primer lugar estos se pueden adherir a la subunidad 30S del ribosoma y prevenir que la subunidad 30S se adhiera al RNA mensajero (mRNA). Segundo, la presencia del aminoglucósido en el ribosoma podría provocar la lectura errada

del mRNA. Esto resulta en la inserción de aminoácidos erróneos en la proteína o en la interferencia con la capacidad de los aminoácidos para conectarse unos con otros. Estas actividades por lo general ocurren de manera simultánea y el efecto total es bactericida.

Inhibición de la síntesis de proteínas mediante la unión a la subunidad ribosómica 50S.

- Los macrólidos (eje. eritromicina, azitromicina y claritromicina) y las lincosámidas (eje. clindamicina) se adhieren a la subunidad ribosómica 50S provocando la terminación del crecimiento de la cadena proteica y la inhibición de la síntesis de proteínas. Estos son primordialmente bacteriostáticos.

El cloranfenicol también se une a la subunidad 50S del ribosoma e interfiere con la unión de aminoácidos a la proteína en crecimiento. Los agentes antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas de esta forma son bacteriostáticos. (4)

Antimicrobianos que afectan la síntesis protéica.

Inhibición de la transcripción

- ❖ Rifampicina
- ❖ Rifamicina.

Inhibición de la traducción:

Unión a la unidad ribosomal 30s:

Tetraciclinas

- ❖ Tetraciclina
- ❖ Oxitetraciclina
- ❖ Doxiciclina
- ❖ Minociclina

Aminoglucósidos.

- ❖ Estreptomicina
- ❖ Neomicina
- ❖ Kanamicina
- ❖ Gentamicina
- ❖ Tobramicina
- ❖ Amikacina
- ❖ Netilmicina
- ❖ Espectinomicina

Unión a la subunidad ribosomal 50 s

- ❖ Cloranfenicol
- ❖ Tianfenicol

Macrólidos

- ❖ Eritromicina.
- ❖ Claritromicina
- ❖ Roxitromicina
- ❖ Azitromicina
- ❖ Espiramicina
- ❖ Oleandomicina
- ❖ Miocamicina

Lincosaminas

- ❖ Clidamicina
- ❖ Lincomicina.(1)

4) Antimicrobianos que afectan la biosíntesis de ácidos nucleicos.

La biosíntesis del DNA bacteriano es inhibida por dos mecanismos:

1) **Mediante la inhibición de una topoisomerasa:** Enzima esencial para la replicación del ADN, llamada DNA girasa. La DNA girasa posee dos subunidades, A y B; la subunidad B cumple la función de enrollar las cadenas de DNA, paso necesario para acomodar el núcleo dentro de la bacteria mediante la reducción de su tamaño. Cuando este superenrollado ha finalizado, la subunidad A sella el corte en el DNA. Las quinolonas inhiben la actividad de esta enzima.

2) **Mediante la formación de compuestos tóxicos para la bacteria:** Resultante del poder de oxirreducción de los anaerobios sobre el radical “nitro” de los ATB nitroimidazólicos. Los productos de reducción del grupo “nitro” se conjugan con el DNA, produciendo su desestabilización y por lo tanto provocando la muerte celular. Por ejemplo:(1)

Las sulfamidas son análogos estructurales de moléculas biológicas y tienen parecido a las moléculas normalmente usadas por la célula diana. Al hacer uso de estas moléculas farmacológicas, las vías metabólicas del microorganismo son bloqueadas, provocando una inhibición en la producción de bases nitrogenadas y, eventualmente, la muerte celular.

Las quinolonas y fluoroquinolonas actúan sobre enzimas bacterianas girasas y topoisomerasas de ADN, responsables de la topología de los cromosomas, alterando el control celular sobre la replicación bacteriana y produciendo como alteración en la lectura del mensaje genético. (6)

Antimicrobianos que afectan la síntesis de ácidos nucleicos bacterianos.

Quinolonas.

Antiguas quinolonas.

- ❖ Acido nalidixico
- ❖ Acido pipemídico
- ❖ Cinoxacina

Nuevas quinolonas.

- ❖ Norfloxacina
- ❖ Ciprofloxacina
- ❖ Pefloxacina
- ❖ Ofloxacina
- ❖ Fleroxacina
- ❖ Lomefloxacina

Nitroimidazoles

- ❖ Metronidazol
- ❖ Ornidazol
- ❖ Tinidazol
- ❖ Secnidazol

1. Griseofulvina
2. 5-fluorocitosina.(1)

5) Antimicrobianos que inhiben vías metabólicas.

Ciertos ATB, como las sulfamidas y la trimetroprima, inhiben vías metabólicas que impiden el crecimiento bacteriano; tienen por lo tanto acción bacteriostática. Cuando ambas drogas son administradas conjuntamente, su acción es bactericida.

Las sulfamidas inhiben competitivamente la incorporación de ácido paraaminobenzoico (PABA) por su semejanza química, impidiendo a partir de este precursor, la síntesis de ácido fólico bacteriano, factor esencial en el crecimiento de los microorganismos. Cuando la bacteria adquiere la capacidad de producir PABA o de inhibir las sulfamidas, se transforma en resistente.

Trimetroprima inhibe la enzima reductora de ácido dihidrofólico (dihidrofolato reductasa) con lo cual obstruye la formación de ácido tetrahidrofólico, metabolito esencial para la síntesis de purinas por la bacteria. La enzima de la bacteria es 50000 a 100000 veces más sensible a la trimetroprima que la enzima humana, razón explicativa de su acción. El ser humano no sintetiza ácido fólico sino que lo incorpora con su dieta, por lo tanto la trimetroprima no afecta la síntesis de purinas en el hombre. El bloqueo secuencial de la misma vía bioquímica por las sulfamidas y la trimetroprima resulta en un alto grado de sinergismo contra un amplio espectro de microorganismo.(1).

Antimicrobianos que inhiben vías metabólicas

Ánalogos de metabolitos bacterianos

Sulfamidas:

- ❖ Sulfametoxazol
- ❖ Sulfadiazina
- ❖ Sulfisoxazol
- ❖ Sulfametoxidiazina
- ❖ Sulfametoxipirazina

Inhibidores de enzimas bacterianas

- ❖ Trimetroprima.(1)

Mecanismos de resistencia bacteriana a los distintos antimicrobianos

Actualmente se han descrito numerosos mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos:

1) ***Inactivación del antibiótico por una enzima bacteriana.*** La resistencia a los antimicrobianos B-lactámicos se debe principalmente a la producción de B-lactamasas, enzimas bacterianas que rompen por hidrólisis la unión amida del anillo B-lactámico. Existen numerosas B-lactamasas, codificadas por genes cromosómicos o por genes transferibles localizados por plásmidos o transposones. Se han definido tres clases de B-lactamasas: las B-lactamasas de clase A, B y C. entre las bacterias grampositivas, *Staphylococcus* son los más importantes productores de B-lactamasas. Las bacterias gramnegativas producen una variedad mucho mayor de B-lactamasas que las bacterias grampositivas. Existen numerosas B-lactamasas, entre las cuales podemos mencionar a las beta-lactamasas de amplio espectro (TEM-1, TEM-2, SHV-1), oxacilinasas (OXA-1, OXA-2), carbecilinasas (BRO-1, CARB-2), cefalosporinasas (CEP-1, CEP-2) y cefatoximasas (CAZ-1, CTX-1). La industria farmacéutica ha desarrollado antimicrobianos que impiden la hidrólisis de los B-lactámicos por estas enzimas, como el ácido clavulánico y el sulbactam.

La resistencia a aminoglucósidos se debe a enzimas codificadas por genes localizados en plásmidos o en el cromosoma, varias de estas enzimas son transportadas en transposones. En la actualidad se han identificado más de veinticuatro enzimas modificadores de aminoglucósidos, los cuales inducen N-acetilación, nucleotidilación y fosforilación. La cloranfenicol acetiltransferasa es producida por bacterias grampositivas y gramnegativas. Esta enzima intracelular inactiva al antimicrobiano por 3-O-acetilación y está codificada por genes localizados en el cromosoma bacteriano o en plásmidos.

2) ***Disminución de la permeabilidad a la droga.*** El pasaje de los antimicrobianos hidrólicos a través de la pared celular está facilitando por la presencia de porinas, proteínas que forman canales de difusión llenos de agua que pueden ser atravesados por los

antimicrobianos. Las bacterias producen un número elevado de porinas y regulan el número de las mismas.

3) ***Producción de flujo de antimicrobianos a través de la membrana celular.*** La captación reducida de antimicrobianos a través de la membrana plasmática es un proceso que requiere energía y que está relacionada con la producción de una proteína de membrana que favorece el flujo de antimicrobiano a través de la membrana celular. Esta menor concentración de antimicrobiano lleva a una menor acumulación del antimicrobiano dentro de la célula. Tal mecanismo de resistencia ha sido demostrado para la tetraciclina en los bacilos gramnegativos.

4) ***Alteración de los sitios de ataque ribosomales.*** La falta de unión del antimicrobiano a su receptor "blanco" en el ribosoma, anula su capacidad para inhibir la síntesis de proteínas y el crecimiento celular. Esta resistencia se produce como resultado de la acción de una metilasa, que demetila los residuos de adenina en el RNA ribosomal 23 S de la subunidad 50 S del ribosoma procariota, alterándose entonces la fijación de macrólidos y lincosaminas. La resistencia a los aminoglucósidos por este mecanismo se ha demostrado por mutación de la proteína 12 S de la subunidad 30 S, que interfiere con la estreptomicina al ribosoma.

5) ***Alteraciones de las enzimas "blanco".*** Algunas bacterias con resistencia mediada por plásmidos, elaboran enzimas evasivas que eluden el bloqueo metabólico efectuado por sulfamidas o trimetoprima mediante distintos poros secuenciales, por ejemplo, pueden reemplazar a la enzima dihidrofolatoreductasa, sensible a estas drogas, por otra enzima 20,000 veces menos susceptible a la inhibición. Las bacterias gramnegativas resistentes a las quinolonas alteran la DNA girasa.

6) Aparición de otra vía metabólica. Las bacterias pueden adoptar otras vías metabólicas para obtener el sustrato necesario para sus requerimientos vitales, por ejemplo, pueden utilizar tiamina o metionina en lugar de ácido paraaminobenzoico (PABA) para la síntesis de ácido fólico y así hacerse resistentes a la trimetroprima-sulfametazol.(1)

Mecanismos de resistencia de Acinetobacter baumannii

Genética de la Resistencia

Acinetobacter spp es un género que parece tener una tendencia a desarrollar resistencia a los antibióticos con gran rapidez, tal vez como consecuencia de su exposición a largo plazo a los antibióticos. Esto está en contraste con las bacterias "tradicionales", que parecen requerir más tiempo para adquirir los mecanismos de resistencia muy eficaces que posee *Acinetobacter spp* , en respuesta a la introducción de las modernas estrategias terapéuticas , de hecho, puede ser su capacidad para responder rápidamente y para desafiar con antibióticos, junto con el generalizado uso de antibióticos en el ambiente hospitalario, que es responsable del éxito reciente de *Acinetobacter spp* como patógeno nosocomial.

Sin embargo, aunque de los principales modos de la transferencia de genes cromosómicos que se han demostrado en *Acinetobacter spp.*, sólo la conjugación ha sido hasta ahora demostrada que desempeña un papel importante en la transferencia de genes de resistencia a los antibióticos.

Entre los miembros de este género plásmidos y transposones desempeñan un papel importante en la biología de la mayoría de organismos procariotas, y *Acinetobacter spp.* parece que no es excepción a esta generalización .

Varios estudios han reportado que 80% de cepas de *Acinetobacter spp* poseen múltiples plásmidos de tamaño molecular variable, y aunque otros trabajos reportan problemas en el aislamiento de ADN del plásmido de *Acinetobacter spp*, sólo ha habido unos cuantos

estudios en los que la transferencia mediada por plásmidos de genes de resistencia ha sido demostrada.

Sin embargo, la falta de observar la transferencia de la resistencia puede reflejar simplemente la ausencia de un sistema de ensayo que permita la detección de dicha acción.(2)

No es de extrañar que la mayoría de casos de resistencia a los antibióticos en *Acinetobacter spp.* Se han asociado con plásmidos pertenecientes a grupos de una gama de huéspedes de incompatibilidad amplia.

Asimismo sigue existiendo una necesidad de evaluar rigurosamente el potencial de la movilización de los genes de resistencia a los antibióticos y de las diferentes especies de las cepas de *Acinetobacter spp* genómica que ahora han sido delineados.

Los transposones probablemente desempeñan un papel importante, en conjunto con integrones, para garantizar que todos los nuevos genes puedan establecerse en un banco de genes nuevos, incluso si los vectores del plásmido que los trasladó son inestables.

Sin embargo, los estudios que tengan por objetivo definir la estructura y organización del material genético bacteriano son actualmente algo fuera de moda, y, por lo que el género *Acinetobacter spp* se refiere, ha habido pocos avances significativos desde que se trazó el mapa cromosómico (2).

Hasta principios de 1970 las infecciones nosocomiales ocasionadas por *Acinetobacter sp* podían ser tratadas exitosamente con gentamicina, minociclina, ácido nalidíxico, ampicilina, carbenicilina o, ya sea como agentes únicos o en combinación con otros antibióticos, pero las tasas de resistencia comenzaron a aumentar y notarse entre 1971 y 1974.

Desde 1975, sucesivas encuestas han mostrado una resistencia cada vez mayor en aislados clínicos de *Acinetobacter spp.*

Altas proporciones de las cepas se han vuelto resistentes a antibióticos de tercera generación y, de hecho, muchas cepas ahora son resistentes a niveles clínicamente altos para la mayoría de los antibacterianos de uso común incluyendo aminopenicilinas, ureidopenicilinas, de reducido espectro (cefalotina) y de espectro extendido cefalosporin, cefamicinas como cefoxitina, la mayoría de los aminoglucósidos, cloranfenicol y tetraciclinas. (2)

Así también para algunos relativamente nuevos antibióticos como las cefalosporinas de amplio espectro (cefotaxima, ceftazidima), imipenem, tobramicina, amikacina y fluoroquinolonas.

Imipenem sigue siendo el más activo de las drogas y, de hecho, hasta hace poco, imipenem mantenía la actividad contra 100% de las cepas, y en algunos informes y estudios realizados en otros países los únicos fármacos activos fueron imipenem y la polimixinas.

Por desgracia, los análisis más extensos de los últimos brotes de hospital han documentado la propagación de cepas imipenem-resistentes. Se trata de una evolución preocupante que amenaza la continuación del tratamiento con éxito de las infecciones por *Acinetobacter* spp.(2)

La mayoría de la resistencia a imipenem se ha observado en las cepas identificadas como *Acinetobacter baumannii* y su aparición generalizada y / o extendida de la diseminación de la resistencia a imipenem puede llegar a suponer una seria amenaza en un futuro próximo.

La variabilidad en la susceptibilidad a los antibióticos se han observado entre diferentes países, probablemente como resultado de factores ambientales y distintos patrones de uso

de antimicrobianos. Así, la mayoría de estudios reportan 50% a 80% de los aislamientos de no susceptible o resistente a gentamicina y tobramicina, mientras que los aminoglucósidos ya no parecen tener más actividad a niveles clínicamente viable contra *A. baumannii*, en aislamientos procedentes de países como Alemania. Del mismo modo, la mayoría de cepas aisladas en Francia, que originalmente eran susceptibles a la fluoroquinolonas, se convirtieron resistentes (75 a 80%).

Así como a otras fluoroquinolonas dentro del transcurso de 5 años desde la introducción de estos antibióticos.

Especies distintas de *A. baumannii* aisladas en medio ambiente, es decir, *A. lwoffii*, *A. johnsonii* y otras están involucradas con menor frecuencia en las infecciones nosocomiales y por lo general son más susceptibles a los antibióticos.(2)

Los mecanismos de resistencia contemplan alteraciones de las proteínas ligadoras de penicilinas (PBP), disminución de la permeabilidad de la membrana externa, mutaciones de los sitios blanco e inactivación por enzimas modificantes. Dado que *Acinetobacter sp* son microorganismos gramnegativos poseen además una membrana externa adicional que actúa como barrera de permeación. El transporte a través de la membrana externa está mediado por porinas que producen canales llenos de agua por difusión de moléculas hidrofílicas (por ej.: b-lactámicos, carbapenémicos). Algunos reportes sugieren que la expresión reducida o mutación de porinas estarían asociadas a resistencia a carbapenémicos.

En la Tabla 3 se enumeran los diferentes mecanismos de resistencia en *A.baumannii*:

(1)

Tabla 3. Mecanismos relevantes de resistencia a antimicrobianos en *Acinetobacter baumannii*^{12,52-71}

Mecanismos de resistencia	Clase molecular	Descripción	Sustratos preferentes	Comentarios
β-lactamasas	Clase A de Ambler	<i>De espectro ampliado:</i> TEM-1, TEM-2	Penicilinas	
		<i>De espectro extendido (BLEE):</i> PER-1, VEB-1.	Penicilinas, cefalosporinas 1 ^a -4 ^a gen, aztreonam	
	Clase B de Ambler	<i>Metalo-β - lactamasas:</i> IMP-1, IMP-2, IMP-4, IMP-5, VIM-1, VIM-2, blaSPM	Penicilinas, cefalosporinas 1 ^a -4 ^a gen, carbapenémicos, no aztreonam	Codificadas por plásmidos
	Clase C de Ambler	Cefalosporinasas: AmpC, CARB-5	Penicilinas, cefalosporinas	El 98% de las cepas produce AmpC, es inducida o desreprimida por exposición a antibacterianos
Alteración de PBP y porinas de membrana (PME)	Clase D de Ambler	Oxacilinasas: OXA-23, OXA-24, OXA-25, OXA-26, OXA-27, OXA-40, OXA-49, OXA-51, OXA-58	Penicilinas, cefalosporinas variable, carbapenémicos, no aztreonam	
		Enzima ligadora de penicilina no identificada	Carbapenémicos	Generalmente se asocia la mutación de porinas con sobreproducción de AmpC
Inactivación enzimática del antimicrobiano		PME 29 kDa PME 33-36 KDA		
	N-acetiltransferasas	Enzimas acetiladoras: AAC I-V	Aminoglucósidos	
	0-nucleotidiltransferasas	Enzimas adeniladoras: ANT, AAD		
	0-fosfotransferasas	Enzimas fosforiladoras: APH I-IV		
Mutación ADN polimerasas	ADN-girasa	gyr-A	Fluroquinolonas	
	Topoisomerasa IV	par-C		

La membrana externa de *A. baumannii* es menos permeable a los antimicrobianos que la membrana externa de *Escherichia coli*. Al analizar la permeabilidad de la membrana externa de *A. baumannii* se detecta que el coeficiente de permeabilidad a las cefalosporinas es de 2 a 7 veces menor que el que presenta *P. aeruginosa* para los mismos b-lactámicos. Por todo ello, se sugiere que una causa de la resistencia intrínseca que presenta *A. baumannii* a los antimicrobianos puede ser atribuida a la presencia de un escaso número de porinas que además poseen un tamaño de poro pequeño. Sin embargo, no se descarta que la expresión constitutiva a niveles bajos de uno o varios sistemas de expulsión activa contribuya a la resistencia intrínseca basal que presenta *A. baumannii* a diversos agentes antimicrobianos.

Los mecanismos de resistencia a b-lactámicos involucran la producción de b-lactamasas cromosomales o plasmidiales, alteraciones de las PBP y disminución de la permeabilidad a b-lactámicos de la membrana externa. Las b-lactamasas se dividen en tres grupos: clase A de Ambler (penicilinasas), clase B de Ambler (metalo-enzimas) son enzimas dependientes de zinc cuya actividad es inhibida por EDTA, pero no por carbapenémicos o inhibidores de b-lactamasas como el ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam. Estas metalo-enzimas constituyen un mecanismo de resistencia adquirida de localización cromosomal o plasmidial y clase D de Ambler (oxacilinasas). Existen múltiples subtipos que tienen diversos patrones de hidrólisis pero, en general, las oxacilinasas hidrolizan débilmente a carbapenémicos (imipenem y meropenem) y no hidrolizan cefalosporinas de espectro extendido ni monobactámicos como el aztreonam. Su acción hidrolítica es inhibida por ácido clavulánico. Las b-lactamasas de clase A se han reportado raramente en *Acinetobacter* sp y *Pseudomonas* sp. Se han descrito entre las *Enterobacteriaceas* (p ej: *E. coli*, *Klebsiella* sp) b-lactamasas de espectro extendido (BLEE), que inusualmente se asocian a *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* spp. Los microorganismos poseedores de BLEE son distintivamente inhibidos por el ácido clavulánico y son resistentes a los oximino-b-lactámicos o cefalosporinas de tercera generación (por ejemplo cefotaxima, ceftriaxona, cefpodoxima o ceftazidima). La mayoría de las BLEE encontradas en *Enterobacteriaceas* se relacionan con b-lactamasas tipo TEM y SHV. En Turquía, Corea y Francia, se ha

identificado recientemente en *A. baumannii* una nueva BLEE no relacionada con las BLEE encontradas en *E. coli* y *Klebsiella sp.* (11).

B-lactamasas en Acinetobacter spp. (2)

TABLE 3. β -Lactamasas described in *Acinetobacter* spp.

Enzyme or strain	Location of gene	Predominant substrate	Molecular size (kDa)	Reference
TEM-1	Plasmid	Penicillin	29	149
TEM-2	Plasmid	Penicillin	29	43
CARB-5	Plasmid	Penicillin	29	12
ARI-1	Plasmid	Carbapenem	23	144
NCTC7844	Chromosome	Cephalosporin	30	127
ML4961	Chromosome	Cephalosporin	38	83
ACE-1	Chromosome	Cephalosporin	~500	86
ACE-2	Chromosome	Cephalosporin	60.5	86
ACE-3	Chromosome	Cephalosporin	32.5	86
ACE-4	Chromosome	Cephalosporin	>1,000	86
SHV-like	Unknown	Penicillin	UK ^a	95
SHV-like	Unknown	Penicillin	UK	220

^a UK, unknown.

La primera enzima identificada tipo OXA fue por medio de la actividad de hidrólisis de carbapenem, con una cepa aislada en 1985 en Edimburgo, Escocia . Este determinante de resistencia por plásmidos codificantes (inicialmente llamado ARI-1) fue encontrado para ser transmitido, y el gen fue secuenciado más tarde con el nombre OXA-23. Este tipo de enzimas actualmente contribuye a la resistencia a carbapenemes en *A. baumannii* a nivel mundial. OXA-27 y OXA 49-están estrechamente relacionadas con las enzimas que conforman el clúster OXA-23 en genes de *A. baumannii*. Otros dos grupos de genes adquiridos de tipo OXA con la actividad carbapenemasa se han descrito, incluido el OXA-24- (codificación OXA-24, -25, -26, -40 y los genes carbapenemasa OXA-58-.Sin embargo la estructura cristalina de OXA-24 ha sido descrita recientemente y proporciona pistas importantes para el desarrollo futuro de drogas eficaces hacia esta clase emergente de carbapenemasas. (9)

OXA-58 se identificó más recientemente y se determinó que es similar a OXA-23 la cual es a menudo mediada por plásmidos, lo que explica su amplia distribución . OXA-58 también ha sido identificado en Rumania y Australia.

El grupo de genes final, los genes OXA-51, es el único natural *para A. baumannii*, de ahí su localización cromosómica y la prevalencia. Al igual que otras enzimas de clase D, su producto tiene una mayor afinidad por imipenem que para meropenem. Los estudios sugieren que la clonación es un efecto mínimo sobre la susceptibilidad a carbapenem, incluso en presencia de una bomba de eflujo multidroga sobreexpresados.(9)

Las carbapenemasas tipo OXA en cuanto a sus actividades hidrolíticas hacia carbapenems son significativamente más potentes (100 - 1.000 veces). Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar todos los β -lactámicos (incluyendo carbapenems), excepto el aztreonam monobactam, lo que puede ayudar a la detección de laboratorio.

Varias regiones geográficas, como España, Singapur, Grecia y Australia, han demostrado la presencia de otras enzimas o varias juntas como OXA-MBL-tipo en las mismas cepas. A diferencia de las enzimas tipo OXA, MBLs se encuentran más comúnmente en los integrones, que son las estructuras especializadas de genética que facilitan la adquisición y expresión a través de un promotor frecuente de los determinantes de resistencia. La mayoría de cepas que han adquirido genes MBL en *A. baumannii* se han encontrado dentro de integrones de clase 1, que a menudo contienen una serie de especies de “casetes” de genes de resistencia, sobre todo los que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósidos. No es sorprendente que las cepas de *A. baumannii* lleven integrones en que se han encontrado que el fármaco significativamente es más resistente que las cepas sin integrones. La importancia clínica de esta estructura genética única es que el uso excesivo de antibióticos puede llevar una a la sobreexpresión de los determinantes de resistencia múltiple como consecuencia de un promotor común. En el aislamiento, los integrones no son móviles y por lo tanto son parte intrínseca de plásmidos o transposones que actúan como vehículos para la difusión genética de resistencia. (9)

Resistencia a los aminoglucósidos

Ocasionalmente los aminoglucósidos son empleados combinados con b-lactámicos para mejorar su actividad bactericida. La resistencia a aminoglucósidos está mediada por tres mecanismos: alteración del sitio de acción ribosomal, reducción de la captura y modificación enzimática del antimicrobiano. La alteración del blanco ribosomal no es significativa pues sólo afecta a estreptomycin y espectinomycin. El segundo mecanismo es bastante común en las especies de *Acinetobacter*, pero el tercer mecanismo es el que da en la mayoría de los aislados resistentes. Las enzimas modificadoras, tales como O-fosfotransferasas, O-nucleotidil-transferasas y N-acetiltransferasas, están mediadas primariamente por plásmidos y transposones que pueden jugar un importante rol en la diseminación de resistencia. Tales enzimas pueden también tener localización cromosómica. Cada una tiene un sustrato diferente que confiere a la bacteria un perfil específico de resistencia. (2)

TABLE 4. Aminoglycoside-modifying enzymes identified in *Acinetobacter* spp.

Enzyme	Reference(s)
Acetyllating	
AAC(6')	114, 116, 130, 179
AAC(2')I	50
AAC(3)I	16, 220
AAC(3)II	131
AAC(3)V ^a	53, 181
AAC(3)IV	181
Adenylating	
ANT(3 ^o)I	179
AAD(3 ^o)(9) ^a	43, 72, 131, 220
ANT(2 ^o)I	131
AAD(2 ^o) ^a	53, 181
Phosphoryllating	
APH(3')I	16, 43, 72, 181
APH(3')II	130
APH(3')III	97, 130
APH(3')VI	114, 115, 124, 181, 220
APH(3 ^o)I	52

^a Enzymatic activity detectable only in vitro.

Resistencia a Tetraciclinas.

La resistencia a tetraciclinas y sus derivados pueden ser mediada por flujo de salida o la protección ribosomal . Bombas de eflujo de tetraciclina específicos incluyen los codificados por el tet (A) a tet (E) que son los factores determinantes, con mayor frecuencia dentro de los organismos gram-negativos, y la tet (K) determinante en *Staphylococcus aureus*. Hasta ahora, el tet (A) y tet (B) los factores determinantes han sido descritos para *A. baumannii*. tet (A) se encontró dentro de un transposón esta estructura tet (A) confiere resistencia a la tetraciclina, pero no a la minociclina, un agente con mayor actividad frente a *A. baumannii*. La protección ribosomal está mediada por la tet (M) y tet (O) que son los factores determinantes, con tet (M) que se describe rara vez para *A. baumannii* existe curiosamente, un determinante idéntico al descrito para *S.aureus*.

Aparte de las bombas de eflujo específicos para tetraciclina, esta clase de antimicrobianos también es susceptible a eflujo por los sistemas de flujo de salida múltiples.(9)

Resistencia a Polimixinas.

A pesar de los informes recientes que demuestran el aumento de la resistencia in vitro a la polimixinas de *A. baumannii*, el mecanismo de la resistencia sigue siendo desconocido. Se ha demostrado previamente que la reducción en la unión a lipopolisacárido (LPS) como sitio de destino puede llevar a la resistencia en *E. coli*, *Salmonella spp.*, Y *P. aeruginosa* . La evolución de las proteínas de membrana externa en las cepas está causando sensibilidad reducida a polimixinas que han sido descritos para cepas como *P. aeruginosa*. (9)

Resistencia a otros antibióticos.

La prevalencia de la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol en *A. baumannii* es alta en muchas regiones geográficas. Como se mencionó anteriormente, los integrones son muy

comunes entre las cepas de *A. baumannii* que tienen un fenotipo de multirresistencia. La región 3 posee un estado de conservación de un integrón que contiene un gen llamado QAC fusionado con otro gen, que confiere resistencia a antisépticos y sulfonamidas, respectivamente. En consecuencia, la resistencia a sulfamidas ha demostrado ser altamente predictivo por parte de integrones portados en cepas de *A. baumannii*. Del mismo modo, los genes que codifican para trimetoprim y cloranfenicol su resistencia también se han reportado dentro de las estructuras de integrones de *A. baumannii*. El Eflujo también pueden contribuir a la resistencia contra estos agentes. (9)

Resistencia a quinolonas

Las fluoroquinolonas tienen una buena actividad sobre *Acinetobacter sp*, pero la resistencia está aumentando. Los mecanismos de resistencia se relacionan con mutaciones de la ADN-girasa y la topo-isomerasa IV, blancos específicos de tales antibacterianos. La ADN-girasa está compuesta de dos subunidades, codificadas por los genes *gyr A* y *gyr B*. La topo-isomerasa IV es estructuralmente similar a la ADN-girasa, pero es un blanco secundario de las fluoroquinolonas. Las dos subunidades de la topo-isomerasa IV están codificadas por los genes *par C* y *par E*. Estas mutaciones interfieren con el sitio de destino de enlace La resistencia en *Acinetobacter sp* está mediada por mutaciones en los genes *gyr A* y *par C*. En los aislados de *A. baumannii* con una o ambas mutaciones, ciprofloxacina ha reducido susceptibilidad comparada con gatifloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y trovafloxacina. Se han descrito otros mecanismos de resistencia, tales como bombas de eflujo e influjo, pero su rol no ha sido todavía dilucidado respecto de las fluoroquinolonas. (11).

Diseño metodológico

Diseño: La investigación es documental, sincrónica, retrospectivo, y descriptiva.

Población: Pacientes mujeres y hombres hospitalizados a los que se les ha realizado cultivo y aislado *Acinetobacter baumannii* en el período Enero-Junio 2009.

Unidad de observación: Cultivos bacteriológicos proveniente de muestra biológica de pacientes hospitalizados positivos a *Acinetobacter baumannii*.

Variable: Susceptibilidad a los antimicrobianos.

El estudio está basado en el reporte de los antibiogramas realizados.

Fuente y obtención de datos: La información es proporcionada por Licda. Jefa de Bacteriología del Hospital Nacional Rosales según los registros de aislamientos bacteriológicos realizados en el período correspondiente a la investigación.

Presentación de Resultados

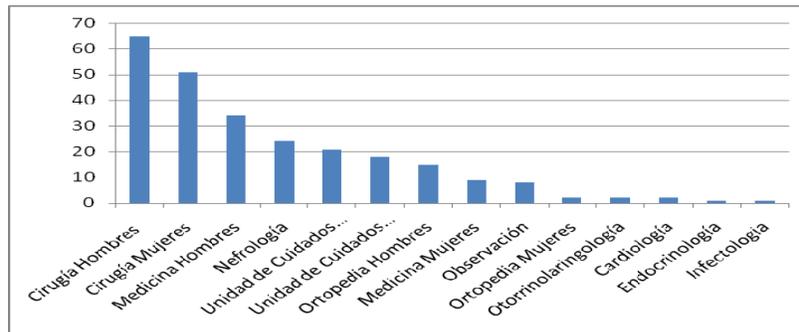
Servicios del Hospital Nacional Rosales donde se ha aislado *Acinetobacter baumannii* de Enero-Junio 2009.

Servicios	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa %
Cirugía Hombres	65	25.69
Cirugía Mujeres	51	20.15
Medicina Hombres	34	13.43
Nefrología	24	9.48
Unidad de Cuidados Intensivos	21	8.30
Unidad de Cuidados Intermedios	18	7.11
Ortopedia Hombres	15	5.93
Medicina Mujeres	9	3.55
Observación	8	3.16
Ortopedia Mujeres	2	0.79
Otorrinolaringología	2	0.79
Cardiología	2	0.79
Endocrinología	1	0.4
Infectología	1	0.4
Total	253	100

Fuente: Laboratorio Clínico Hospital Nacional Rosales

Gráfico N°1

Servicios de Hospital Nacional Rosales donde se ha aislado *Acinetobacter baumannii* de Enero –Junio 2009



Fuente: Laboratorio Clínico Hospital Nacional Rosales

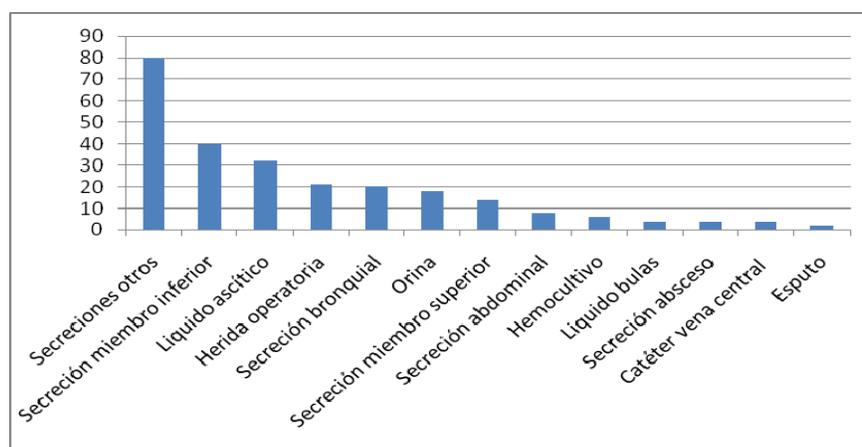
Muestras donde se ha aislado *Acinetobacter baumannii* de los diferentes servicios de Hospital Nacional Rosales Enero-junio 2009.

Muestras	Frecuencia absoluta	frecuencia relativa(%)
Secreciones otros	80	31.62
Secreción miembro inferior	40	15.81
Líquido ascítico	32	12.65
Herida operatoria	21	8.30
Secreción bronquial	20	7.90
Orina	18	7.11
Secreción miembro superior	14	5.53
Secreción abdominal	8	3.16
Hemocultivo	6	2.37
Líquido bulas	4	1.58
Secreción absceso	4	1.58
Catéter vena central	4	1.58
Espuito	2	0.79
Total	253	100%

Fuente: Laboratorio Clínico Hospital Nacional Rosales

Gráfico N°2

Muestras donde se ha aislado *Acinetobacter baumannii* de los diferentes servicios de Hospital Nacional Rosales Enero-junio 2009.



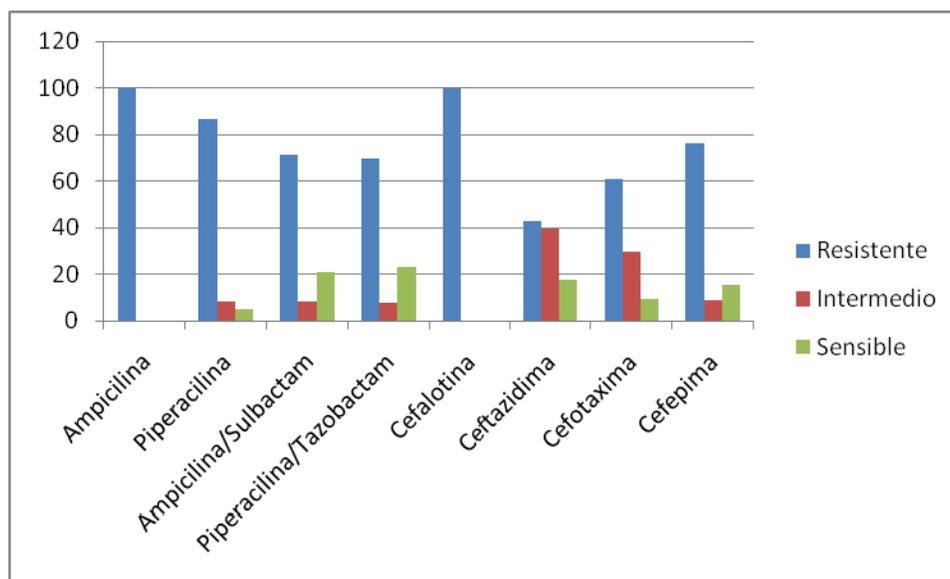
Fuente: Laboratorio Clínico Hospital Nacional Rosales

Susceptibilidad a antimicrobianos de Acinetobacter baumannii en aislamientos de pacientes hospitalizados de Hospital Nacional Rosales de Enero a Junio de 2009.

Código	Antibiótico	% Sensible	% Intermedio	% Resistente
AMP	Ampicilina	0	0	100
PIP	Piperacilina	5.1	8.1	86.8
SAM	Ampicilina/Sulbactam	20.8	8.1	71.1
TZP	Piperacilina/Tazobactam	22.8	7.7	69.5
CEP	Cefalotina	0	0	100
CAZ	Ceftazidima	17.8	39.6	42.6
CTX	Cefotaxima	9.1	29.9	60.9
FEP	Cefepima	15.2	8.6	76.1

Fuente: Laboratorio Clínico Hospital Nacional Rosales

Grafico N° 3



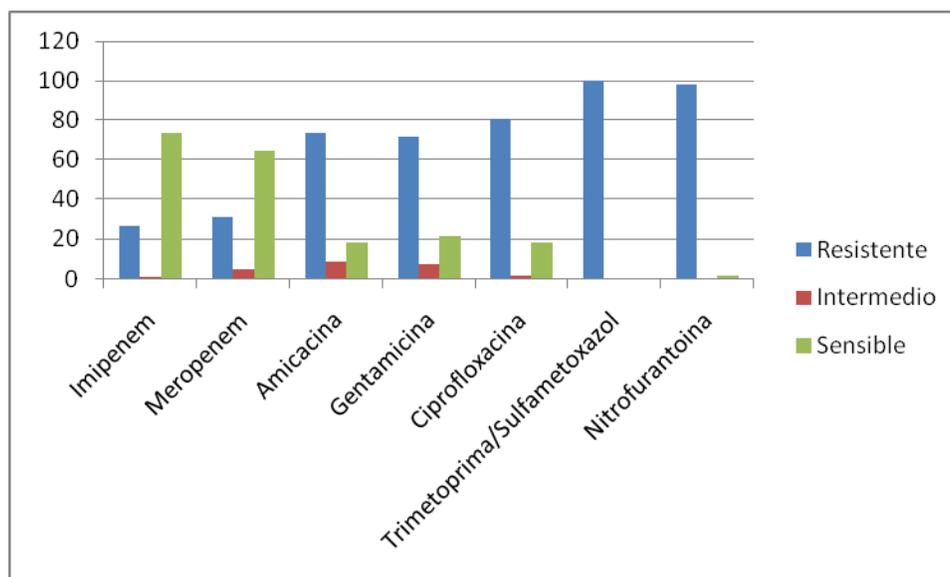
Fuente: Laboratorio Clínico Hospital Nacional Rosales

Susceptibilidad a antimicrobianos de Acinetobacter baumannii en aislamientos de pacientes hospitalizados de Hospital Nacional Rosales de Enero a Junio de 2009

Código	Antibiótico	%Sensible	%Intermedio	%Resistente
IPM	Imipenem	73.1	0.5	26.4
MEM	Meropenem	64.5	4.6	31
AMK	Amikacina	18.3	8.6	73.1
GEN	Gentamicina	21.3	7.1	71.6
CIP	Ciprofloxacina	18.3	1.5	80.2
SXT	Trimetroprima/Sulfametoxazol	0	0	100
NIT	Nitrofurantoína	1.5	0	98.5

Fuente: Laboratorio Clínico Hospital Nacional Rosales.

Grafico N°4



Fuente: Laboratorio Clínico Hospital Nacional Rosales.

Análisis de resultados

La trascendencia de las infecciones de tipo nosocomial actualmente ha aumentado pues clínicamente avanzan aceleradamente, afectando la opción de la recuperación del paciente, alarga su estancia e implica un mayor gasto económico para los sistemas de salud.

Como lo hemos identificado *Acinetobacter baumannii* suele afectar a nivel mundial servicios hospitalarios y secciones completas de hospitales causando series de brotes endémicos, en los diferentes casos se presentan factores de riesgo que benefician la propensión a una infección por esta cepa entre los que se menciona procedimientos invasivos, enfermedad subyacente, multitratamientos con antibióticos entre otros.

En el contexto de la presente investigación los resultados obtenidos reflejan que los servicios dónde más se aisló *Acinetobacter baumannii* se encuentran cirugía hombres con un 25.69% y cirugía mujeres con un 20.16%.

Cabe mencionar que estos servicios poseen una mayor cantidad de pacientes hospitalizados, en este caso cirugía hombres está conformado por cuatro secciones con gran porcentaje de pacientes los que se dividen en servicios I, II, III, y IV , igualmente se presentan las áreas de cirugía mujeres, medicina hombres y nefrología que están distribuidos de la misma manera, lo que denota la persistencia de la bacteria y la transmisión cruzada que favorece a la infección , sin embargo también se puede mencionar que la unidad de cuidados intensivos UCI presentó un 8.30% ,un alto porcentaje en relación a que la UCI no se divide en secciones a diferencia de las áreas ya mencionadas y que cumple con las circunstancias de riesgo en estos pacientes como son los regímenes multidroga, padecimientos crónicos, y permanentes procedimientos invasivos.

Otras áreas que se analizaron son la unidad de cuidados intermedios que mostró un 7.11%, ortopedia hombres 5.93%, medicina mujeres 3.56%, observación 3.16%, ortopedia mujeres, otorrinolaringología y cardiología con un 0.79%, endocrinología e infectología con 0.40%.

En cuanto a las muestras de las que se realizó el cultivo bacteriológico con resultado de aislamiento de *Acinetobacter baumannii* trascendieron con un mayor porcentaje las secreciones tipo "otros" que tuvieron 31.62 %. Estos datos concuerdan con la frecuencia presentada en los datos bibliográficos, pues muestra similares resultados que se obtuvieron en otros establecimientos de salud en el que las heridas, lesiones, infecciones de la piel y tejidos blandos son causados por *Acinetobacter baumannii*. Es importante aclarar que este tipo de muestra se cataloga de esta manera debido a que el personal médico no especifica el lugar específico de la toma de muestra. Ocupando un segundo lugar las secreciones de miembros inferiores alcanza un 15.8%, seguida de líquido ascítico con 12.65%, herida operatoria 8.30%, secreción bronquial 7.90% en esta categoría se puede mencionar que posee un alto porcentaje por la utilización de prácticas como intubación y oxigenación. Continuando con orina 7.11%, secreción de miembros superior 5.53%, secreción abdominal 3.16%, hemocultivos 2.37%, líquido bulas, secreción de abscesos y catéter vena central 1.58% finalizando con esputo 0.79%.

Los resultados del antibiograma aplicado al total de las 253 muestras que pertenecen al estudio *Acinetobacter baumannii* mostró los siguientes porcentajes de resistencia a los antibióticos: Ampicilina, Cefalotina, y Trimetoprima/Sulfametoxazol con un 100%, seguidamente Nitrofurantoína con 98.5%, Piperacilina 86.8%, Ciprofloxacina 80.2%, Cefepima 76.1%, Amicacina 73.1%, Gentamicina 71.6%, Ampicilina/Sulbactam 71.1%, Piperacilina/Tazobactam 69.5%, Cefotaxima 60.9%, Ceftazidima 42.6%, meropenem 31% e Imipenem 26.4%.

Los datos ponen en clara evidencia la total falta de acción de aminopenicilinas como la ampicilina, cefalosporinas de primera generación en este caso Cefalotina así como sulfonamidas y nitrofuranos para contrarrestar los efectos de la infección por *Acinetobacter baumannii*, en el caso de la Piperacilina utilizado en monoterapia obtiene valores más altos de resistencia que cuando se administra combinado con otros inhibidores de beta lactamasa como es el Tazobactam.

En cuanto a las quinolonas, cefalosporinas, aminoglucósidos y penicilinas mantienen niveles elevados de resistencia, sin embargo la toma de decisión para el tratamiento debe

basarse en los esquemas farmacológicos , por regla general tomar en cuenta el lugar de la infección y analizarse junto con el conocimiento simultáneo de la identidad específica del microorganismo ,que fomenta a que la terapéutica utilizada sea dirigida al éxito del tratamiento antimicrobiano, obteniendo el máximo efecto clínico , disminuyendo la toxicidad al elegir el medicamento más apropiado y por tanto evitando el desarrollo de la resistencia.

Ceftazidima y todas las cefalosporinas de tercera generación su uso se recomienda hacerla de manera controlada, cuando no se ha obtenido una respuesta adecuada a tratamiento previo pues invariablemente la mejor opción la constituyen los antibióticos de espectro más estrecho por regla general y no los de espectro extendido pues anula la acción de las generación anteriores de antibióticos de la misma familia, y con una mayor cautela la utilización de los carbapenemes compuestos por meropenem e imipenem que al poseer el espectro de actividad más amplio de los antibióticos beta lactámicos , es aconsejable restringir su uso y someter a tratamiento al paciente únicamente cuando el juicio y la evaluación clínica mejor lo disponga, esto es mencionado pues la resistencia a este tipo de antibiótico es difícilmente manejable .

Acinetobacter baumannii presento sensibilidad intermedia a: Ceftazidima con 39.6%, Cefotaxima 29.9%, Cefepima y Amikacina con 8.6%, Piperacilina y Ampicilina/Sulbactam con 8.1%, Piperacilina/Tazobactam 7.6%, Gentamicina 7.1%, Meropenem 4.6%, Ciprofloxacina 1.5%, Imipenem 0.5%, Ampicilina, Cefalotina, Trimetoprima/Sulfametoxazol y Nitrofurantoína 0%.

Asimismo demostró una sensibilidad a los siguientes antibióticos: Imipenem 73.1%, Meropenem 64.5%, Piperacilina/Tazobactam 22.8%, Gentamicina 21.3%, Ampicilina/Sulbactam 20.8, Ciprofloxacina y Amikacina 18.3%, Ceftazidima 17.8%, Cefepima 15.2%, Cefotaxima 9.1%, Piperacilina 5.1%, Nitrofurantoína 1.5%, Trimetoprima/sulfametoxazol, Cefalotina y Ampicilina 0%.

Finalmente a pesar de conservar una superior sensibilidad los antibióticos de amplio espectro como opción de tratamiento para las infecciones por *Acinetobacter baumannii*, no se sugiere su uso muy habitual ya que la posible resistencia a los mismos requiere mayor

vigilancia y precauciones, pues reconocer y prevenir las infecciones de tipo nosomial es más conveniente que la eliminación y/o tratamientos ,pues solamente el estudio en conjunto de los resultados de la sensibilidad al relacionar las dosis adaptables al paciente y la concentración inhibitoria mínima son parámetros para el éxito de la terapia antimicrobiana y la supervisión de la vía de administración así como la interacción de medicamentos como pilares fundamentales en la prevención de la resistencia y la disminución de la morbilidad y mortalidad por esta causa en el paciente hospitalizado.

Conclusiones

- El servicio hospitalario que posee la mayor población con infección por *Acinetobacter baumannii* son las áreas de cirugía hombres con un predominio del 25.69% seguido de cirugía mujeres con 20.15%.
- La muestra donde se aisló con mayor frecuencia *Acinetobacter baumannii* fue: secreciones tipo “ otros “ alcanzando un 31.62%.

Según los resultados obtenidos de la investigación realizada de la susceptibilidad a los antimicrobianos de *Acinetobacter baumannii* realizada a los cultivos bacteriológicos en el Hospital Nacional Rosales de Enero –Junio 2009. Tenemos los siguientes:

- ✚ Ampicilina, Cefalotina y Trimetroprima/Sulfametoxazol mostraron una resistencia del 100%.
- ✚ La sensibilidad intermedia fue mayor en el caso de las Cefalosporinas de Tercera generación como Ceftazidima 39.6%, y Cefotaxima 29.9%.
- ✚ Los niveles más altos de sensibilidad los presenta Imipenem con un 73.1% y Meropenem con 64.5%.
- ✚ En general, los antibióticos de amplio espectro y de última generación presentan los niveles más altos de sensibilidad frente a *Acinetobacter baumannii*.

- ✚ El acceso al diagnóstico microbiológico y sensibilidad de los resultados al antibiograma, así como el uso correcto, el cumplimiento estricto de las indicaciones de prescripción a los antimicrobianos y la no subutilización son factores determinantes en la prevención de brotes de cepas resistentes.
- ✚ La vigilancia permanente junto a la modernización periódica de las directrices de tratamiento y profilaxis actualizado de la acción de los antibióticos contra *Acinetobacter baumannii* permite mejorar la toma de decisiones sobre el antimicrobiano más adecuado y de mejor acción.

Recomendaciones

➤ **Al Comité de Infecciones Nosocomiales de Hospital Nacional Rosales:**

- ❖ Promover los programas de capacitación dirigida al personal médico sobre control de infecciones nosocomiales aplicando técnicas y prácticas eficaces y actuales para así disminuir la resistencia de todo tipo de bacterias a los antimicrobianos, así también estimular la participación multidisciplinaria del personal de salud en las medidas preventivas en cada servicio hospitalario con alto porcentaje de pacientes con riesgo de infección.
- ❖ Mantener una vigilancia permanente sobre la magnitud y las tendencias de las bacterias causantes de infección nosocomial, induciendo con ello a la investigación de la situación epidemiológica y de los mecanismos de resistencia del área y así aplicar ese conocimiento a los protocolos terapéuticos que colaboren en el control local de cepas resistentes.

➤ **Al personal médico y de enfermería:**

- ❖ Desarrollar la aplicación y puesta en marcha de medidas de prevención como el correcto lavado de manos, esterilización y desinfección así como uso calificado de suministros y equipos hospitalarios.
- ❖ Mantener vigilancia y supervisión sobre la indicación de antimicrobianos más apropiados según los resultados de la sensibilidad efectuada e impedir así conclusiones erróneas en la terapéutica a utilizar, evitar en la medida de lo posible la prescripción de antimicrobianos de amplio espectro, y de última generación como es el uso de carbapenemes en casos extremos.

➤ **Al Laboratorio Clínico:**

- ❖ Velar por el desempeño y garantía de la calidad del diagnóstico bacteriológico y la sensibilidad, así como la renovación de bases de datos y políticas sobre suministros de antibióticos que ayuden al control de la resistencia a todo tipo de bacteria.

➤ **Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social:**

- ❖ Mejorar la inversión, el abastecimiento y acceso a los antimicrobianos según la necesidad del centro de salud, y en presencia del conocimiento del desempeño de cada uno según la evolución de las bacterias.

➤ **A los Centros de Educación Superior :**

- ❖ Se debería impulsar y/o apoyar a nuevas investigaciones referentes a la sensibilidad y resistencia antimicrobiana de *Acinetobacter baumannii* para la mejora en el combate contra la resistencia bacteriana.

➤ **A Laboratorios clínicos y privados, Licenciados en Laboratorio Clínico y a personas en instituciones encargadas en la creación de antimicrobianos:**

- ❖ Se les proyecta dar seguimiento a investigaciones como esta, para contribuir a la resolución de problemas como la resistencia a los antimicrobianos detallados en los resultados por *Acinetobacter baumannii*.

Referencias

1- BASUALDO, JUAN A; COTO, CELIA E; TORRES, RAMÓN ALBERTO 2006. Microbiología Médica. 2º Edición .Buenos Aires. Editorial Atlanta. Pág. 148-149.

2- BERGOGNE, E; TOWNER, K.J. *Acinetobacter spp.* as Nosocomial Pathogens: Microbiological, Clinical, and Epidemiological Features. Department of Microbiology, Bichat-Claude Bernard University Hospital, and Department of Microbiology and Public Health Laboratory Service Laboratory, Nottingham, United Kingdom. American Society for Microbiology .Clinical Microbiology Reviews. April 1996. Pág. 148–165.

3- BROOKS, GEO; BUTEL, JANET S. .Microbiología Médica de Jawetz. 15º edición, Editorial Manual Moderno México. D.F. 1996. Pág. 163,168-170.

4- COYLE, MARIE B. 2002. Manual de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana. Departments of Laboratory Medicine and Microbiology. Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Atlanta, Georgia, U.S.A. Organización Panamericana de la Salud. (CD -ROM).

5- ERBAY, A; MUMCUOĞLU, I; BALABAN, N. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Numune Education and Research Hospital, Ankara, Turkey. International journal of antimicrobial agents. 2009 Dec; 34(6):575-9. Epub 2009 Sep 8.

6- HARRISON; KASPER; HAUSER Y OTROS. 2006 .Principios de Medicina Interna .Fundamentos de la Terapéutica de las enfermedades bacterianas.16° Edición .Río de Janeiro.Editorial Mc-Graw Hill. Sección 4.

7- KONEMAN, ELMER W; ALLEN, STEPHEN D; JANDA, WILLIAM Y OTROS. 2004. Diagnostico Microbiológico 5° Edición .Editorial Médica Panamericana. Pág. 31-32,802.

8- MARTINEZ PELLUS ,A ; RUIZ ,G.; SIMARRO ,JAIME S. C.2002 Incidencia de colonización e infección por *Acinetobacter baumannii* en una UCI con situación de epidemia. Análisis de factores de riesgo mediante un estudio de vigilancia. Servicios de UCI y Microbiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España.Pag.194.

9-PELEG, ANTON; SEIFER, HARALD; PATERSON, DAVID. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. American Society for Microbiology. Clinical Microbiology Reviews, Vol. 21, No. 3 July 2008.pág. 538-582.

10-RYAN, KENNETH; RAY, C.GEORGE; CHAMPOUX, DREW. 2005. Sherris. Microbiología Medica.4° Edición . Mc Graw Hill Interamericana Pag 235.

11-DIOMEDI P. ALEXIS. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente. Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. Revista chilena de infectología. Versión impresa ISSN 0716-1018. Santiago de

Chile. volumen.22 n.4 Diciembre de 2005. (http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182005000600003&script=sci_arttext).

12- GARCÍA RODRÍGUEZ, JOSÉ A; CANTÓN, RAFAEL. Métodos Básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos 2000. Procedimientos en Microbiología Clínica

Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. España.

<http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap11.htm>)

13--GENÉTICA BACTERIANA

<http://bc.inter.edu/facultad/yserrano/geneticamicro.htm>.

14- FERNÁNDEZ RIVERÓN, FERNANDO; LÓPEZ HERNÁNDEZ, JORGE. Trabajos de Revisión Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto" Resistencia bacteriana. Revista Cubana Médica Militar. Cuba, Volumen; 32:1 año 2003.

http://bvs.sld.cu/revistas/mil/vol32_1_03/mil07103.htm