



## Neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii* MDR en una unidad de terapia intensiva de tercer nivel

Armando Rojo Enríquez,\* César Rivera Benítez<sup>†</sup>

### Resumen

**Objetivo:** Conocer la epidemiología de la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) por *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente (AbMDR), así como los patrones de sensibilidad y resistencia antimicrobiana. **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo de los pacientes con NAV por AbMDR en Terapia Intensiva de Neumología del Hospital General de México. **Resultados:** Se encontraron 42 casos de NAV por AbMDR, correspondiendo a 1,584 días-ventilador, con una tasa de 26.5 episodios/1,000 días-ventilador. Ocurrieron 27 defunciones (64.3%), relacionadas con la adquisición de NAV por AbMDR. Todos los pacientes recibieron previamente algún antimicrobiano de amplio espectro (media 7 días) y requirieron intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva durante su estancia en la terapia intensiva (media 12.33 días  $\pm$  6). Las susceptibilidades antimicrobianas fueron principalmente para carbapenémicos con MIC < 4  $\mu$ g/mL y para  $\beta$ -lactámico con inhibidor de  $\beta$ -lactamasa con MIC < 8/4  $\mu$ g/mL. **Conclusiones:** Se encontró alta tasa de incidencia de NAV por AbMDR. El principal factor de riesgo para NAV fue el requerimiento y tiempo de ventilación mecánica invasiva. La mortalidad fue favorecida por la infección por AbMDR como variable independiente y el factor pronóstico clave fue la terapia empírica inicial empleada.

**Palabras clave:** *Acinetobacter baumannii* MDR, neumonía asociada a ventilación mecánica.

### Summary

**Objective:** To determine the epidemiology of ventilator-associated pneumonia (VAP) by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAb), as well as susceptibility patterns and antimicrobial resistance. **Methods:** Observational, descriptive, transversal, retrospective study of patients with MDRAb VAP in Hospital General de México Intensive Care Unit. **Results:** There were 42 cases of VAP by MDRAb, corresponding to 1,584 days-ventilator, with a rate of 26.5 episodes/1,000 days-ventilator. There were 27 deaths (64.3%), related to the acquisition of MDRAb VAP. All patients had previously received a broad spectrum antimicrobial (mean 7 days) and required intubation and mechanical ventilation during their stay in intensive care (mean 12.33 days  $\pm$  6). The antimicrobial susceptibilities were mainly to carbapenem with MIC < 4  $\mu$ g/mL and for  $\beta$ -lactam  $\beta$ -lactamase inhibitor with MIC < 8/4  $\mu$ g/mL. **Conclusions:** A high incidence rate of MDRAb VAP was found. The main risk factor for VAP was the need for and prolonged invasive mechanical ventilation. Mortality was favored by MDRAb infection as an independent variable and the key prognostic factor was the initial empiric therapy used.

**Key words:** MDR *Acinetobacter baumannii*, mechanical ventilation associated pneumonia.

\* Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles Lomas. Servicio de Infectología, Hospital General de México.

<sup>†</sup> Jefe del Servicio de Infectología, Hospital General de México.

#### Correspondencia:

Armando Rojo Enríquez

Correo electrónico: roea90@hotmail.com

Aceptado: 22-01-2014.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

## INTRODUCCIÓN

*Acinetobacter baumannii* ha emergido como un patógeno nosocomial significativo en pacientes hospitalizados en todo el mundo.

*A. baumannii*, la especie más frecuentemente aislada y de mayor importancia clínica en los últimos 20 años, se ha implicado en una variedad de infecciones, como bacteriemia, infecciones del tracto urinario y meningitis, pero su papel predominante es como agente causal de neumonía, particularmente en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI). La neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) producida por *Acinetobacter* spp. tiene una mortalidad atribuible elevada.<sup>1,2</sup>

*Acinetobacter* spp. engloba cocobacilos gramnegativos, oxidasa negativos, no fermentadores, no esporulados y aerobios estrictos. Se encuentra ampliamente disperso en la naturaleza, mayoritariamente en agua y suelo.

Actualmente, el género *Acinetobacter* se ubica en la familia *Moraxellaceae*; incluye al menos 30 genoespecies, de las cuales sólo 18 han podido ser nombradas; así mismo, existen aislamientos que aún no se han adscrito a ninguna de las especies antes citadas, por lo que es de prever la posible descripción de nuevas genoespecies a corto plazo.<sup>3</sup>

Dentro de la especie *A. baumannii* se han definido, a su vez, 19 biotipos, siendo los biotipos 1, 2, 6 y 9 los más frecuentemente hallados en las muestras clínicas.<sup>4</sup>

Los mecanismos de resistencia de *A. baumannii* a los antimicrobianos, adquiridos principalmente por su capacidad para intercambiar material genético, son múltiples e incluyen la presencia de diferentes betalactamasas (TEM-1, TEM-2, OXA 23, CARB-5, cefalosporinasas de pl 8,5 y cef-tazidimasas), enzimas inactivantes de los aminoglucósidos (aminoglucósido-3'-fosfotransferasa VI), cambios en las porinas de la membrana externa, mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*, y alteraciones de las PBP1 y 2.<sup>5,6</sup>

Existen varias definiciones en la literatura para categorizar los patrones de resistencia de *A. baumannii*: multirresistente (MDR), extensamente resistente (XDR) y panresistente (PDR). Un grupo de expertos internacionales se reunieron a través de una iniciativa conjunta del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) para crear un estándar internacional de terminología.

MDR se definió como adquisición de no susceptibilidad a por lo menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas, XDR como no susceptibilidad a por lo menos un agente en todas excepto dos o menos categorías antimicrobianas (es decir, los aislados bacterianos siguen siendo susceptibles a sólo una o dos categorías), y la PDR como la no susceptibilidad a los agentes antimicrobianos en todas las categorías (*Cuadros I y II*).<sup>7</sup>

La neumonía por *A. baumannii* asociada a ventilación mecánica es de presentación típicamente tardía. Se manifiesta clínicamente como sepsis en un 25% de los pacientes, como sepsis grave en otro 25%, y en la mitad de los episodios lo hace como choque séptico. La bacteriemia ocurre aproximadamente en un 20% de los casos de neumonía y, a su vez, el pulmón es el foco de origen más frecuente de bacteriemia por *A. baumannii*. El patrón radiológico es inespecífico; en la mitad de los casos produce un infiltrado lobar y en la otra, un patrón difuso bilateral.<sup>8</sup>

Dichas infecciones son difíciles de tratar por la amplia resistencia de esta bacteria a la mayoría de los antibióticos.

El objetivo de este estudio es conocer la epidemiología de las NAV por *A. baumannii* MDR, así como los patrones de sensibilidad y resistencia antimicrobiana de los pacientes que desarrollaron NAV en una UCI en un hospital de referencia de tercer nivel en México.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El Hospital General de México (HGM) cuenta con seis unidades de cuidados intensivos (Central, Neurología, Neumología, Infectología, Ginecología y Hematooncología). De estos, la UCI de Neumología cuenta con el mayor número de casos reportados de *A. baumannii* MDR, por lo que se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo de los expedientes del Servicio de UCI de Neumología del HGM de todos los pacientes detectados y reportados tanto por el Servicio de UCI de Neumología como por el Servicio de Control de Infecciones con diagnóstico de NAV por *A. baumannii* MDR durante el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2012.

De acuerdo con las políticas internas institucionales, al ser un estudio retrospectivo, el trabajo no requirió ser sometido al comité de bioética.

Se obtuvieron los resultados de los cultivos y antibiograma de *A. baumannii* MDR aislado, en caso de contar con uno. La identificación y los estudios de susceptibilidad antimicrobiana fueron realizados en el laboratorio de microbiología con un sistema Micro Scan Walk Away 96.

De los expedientes clínicos se obtuvo la siguiente información, que fue registrada en una base de datos: a) Factores relacionados con el huésped: edad, sexo, comorbilidades (diabetes mellitus, cáncer, nefropatía, cirrosis). b) Factores relacionados con el hospital: diagnóstico de ingreso, servicio de procedencia, tiempo de estancia en el hospital y terapia intensiva, empleo previo de antimicrobianos de amplio espectro, procedimientos quirúrgicos, requerimiento de intubación orotraqueal y tiempo de ventilación mecánica invasiva. c) Factores relacionados con el microorganismo: especie y patrón de resistencia.

**Cuadro I.** *Acinetobacter* spp. Categorías de antimicrobianos y agentes utilizados para definir MDR, XDR y PDR.

Categoría de antimicrobiano	Agente antimicrobiano
Aminoglucósidos	Gentamicina Amikacina Tobramicina Netilmicina
Carbapenémicos antipseudomonas	Imipenem Meropenem Doripenem
Fluoroquinolonas antipseudomonas	Ciprofloxacina Levofloxacina
Penicilinas antipseudomonas + inhibidor de $\beta$ lactamasa	Piperacilina-tazobactam Ticarcilina-ácido clavulánico
Cefalosporinas de espectro extendido	Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefepime
Inhibidores de la vía del folato	Trimetoprima-sulfametoxazol
Penicilinas + inhibidor de $\beta$ lactamasa	Ampicilina-sulbactam
Polimixinas	Colistin Polimixina B
Tetraciclinas	Tetraciclina Doxiciclina Minociclina

[http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/public\\_consultation\\_clinical\\_microbiology\\_infection\\_article.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx).  
Tomado y traducido de Clin Microbiol Infect 2012; 18:268-281 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

Criterios de inclusión: hombres y mujeres de 18 a 75 años, NAV por *Acinetobacter baumannii*, hospitalizados en Terapia Intensiva de Neumología del HGM, contar con reporte de antibiograma de cultivo de *Acinetobacter baumannii* MDR, contar con expediente completo.

Criterios de exclusión: pacientes con *Acinetobacter baumannii* que no estuvieran hospitalizados en Terapia Intensiva de Neumología, aislamientos con *Acinetobacter* spp. u otras subespecies diferentes a *Acinetobacter baumannii* MDR, ausencia de cultivo y/o antibiograma.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se encontraron 42 casos de neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii* MDR en la UCI de Neumología, lo que

correspondió a 1,584 días-ventilador, con una tasa de 26.5 episodios/1,000 días-ventilador.

La distribución por sexo fue de 24 (57.2%) hombres y 18 (42.8%) mujeres. La media de edad para hombres y mujeres fue 43.92 y 47.02 años, respectivamente ( $p = 0.276$ ).

Ocurrieron 27 defunciones (64.3%), las cuales estuvieron relacionadas principalmente con el hecho de adquirir NAV por *Acinetobacter baumannii* MDR; de éstas, el 90% de los pacientes contaron con alguna comorbilidad asociada.

Las principales comorbilidades asociadas fueron algún tipo de inmunodeficiencia (42.8%), diabetes (25%), enfermedad renal crónica (14.3%) y neumopatía obstructiva crónica (10.7%).

Las comorbilidades asociadas al ingreso a la terapia intensiva favorecieron el riesgo de adquirir NAV por *Acinetobacter baumannii* MDR (Cuadro III).

**Cuadro II.** Definiciones de resistencia a múltiples fármacos (MDR), resistencia extendida (XDR) y panresistencia (PDR).

Bacteria	MDR	XDR	PDR
<i>Acinetobacter</i> spp.	El aislamiento no es susceptible a por lo menos 1 agente en > 3 categorías antimicrobianas indicadas en el <i>cuadro I</i> .	El aislamiento no es susceptible a por lo menos 1 agente en todas excepto 2 o menos categorías antimicrobianas del <i>cuadro I</i> .	No susceptibilidad a todos los agentes antimicrobianos en todas las categorías del <i>cuadro I</i> .

Tomado y traducido de *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 268-281. 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

Todos los pacientes recibieron previamente algún antimicrobiano de amplio espectro, con una media de siete días (principalmente cefalosporinas de tercera generación y/o fluoroquinolonas). En cuanto a los procedimientos, encontramos que el 100% de los pacientes requirieron intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva durante su estancia en la terapia intensiva, con una media de 12.33 días ( $\pm 6$ ), siendo un factor de riesgo para el desarrollo de NAV por *A. baumannii* MDR.

De acuerdo con el servicio de procedencia al ser ingresados en la Terapia Intensiva de Neumología, el 38% eran procedentes de Cirugía General, 19% de hospitalización de Neumología, 14% de Medicina Interna y 12% de Urgencias (*Cuadro IV* y *Figura 1*).

Los diagnósticos de ingreso de los pacientes donde se observan las patologías agudas que favorecieron la descompensación respiratoria y hemodinámica con el consiguiente requerimiento de ingreso a terapia intensiva se describen en el *cuadro V* y la *figura 2*.

Se realizaron múltiples cultivos a diferentes niveles como parte del protocolo de evaluación del sitio del proceso infeccioso y el agente etiológico. De acuerdo con los diferentes cultivos tomados, hubo desarrollo de *Acinetobacter baumannii* MDR en el 100% de muestras de lavado bronquial, 12% en herida quirúrgica, 7.5% en hemocultivo y 2.5% en urocultivo.

En cuanto a los patrones de sensibilidad y resistencia antimicrobiana para *Acinetobacter baumannii*, se observó un alto grado de multiresistencia a todos los grupos de antimicrobianos activos frente a *Acinetobacter baumannii*, principalmente a  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos, inhibidores de la vía del folato y quinolonas. En nuestro centro, las susceptibilidades encontradas fueron principalmente para carbapenémicos con MIC < 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y para  $\beta$ -lactámico con inhibidor de  $\beta$ -lactamasa con MIC < 8/4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (*Cuadro VI* y *Figura 3*).

**Cuadro III.** Características de los pacientes estudiados.

Variable	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	24	57.2
Femenino	18	42.8
<b>Grupo de edad</b>		
18 a 25 años	3	7.1
26 a 35 años	4	9.5
36 a 45 años	6	14.3
46 a 55 años	15	35.7
56 a 65 años	12	28.6
66 años o más	2	4.8
<b>Comorbilidades asociadas</b>		
Inmunosupresión	18	42.8
Diabetes	11	26.2
Enfermedad renal crónica	6	14.3
Neumopatía obstructiva crónica	5	11.9
Cáncer	1	2.4
Cirrosis	1	2.4
<b>Realización de cirugía</b>		
Sí	16	38.1
No	26	61.9
<b>Uso de ventilación mecánica</b>		
Sí	42	100
No	0	0
<b>Desenlace</b>		
Vivo	15	35.7
Muerto	27	64.3

## DISCUSIÓN

En este estudio se encontró una alta incidencia de NAV por *A. baumannii* MDR, representando más del triple de casos observados en otros países; por ejemplo, el Sistema

Cuadro IV. Servicio de procedencia.		
Servicio	n	%
Cirugía general	16	38.1
Neumología	8	19
Medicina interna	6	14.3
Urgencias	5	11.9
Otorrinolaringología	3	7.1
Oncología	2	4.8
Gastroenterología	1	2.4
Reumatología	1	2.4

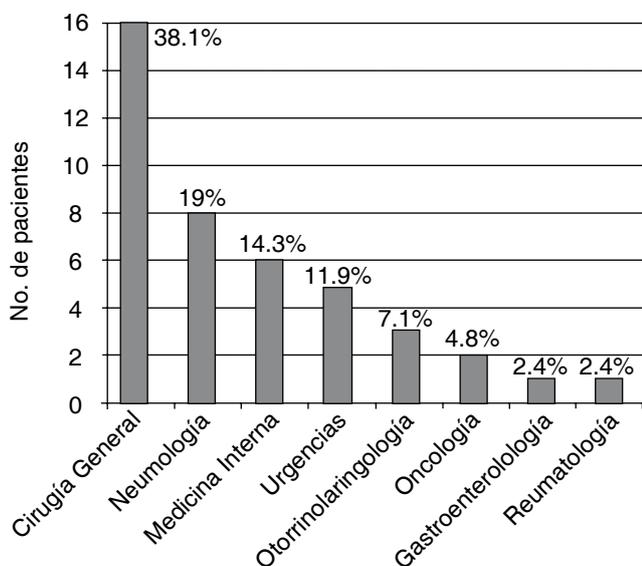


Figura 1. Servicio de procedencia al ingreso a Terapia Intensiva de Neumología.

Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales de Estados Unidos, reportó que *Acinetobacter* spp. fue responsable del 6.9% de las NAV en los pacientes en UCI.<sup>9</sup>

En cuanto a la edad y el sexo, no existe significancia estadística, ya que las proporciones son similares, con discreta predilección por los hombres, lo cual coincide con lo reportado en investigaciones internacionales; de acuerdo con la *European Task Force on Ventilator-Associated Pneumonia*, el perfil de pacientes con mayor riesgo de NAV son hombres entre la cuarta y sexta década de la vida, con puntuación baja en la escala de Glasgow. Sin embargo, en este estudio carece de relevancia tanto clínica como estadística.<sup>10</sup>

Los principales factores de riesgo para adquisición de NAV por *Acinetobacter baumannii* MDR fueron el

requerimiento y tiempo de intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva, así como la comorbilidad asociada. Estos hallazgos son similares a los evaluados en la literatura, donde se reportan principalmente como factores de riesgo la ventilación mecánica invasiva, trauma craneoencefálico, cirugía previa y aspiración pulmonar voluminosa.<sup>11,12</sup>

Así mismo, la literatura reconoce como factor de riesgo para infección y/o colonización por *Acinetobacter baumannii* MDR el uso previo de antimicrobianos de amplio espectro, principalmente cefalosporinas y fluoroquinolonas, ya que éstos ejercen una presión selectiva, facilitando la colonización por este patógeno.

Distintos investigadores ya han documentado el impacto que genera el uso previo de antimicrobianos en el desarrollo posterior de NAV por *Acinetobacter baumannii* MDR. Lortholary y su grupo refieren que 75% de los pacientes que fueron colonizados o infectados con *Acinetobacter baumannii* MDR habían recibido antimicrobianos de amplio espectro previamente.<sup>13</sup> Fagon y colaboradores documentaron que la frecuencia de neumonía nosocomial –y principalmente, asociada a ventilación mecánica causada por especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp.– fue mayor en pacientes que recibieron terapia antimicrobiana previa (65% versus 19%,  $p = 0.001$ ).<sup>14</sup>

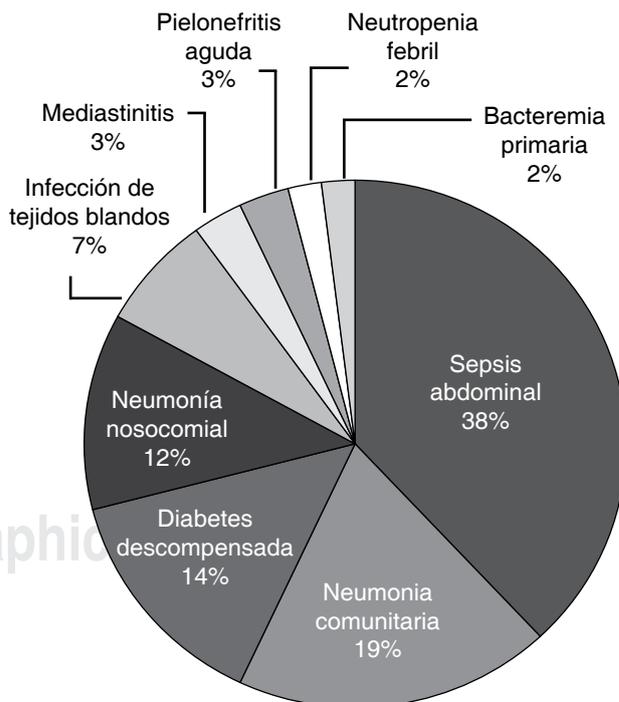


Figura 2. Diagnósticos de ingreso a Terapia Intensiva de Neumología.

Sin embargo, los antibióticos que se asociaron con mayor riesgo fueron diferentes; en un estudio retrospectivo sobre 15 episodios de neumonía asociada a ventilador por *A. baumannii* MDR en pacientes que recibieron ventilación mecánica al menos una semana, el análisis univariado evidenció que el uso previo de ceftazidima incrementó el riesgo de adquirir neumonía por este patógeno.<sup>15</sup>

En cuanto a la susceptibilidad antimicrobiana de los gérmenes aislados, el fenotipo fue similar; sin embargo,

todos cumplieron los criterios de multidrogorresistencia en el 100% de los aislamientos.

Todos los aislamientos en este periodo mostraron 100% de resistencia a quinolonas y trimetoprim/sulfametoxazol,

Cuadro V. Diagnóstico de ingreso a Terapia Intensiva de Neumología.		
Diagnóstico	n	%
Sepsis abdominal	16	38.1
Neumonía comunitaria	8	19
Diabetes descompensada	6	14.3
Neumonía nosocomial	5	11.9
Infección de tejidos blandos	3	7.1
Mediastinitis	1	2.4
Pielonefritis aguda	1	2.4
Neutropenia febril	1	2.4
Bacteriemia primaria	1	2.4

Cuadro VI. Patrones de sensibilidad y resistencia por grupo de antimicrobianos para <i>Acinetobacter baumannii</i> en terapia intensiva.		
Patrón de resistencia	n = 42	%
Aminoglucósidos	38	90.4
Carbapenémicos	34	81
Cefalosporinas	40	95.2
Inhibidor de β-lactamasa	36	85.7
Quinolonas	42	100
TMP/SMX	42	100
Patrón de sensibilidad		
Aminoglucósidos	4	9.5
Carbapenémicos	8	19
Cefalosporinas	2	4.7
Inhibidor de β-lactamasa	6	14.2
Quinolonas	0	0
TMP/SMX	0	0

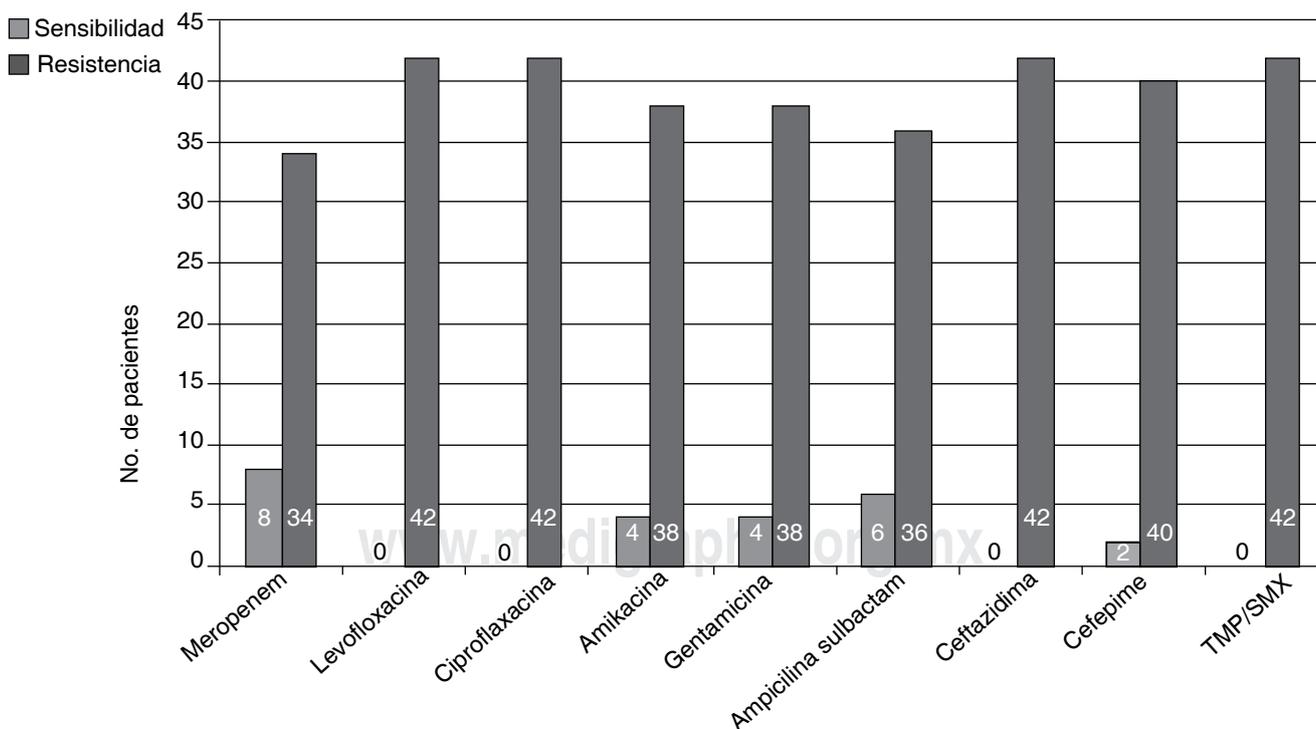


Figura 3. Sensibilidad y resistencia por grupo de antimicrobianos para *Acinetobacter baumannii*.

siguiendo en frecuencia las cefalosporinas (95%) y aminoglucósidos (90%). Desde el punto de vista de susceptibilidad, la mayor sensibilidad fue para carbapenémicos, en el 19% de los casos, y 14% para  $\beta$ -lactámico con inhibidor de  $\beta$ -lactamasa.

Actualmente a nivel mundial se reportan cepas de *Acinetobacter baumannii* MDR pertenecientes a uno de tres complejos clones globales, también conocidos como clon Europeo I, II y III, respectivamente, confirmando mayores resistencias a través de la disminución de la permeabilidad de su pared celular, aumentando la expresión constitutiva de las bombas de eflujo y/o adquiriendo genes de resistencia a través de integrones, transposones y plásmidos.<sup>16</sup> Estas cepas correspondientes a complejos clonales, constituidas por un genotipo central predominante, se caracterizan primordialmente por la resistencia a carbapenémicos y la susceptibilidad a aminoglucósidos.<sup>17</sup>

En nuestro estudio, al no contar con pruebas moleculares en los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* MDR, no podemos descartar la presencia de este tipo de cepa; sin embargo, de la muestra recolectada podemos inferir que no pertenecen a este tipo de clonas, ya que la sensibilidad a aminoglucósidos fue menor al 10% y sólo 19% para los carbapenémicos.

Es importante mencionar que en nuestro centro, el laboratorio de microbiología no realiza pruebas de sensibilidad a colistina y sólo a partir de éste año se agregó la prueba de susceptibilidad a tigeciclina, lo cual es de suma importancia, ya que actualmente son las opciones terapéuticas recomendadas para multirresistencias junto con otros esquemas de combinaciones.

En cuanto a la mortalidad, encontramos que la tasa de letalidad fue del 64% (27/42), lo cual es similar a lo reportado en la literatura, que abarca en promedio de un 50 a 70%.

En nuestro estudio se identificó que la mortalidad asociada se vio favorecida por la infección por *Acinetobacter baumannii* MDR como variable independiente, y el factor pronóstico clave fue la terapia empírica inicial empleada, ya que la mayoría de los pacientes requirieron cambio de la cobertura antimicrobiana una vez recabado el antibiograma. Se observó que solamente el 7% (tres pacientes) de los aislamientos eran susceptibles al manejo empírico inicial para *Acinetobacter baumannii* MDR.<sup>18-20</sup>

Las limitaciones del presente estudio radican principalmente en que al no realizar tipificación molecular, desconocemos si en el periodo de estudio hubo una emergencia monoclonal en la Unidad de Terapia Intensiva de Neumología, la cual tiene a este microorganismo en forma endémica. Así mismo, al ser un estudio retrospectivo, existe un sesgo importante en la información

recolectada y los pacientes no fueron evaluados de manera homogénea.

## CONCLUSIONES

Se encontró una alta tasa de incidencia de NAV por *Acinetobacter baumannii* en el Servicio de Terapia Intensiva de Neumología; de estos casos, el 100% de las cepas aisladas cuentan con patrón de multirresistencia (MDR).

El principal factor de riesgo para el desarrollo de NAV fue el requerimiento y tiempo de ventilación mecánica invasiva.

La mortalidad asociada se vio favorecida por la infección por *Acinetobacter baumannii* MDR como variable independiente, y el factor pronóstico clave fue la terapia empírica inicial empleada.

Este resultado nos incentiva a modificar la administración de antimicrobianos a través de la implementación de nuevas estrategias y reforzar las ya existentes con el objetivo de reducir el consumo de antibióticos de amplio espectro y, de manera secundaria, una disminución de la resistencia bacteriana y aparición de brotes nosocomiales. También es importante señalar que de acuerdo con el comportamiento de las cepas en cuanto a patrones de resistencia, debe instaurarse de manera rutinaria por el laboratorio de microbiología la inclusión de susceptibilidad a colistina.

De igual forma, será importante valorar en estudios posteriores las características genéticas de las cepas de *Acinetobacter baumannii* MDR, con el objeto de definir los mecanismos moleculares de resistencia y su origen filogenético con la tipificación de secuencias de multilocus.

## BIBLIOGRAFÍA

- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med*. 1999; 27: 887-892.
- Towner JK. *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect*. 2009; 73: 355-363.
- Nemec A, Dijkshoorn L, Cleenwerck I et al. *Acinetobacter parvus* sp. nov., a small-colony-forming species isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2003; 53: 1563-1567.
- Gerner-Smidt P. Ribotyping of the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex. *J Clin Microbiol*. 1992; 30 (10): 2680-2685.
- Urban C, Go E, Mariano N, Berger BJ, Avraham I, Rubin D et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus. *J Infect Dis*. 1993; 167: 448-451.
- Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, Chen WH, Yu CJ, Ho SW et al. Pandrug resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerging Infect Dis*. 2002; 8: 827-832.
- Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant

- bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 268-281.
8. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1804-1813.
  9. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-HELICS) [Internet]. Informe 2012. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202012.pdf>.
  10. European Task Force on ventilator-associated pneumonia. Ventilator-associated pneumonia. *ERJ.* 2001; 17 (5): 1034-1045.
  11. Tacconelli E et al. Prediction models to identify hospitalized patients at risk of being colonized or infected with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* calcoaceticus complex. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 62: 1130-1137.
  12. Martínez-Pellús A, Ruiz GJ, Jaime SF, Simarro CE, Fernández JA. 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20: 194-199.
  13. Lortholary O, Fagon JY, Hoi AB, Slama MA, Pierre J, Giral P et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis.* 1995; 20 (4): 790-796.
  14. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Pierre J, Darne C et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 139 (4): 877-884.
  15. Husni RN, Goldstein LS, Arroliga AC, Hall GS, Fatica C, Stoller JK et al. Risk factors for an outbreak of multi-drug-resistant *Acinetobacter* nosocomial pneumonia among intubated patients. *Chest.* 1999; 115 (5): 1378-1382.
  16. Sung JY, Koo SH, Cho HH, Kwon KC. Dissemination of an AbaR-type resistance island in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* global clone 2 in Daejeon of Korea. *Ann Clin Microbiol.* 2013; 16 (2): 75-80.
  17. Diancourt L et al. The population structure of *Acinetobacter baumannii*: expanding multiresistant clones from an ancestral susceptible genetic pool. *PLoS One.* 2010; 5: e10034.
  18. Dent L, Marshall D, Pratap S, Hulette R. Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii*: a descriptive study in a City Hospital. *BMC Infectious Diseases.* 2010; 10: 196.
  19. Karabay O, Yahyaoglu M, Oğütü A, Sandıkçı O, Tuna N, Ceylan S. Factors associated with mortality in *Acinetobacter baumannii* infected intensive care unit patients. *Mikrobiyol Bul.* 2012; 46 (2): 335-337.
  20. De Brij A, Eveillard M, Dijkshoorn L, van den Broek PJ, Nibbering PH et al. Differences in *Acinetobacter baumannii* strains and host innate immune response determine morbidity and mortality in experimental pneumonia. *PLoS ONE.* 2012; 7 (2): e30673. doi: 10.1371/journal.pone.0030673.