



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
E.A.P. DE BIOLOGÍA Y BIOTECNOLOGÍA



TESIS

“Perfil de resistencia antimicrobiana y frecuencia del gen *blaOXA-23-like* en *Acinetobacter baumannii* de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante el año 2023”

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL
DE BIÓLOGO BIOTECNÓLOGO**

PRESENTADO POR:

Bach. Alarcón Hernández Mela

ASESOR:

Ph .D. Zelada Mazmela Ronald Fernando

CO-ASESORES

Dr. Rivera Jacinto Marco Antonio

Ms. Pairazamán Quiroz Omar Daniel

Cajamarca – Perú

2025

CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

- Investigador: **Mela Alarcón Hernández**
DNI: **71865009**
Escuela Profesional/Unidad UNC: **ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA Y BIOTECNOLOGÍA**
- Asesor:
PhD. RONALD FERNANDO ZELADA MAZMELA
Facultad/Unidad UNC: **FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**
- Grado académico o título profesional al que accede:
 Bachiller Título profesional Segunda especialidad
 Maestro Doctor
- Tipo de Investigación:
 Tesis Trabajo de investigación Trabajo de suficiencia profesional
 Trabajo académico
- Título de Trabajo de Investigación:
Perfil de resistencia antimicrobiana y frecuencia del gen *blaOXA-23-like* en *Acinetobacter baumannii* de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante el año 2023
- Fecha de evaluación del antiplagio: **2/6/2025**
- Software antiplagio: **TURNITIN** **URKUND (OURIGINAL) (*)**
- Porcentaje de Informe de Similitud: **18%**
- Código Documento: **oid:3117:464114172**
- Resultado de la Evaluación de Similitud:
 X APROBADO **PARA LEVANTAMIENTO DE OBSERVACIONES O DESAPROBADO**

Cajamarca, 3 de junio del 2025



* En caso se realizó la evaluación hasta setiembre de 2023

Copyright©

Mela Alarcón Hernández

Todos los derechos reservados

FICHA CATALOGRÁFICA

Alarcón, M. 2025. **Perfil de resistencia antimicrobiana y frecuencia del gen *blaOXA-23-like* en *Acinetobacter baumannii* de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante el año 2023/** Mela Alarcón Hernández.

Escuela Académico Profesional de Biología y Biotecnología

Asesor: Ph. D. Ronald Fernando Zelada Mazmela

Co-asesores: Dr. Marco Antonio Rivera Jacinto

Ms. Omar Daniel Pairazamán Quiroz

Disertación Académica para optar el Título Profesional de Biólogo Biotecnólogo UNC –
2025

“perfil de resistencia antimicrobiana y frecuencia del gen *bla_{oxa-23-like}* en *Acinetobacter baumannii* de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante el año 2023”

AUTOR: Bach. Mela Alarcón Hernández

ASESOR: Ph.D. Ronald Fernando Zelada Mazmela

CO-ASESORES: Dr. Marco Antonio Rivera Jacinto
Ms. Omar Daniel Pairazamán Quiroz

Tesis evaluada y aprobada para la obtención del Título Profesional de Biólogo Biotecnólogo de la Universidad Nacional de Cajamarca, por los siguientes jurados.

JURADO EVALUADOR



.....
PRESIDENTE

Dr. José Armando Padilla Sobrados



.....
SECRETARIO (A)

M. Cs. Arturo Ulises Díaz Aliaga



.....
VOCAL

M. Cs. William Edgardo Soriano Castillo

Cajamarca, 2025 - Perúh



Universidad Nacional de Cajamarca

"Norte de la Universidad Peruana"

Fundada por Ley 14015 del 13 de Febrero de 1962

Facultad de Ciencias de la Salud

Av. Atahualpa 1050

Teléfono/ Fax 36-5845



MODALIDAD "A"

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO PROFESIONAL DE BIÓLOGO BIOTECNÓLOGO

En Cajamarca, siendo las 10 am del 30 de mayo del 2025, los integrantes del Jurado Evaluador para la revisión y sustentación de la tesis, designados en Consejo de Facultad a propuesta del Departamento Académico, reunidos en el ambiente II-304 de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Cajamarca, dan inicio a la sustentación de tesis denominada:

Perfil de resistencia antimicrobiana y frecuencia del gen bla-OXA-23-like en Acinetobacter baumannii de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante el año 2023.

del (a) Bachiller en Ciencias Biológicas:

Hela Plaveña Espinoza

Siendo las 10.40 am del mismo día, se da por finalizado el proceso de evaluación, el Jurado Evaluador da su veredicto en los siguientes términos: muy bueno, con el calificativo de: 18, con lo cual el (la) Bachiller en Ciencias Biológicas se encuentra apta para la obtención del Título Profesional de: **BIÓLOGO BIOTECNÓLOGO**.

Miembros Jurado Evaluador Nombres y Apellidos		Firma
Presidente:	<u>Dr. José Aruando Padilla Sobredos</u>	<u>[Firma]</u>
Secretario(a):	<u>M.C. Arturo Ulises Díaz Alpica</u>	<u>[Firma]</u>
Vocal:	<u>M.C. William Edgardo Soriano Castillo</u>	<u>[Firma]</u>
Accesitaria:		
Asesor (a):	<u>Ph.D. Ronald Fernando Zelada Morúa</u>	<u>[Firma]</u>
Asesor (a):		

Términos de Calificación:

EXCELENTE (19-20)

MUY BUENO (17-18)

BUENO (14-16)

REGULAR (12-13)

REGULAR BAJO (11)

DESAPROBADO (10 a menos)

A:

Mis padres, Teófilo Alarcón Tello y María Dilma Hernández Ventura, con profundo amor y gratitud quienes han sido mi mayor fuente de inspiración y fortaleza. Su apoyo incondicional, sus sabios consejos y el amor con el que me han guiado, han sido pilares fundamentales en mi formación personal y académica. Gracias a su ejemplo de esfuerzo y dedicación, he logrado avanzar con firmeza en el camino hacia mis metas y aspiraciones.

AGRADECIMIENTO

A Dios, fuente inagotable de fortaleza, sabiduría y guía en cada paso de mi vida. Su infinita bondad y amor han iluminado mi camino, brindándome la perseverancia y el coraje necesarios para afrontar cada desafío.

A mis queridos hermanos y hermanas, quienes han sido un pilar fundamental en mi vida. Su compañía, apoyo incondicional y palabras de aliento me han brindado la motivación necesaria para seguir adelante en este camino. Cada uno de ellos, con su cariño y confianza en mí, ha contribuido de manera especial a la consecución de este logro.

A mi asesor, Ph. D. Ronald Fernando Zelada Mazmela, y a mis coasesores, Dr. Marco Antonio Rivera Jacinto y Ms. Omar Daniel Pairazamán Quiroz, por el invaluable apoyo y guía brindados a lo largo de esta investigación. Su disposición para compartir sus conocimientos, su orientación constante y su compromiso académico fueron fundamentales para el desarrollo exitoso de este proyecto.

A mis queridos amigos y amigas, quienes, con su inquebrantable apoyo y aliento, fueron un pilar fundamental a lo largo de este proceso. Su compañía, palabras de motivación y respaldo incondicional me brindaron la fortaleza necesaria para enfrentar cada desafío

A todas las personas que, de una u otra manera, estuvieron presentes en esta etapa de mi vida, brindándome su apoyo, palabras de aliento y motivación. Cada gesto, consejo y muestra de solidaridad han sido fundamentales para la culminación de esta investigación.

CONTENIDO

CAPÍTULO I	1
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO II.....	4
2.1 Marco teórico.....	4
2.1.1 Antecedentes de la Investigación	4
2.2 Bases Teóricas.....	10
2.2.1. <i>Acinetobacter baumannii</i>	10
2.2.2. Factores de virulencia en <i>A. baumannii</i>	11
2.2.3. Resistencia antimicrobiana en <i>A. baumannii</i>	13
2.2.3.1. Resistencia innata	14
2.2.3.2. Resistencia a los β -lactámicos.....	14
2.2.3.2.1. β -lactamasas.....	14
2.2.3.2.2. Oxacilinasas similares a <i>blaOXA-23-like</i>	16
2.2.3.2.3. Mecanismos de resistencia no enzimáticos a los β -lactámicos	16
2.2.3.3. Resistencia a los aminoglucósidos	16
2.2.3.4. Resistencia a tetraciclinas	17
2.2.3.5. Resistencia a fluoroquinolonas	17
2.2.3.6. Resistencia a macrólidos	18
CAPÍTULO III.....	19
DISEÑO DE CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS	19

3.1 Nivel de Investigación	19
3.2 Tipo y Diseño de investigación	19
3.3 Diseño metodológico.....	19
3.3.1 Material Biológico	19
3.3.2 Autorización y transporte de los aislamientos	20
3.3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	20
3.3.4 Reactivación y evaluación de la pureza de los aislamientos	20
3.3.5 Corroboración de identificación fenotípica de la especie <i>A. baumannii</i>	21
3.3.5.1 Medio cromogénico CHROMagar™ <i>Acinetobacter</i>	21
3.3.6. Identificación mediante medio selectivo Agar MacConkey	22
3.3.7. Pruebas de identificación bioquímicas	23
3.3.8. Preparación de los inóculos bacteriano	23
3.3.9. Prueba de sensibilidad a los antibióticos.....	24
3.3.10. Detección de genes <i>blaOXA-23-like</i>	25
3.3.10.1. Extracción de ADN de <i>A. baumannii</i> mediante lisis térmica	25
3.3.10.2. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).....	25
3.3.10.3. Electroforesis en gel de agarosa	26
3.3.11. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos.....	26
3.3.12. Aspectos éticos	27
CAPÍTULO IV	28
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	28
4.1 Resultados	28

4.1.1. Identificación de <i>Acinetobacter baumannii</i>	28
4.1.2. Características de los aislamientos de <i>A. baumannii</i>	30
4.1.3 Susceptibilidad antimicrobiana de <i>A. baumannii</i>	31
4.1.4 Perfil de resistencia los aislamientos de <i>A. baumannii</i>	32
4.1.5. Presencia del gen <i>blaOXA-23-like</i> en aislamientos de <i>A. baumannii</i>	32
4.2 Discusión	35
CAPITULO V.....	47
5.1 Conclusiones	47
5.2 Recomendaciones	47
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Crecimiento de <i>Acinetobacter baumannii</i> en Agar Sangre.....	28
Figura 2. Crecimiento de <i>Acinetobacter baumannii</i> en Agar MacConkey.....	29
Figura 3. Crecimiento de <i>Acinetobacter baumannii</i> en CHROMagar <i>Acinetobacter</i> ... 29	
Figura 4. Perfil bioquímico de <i>Acinetobacter baumannii</i>	30
Figura 5. Susceptibilidad a los antimicrobianos de los aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i>	31
Figura 6. Frecuencia del gen <i>blaOXA-23-like</i> del total de aislamientos	32
Figura 7. Electroforesis en gel de agarosa del gen <i>blaOXA-23-like</i>	33
Figura 8. Presencia del gen <i>blaOXA-23-like</i> con respecto a la susceptibilidad antimicrobiana	33

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de virulencia y su papel en la patogenia de <i>Acinetobacter baumannii</i>	12
Tabla 2. Características de las colonias de <i>Acinetobacter baumannii</i> en CHROMagar <i>Acinetobacter</i>	21
Tabla 3. Características de las colonias de <i>Acinetobacter baumannii</i> en Agar MacConkey.	22
Tabla 4. Concentración de antibióticos en discos y sus diámetros de halo de susceptibilidad	24
Tabla 5. Primers del gen <i>blaOXA-23-like</i>	25
Tabla 6. Perfiles de resistencia antimicrobiana de <i>Acinetobacter baumannii</i>	32
Tabla 7. Asociación ente la susceptibilidad antimicrobiana y el sexo, servicio hospitalario, tipo de muestra y edad.	34

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

CLSI: Instituto de Normas Clínicas de Laboratorio.

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

CRAB: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

IMP: Imipenem

MEM: Meropenem

CIP: Ciprofloxacino

SXT: Trimetoprima/Sulfametoxazol

TET: Tetraciclina

FEP: Cefepime

GEN: Gentamicina

PS: Perfil de sensibilidad.

PR: Perfil de resistencia.

pb: Pares de bases.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

rpm: Revoluciones por minuto.

GLOSARIO

Resistencia antimicrobiana: La resistencia a los antimicrobianos se produce cuando los microorganismos (bacterias, hongos, virus y parásitos) sufren cambios al verse expuestos a los antimicrobianos, como resultado los medicamentos se vuelven ineficaces y las infecciones persisten en los organismos, lo que incrementa el riesgo de propagación a otras personas (1).

CRAB: *A. baumannii* resistente a los carbapenémicos causa importantes infecciones intrahospitalarias potencialmente mortales. En la lista de patógenos prioritarios de la OMS para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos, CRAB ha sido designado patógeno crítico de prioridad (2).

Betalactámicos: Su acción se basa en impedir la formación de la pared celular bacteriana al interferir en la síntesis del peptidoglicano, bloqueando la fase final de su producción (transpeptidación). Además, estimula la autolisina bacteriana endógena, lo que provoca la degradación del peptidoglicano (3).

Carbapenemes: Estos antimicrobianos betalactámicos poseen el espectro más amplio, además de una gran actividad y resistencia frente a las betalactamasas, incluidas las BLEE. Se originan a partir del anillo carbapenémico y se clasifican en dos grupos según su eficacia: en el primero se encuentran imipenem, meropenem y doripenem, mientras que en el segundo se incluye ertapenem (4)

blaOXA-23 like: Un gen que codifica una enzima que puede inactivar los carbapenémicos, una clase de antibióticos que a menudo se usan para tratar infecciones causadas por bacterias multirresistentes (5).

Bomba de eflujo: Las bombas de eflujo juegan un papel importante en la resistencia a antimicrobianos en *A. baumannii*. El aumento de la expresión de las bombas de eflujo contribuye sinérgicamente con las betalactamasas a la resistencia a los antibióticos (6).

Perfil de resistencia: Aislamiento de *A. baumannii* que presenten resistencia a por lo menos tres diferentes grupos de antibióticos referente a dicha especie (7).

PCR convencional, técnica de laboratorio que facilita la amplificación rápida de millones a miles de millones de copias de un segmento específico de ADN, permitiendo su estudio en mayor profundidad (8).

“Perfil de resistencia antimicrobiana y frecuencia del gen *blaOXA-23-like* en *Acinetobacter baumannii* de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante el año 2023”

RESUMEN:

La resistencia de *Acinetobacter baumannii* a los antibióticos, especialmente a los carbapenémicos, es un grave problema de salud pública a nivel mundial, un fenómeno relacionado a la frecuencia del gen *blaOXA-23-like*. En el presente estudio se tuvo como objetivo determinar el perfil de resistencia antimicrobiana y la frecuencia del gen *blaOXA-23-like* en aislamientos de *Acinetobacter baumannii* obtenidos de pacientes en diferentes servicios del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el 2023. En los materiales y métodos utilizados, se analizaron 46 aislamientos clínicos de *A. baumannii*, los cuales fueron identificados fenotípicamente mediante cultivo en medios selectivos (CHROMagar™ *Acinetobacter* y agar MacConkey) y pruebas bioquímicas. La susceptibilidad antimicrobiana se evaluó mediante el método de difusión en disco, mientras que la detección del gen *blaOXA-23-like* se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y electroforesis en gel de agarosa. De los resultados obtenidos de los aislamientos evaluados, el 80,4 % mostró resistencia al menos a un antimicrobiano. Se identificaron nueve perfiles de resistencia, con mayor frecuencia de resistencia a imipenem (71,2 %), meropenem (65,2 %) y ciprofloxacina (65,2 %). La presencia del gen *blaOXA-23-like* se detectó en el 59,6 % de los aislamientos, con una mayor prevalencia en aquellos resistentes a imipenem (96,6 %), meropenem (87,5 %) y ciprofloxacina (87,5 %). En conclusiones, Los aislamientos de *A. baumannii* presentaron una elevada resistencia a los carbapenémicos y otros antibióticos, lo cual está relacionado con la presencia del gen *blaOXA-23-like*. Se recomienda fortalecer la vigilancia epidemiológica y laboratorial, así como optimizar el uso de antibióticos en el hospital para mitigar la propagación de cepas multirresistentes. Asimismo, es fundamental mejorar los protocolos de desinfección.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*, carbapenémicos, gen *blaOXA-23-like*.

ABSTRACT

The resistance of *Acinetobacter baumannii* to antibiotics, especially to carbapenems, is a serious global public health problem, a phenomenon related to the frequency of the *blaOXA-23-like* gene. The objective of the present study was to determine the antimicrobial resistance profile and the frequency of the *blaOXA-23-like* gene in *Acinetobacter baumannii* isolates obtained from patients in different departments of the Hospital Regional Docente de Cajamarca during 2023. In the materials and methods used, 46 clinical isolates of *A. baumannii* were analyzed, which were phenotypically identified by culturing in selective media (CHROMagar™ *Acinetobacter* and MacConkey agar) and biochemical tests. Antimicrobial susceptibility was evaluated using the disk diffusion method, while the detection of the *blaOXA-23-like* gene was carried out by polymerase chain reaction (PCR) and agarose gel electrophoresis. From the results obtained from the evaluated isolates, 80.4% showed resistance to at least one antimicrobial. Nine resistance profiles were identified, with the highest frequency of resistance to imipenem (71.2%), meropenem (65.2%), and ciprofloxacin (65.2%). The presence of the *blaOXA-23-like* gene was detected in 59.6% of the isolates, with a higher prevalence in those resistant to imipenem (96.6%), meropenem (87.5%), and ciprofloxacin (87.5%). In conclusion, *A. baumannii* isolates showed high resistance to carbapenems and other antibiotics, which is related to the presence of the *blaOXA-23-like* gene. It is recommended to strengthen epidemiological and laboratory surveillance, as well as to optimize the use of antibiotics in the hospital to mitigate the spread of multidrug-resistant strains. Likewise, it is essential to improve disinfection protocols.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, carbapenems, *blaOXA-23-like* gene.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos es un problema mundial que crece de manera más acelerada en comparación con el desarrollo de nuevos fármacos y estrategias de prevención, esto genera un aumento de la morbimortalidad y los costos de tratamiento (1). En el contexto de la resistencia antimicrobiana, la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro de su lista de patógenos prioritarios incluye a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos (CRAB) (9). Este patógeno es muy frecuente en infecciones intrahospitalarias debido a su capacidad de adherencia a equipos médicos y a diferentes superficies de los ambientes hospitalarios, esto sumado a su alta capacidad para desarrollar resistencia a diversos grupos de antibióticos, lo convierte en un patógeno difícil de controlar (2).

A. baumannii posee diversos mecanismos de resistencia, lo cual ha disminuido gradualmente el número de clases de antibióticos disponibles para tratar las infecciones causadas por este patógeno (10). Uno de los mecanismos más importantes está conferido por el gen *blaOXA-23-like*, el cual codifica una enzima que puede inactivar los carbapenémicos, una clase de antibióticos que a menudo se usan como último recurso para tratar infecciones causadas por bacterias multirresistentes (11). Por otra parte, los métodos automatizados como el MicroScan presentan falencias en la detección de la resistencia a imipenem y meropenem en *A. baumannii* en comparación con métodos manuales como el de difusión en disco (12). Es así que, en el presente estudio se utilizará el método de difusión de disco para evaluar posibles interacciones entre grupos de antibióticos que no pueden observarse mediante métodos automatizados.

En el Perú, en el 2021, el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Perú (CDC), informó que las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) fue el triple del año anterior, siendo *A. baumannii* el principal causante de infecciones intrahospitalarias, causando el 32 % de neumonías y el 24 % de infecciones de torrente sanguíneo en servicios de UCI (13). Cabe mencionar que, los estudios publicados en relación a los perfiles de resistencia antimicrobiana no abarcan a todo el país. En Cajamarca, en el 2019, *A. baumannii* representó el 30% de todos los gram negativos aislados, y presentó un 14,9% de sensibilidad a Tobramicina y el 100% de resistencia a Imipenem en aislamientos de pacientes UCI del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo 2016-2018 (14).

Sin embargo, si bien estos estudios nos dan una idea del estado de la resistencia en *A. baumannii* en Cajamarca, es necesario evaluar no solo aislamientos de pacientes ingresados en UCI, sino de los diferentes servicios del Hospital Regional Docente de Cajamarca, para obtener un mejor panorama del estado de diseminación de la resistencia en *A. baumannii*, y a su vez poder contrastar con casos de infección por *A. baumannii* adquirido en la comunidad. Por lo tanto, el presente estudio tiene como objetivo principal determinar el perfil de resistencia antimicrobiana y la frecuencia del gen *blaOXA-23-like* en aislamientos de *A. baumannii* de pacientes de los diferentes servicios del Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante el año 2023.

Existe la necesidad de comprender y abordar el problema creciente de la resistencia antimicrobiana en las infecciones causadas por *A. baumannii*. Este patógeno oportunista ha demostrado una alta capacidad de resistencia a múltiples antibióticos, lo que dificulta el tratamiento de las infecciones asociadas a esta bacteria. La presencia del gen *blaOXA-23-like*, que confiere resistencia a los carbapenémicos, es uno de los principales mecanismos responsables de esta resistencia en *A. baumannii*.

El Hospital Regional Docente de Cajamarca es una Institución que atiende a una gran cantidad de pacientes con diversas condiciones clínicas, y se ha observado un aumento en las infecciones causadas por *A. baumannii* en los últimos años (15). Sin embargo, existe una falta de datos locales actualizados sobre la frecuencia del gen *blaOXA-23-like* y el perfil de resistencia antimicrobiana de esta bacteria en dicho hospital. Es por ello que esta investigación tiene gran relevancia científica, ya que proporciona información clave para orientar estrategias de control y guías terapéuticas.

Por lo tanto, esta investigación es de vital importancia para abordar el problema de la resistencia antimicrobiana en *A. baumannii*, mediante el estudio de la frecuencia del gen *blaOX-23* y el perfil de resistencia, se obtendrán datos fundamentales que contribuirán a mejorar la atención médica, reducir la morbimortalidad asociada a infecciones por *A. baumannii* y optimizar el uso de antibióticos en el hospital.

Además, los resultados de esta investigación serán de gran relevancia tanto para la comunidad científica como para las autoridades de salud, ya que contribuirán a la comprensión de la epidemiología local de *A. baumannii* y proporcionarán información valiosa para el diseño de políticas y medidas de prevención y control de infecciones. Asimismo, los hallazgos podrían servir como base para futuras investigaciones y para guiar la selección adecuada de antibióticos en el tratamiento de infecciones causadas por *A. baumannii* en el hospital, fortaleciendo así la capacidad de respuesta frente a este importante problema de salud pública.

CAPÍTULO II

2.1 Marco teórico

2.1.1 Antecedentes de la Investigación

En 2017, en Rumanía, se realizó un estudio retrospectivo (2010-2015), donde se evaluaron los perfiles de resistencia de 2859 aislamientos pertenecientes al grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*). *A. baumannii* fue el patógeno que más se aisló en UCI/Cirugía. De los 529 aislamientos de pacientes adultos hospitalizados, 341 (64%) se encontraron en UCI/Cirugía y presentaban un perfil de resistencia a casi todos los antibióticos, a excepción de la colistina. En general la resistencia a los betalactámicos es alta, principalmente en cefalosporinas de tercera generación, Ceftriaxona (81%) y Ceftazidima (81,6 %) y en Cefepime, una cefalosporina de cuarta generación, presentaba resistencia en el 66% de los aislamientos. En conclusión, se encontró que la resistencia a los carbapenémicos fue alta, con una tasa que supera el 50%. Los estudios epidemiológicos en bacterias multidrogorresistentes en Rumanía son escasos; y este estudio aporta al creciente conocimiento en materia de resistencia bacteriana (16).

Durante el año 2017, en Brasil, se realizó la identificación de especies del complejo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (ABC), evaluación del perfil de susceptibilidad y presencia de oxacilinasas en aislados resistentes a carbapenémicos de cuatro estados brasileños. Se estudiaron 92 aislamientos, la evaluación de la susceptibilidad se realizó mediante difusión en disco y microdilución en caldo; además, la presencia de oxacilinasas se realizó mediante PCR multiplex. Los resultados indicaron que 99 % de los aislamientos fueron *A. baumannii*, el 61 % de los aislamientos mostraron resistencia a los seis agentes

antimicrobianos probados (amikacina, ampicilina/sulbactam, cefepime, ceftazidima, piperacilina/tazobactam, gentamicina) y 3 aislamientos fueron resistentes a polimixina B; el 87 % de los aislamientos fueron positivos para el subgrupo *OXA-23* y el 13 % para el subgrupo *OXA-24*. En conclusión, estos hallazgos confirman la diseminación del gen *blaOXA-23-like* en Brasil y sugiere la reciente aparición y diseminación del gen *blaOXA-24* (17).

En Irán, un estudio de 2019 tuvo como objetivo proporcionar información sobre la susceptibilidad antimicrobiana de *A. baumannii* aislados de heridas por quemaduras entre 2016-2018. Todos los aislamientos se tipificaron como multidrogosresistentes (MDR) y el 69 % como extremadamente resistentes (XDR). El 100% de los aislamientos fueron resistentes a tetraciclina, ciprofloxacina (97%) y levofloxacina (98%); por otra parte, la polimixina B y la colistina fueron los antibióticos más efectivos. Además, se utilizó PCR multiplex para detectar genes de betalactamasas *OXA*, incluidos *blaOXA-51*, *blaOXA-23-like*, *blaOXA-24* y *blaOXA-58*. Se observó que la prevalencia de *blaOXA-51*, *blaOXA-23-like*, *blaOXA-24*, *blaOXA-58* fue del 100%, 53,57%, 41,67% y 30,95% respectivamente. La alta frecuencia de aislamientos de *A. baumannii* MDR y XDR en este estudio, representa la alta diseminación de aislamientos de estos clones en los centros de salud de Irán; y solo la polimixina B, la colistina, el imipenem y meropenem pueden considerarse eficaces para tratar infecciones por *A. baumannii* (18).

En India, en 2020, se realizó la caracterización molecular de aislamientos de *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos de un centro de atención terciaria en el sur de la India. Se evaluaron 89 aislamientos de *A. baumannii* resistente a carbapenem de UCI del St. John's

Medical College Hospital. Se realizó una PCR para detectar carbapenemasas de tipo OXA: *blaOXA-51*, *blaOXA-23-like*, *blaOXA-24* y *blaOXA-58*, genes de metalobetalactamasas (MBL): *blaNDM*, *blaIMP* y genes *blaVIM*. Se encontraron 87 aislamientos que portaban el gen *blaOXA-51* y de ellos en 81 (91%) se encontraron *blaOXA-51* y *blaOXA-23-like*. El *blaOXA-24* se detectó en dos aislados de los cuales uno de ellos llevaba *blaOXA-51* y otro *blaVIM*. Los genes *blaNDM*, *blaIMP* y *blaVIM* se encontraron en 12 (13%), 14 (16%) y 57 (64%) aislamientos, respectivamente. En dicho estudio se determinó que la presencia de NDM con otros genes que codifican para carbapenemasas indica la capacidad que tienen este tipo de aislados para adquirir nuevos genes a pesar de contar con *blaOXA* (19).

En 2021, se realizó la caracterización molecular de carbapenemasas en bacilos gramnegativos circulantes en hospitales de Paraguay. En este estudio se evaluaron 456 aislamientos de bacilos gramnegativos provenientes de 11 centros de la Red Nacional de Vigilancia en Resistencia a los Antimicrobianos. Se utilizó la PCR multiplex para la detección de los genes de resistencia enzimática *blaOXA-51*, *blaOXA-23-like*, *blaOXA-24*, *blaOXA-48*, *blaOXA-58*, *blaNDM*, *blaKPC*, *blaIMP*, *blaVIM*. Se observó que todos los aislamientos de *A. baumannii* resultaron ser productores de carbapenemasas, OXA-23-like (94 %), NDM (4 %), NMD+OXA-58 (2 %). Llegando a la conclusión que la resistencia plasmídica a carbapenemasas es endémica en Paraguay, siendo el genotipo OXA-23-like el más prevalente (20).

De manera similar al estudio anterior, en 2021 se realizó un estudio retrospectivo de caracterización de bacilos gramnegativos multirresistentes aislados de pacientes

hospitalizados en instituciones de salud de Barranquilla (Colombia) durante los años 2012-2017. Para la detección de genes codificadores de carbapenemasas se utilizó la PCR multiplex para los genes blaKPC , blaGES y blaVIM; para blaNDM ,blaIMP y bla XA-48 una PCR simple; y para las carbapenemasas de tipo OXA de los subgrupos bla OXA-23 , bla OXA-24/40 , bla OXA-51 , bla OXA-58 y bla OXA-143 en *A. baumannii* , fue evaluada mediante PCR múltiple. En los bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF) se encontraron 41 aislamientos productores de carbapenemasas, específicamente en los aislados de *A. baumannii*, se identificaron dos cepas con la combinación de NDM+OXA-51, una de VIM+OXA-23 y 10 productoras de OXA-23+OXA-51, predominando esta última y no se identificó a KPC en este patógeno. Se evidencia una amplia distribución de aislamientos multirresistentes productoras de carbapenemasas en instituciones de salud de Barranquilla, las cuales expresaron los mecanismos de resistencia KPC, VIM, NDM y OXA (21).

En el Perú, en 2016, se determinó la presencia de bacterias gram negativas no fermentadoras productoras de carbapenemasas de los servicios de cuidados críticos y emergencias del Hospital Regional de Lambayeque (diciembre 2014 – julio 2015). La detección de carbapenemasas la realizaron en dos pasos, primero se seleccionó sospechosos mediante el método Kirby Bauer, posteriormente se aplicaron 3 métodos, la aproximación de discos, Hodge modificado y Blue Carba. Todos los aislamientos de *A. baumannii* (21/21) presentaron carbapenemasas tipo oxacilinasas (OXA). Se concluyó, que casi la mitad de aislamientos producen carbapenemasas; se recomienda la vigilancia de estas cepas, así como políticas de control de resistencia antimicrobiana son necesarias para evitar la expansión de este problema (22).

En Cajamarca, en el 2018 se realizó un estudio en el que se evaluó la susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos de pacientes de UCI del Hospital Regional Docente de Cajamarca. *A. baumannii* representó el 30% de todos los gram negativos aislados, y presentó un 14,9% de sensibilidad a Tobramicina y el 100% de resistencia a Imipenem (14). Asimismo, otro estudio evaluó el perfil de resistencia de *A. baumannii* en pacientes ingresados en UCI durante el 2018, en el cual se observó que el 100% (47/47) de los aislamientos eran resistentes a carbapenémicos como meropenem e imipenem, un 97,86% a trimetropim-sulfametoxazol y piperacilina-tazobactam y 59,57% a cefepime, una cefalosporina de cuarta generación. Todos los aislamientos identificados bioquímicamente como *Acinetobacter sp.* fueron identificadas como *A. baumannii* mediante PCR; además, el 100% de bacterias mostraron resistencia a meropenem, imipenem, cefotaxima y ceftazidima. Estos estudios evidencian una alarmante resistencia de *A. baumannii* a múltiples antimicrobianos en la UCI del Hospital Regional Docente de Cajamarca, especialmente a los carbapenémicos, lo que subraya la necesidad urgente de fortalecer las estrategias de vigilancia, control y uso racional de antibióticos. (23).

En el Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima – Perú, entre agosto y diciembre de 2019, se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal para determinar la prevalencia de los genes OXAs, VIM e IMP en *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos. Se analizaron 40 cepas clínicas mediante métodos fenotípicos (Blue Carba, sinergismo de doble disco con EDTA y eCIM) y genotípicos (PCR múltiple para *blaOXA-23-like*, *blaOXA-24*, *blaOXA-51*, *blaOXA-58*, *blaIMP* y *blaVIM*). El análisis fenotípico mostró que el 100% de las cepas presentaban enzimas tipo oxacilinasas, y el

7.5% metalobetalactamasas. El genotipado identificó *blaOXA-51* (100%) y *blaOXA-24* (75.5%) como los más prevalentes, seguidos de *blaOXA-23-like* (35%) y *blaIMP* (5%), sin detección de *blaOXA-58* ni *blaVIM*. Se concluyó que todas las cepas eran productoras de carbapenemasas, con predominio de los genes *blaOXA-51* y *blaOXA-24*. (18).

Otro estudio en Lima, en 2020, determinó la resistencia a carbapenémicos y los factores asociados a dicha resistencia en casos de infección por *Acinetobacter baumannii* en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Hipólito Unanue entre los años 2017-2019. Un 81,82 % de los pacientes recibió tratamiento previo en los últimos seis meses, de estos un 88,82 % presentó resistencia a carbapenémicos. Por otra parte, se evidenció una elevada resistencia a otros grupos de antibióticos, amikacina (72,73 %), azitromicina (75,94 %), cefepime (62,57 %), levofloxacino y tobramicina (70,05 %), gentamicina (88,24 %), ceftazidima (83,42 %) y trimetropim-sulfametoxazol (93,05 %). El autor concluye que el tratamiento antibiótico previo es un factor de riesgo asociado al desarrollo de resistencia a carbapenémicos en *A. baumannii* en el Hospital Hipólito Unanue (24).

2.2 Bases Teóricas

2.2.1. *Acinetobacter baumannii*

A. baumannii es un patógeno oportunista cada vez más importante, debido a la sencillez de sus requerimientos nutricionales, resistencia a desinfectantes y capacidad para formar biopelículas, pues puede sobrevivir en superficies sólidas y secas hasta 5 meses; estas características contribuyen a la propagación nosocomial por *A. baumannii* por equipos médicos contaminados o por contacto directo con personal de salud, otra característica de relevancia clínica en *A. baumannii* es su capacidad para adquirir nuevos mecanismos de resistencia a los antimicrobianos (25).

Como patógeno hospitalario, afecta principalmente a pacientes ingresados en UCI, unidad de quemados, pacientes con traumatismos y aquellos que requieren ventilación mecánica; además, pacientes inmunocomprometidos o con enfermedades previas son más propensos a una infección por *A. baumannii*; por otra parte, este patógeno generalmente no representa un peligro cuando coloniza la piel en personas sanas (26).

Por tales características el Centro Europeo para la Prevención y el control de Enfermedades (ECDC), la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA), la OMS y el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de América (CDC) han declarado a *A. baumannii* multirresistente como una amenaza crítica para la salud mundial; además, se lo considera el patógeno más preocupante de los organismos “SKAPE” (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*), ya que estos patógenos tienen la habilidad de eludir los efectos de los diferentes tipos de antibióticos (27).

2.2.2. Factores de virulencia en *A. baumannii*

La patogenicidad en *A. baumannii* se debe a la combinación de factores de virulencia que actúan en conjunto para causar enfermedad, a diferencia de patógenos nosocomiales como *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. aureus* que presentan determinantes moleculares distintos o toxinas responsables de causar enfermedad (27). Algunos de los factores de virulencia y su papel en la patogenicidad de *A. baumannii* se muestran en la Tabla 1 (10). Si bien en los últimos años se han descrito diversos factores de virulencia responsables de la patogenicidad en *A. baumannii*, la información es escasa si la comparamos con otros patógenos Gram negativos (28).

Las proteínas de membrana externa (Omp) en *A. baumannii* son diversas, siendo la OmpA la más estudiada, intervienen en la formación de biofilms y su prevalencia es alta en aislamientos de pacientes en UCI, desencadena respuesta humoral y celular (vacunas experimentales), ya que ratones vacunados presentaron una mayor tasa de supervivencia en comparación con los no vacunados; es así que, diversas vacunas de ADN experimentales usan OmpA como antígeno y muestra protección inmunológica en modelos de ratones con neumonía (29).

Los glicoconjugados como el polisacárido capsular, lipopolisacáridos (LPS) y peptidoglicano le confieren propiedades de evasión inmunitaria y virulencia en *A. baumannii*, siendo que el LPS en *A. baumannii* no contiene un antígeno O, por lo que la denominación apropiada es lipooligosacárido (LOS); además, la porción lipídica de LPS y LOS, denominada lípido A es el objetivo del antibiótico polipeptídico catiónico colistina, que es la opción de última línea frente a infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenem; pero, de igual manera que en otros gram negativos, *A. baumannii* puede modificar la composición de lípido A para impedir la unión de colistina (30).

Las enzimas fosfolipasas son enzimas hidrolíticas y poseen actividad lipolítica frente a los fosfolípidos de las membranas celulares humanas; la fosfolipasa D le permite a *A. baumannii* persistir en el suero humano y la fosfolipasa C es tóxica para las células epiteliales; recientemente se ha descrito la enzima CpaA como un factor de virulencia pues inhibe la coagulación de la sangre mediante la inactivación del factor XII, promoviendo la capacidad de diseminación de *A. baumannii* (31).

Son varios los sistemas de secreción descritos en *A. baumannii* (mecanismos de acción complejos), uno de ellos, el sistema de secreción tipo IV (T4SS) está involucrado en la transferencia conjugativa de ácidos nucleicos (captación y liberación de ADN), sin embargo, su papel en la interacción huésped-patógeno aún no se ha explicado en *A. baumannii*, diferente al sistema de secreción tipo VI (T6SS) el cual está involucrado en el transporte dependiente de ATP de proteínas efectoras que median la destrucción de microbios competidores (32).

Tabla 1. Factores de virulencia y su papel en la patogenia de *Acinetobacter baumannii*.

Factor de virulencia	Papel en la patogenia
Porina (OmpA, Omp33-36, Omp22, CarO)	Adherencia e invasión, inducción de apoptosis, resistencia sérica y formación de biopelículas.
Polisacárido capsular	Crecimiento en suero, supervivencia en infección tisular y formación de biopelículas.
Lipopolisacárido (LPS)	Resistencia sérica, supervivencia en infección tisular y evasión de la respuesta inmunitaria del huésped.
Fosfolipasa (PLC y PLD)	Resistencia sérica, invasión, supervivencia <i>in vivo</i>

Vesícula de membrana externa (OMV)	Transferencia horizontal de genes de resistencia a antibióticos.
Sistema de secreción tipo II	Supervivencia <i>in vivo</i>
Sistema de secreción tipo V	Formación de biofilm, adherencia y supervivencia <i>in vivo</i>
Sistema de secreción de proteínas tipo VI	Eliminación de bacterias competidoras y colonización del huésped.
Pili	Adherencia y formación de biopelículas
OmpR/EnvZ	Eliminación de células huésped
FhaBC	Adherencia y destrucción de células huésped.
AbeD	Eliminación de células huésped
Proteína de unión a la penicilina	Resistencia sérica y supervivencia <i>in vivo</i>

Adaptado de (10).

2.2.3. Resistencia antimicrobiana en *A. baumannii*

A. baumannii es uno de los patógenos de mayor relevancia en la atención médica actual, debido a que puede adquirir resistencia a diferentes antimicrobianos. Los mecanismos de resistencia en *A. baumannii* incluyen la producción de β -lactamasas, enzimas modificadoras de aminoglucósidos, bombas de eflujo, cambios de permeabilidad y modificaciones de sitios diana (10). Además, en la actualidad se encuentra en aumento el número de aislamientos resistentes a colistina, lo que restringe las opciones de tratamiento

de quimioterapia para estos aislamientos. Esto ha disminuido el número de clases de antibióticos disponibles para tratar las infecciones por *A. baumannii* (33).

2.2.3.1. Resistencia innata

A. baumannii posee de manera innata mecanismos de resistencia a varios antimicrobianos, uno de estos mecanismos está mediado por AmpC, esta enzima le confiere a *A. baumannii* la capacidad de ser resistente a la mayoría de cefalosporinas de amplio espectro; además, la presencia de la secuencia de inserción ISAbal1 cerca del gen *AmpC*, provoca una resistencia posterior a ceftazidima y cefepime; por otra parte, la membrana de *A. baumannii* es mucho menos permeable a los agentes antimicrobianos en comparación con otras bacterias gram negativas, debido principalmente a la baja cantidad y poros pequeños que presenta en su membrana externa; finalmente, *A. baumannii* presenta la bomba de eflujo adeJJK que le brinda resistencia intrínseca a varios antimicrobianos (34).

2.2.3.2. Resistencia a los β -lactámicos

2.2.3.2.1. β -lactamasas

La inactivación de antibióticos β -lactámicos por las β -lactamasas es un importante mecanismo de resistencia, en *A. baumannii* se identifican cuatro clases de β -lactamasas según su homología de secuencia (A, B, C y D); de las cuales las β -lactamasas de clase A hidrolizan penicilinas y cefalosporinas, se han identificado β -lactamasas de espectro reducido (TEM-1, CARB-4, SCO-1) y β -lactamasas de espectro extendido (PER-1, TEM-92, CARB-10, SHV-5, PER-2, CTX-M-2, CTX-M-15, VEB-1, GES-14 y PER-7) (10).

Las β -lactamasas de clase B son metaloenzimas que utilizan el ion zinc en su sitio activo para hidrolizar los β -lactámicos, estas enzimas se conocen como metalo- β -lactamasas

(MBL), y son muy eficientes para hidrolizar carbapenémicos y a diferencia de las β -lactamasas de clase A no son inhibidas por ácido clavulánico ni tazobactam (10). Las enzimas de clase C son β -lactamasas de amplio espectro con actividad contra cefalosporinas, no se han detectado genes adquiridos que produzcan este tipo de enzimas en *A. baumannii*, sin embargo, esta bacteria produce intrínsecamente AmpC, una cefalosporinasa de clase C; normalmente AmpC se produce en cantidades bajas, lo cual no contribuye a la resistencia a cefalosporinas, pero la inserción de ISAbal adyacente a los genes *AmpC* aumenta su expresión hasta el punto de adquirir resistencia a las cefalosporinas de amplio espectro (34).

Las β -lactamasas de clase D u oxacilinasas (OXA), actualmente se conocen 400 tipos de OXA, de las cuales muchas son carbapenemasas, en 1985 se reportó el primer aislamiento de *A. baumannii* con una oxacilinasasa de clase D que hidroliza carbapenem, se lo aisló de un hemocultivo de un paciente escocés y se lo denominó ARI-1, que ahora se conoce como OXA-23, esta enzima actualmente se encuentra diseminada por todo el mundo; además, la secuencia de inserción ISAbal, en el promotor *blaOXA-23-like* está asociada con la sobreexpresión de *OXA-23-like* (31).

Las oxacilinasas de los grupos OXA-23, -24, -58 pueden localizarse formando parte del cromosoma o encontrarse dentro de plásmidos, mientras que OXA-51 es un gen constitutivo de esta bacteria; por otra parte, la presencia de secuencias de inserción favorece a su sobreexpresión, en *A. baumannii* se han descrito principalmente ISAbal, pero ISAbal2, ISAbal3, ISAbal4, ISAbal10 e ISA18 son elementos que se han encontrado precediendo a OXA-23 y OXA-58 (28).

2.2.3.2.2. Oxacilinasas similares a *blaOXA-23-like*

Estas enzimas fueron las primeras β -lactamasas de tipo OXA resistentes a los carbapenems identificadas en aislamiento de *A. baumannii*, luego se les cambió el nombre a enzimas *similares a blaOXA-23-like* en función a su secuencia; posteriormente se detectó *blaOXA-23-like* en todo el mundo, como Brasil, China, Londres y Singapur, y pueden estar codificadas por genes cromosómicos o ubicadas en plásmidos; *in vivo*, las enzimas similares a *blaOXA-23-like* le confieren mecanismos de resistencia a diferentes antibióticos como ticarcelina, meropenem, amoxicilina e imipenem (33).

En la actualidad se han descubierto varias enzimas codificadas por genes similares a *blaOXA-23-like*, incluidas *blaOXA-27*, *blaOXA-102*, *blaOXA-103*, *blaOXA-105* y *blaOXA-133* (33).

2.2.3.2.3. Mecanismos de resistencia no enzimáticos a los β -lactámicos

La resistencia a los β -lactámicos se atribuye también a mecanismos no enzimáticos, entre los principales están los cambios en las proteínas de membrana externa, la pérdida de la porina CarO (se ha asociado con resistencia a imipenem y meropenem); y bombas de eflujo, como la AdeABC, la cual ha sido mejor estudiada, tiene una amplia gama de sustratos como, β -lactámicos, aminoglucósidos, eritromicina, cloranfenicol, tetraciclinas y fluoroquinolonas (31).

2.2.3.3. Resistencia a los aminoglucósidos

Los aminoglucósidos actúan uniéndose al ARN 16S de la subunidad ribosomal 30S; el mecanismo de resistencia más estudiado es la producción de enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AME), se conocen tres tipos funcionales de enzimas modificadoras,

que incluyen aminoglucósido acetiltransferasa, aminoglucósido fosfotransferasas y aminoglucósido adenililtransferasas (35).

Estas enzimas alteran los grupos funcionales correspondientes en los aminoglucósidos, lo que disminuye la capacidad de unión de estos antibióticos en sus sitios objetivo ribosómicos; además, estas enzimas a menudo se encuentran dentro de integrones, y se pueden ubicarse en plásmidos (31).

2.2.3.4. Resistencia a tetraciclinas

Las tetraciclinas se unen a la subunidad ribosomal 30S, inhibiendo así la síntesis de proteínas al impedir el inicio de la traducción; se atribuyen a tres mecanismos principales: bombas de eflujo dependiente de ATP, inactivación por enzimas y proteínas de protección ribosomal (RPP) (36). La tigeciclina que fue diseñada para prevenir la mayoría de mecanismos de resistencia, es propensa a la acción de bombas de eflujo de tipo resistencia-nodulación-división (RND) producidas por la mayoría de los aislamientos clínicos de *A. baumannii* (37).

2.2.3.5. Resistencia a fluoroquinolonas

La resistencia a fluoroquinolonas en *A. baumannii* se debe principalmente a mutaciones en genes de las enzimas diana de las fluoroquinolonas, la ADN girasa y la ADN topoisomerasa IV, codificadas por los genes *gyrA* y *parC*: tales mutaciones disminuyen la afinidad de las fluoroquinolonas por el complejo enzima-ADN; además, la sobreexpresión de bombas de eflujo también puede causar una resistencia moderada por sí misma o aumentar la resistencia en cepas con mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* (5, 6).

2.2.3.6. Resistencia a macrólidos

Los estudios *in vitro* han reportado una actividad variable de azitromicina contra algunas cepas de *A. baumannii*; sin embargo, no hay reportes en la literatura sobre el tratamiento exitoso de infecciones causadas por *A. baumannii* con macrólidos; por lo cual no se cree que esta clase de antibióticos tenga actividad clínica significativa contra *A. baumannii* (5).

CAPÍTULO III

DISEÑO DE CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS

3.1 Nivel de Investigación

Descriptivo

3.2 Tipo y Diseño de investigación

El presente estudio es de tipo básico, de diseño observacional, transversal y no experimental.

3.3 Diseño metodológico

3.3.1 Material Biológico

En el presente estudio se incluyó 46 aislamientos clínicos identificados como *Acinetobacter baumannii*, provenientes de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante el año 2023.

Marco muestral

Todo los aislamientos registrados e identificados parcial o completamente como *A. baumannii*, en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante el año 2023.

Unidad de análisis

Cada uno de los aislamientos identificados como *A. baumannii* provenientes de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante el año 2023.

3.3.2 Autorización y transporte de los aislamientos

Se gestionó la autorización del responsable del Laboratorio del Área de Patología del Hospital Regional Docente Cajamarca para acceder al cepario correspondiente al año 2023. En este, se encontraron 46 aislamientos que habían sido identificados preliminarmente como *Acinetobacter baumannii*. Posteriormente, dichos aislamientos fueron transportados en condiciones de cadena de frío desde el Laboratorio del Área de Patología del Hospital Regional Docente Cajamarca hasta el laboratorio de Microbiología del Departamento de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de Cajamarca, donde fueron procesados para su análisis.

3.3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La información correspondiente a los aislamientos, incluyendo su origen, el sexo y la edad de los pacientes, así como el servicio y el área hospitalaria de procedencia, fue obtenida a partir de los registros clínicos de los pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente Cajamarca durante el año 2023. Para su recopilación, se empleó una ficha diseñada por el investigador (no se incluyó datos que permitan la identificación de las personas) (Apéndice 1).

Asimismo, todas las características bioquímicas y fenotípicas de cultivo observadas en los aislamientos de *A. baumannii* fueron documentadas en una tabla elaborada por el investigador (Apéndice 3).

3.3.4 Reactivación y evaluación de la pureza de los aislamientos

Para la reactivación de los aislamientos de *A. baumannii*, se seleccionaron entre 2 y 4 colonias de cada muestra y se inocularon en un tubo de ensayo que contenía 6 mL de caldo Brain Heart Infusion (BHI), un medio enriquecido que favorece el crecimiento de

bacterias no fermentadoras. El cultivo se incubó a 37 °C durante 24 horas bajo condiciones aeróbicas para estimular la proliferación celular (38).

Posteriormente, se realizó el subcultivo en agar Sangre, un medio no selectivo que permite la observación de la morfología colonial y en agar Sangre. Las placas fueron incubadas nuevamente a 37 °C durante 24 horas. Luego de la incubación, se evaluaron las características morfológicas de las colonias, incluyendo su tamaño, forma, color, borde y elevación, además de verificar la pureza de los aislamientos mediante observación microscópica con tinción de Gram. En esta última, se confirmó la presencia de bacilos gramnegativos, característicos de *A. baumannii*, descartando la contaminación con otros microorganismos (38,39).

3.3.5 Corroboración de identificación fenotípica de la especie *A. baumannii*

3.3.5.1 Medio cromogénico CHROMagar™ *Acinetobacter*

Los aislamientos reactivados de *A. baumannii*. se sembraron en placas con CHROMagar™ *Acinetobacter* y se incubaron a 37°C durante un periodo de 24 horas o más, en condiciones aeróbicas. Al término de este período se evaluó el crecimiento y el color de las colonias formadas. El color observado en CHROMagar *Acinetobacter* es el resultado de una reacción cromogénica generada por la hidrólisis de sustratos específicos presentes en el medio. La interpretación del color de las colonias se realizó conforme a lo establecido en la tabla 2 (40,41).

Tabla 2. Características de las colonias de *Acinetobacter baumannii* en CHROMagar

Acinetobacter

Especies	Aspecto de la colonia
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Rojo
Otras	Azul o inhibición

3.3.6. Identificación mediante medio selectivo Agar MacConkey

Para la diferenciación e identificación preliminar de los aislamientos presuntamente correspondientes a *A. baumannii*, se realizó su siembra en el medio selectivo y diferencial agar MacConkey, el cual permite evaluar su capacidad de crecimiento en presencia de sales biliares y cristal violeta, además de diferenciar bacterias fermentadoras y no fermentadoras de lactosa (41,42).

Los aislamientos fueron sembrados mediante la técnica de estriado en placas de agar MacConkey, asegurando una adecuada distribución para favorecer el desarrollo de colonias bien definidas. Posteriormente, las placas fueron incubadas a 37 °C durante un período de 18 a 24 horas bajo condiciones aeróbicas (42).

Después de la incubación, se analizaron las características morfológicas de las colonias obtenidas. La interpretación se llevó a cabo de acuerdo con los criterios establecidos en la Tabla 3.

Tabla 3. Características de las colonias de *Acinetobacter baumannii* en Agar MacConkey.

Especies	Aspecto de la colonia
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Colonias de color beige o translúcidas
Otras	Colonias rosadas

Finalmente, los aislamientos que presentaron características compatibles con *A. baumannii* fueron sometidos a pruebas bioquímicas adicionales para confirmar su identidad con mayor precisión.

3.3.7. Pruebas de identificación bioquímicas

Para confirmar la identidad de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, se llevaron a cabo diversas pruebas bioquímicas con el propósito de caracterizar sus propiedades microbiológicas y diferenciarlas de otros microorganismos. Inicialmente, se realizaron pruebas enzimáticas como la catalasa, para determinar su capacidad de descomponer el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno, y la oxidasa, con el fin de evaluar la presencia de citocromo c oxidasa, una enzima clave en la cadena de transporte de electrones (42,43).

Posteriormente, se aplicaron una serie de pruebas bioquímicas que incluyeron el uso de medios diferenciales y selectivos. Entre estas pruebas se encuentran: LIA (Lysine Iron Agar), utilizada para evaluar la descarboxilación de lisina y la producción de ácido sulfhídrico; MIO (Motilidad, Indol y Ornitina), que permite analizar la capacidad de movilidad bacteriana, la producción de indol a partir del metabolismo del triptófano y la descarboxilación de la ornitina; TSI (Triple Sugar Iron Agar), empleado para determinar la fermentación de azúcares como la glucosa, lactosa y sacarosa, así como la producción de gas o ácido sulfhídrico; y citrato de Simmons, utilizado para comprobar la capacidad del microorganismo de utilizar citrato como única fuente de carbono para su crecimiento. Todas estas pruebas fueron llevadas a cabo bajo condiciones controladas en el laboratorio, siguiendo los protocolos estandarizados para la identificación de bacilos gramnegativos no fermentadores. Los resultados obtenidos fueron analizados y comparados con los perfiles bioquímicos característicos de *A. baumannii*, asegurando la precisión en la identificación de los aislamientos (44–46)

3.3.8. Preparación de los inóculos bacteriano

Cada uno de los aislamientos de *A. baumannii* se sembró en placas de agar Nutritivo y se incubó a 37 °C durante un período de 18 horas para permitir su crecimiento óptimo. Luego

de la incubación, se seleccionaron entre 3 y 5 colonias y se resuspendieron en 5 mL de solución salina fisiológica estéril (SSFE), ajustando la turbidez de la suspensión hasta alcanzar un valor equivalente al tubo 0,5 del estándar de McFarland, utilizando un nefelómetro para garantizar una concentración bacteriana homogénea (45,46).

3.3.9. Prueba de sensibilidad a los antibióticos

La resistencia antimicrobiana de todos los aislamientos de *A. baumannii*, se determinó mediante método de difusión con disco (o Kirby Bauer) en Agar Müller-Hinton, para lo cual se utilizó antibióticos los diferentes grupos y la interpretación de los resultados se hará e acuerdo a las directrices del CLSI (47), SFM (48) y EUCAST (49). Los discos de antibióticos que se utilizó son los que usualmente se usan para el tratamiento de *A. baumannii*, como cefepime (30 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), gentamicina (10 µg), tetraciclina (30 µg), ciprofloxacino (5 µg) y Trimetropim-sulfametoxazol (1.25/23.75 µg) (Tabla 4).

Tabla 4. Concentración de antibióticos en discos y sus diámetros de halo de susceptibilidad (47 – 49)

Antibiótico	Concentración	Diámetro		
		¹ S	² I	³ R
Cefepime	30 µg	≥18	15-17	≤14
Imipenem	10 µg	≥22	19-21	≤18
Meropenem	10 µg	≥18	15-17	≤14
Gentamicina	10 µg	≥15	13-14	≤12
Tetraciclina	30 µg	≥15	12-14	≤11
Ciprofloxacino	5 µg	≥21	16-20	≤15
Trimetropim-sulfametoxazol	1.25/23.75 µg	≥16	11-15	≤10

¹S: Sensible

²I: Intermedio

³R: Resistente

3.3.10. Detección de genes *blaOXA-23-like*

3.3.10.1. Extracción de ADN de *A. baumannii* mediante lisis térmica

A partir de crecimiento bacteriano en placas de Agar sangre incubadas durante 24h a 37 °C, se tomarán 3-4 colonias de un cultivo puro y se preparará una suspensión en un tubo eppendorf con 100 µl de agua grado molecular y se homogenizará mediante vortex. La suspensión bacteriana se someterá a 95 °C durante 15 minutos, después la suspensión se centrifugará durante 25 segundos a 12 000 g. El precipitado se descartará y 50 µl sobrenadante se transferirá a otro tubo eppendorf estéril, el ADN contenido será almacenado a -20 °C (50,51).

Para evaluar la calidad y cuantificar el ADN extraído se utilizará un Nanodrop 2000™ (Thermo Scientific), a partir de las ratios de absorbancia 260/280 nm y 230/260 nm, usando como blanco 1 µl de agua grado molecular. Las muestras antes de la medición deberán homogenizarse.

3.3.10.2. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Los primers que se usarán en la PCR se describen en la tabla 5. Las condiciones de PCR son las siguientes: Desnaturalización inicial a 95 °C por 2 minutos, con 40 ciclos (desnaturalización a 95 °C por 20 segundos, annealing a 53,8 °C por 15 segundos, y elongación a 72 °C por 30 segundos) y una extensión final a 72 °C por 5 minutos (52).

Tabla 5. Primers del gen *blaOXA-23-like*. (52)

Primer	Secuencia	Producto (pb)
OXA-23F	5'-GATCGGATTGGAGAACCAGA-3'	501
OXA-23R	5'-ATTTCTGACCGCATTTCAT-3'	

3.3.10.3. Electroforesis en gel de agarosa

Los productos de PCR se revelaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 1 %, usando como colorante Sybr Safe al 1%. El gel se colocó en la cubeta de electroforesis, cubriéndolo totalmente con buffer TBE 0.5X.

El ADN amplificado se mezclará con buffer de carga (5 µl de producto de PCR y 1 µl de loading buffer) en papel Parafilm, con cuidado de no hacer burbujas, mezclándolas, aspirando y soltando el contenido con la micropipeta.

Las muestras amplificadas se llenan en los distintos pocillos del gel, incluyendo los controles positivo y negativo, con una punta nueva cada vez. Terminando el llenado, se cerró la cubeta y se conecta a la fuente de poder, el corrido se realizará a 100 voltios por 30 minutos. Una vez finalizada la corrida se retiró el gel y se transfirió al transiluminador con luz UV para observar y fotodocumentar las bandas correspondientes. Para el control del tamaño de los productos en el gel se utilizará un marcador de peso molecular de 100 pb (51).

3.3.11. Técnicas de procesamiento y análisis de los datos

Para el análisis estadístico de los datos obtenidos se empleará el paquete estadístico SPSS Statistics 25. Para establecer el grado de asociación entre grupos como presencia de genes *blaOXA-23-like*, perfil de resistencia y servicio hospitalario se realizará mediante la

prueba de Chi-cuadrado y/o el test exacto de Fisher. La significancia estadística se establecerá con un $p \leq 0.05$ considerando un nivel de confianza del 95% y error de 5%.

3.3.12. Aspectos éticos

Para el diseño y ejecución de este proyecto de investigación, se seguirán estrictamente las directrices establecidas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, la cual rige los principios éticos para la investigación en seres humanos. Se garantizará el respeto a los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes involucrados en el estudio. Además, se observará rigurosamente el principio de confidencialidad, protegiendo la identidad de los participantes y asegurando que toda la información recopilada sea utilizada exclusivamente con fines científicos y académicos. Los datos serán anonimizados y manejados con estrictas medidas de seguridad para evitar su divulgación no autorizada.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Resultados

4.1.1. Identificación de *Acinetobacter baumannii*

Crecimiento en medios específicos

Los 46 aislamientos presuntamente identificados como *Acinetobacter baumannii* presentaron un crecimiento óptimo y característico en los diferentes medios de cultivo. En agar sangre, se observaron colonias de color blanco grisáceo o ligeramente beige, generalmente no hemolíticas, aunque algunas cepas mostraron una débil β -hemólisis. Además, se detectó un olor característico a humedad o mohoso. Estos hallazgos coinciden con las características típicas de *A. baumannii*, lo que respalda su identificación presuntiva en este medio de cultivo (Figura 1).



Figura 1. Crecimiento de *Acinetobacter baumannii* en Agar Sangre

En agar MacConkey, se observaron colonias pálidas o incoloras debido a la incapacidad de *A. baumannii* para fermentar la lactosa. Las colonias fueron lisas, de bordes bien definidos y de tamaño mediano-grande, características típicas en este medio. Este comportamiento permite diferenciarlo de otras bacterias fermentadoras de lactosa y facilita su aislamiento (Figura 2).



Figura 2. Crecimiento de *Acinetobacter baumannii* en Agar MacConkey.

En un medio cromogénico, como CHROMagar *Acinetobacter*, se observaron colonias de color rojo con un crecimiento abundante, lo que es indicativo del aislamiento de *A. baumannii*. Este medio selectivo y diferencial facilita la identificación presuntiva de la bacteria al inhibir el crecimiento de otros microorganismos y resaltar sus características distintivas (Figura 3).

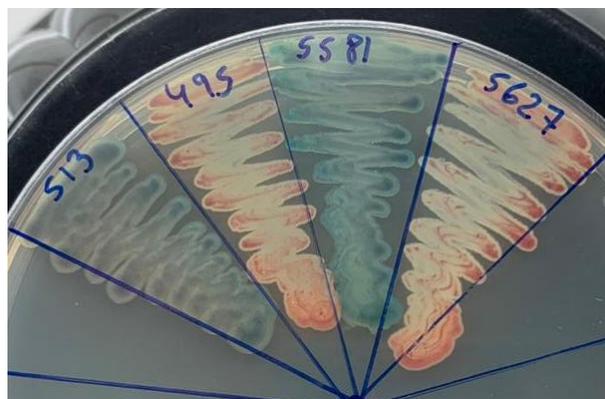


Figura 3. Crecimiento de *Acinetobacter baumannii* en CHROMagar *Acinetobacter*. (495 y 5627) Muestras de *Acinetobacter baumannii*; (513 y 5581) Otras bacterias.

Identificación bioquímica

Los 46 aislamientos identificados mediante medios de cultivo presentaron perfiles bioquímicos similares en pruebas como citrato (+), MIO (-), TSI (-), LIA (-) y SIM (-), lo que es característico de *A. baumannii*. Estas pruebas bioquímicas son fundamentales para su identificación, ya que permiten diferenciarlo de otras especies dentro del género *Acinetobacter* y de otros bacilos Gram negativos no fermentadores. La consistencia en los resultados refuerza la presunción de que los aislamientos corresponden a *A. baumannii* (Figura 4).

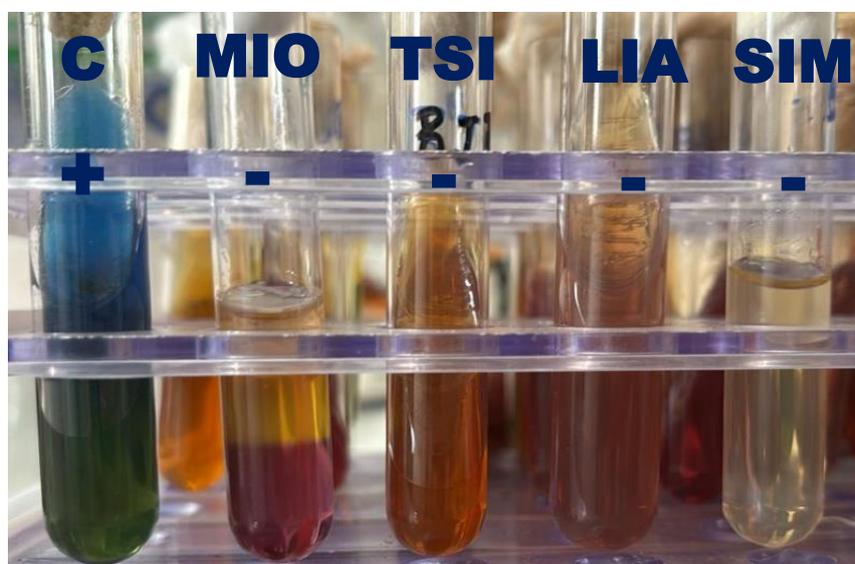


Figura 4. Perfil bioquímico de *Acinetobacter baumannii*.

4.1.2. Características de los aislamientos de *A. baumannii*

De los 46 aislamientos de *A. baumannii* incluidos en el presente estudio, 28 provienen de pacientes de las unidades de cuidado intensivos, 14 de medicina interna y 4 de otros servicios (Cirugía, medicina general y tópico); con respecto al tipo de muestra, 30 aislamientos se obtuvieron de aspirado bronquial, 11 de orina, y 5 de otro tipo de muestras (secreciones de cavidad oral y CVC). Por otro lado, las edades de los pacientes se clasificaron en diferentes grupos etarios, de 23 a 89 años, con una media de 57,7 años. *A.*

baumannii fue más frecuente en el grupo de edad entre 46 y 70 años (41,3 %), seguido del grupo etario entre 71 y 89 (30,4 %), similar a los tenían entre 23 y 45 años (28,3 %) (Tabla 7)

4.1.3 Susceptibilidad antimicrobiana de *A. baumannii*

Los antibióticos a los que *A. baumannii* mostró mayor resistencia fueron: imipenem (71,2 %), meropenem (65,2 %) y ciprofloxacina (65,2 %), seguidos de SXT (63,0 %), tetraciclina (58,7 %), cefepime (56,6 %) y gentamicina (54,3 %). Datos que nos indican que la mayoría de los antimicrobianos evaluados presentan una eficacia limitada debido a la elevada resistencia de los microorganismos. Por otro lado, la sensibilidad más alta se observó a la gentamicina (43,5 %), tetraciclina (41,3 %) y SXT (37,0 %), así como en cefepime (37,0 %), meropenem y ciprofloxacina (34,8 %, para cada uno) (Figura 5).

Solo se encontró asociación estadísticamente significativa ($p < 0,005$) entre la respuesta antimicrobiana de *A. baumannii* a cefepime, meropenem y ciprofloxacina y edad de los pacientes, mientras que en otras variables no se mostró asociación estadística (Tabla 7)

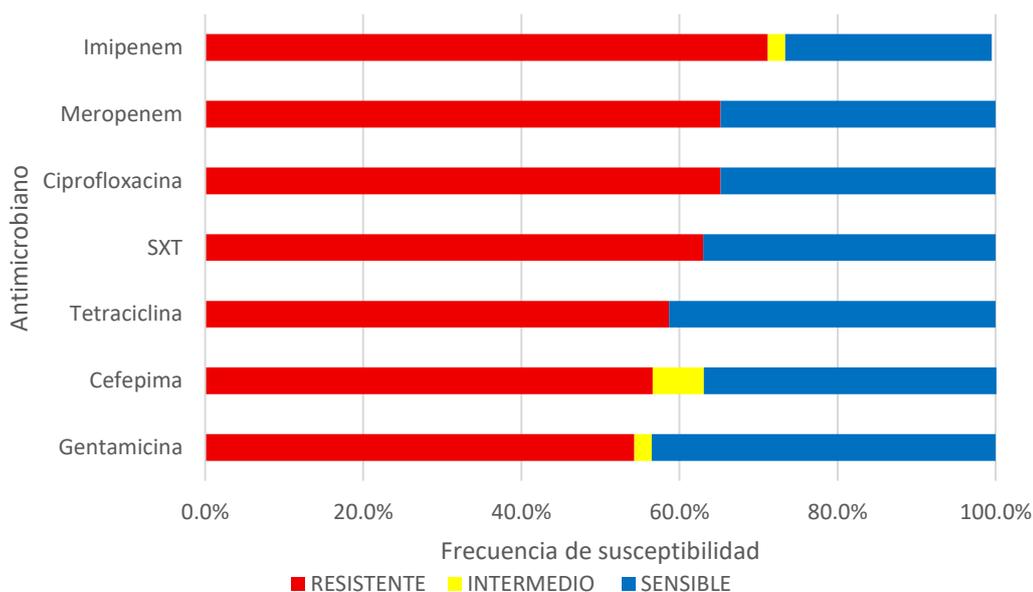


Figura 5. Susceptibilidad a los antimicrobianos de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii*.

4.1.4 Perfil de resistencia los aislamientos de *A. baumannii*

Se evidenció que 37 (80,4 %) de los aislamientos presentaron resistencia a al menos un antimicrobiano, mientras que solo 9 (19,6 %) fueron sensibles a todos los antimicrobianos evaluados. Por otro lado, se encontró 9 perfiles de resistencia diferentes, de los cuales, se presentó con mayor frecuencia el perfil de resistencia simultánea a IPM-FEP-MEM-TE-CIP-SXT-CN con 34,8 % de aislamientos. Del total, 35 (76,1 %) de los aislamientos fueron MDR o resistentes a tres o más grupos de antimicrobianos (Tabla 6).

Tabla 6. Perfiles de resistencia antimicrobiana de *Acinetobacter baumannii*

Perfil de resistencia	n (%)
IPM-FEP-MEM-TE-CIP-SXT-CN*	16 (34,8 %)
IPM-FEP-MEM-CIP*	4 (8,7 %)
IPM-TE-SXT*	4 (8,7 %)
IPM-MEM-TE-CIP-SXT*	3 (6,5 %)
IPM-MEM-TE-CIP-SXT-CN*	3 (6,5 %)
IPM-FEP-MEM-CIP-CN *	2 (4,3 %)
IPM-FEP-MEM-CN*	2 (4,3 %)
FEP-SXT	2 (4,3 %)
FEP-TE-SXT *	1 (2,2 %)
Total	37(80,4 %)

*Perfiles MDR

4.1.5. Presencia del gen *blaOXA-23-like* en aislamientos de *A. baumannii*

Del total de aislamientos evaluados, 69,6 % presentaron el gen *blaOXA-23-like* como se ve en la Figura 6, el cual se verificó mediante una electroforesis en el gel de agarosa al 1.5 % (Figura 7).

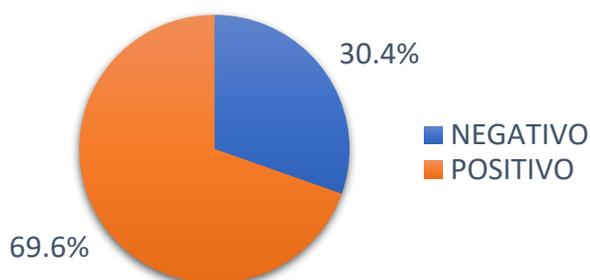


Figura 6. Frecuencia del gen *blaOXA-23-like* del total de aislamientos

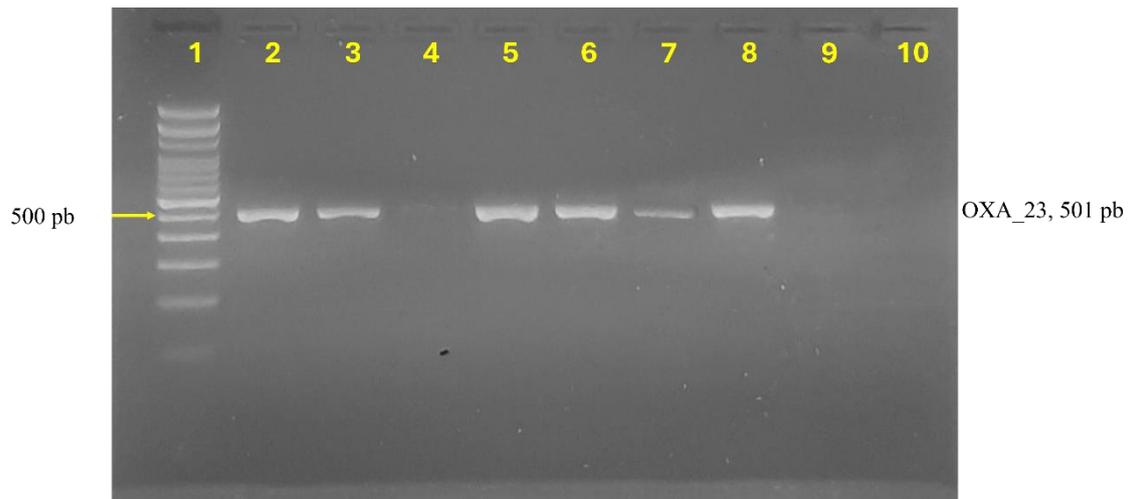


Figura 7. Electroforesis en gel de agarosa del gen *blaOXA-23-like*. Carril 1: marcador de peso molecular 100pb; carriles 2,3,5,6,7,8: aislamientos positivos para el gen *blaOXA-23-like*; carriles 4,9,10: aislamientos negativos para el gen *blaOXA-23-like*.

El gen *blaOXA-23-like*, estuvo presente en 96,6 % de aislamientos resistentes a imipenem, seguido de 87,5 % resistentes a meropenem y ciprofloxacino, mientras que solo estuvo presente en 71,9 % de aislamientos resistentes a cefepime (Figura 8)

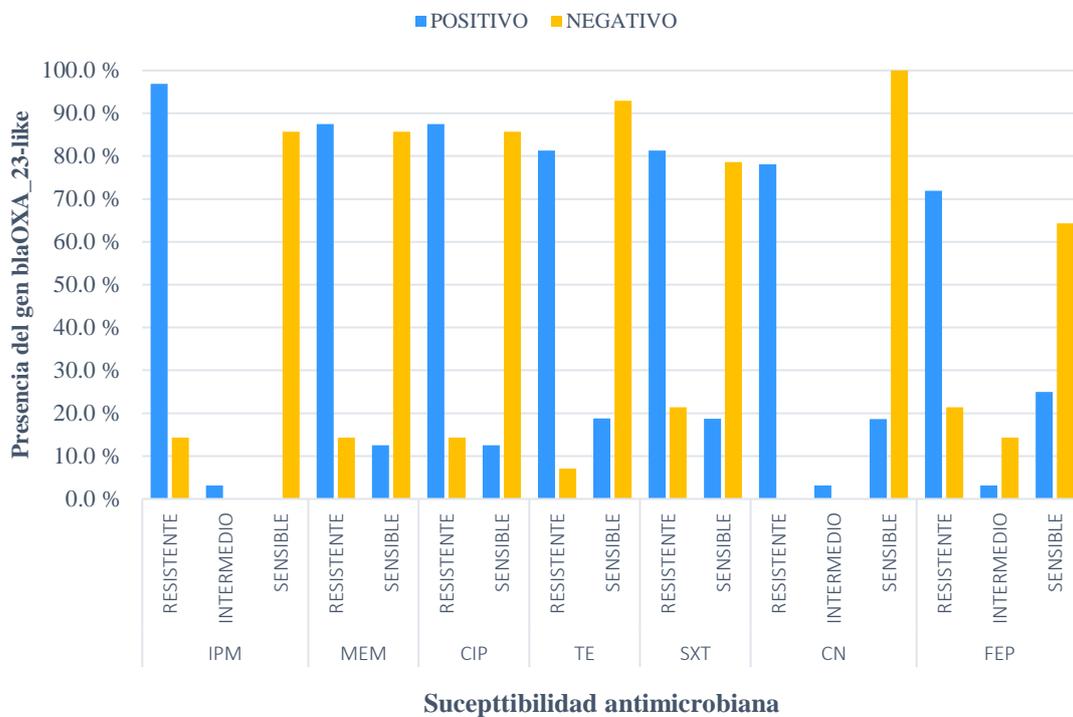


Figura 8. Presencia del gen *blaOXA-23-like* con respecto a la susceptibilidad antimicrobiana

Tabla 7. Asociación ente la susceptibilidad antimicrobiana y el sexo, servicio hospitalario, tipo de muestra y edad.

Antimicrobiano		SEXO		p	SERVICIO			p	MUESTRA			p	EDAD			p
		Femenino	Masculino		Cuidados intensivos	Medicina Interna	Otros		Aspirado Bronquial	Orina	Otros		De 23 a 45 años	De 46 a 70 años	De 71 a 89 años	
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	
IPM	RESISTENTE	12 (70,6 %)	21 (72,4 %)	0,356	19 (67,9 %)	11 (78,6 %)	3 (75,0 %)	0,434	20 (66,7 %)	9 (81,8 %)	4 (80,0 %)	0,791	6 (46,2 %)	15 (78,9 %)	12 (85,7 %)	0,131
	INTERMEDIO	1 (5,9 %)	0 (0,0 %)		0 (0,0 %)	1 (7,1 %)	0 (0,0%)		1 (3,3 %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		1 (7,7 %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	SENSIBLE	4 (23,5 %)	8 (27,6 %)		9 (32,1 %)	2 (14,3 %)	1 (25,0 %)		9 (30,0 %)	2 (18,2 %)	1 (20,0 %)		6 (46,2 %)	4 (21,1 %)	2 (14,3 %)	
FEP	RESISTENTE	7 (41,2 %)	19 (65,5 %)	0,225	19 (67,9 %)	6 (42,9 %)	1 (25,0 %)	0,212	18 (60,0 %)	5 (45,5 %)	3 (60,0 %)	0,389	4 (30,8 %)	10 (52,6 %)	12 (85,7 %)	0,006
	INTERMEDIO	1 (5,9 %)	2 (6,9 %)		1 (3,6 %)	2 (14,3 %)	0 (0,0%)		3 (10,0 %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		3 (23,1 %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	SENSIBLE	9 (52,9 %)	8 (27,6 %)		8 (28,6 %)	6 (42,9 %)	3 (75,0 %)		9 (30,0 %)	6 (54,5 %)	2 (40,0 %)		6 (46,2 %)	9 (47,4 %)	2 (14,3 %)	
MEM	RESISTENTE	10 (58,8 %)	20 (69,0 %)	0,534	18 (64,3 %)	10 (71,4 %)	2 (50,0 %)	0,724	20 (66,7 %)	7 (63,6 %)	3 (60,0 %)	0,952	5 (38,5 %)	13 (68,4 %)	12 (85,7 %)	0,031
	SENSIBLE	7 (41,2 %)	9 (31,0 %)		10 (35,7 %)	4 (28,6 %)	2 (50,0 %)		10 (33,3 %)	4 (36,4 %)	2 (40,0 %)		8 (61,5 %)	6 (31,6 %)	2 (14,3 %)	
TE	RESISTENTE	11 (64,7 %)	16 (55,2 %)	0,555	14 (50,0 %)	10 (71,4 %)	3 (75,0 %)	0,316	16 (53,3 %)	8 (72,7 %)	3 (60,0 %)	0,523	7 (53,8 %)	13 (68,4 %)	7 (50,0 %)	0,517
	SENSIBLE	6 (35,3 %)	13 (44,8 %)		14 (50,0 %)	4 (28,6 %)	1 (25,0 %)		14 (46,7 %)	3 (27,3 %)	2 (40,0 %)		6 (46,2 %)	6 (31,6 %)	7 (50,0 %)	
CIP	RESITENTE	10 (58,8 %)	20 (69,0 %)	0,534	18 (64,3 %)	10 (71,4 %)	2 (50,0 %)	0,724	20 (66,7 %)	7 (63,6 %)	3 (60,0 %)	0,952	5 (38,5 %)	13 (68,4 %)	12 (85,7 %)	0,031
	SENSIBLE	7 (41,2 %)	9 (31,0 %)		10 (35,7 %)	4 (28,6 %)	2 (50,0 %)		10 (33,3 %)	4 (36,4 %)	2 (40,0 %)		8 (61,5 %)	6 (31,6 %)	2 (14,3 %)	
SXT	RESITENTE	11 (64,7 %)	18 (62,1 %)	1,00	16 (57,1 %)	10 (71,4 %)	3 (75,0 %)	0,574	18 (60,0 %)	8 (72,7 %)	3 (60,0 %)	0,741	8 (61,5 %)	13 (68,4 %)	8 (57,1 %)	0,795
	SENSIBLE	6 (35,3 %)	11 (37,9 %)		12 (42,9 %)	4 (28,6 %)	1 (25,0 %)		12 (40,0 %)	3 (27,3 %)	2 (40,0 %)		5 (38,5 %)	6 (31,6 %)	6 (42,9 %)	
CN	RESISTENTE	9 (52,9 %)	16 (55,2 %)	0,603	14 (50,0 %)	9 (64,3 %)	2 (50,0 %)	0,131	18 (60,0 %)	6 (54,5 %)	1 (20,0 %)	0,170	4 (30,8 %)	10 (52,6 %)	11 (78,6 %)	0,081
	INTERMEDIO	0 (0,0%)	1 (3,4 %)		1 (3,6 %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (20,0 %)		0 (0,0 %)	1 (5,3 %)	0 (0,0%)	
	SENSIBLE	8 (47,1 %)	12 (41,4 %)		13 (46,4 %)	5 (35,7 %)	2 (50,0 %)		12 (40,0 %)	5 (45,5 %)	3 (60,0 %)		9 (69,2 %)	8 (42,1 %)	3 (21,4 %)	

4.2 Discusión

A. baumannii es un patógeno oportunista, que principalmente se encuentra en hospitales y puede ser una amenaza para la salud pública mundial debido a sus elevadas tasas de resistencia antimicrobiana y a las infecciones graves que puede causar (53). La poca disponibilidad de información sobre la resistencia antimicrobiana de *A. baumannii* en los establecimientos de salud del país constituye un gran desafío para controlar y tomar medidas sobre este tipo de enfermedades, por lo que este estudio representa uno de los pocos del país que busca investigar el perfil de resistencia antimicrobiana y la presencia del gen *blaOXA-23-like* en aislamientos de *A. baumannii* provenientes de pacientes atendidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante el año 2023.

Para llevar a cabo este estudio, se recolectaron 46 aislamientos del laboratorio de Microbiología del mencionado Hospital, los cuales fueron procesadas en el laboratorio de Microbiología de la Universidad Nacional de Cajamarca, dónde se emplearon procedimientos microbiológicos convencionales y técnicas moleculares como PCR convencional, para determinar la susceptibilidad antimicrobiana y la presencia genética relacionada con la resistencia.

Los hallazgos actuales indican que la lucha contra este patógeno se está viendo comprometida debido a la escasez de alternativas terapéuticas para tratar la amplia gama de infecciones que provoca, así como a la ausencia de estrategias eficaces de salud pública para frenar la resistencia a los antimicrobianos (54). En esta investigación, los 46 aislamientos de *A. baumannii* identificados presentaron un patrón de crecimiento característico en diferentes medios de cultivo. En agar MacConkey, se observaron colonias no fermentadoras de lactosa y translúcidas (Figura 2); en agar Sangre, colonias de crecimiento abundante y también translúcidas (Figura 1); mientras que en medio

cromogénico se desarrollaron colonias de color rojo, característico de esta especie (Figura 3). Estos hallazgos concuerdan con estudios previos realizados en entornos hospitalarios. A nivel internacional, diversas investigaciones han confirmado características de crecimiento similares para *A. baumannii* en distintos medios de cultivo. Un estudio realizado en Alemania reportó que esta especie presenta un patrón de crecimiento en agar sangre, agar MacConkey y ChromAgar *Acinetobacter* que coincide con los hallazgos de nuestro estudio, lo que respalda la consistencia de nuestros resultados (55). De manera similar, en Estados Unidos se llevó a cabo un estudio con el objetivo de confirmar la presencia de *A. baumannii*, utilizando para ello el medio ChromAgar *Acinetobacter*. Los investigadores observaron el mismo patrón de crecimiento y la misma coloración característica de las colonias que se encontraron en nuestro estudio (56), lo que refuerza la confiabilidad del uso de este medio para la identificación de la bacteria.

En el contexto nacional, un estudio realizado en Lima, específicamente en el Hospital Cayetano Heredia, analizó muestras obtenidas de entornos hospitalarios mediante el uso de medios selectivos y cromogénicos para la identificación de especies bacterianas, entre ellas *A. baumannii*. Los resultados de esta investigación fueron consistentes con los nuestros, evidenciando que los patrones de crecimiento observados en diferentes medios de cultivo son reproducibles y confiables para la detección de esta bacteria en entornos clínicos (57)

Además, el perfil bioquímico de los aislamientos analizados en este estudio coincide con las características previamente descritas para *A. baumannii*. En nuestras pruebas, se obtuvo un resultado positivo para la utilización de citrato, mientras que las pruebas de motilidad-indol-ornitina (MIO) y triple azúcar hierro (TSI) resultaron negativas (Figura 4). Estos hallazgos están en concordancia con los reportes internacionales, donde se describieron características bioquímicas similares para la identificación de esta especie

(58). Asimismo, en otro estudio se llevó a cabo la identificación molecular de aislamientos que presentaban perfiles bioquímicos similares a los obtenidos en nuestra investigación. Los resultados confirmaron que los métodos bioquímicos utilizados son altamente confiables para la identificación de *A. baumannii*, lo que refuerza la validez de estas pruebas en el diagnóstico microbiológico (59). La complementariedad entre las técnicas bioquímicas y moleculares permite una identificación más precisa de este patógeno, lo que es fundamental para su vigilancia epidemiológica y el desarrollo de estrategias de control

La concordancia entre nuestros hallazgos y los estudios previos, tanto a nivel nacional como internacional, resalta la importancia de emplear metodologías microbiológicas específicas y robustas para la detección y caracterización de *A. baumannii*. Este microorganismo representa un desafío significativo en los entornos hospitalarios debido a su capacidad para desarrollar resistencia a múltiples antimicrobianos, lo que limita las opciones terapéuticas disponibles y aumenta la dificultad en el manejo de las infecciones que provoca. Por ello, la identificación precisa y oportuna de esta bacteria es clave para implementar medidas de control efectivas y reducir su impacto en la salud pública (60).

Del total de aislamientos analizados en este estudio, la mayoría (60,9 %) provino de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (Tabla 7), lo cual era un resultado esperado, especialmente en pacientes con hospitalizaciones prolongadas. La elevada exposición a dispositivos invasivos y al uso de antimicrobianos de amplio espectro en estos entornos favorece la colonización, invasión, multiplicación y resistencia de *A. baumannii* (60,61). Estos hallazgos son consistentes con los reportados en un estudio realizado en Brasil en 2020, en el cual se identificó a *A. baumannii* como el segundo patógeno más frecuente aislado en pacientes provenientes de siete UCIs (62).

En cuanto al tipo de muestra, se observó que la mayoría de los aislamientos provenían de aspirado bronquial (Tabla 7), lo que sugiere que *A. baumannii* es un patógeno predominante en neumonías asociadas a la ventilación mecánica. Este dato está en concordancia con lo señalado a nivel internacional, donde se destaca que, en las últimas décadas, esta bacteria ha emergido como una de las principales causantes de infecciones del tracto respiratorio inferior en pacientes críticos (63). De manera similar, un estudio retrospectivo realizado en los últimos dos años reportó que la mayoría de los aislamientos de *A. baumannii* provenían de muestras relacionadas con infecciones respiratorias, lo que refuerza la asociación de este microorganismo con cuadros neumónicos en pacientes hospitalizados (64).

A nivel nacional, un estudio llevado a cabo en un hospital peruano evaluó la presencia y resistencia de *A. baumannii* entre los años 2013 y 2019, concluyendo que la mayoría de los aislamientos provenían de muestras del tracto respiratorio, los cuales presentaban una alta capacidad de resistencia a los antibióticos de uso común como a los carbapenémicos, valores que oscilan entre 45% y 100% (65). Este hallazgo es consistente con los resultados de nuestra investigación, lo que sugiere un patrón epidemiológico estable en el tiempo con respecto a la distribución de este patógeno en hospitales peruanos.

En conjunto, estos resultados refuerzan la relevancia de *A. baumannii* como un agente patógeno clave en infecciones respiratorias en pacientes críticos, especialmente aquellos sometidos a ventilación mecánica. Su alta prevalencia en UCIs y su capacidad para desarrollar resistencia a múltiples antimicrobianos resaltan la necesidad de implementar medidas eficaces de vigilancia epidemiológica y control de infecciones, con el fin de reducir su impacto en la morbimortalidad hospitalaria. (66).

Se encontró una frecuencia de resistencia elevada a carbapenémicos, resaltando con 71,2% de los aislamientos resistentes a imipenem y un 65,2% a meropenem (Figura 5). Resultados por debajo a lo reportado en estudios realizados en Colombia, quienes reportaron 100 % de resistencia para estos antimicrobianos (67), pero concordante a la publicación del CDC, en dónde concluyen que “ha habido un aumento general de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos, especialmente en países de menor prevalencia” (68). Datos que se pueden explicar debido a que la bacteria presenta β -lactamasas de la clase D, conocidas como oxacilinasas (*blaOXA*), la cual se encuentra codificada por genes como el *blaOXA-23-like* y la expresión de bombas de flujo (69)

Además, se identificó una elevada resistencia a ciprofloxacina (65,2%) y trimetoprim-sulfametoxazol (63,0%), la cual es preocupante (Figura 5). Estos hallazgos están por debajo a lo encontrado en estudios realizados en Colombia (67) y Cuba (70), donde se ha reportado una resistencia del 100 % y 95 % para ciprofloxacina, respectivamente. Al igual que con la ciprofloxacina, la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol, en otros estudios se informa 0 % de sensibilidad hacia este antimicrobiano (71), a lo que se asume que la elevada resistencia a estos grupos de antimicrobianos se puede atribuir a mutaciones en los genes de resistencia que codifican para fluoroquinolonas (en el caso de ciprofloxacina) y para genes de resistencia como *dfr* y *sul* (trimetoprim-sulfametoxazol), lo que conlleva a una disminución en la afinidad del antimicrobiano por su sitio diana, reduciendo su eficacia (72)

Además, se encontró que 37 (80,4 %) de los aislamientos presentaron resistencia a al menos un antimicrobiano, mientras que solo 9 (19,6 %) fueron sensibles a todos los antimicrobianos evaluados, y del total de aislamientos; 35 (76,1 %) fueron multidrogorresistentes o resistentes a tres o más grupos de antimicrobianos (Tabla 6), muy similares a los hallazgos reportados en Cuba (73), dónde se informó 73,6 % de cepas

multidrogorresistentes. Resultados que resaltan la elevada presencia de MDR, lo cual viene a diversos factores, como: uso excesivo e inapropiado de antimicrobianos y a la diseminación de las cepas resistentes, que conlleva a un aumento significativamente la morbilidad y mortalidad asociada a infecciones por parte de esta bacteria, ya que los tratamientos normalmente usados se vuelven ineficaces por la alta prevalencia de resistencia. En muchos casos, incluso los antibióticos de última línea, como los carbapenémicos, pueden fallar (74,75).

En este estudio se identificaron nueve perfiles de resistencia distintos, observándose que el 34,8 % de los aislamientos presentaron resistencia simultánea a todos los antimicrobianos evaluados (Tabla 6). Aunque este perfil de resistencia no es completamente comparable con otros estudios debido a la variabilidad en el uso de distintos grupos de antimicrobianos, investigaciones previas han reportado niveles alarmantes de resistencia. Por ejemplo, un estudio documentó que hasta el 49 % de los aislamientos analizados mostraron resistencia a 14 antimicrobianos diferentes (76), lo que evidencia la creciente dificultad en el tratamiento de *A. baumannii*.

A nivel internacional, un estudio que analizó datos clínicos de diversas regiones geográficas encontró variaciones en los patrones de susceptibilidad y resistencia a los antibióticos. Sin embargo, se identificaron similitudes con nuestros hallazgos, particularmente en lo que respecta a la resistencia a los carbapenémicos (imipenem y meropenem), cuya efectividad fue nula en todas las muestras analizadas, indicando una resistencia total a estos fármacos (77). Por otro lado, una investigación realizada en el sur y sudeste de Asia reveló resultados similares a los de nuestro estudio, destacando una resistencia significativa tanto a los carbapenémicos como a la tetraciclina (78). Estos hallazgos refuerzan la preocupante tendencia global de resistencia de *A. baumannii* a múltiples antimicrobianos, lo que limita considerablemente las opciones terapéuticas

disponibles y subraya la urgencia de implementar estrategias de vigilancia y control más efectivas para mitigar la propagación de cepas resistentes en entornos hospitalarios.

Estos hallazgos coinciden con los datos obtenidos en distintos países del continente americano, donde la resistencia de *A. baumannii* sigue representando un desafío significativo en el ámbito hospitalario. En Chile, se ha demostrado que las cepas multirresistentes de *A. baumannii* tienen una mayor propensión a causar brotes epidémicos cuando predominan uno o dos perfiles de resistencia específicos. Este fenómeno se relaciona con los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde también se observó un patrón definido de resistencia antimicrobiana, lo que sugiere una posible correlación entre la estabilidad de ciertos perfiles de resistencia y la capacidad del patógeno para propagarse en entornos hospitalarios (79). Por otro lado, en México se ha reportado que *A. baumannii* está desarrollando múltiples perfiles de resistencia a los antimicrobianos, con una mayor incidencia en los carbapenémicos, particularmente meropenem e imipenem (80). Este hallazgo refuerza la preocupación por la efectividad disminuida de estos antibióticos, que suelen ser utilizados como última línea de tratamiento para infecciones graves causadas por este microorganismo. En Brasil, se han identificado perfiles de resistencia similares a los observados en nuestro estudio, destacando la resistencia a ciprofloxacino, tetraciclina, cefepime y carbapenémicos. Estos resultados sugieren que la diseminación de cepas resistentes de *A. baumannii* en América Latina sigue un patrón preocupante, con perfiles de resistencia recurrentes en diferentes países de la región (81).

Una revisión exhaustiva realizada en diversos países de Latinoamérica sobre *Acinetobacter baumannii* Complex resistente a los carbapenémicos evidenció altos niveles de resistencia, particularmente en Perú y Argentina, lo que ha generado una creciente preocupación a nivel nacional e internacional. La rápida propagación de cepas

resistentes en estos países subraya la necesidad de implementar estrategias más efectivas para el control y manejo de este patógeno en entornos hospitalarios. (82)

En Perú, un estudio realizado en 2021 en un hospital general de la selva peruana tuvo como objetivo analizar los perfiles microbiológicos de sensibilidad y resistencia antimicrobiana en *A. baumannii*. Los resultados revelaron que los aislamientos presentaban multirresistencia a diversas clases de antimicrobianos, con una resistencia particularmente elevada a los carbapenémicos, lo que refleja la creciente dificultad en el tratamiento de infecciones causadas por este patógeno, resultados concordantes con los encontrados en este trabajo de investigación, donde se obtuvo que los aislados de *A. baumannii* presentaba perfil de multidrogoresistencia (83).

A nivel local, en la región de Cajamarca, se han identificado distintos patrones de resistencia a los antimicrobianos, incluyendo aquellos evaluados en el presente estudio. Los porcentajes de resistencia encontrados oscilan entre 91.46% y 48.94% valores similares a los observados en esta investigación, lo que sugiere una tendencia preocupante en la propagación de cepas multirresistentes de *A. baumannii* en el área local (84).

Estos hallazgos refuerzan la preocupación sobre la reducción de opciones terapéuticas eficaces y destacan la importancia de implementar estrategias de vigilancia epidemiológica más rigurosas. El monitoreo constante de los perfiles de resistencia en hospitales y centros de salud resulta fundamental para frenar la diseminación de *A. baumannii* multirresistente y mitigar su impacto en el sistema de salud pública. En conjunto, estos resultados resaltan la necesidad urgente de fortalecer la vigilancia epidemiológica y establecer protocolos más estrictos para el control de infecciones causadas por *A. baumannii*. La similitud en los perfiles de resistencia observados en distintos países de la región subraya la importancia de una respuesta coordinada a nivel

continental, enfocada en la prevención, detección temprana y manejo efectivo de este patógeno multirresistente.

La resistencia de *A. baumannii* a múltiples antimicrobianos, en especial a los carbapenémicos, está estrechamente relacionada con la presencia de determinantes genéticos que le otorgan la capacidad de evadir la acción de estos fármacos. Entre los mecanismos más estudiados se encuentran las β -lactamasas de la familia OXA (oxacilinas), un grupo de enzimas que degradan los carbapenémicos y reducen significativamente su eficacia. En particular, el gen *blaOXA-23-like* ha sido ampliamente documentado como el principal determinante de resistencia en cepas de *A. baumannii* resistentes a los carbapenémicos en diversas regiones del mundo (85).

Además del gen *blaOXA-23-like*, otros genes como *OXA-51*, *OXA-58* y *OXA-143* también han sido identificados en cepas resistentes, aunque con menor frecuencia. La diseminación de estos genes se ve favorecida por elementos genéticos móviles, como plásmidos e integrones, lo que facilita la propagación de la resistencia entre diferentes cepas y entornos hospitalarios (85,86).

El gen *blaOXA-23-like* estuvo presente en el 96,6 % de los aislamientos resistentes a imipenem, seguido de un 87,5 % en aquellos resistentes a meropenem y ciprofloxacino, mientras que se detectó en un 71,9 % de los aislamientos resistentes a cefepime (Figura 8). Estos datos evidencian la alta prevalencia de este determinante genético en *A. baumannii* resistente a los carbapenémicos, lo que refuerza su papel clave en la diseminación de cepas multirresistentes.

Un estudio retrospectivo sobre la difusión del gen de la carbapenemasa *blaOXA-23-like* analizó diversas regiones y encontró su presencia en un 90-95 % de los aislamientos resistentes a carbapenémicos (87), cifras que coinciden con los resultados obtenidos en la

presente investigación. Esta tendencia también ha sido documentada en Europa, particularmente en España, donde se reportó un brote epidémico de *A. baumannii* productor de carbapenemasa OXA-23-like en una unidad de hospitalización. En dicho brote, la mayoría de los pacientes afectados presentaban infecciones respiratorias, lo que resalta la importancia de este mecanismo de resistencia en la propagación de *A. baumannii* en entornos hospitalarios (88). En Asia, se ha observado una tendencia similar, con tasas de ocurrencia del 91,1 % al 97,8 % para el gen *blaOXA-23-like* en aislamientos resistentes a carbapenémicos (89).

A nivel de Latinoamérica, estos resultados también muestran concordancia con diversos estudios realizados. En Colombia, un análisis de muestras determinó que el 81,8 % de los aislamientos eran resistentes a más de tres grupos de antibióticos, incluidos los carbapenémicos. En estos aislamientos, se detectó la presencia del gen *blaOXA-23-like* en un 95,5 % de los casos (90), porcentaje similar al encontrado en el presente estudio, lo que evidencia la prevalencia de este mecanismo de resistencia en cepas multirresistentes de *A. baumannii* en la región. En Brasil, también se llevó a cabo un estudio con aislamientos resistentes a distintos grupos de antibióticos, entre ellos meropenem; en estos aislamientos, se identificó una alta prevalencia del gen *blaOXA-23-like* en un rango mayor al 90%, lo que sugiere que este mecanismo es un factor clave en la resistencia de *A. baumannii*, resultado concordante con la literatura y con el estudio realizado (91). Por otro lado, en Venezuela se realizó una detección molecular de los genes *blaOXA-23-like* y *blaOXA-58-like*. Los resultados indicaron que en el 96,6 % de los aislamientos analizados se detectaron genes que codifican para carbapenemasas tipo *OXA*. De estos, el 93,4 % presentó el gen *blaOXA-23-like* (92), un porcentaje que guarda gran similitud con los hallazgos de este estudio.

Estos datos refuerzan la preocupación sobre la rápida diseminación de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en Latinoamérica, así como la importancia de continuar con estudios epidemiológicos y moleculares que permitan un mejor entendimiento de los mecanismos de resistencia y su impacto en la salud pública.

En el ámbito nacional, los resultados obtenidos en este estudio son consistentes con los reportados en hospitales de Lima durante el período 2008-2013, donde el 95,7 % de los aislamientos resistentes a carbapenémicos fueron positivos para el gen *blaOXA-23-like* (93). Este hallazgo refuerza la prevalencia de este mecanismo de resistencia en cepas de *A. baumannii* en el país y su impacto en la disminución de opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones graves.

Estos datos encontrados confirman la diseminación global de este determinante genético y su papel crucial en la resistencia antimicrobiana de *A. baumannii*. La elevada prevalencia del gen *blaOXA-23-like* en diferentes regiones del mundo evidencian la importancia de implementar estudios de vigilancia genómica que permitan identificar la presencia y distribución de estos genes de resistencia. Asimismo, refuerzan la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas innovadoras y optimizar el uso de antibióticos para frenar la propagación de *A. baumannii* multirresistente, evitando así una crisis aún mayor en el manejo de infecciones nosocomiales.

A nivel local, no se dispone actualmente de datos sobre la presencia del gen *blaOXA-23-like*, lo que resalta la relevancia de este estudio como uno de los primeros en abordar esta problemática en la región. La ausencia de información previa sobre la diseminación de este determinante genético subraya la necesidad de continuar con investigaciones similares para generar evidencia científica que contribuya al diseño de estrategias de

control y prevención de infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en los centros de salud locales.

CAPITULO V

5.1 Conclusiones

- Los aislamientos de *A. baumannii* presentaron una alta resistencia a los antibióticos evaluados, siendo más frecuente frente a imipenem (71,2 %), meropenem (65,2 %) y ciprofloxacina (65,2 %), seguidos de SXT (63,0 %), tetraciclina (58,7 %), cefepime (56,6 %) y gentamicina (54,3 %).
- Se identificaron nueve perfiles de resistencia distintos, evidenciándose que 37 aislamientos (80,4 %) mostraron resistencia a al menos dos antimicrobianos, mientras que solo 9 aislamientos (19,6 %) fueron sensibles a todos los antibióticos evaluados.
- El gen *blaOXA-23-like* se detectó en 69,6 % del total de aislamientos analizados. Su presencia fue particularmente elevada en aislamientos resistentes a imipenem (96,6 %), seguido de meropenem y ciprofloxacina (87,5 %), y en menor proporción en los resistentes a cefepime (71,9 %).

5.2 Recomendaciones

Se recomienda fortalecer los programas de vigilancia epidemiológica para monitorear la propagación y evolución de estas cepas resistentes, para así poder optimizar el uso de antimicrobianos, promoviendo su uso racional y evitando el uso indiscriminado que favorece la selección de microorganismos multirresistentes. También, es fundamental implementar algunas estrategias de control de infecciones dentro de los establecimientos de salud, como la desinfección de superficies, el cumplimiento estricto de protocolos de

higiene de manos y la capacitación continua del personal de salud en medidas preventivas. Acciones que van a contribuir a reducir la diseminación de cepas MDR minimizando el impacto negativo que *A. baumannii* genera en los pacientes hospitalizados y en la comunidad.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bisso A. Resistencia a los antimicrobianos Resistance to antimicrobials. Rev Soc Peru Med Interna 2018;31(2):50-59. 2018;31(2):50–9.
2. Vanegas-Múnera JM, Roncancio-Villamil G, Jiménez-Quiceno J. *Acinetobacter baumannii* : Clinical importance, resistance mechanisms and diagnosis. CES Medicina. 2014;28(2):233–46.
3. Gómez J, García-Vázquez E, Hernández-Torres A. Los betalactámicos en la práctica clínica. Rev Esp Quimioter. 2015;28(1):1–9.
4. Zingaretti AEQ, Pegels ER, Almeida VM, Laczeski ME, Oviedo PN, Quiroga MI. Sensibilidad a carbapenemes y producción de carbapenemasas en especies de *Pseudomonas* de origen ambiental. Revista de Ciencia y Tecnología [Internet]. 2018 [cited 2025 Mar 16];(30):1–10. Available from: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-75872018000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Esterly JS, Richardson CL, Eltoukhy NS, Qi C, Scheetz MH. Genetic mechanisms of antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* . Annals of Pharmacotherapy. 2011;45(2):218–28.
6. Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. 2021;1–31.
7. Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. Revista Panamericana de Salud Pública. 2019;1–8.

8. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) | NHGRI [Internet]. [cited 2024 Dec 11]. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Reacci%C3%B3n-en-cadena-de-la-polimerasa-PCR>
9. Organización Panamericana de la Salud. 4 Marzo. 2021 [cited 2023 May 21]. p. 1–6 Patógenos multirresistentes que son prioritarios para la OMS. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/4-3-2021-patogenos-multirresistentes-que-son-prioritarios-para-oms>
10. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii* : Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Mar 13;7(MAR).
11. Esterly JS, Richardson CL, Eltoukhy NS, Qi C, Scheetz MH. Genetic mechanisms of antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* . *Annals of Pharmacotherapy*. 2011;45(2):218–28.
12. Markelz AE, Mende K, Murray CK, Yu X, Zera WC, Hospenthal DR, et al. Carbapenem susceptibility testing errors using three automated systems, disk diffusion, etest, and broth microdilution and carbapenem resistance genes in isolates of *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(10):4707–11.
13. Centro Nacional de Epidemiología P y Co de E 2022. Boletín Epidemiológico. 2022;
14. Cubas N, Huaripata Y. Susceptibilidad Bacteriana En Cultivos De Pacientes De La Unidad De Cuidados Intensivos En El Hospital Regional Docente De Cajamarca, 2016-2018. 2019;1–54.

15. Peña Tuesta IA. Perfil de susceptibilidad antibiótico de cepas de *Acinetobacter baumannii* proveniente de pacientes hospitalizados en el Hospital Reional Docente de Cajamarca 2018. 2022 .קארק; (8.5.2017):5–2003.
16. Peneş NO, Muntean AA, Moisoiu A, Muntean MM, Chirca A, Bogdan MA, et al. An overview of resistance profiles ESKAPE pathogens from 2010–2015 in a tertiary respiratory center in Romania. Romanian Journal of Morphology and Embryology. 2017;58(3):909–22.
17. Rocha L, Pagano M, Campos JC, Sampaio JLM, Martins AF, Barth AL. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Brazil : susceptibility profile and diversity of oxacillinases. 2017;(December):358–61.
18. Tafreshi N, Babaeekhou L, Ghane M. Antibiotic resistance pattern of *Acinetobacter baumannii* from burns patients: Increase in prevalence of *bla_{oxa-24}-like* and *bla_{oxa-58}-like* genes. Iran J Microbiol. 2019;11(6):502–9.
19. Kalal BS, Chandran SP, Yoganand R, Nagaraj S. Molecular characterization of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from a tertiary care center in South India. 2020;24(1):27–34.
20. Brítez CM, López E, Laconich M, Blasco R, Olmedo M, Abreu K, et al. Caracterización molecular de carbapenemasas en bacilos gramnegativos circulantes en hospitales de Paraguay . First quart. 2021;19(2):49–58.
21. Guerra-sarmiento M, Arzuza-ortega L. Caracterización de bacilos gramnegativos multi-resistentes, aislados en pacientes hospitalizados en instituciones de salud de Barranquilla (Colombia). 2021;38(2):189–96.

22. Gastelo Acosta R, Roberto DS, Ciro MV. Carbapenemasas en bacterias Gram negativas no fermentadoras aisladas en servicios críticos del Hospital Regional Lambayeque , diciembre 2014 - julio 2015. 2015;33(3):183–8.
23. Barao VA, Coata RC, Shibli JA, Bertolini M., Souza JG. Perfil de susceptibilidad antibiótico de cepas de *Acinetobacter baumannii* proveniente de pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, 2018. Braz Dent J. 2022;33(1):1–12.
24. Taco Paz PB. Resistencia a carbapenémicos y factores asociados en casos de infección por *Acinetobacter baumannii* en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Hipólito Unanue entre los años 2017-2019. Universidad Ricardo Palma. 2020;
25. Nowak P, Paluchowska P. *Acinetobacter baumannii* : Biology and drug resistance — role of carbapenemases. Folia Histochem Cytobiol. 2016;54(2):61–74.
26. Camp C, Tatum OL. A review of *Acinetobacter baumannii* as a highly successful pathogen in times of war. Lab Med. 2010;41(11):649–57.
27. Mea HJ, Yong PVC, Wong EH. An overview of *Acinetobacter baumannii* pathogenesis: Motility, adherence and biofilm formation. Microbiol Res. 2021;247(February):126722.
28. Álvarez Fraga L. Caracterización de nuevos factores de virulencia del patógeno nosocomial *Acinetobacter baumannii* . 2018;1–204.
29. Franco CAJ. Factores de virulencia de *Acinetobacter baumannii* -complex presentes en infecciones en humanos. 2012. 2–3 p.

30. Rashighi M, Harris JE. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48.
31. Moubareck CA, Halat DH. Insights into *Acinetobacter baumannii* : A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. 2020;
32. Shadan A, Pathak A, Ma Y, Pathania R, Singh RP. Deciphering the virulence factors, regulation, and immune response to *Acinetobacter baumannii* infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13(February):1–18.
33. Ibrahim S, Al N, Israa S, Kadmy MS Al, Naji S. Multidrug - resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals. *Mol Biol Rep.* 2021;48(10):6987–98.
34. Dahdouh E. Epidemiological and Molecular Analysis of Virulence and Antibiotic Resistance in *Acinetobacter baumannii* . 2017.
35. Rosalino V, Georgina S, Andr L, Á MM, Nabil E, Vega L, et al. *Acinetobacter baumannii* Resistance : A Real Challenge for Clinicians. 2020;1–22.
36. Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. 2021;1–31.
37. Rosalino V, Georgina S, Andr L, Á MM, Nabil E, Vega L, et al. *Acinetobacter baumannii* Resistance : A Real Challenge for Clinicians. 2020;1–22.
38. Silva-Caso W, Pérez-Lazo G, Aguilar-Luis MA, Morales-Moreno A, Ballena-López J, Soto-Febres F, et al. Identification and Clinical Characteristics of Community-Acquired *Acinetobacter baumannii* in Patients Hospitalized for Moderate or Severe COVID-19 in Peru. *Antibiotics* 2024, Vol 13, Page 266

- [Internet]. 2024 Mar 16 [cited 2025 Mar 16];13(3):266. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/13/3/266/htm>
39. Turton JF, Woodford N, Glover J, Yarde S, Kaufmann ME, Pitt TL. Identification of *Acinetobacter baumannii* by Detection of the *blaOXA-51-like* Carbapenemase Gene Intrinsic to This Species. J Clin Microbiol [Internet]. 2006 Aug [cited 2025 Mar 16];44(8):2974. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1594603/>
 40. CHROMagar™ *Acinetobacter* - Chromagar [Internet]. [cited 2025 Mar 16]. Available from: <https://www.chromagar.com/es/product/chromagar-acinetobacter/>
 41. Yusuf I, Skiebe E, Wilharm G. Evaluation of CHROMagar *Acinetobacter* and MacConkey media for the recovery of *Acinetobacter baumannii* from soil samples. Lett Appl Microbiol [Internet]. 2023 Feb 16 [cited 2025 Mar 16];76(2). Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/lambio/ovac051>
 42. Ajao AO, Robinson G, Lee MS, Ranke TD, Venezia RA, Furuno JP, et al. Comparison of culture media for detection of *Acinetobacter baumannii* in surveillance cultures of critically-ill patients. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2011 Nov;30(11):1425–30.
 43. Benoit T, Cloutier M, Schop R, Lowerison MW, Khan IUH. Comparative assessment of growth media and incubation conditions for enhanced recovery and isolation of *Acinetobacter baumannii* from aquatic matrices. J Microbiol Methods. 2020 Sep 1;176.
 44. Biochemical Test of *Acinetobacter baumannii* [Internet]. [cited 2025 Mar 16]. Available from: <https://microbenotes.com/biochemical-test-of-acinetobacter-baumannii/>

45. Rojas R, Alonso G. Identificación Y Genotipificación De Aislamientos De *Acinetobacter Baumannii* Provenientes De Pacientes Con Infecciones Nosocomiales Y Dispositivos Tipo Catéter En Venezuela. [cited 2025 Mar 16]; Available from: <https://orcid.org/0000-0002-1664-7728>
46. Zuleima Salazar De Vegasa E, Nieves B. *Acinetobacter* spp.: Aspectos microbiológicos, clínicos y epidemiológicos.
47. Clinical LSAI. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing Supplement M100S. 2016.
48. Bonnet R, Bru JP, Caron F, Cattoen C, Dubreuil L, Jarlier V, et al. Recommendations 2017 du Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Société Française de Microbiologie. 2017;1(0):125.
49. EUCAST: Breaking point tables for interpretation of MICs and zone diameters. v_12.0_Breakpoint_Tables. 2022;1–110.
50. Paola BI. Caracterización fenotípica y molecular de aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii* obtenidos en un hospital de tercer nivel en nuevo leon. 2013. آب و خاک;(May):106.
51. Kulkarni SS, Madalgi R, Ajantha GS, Kulkarni RD. Identification of genus *Acinetobacter*: Standardization of in-house PCR and its comparison with conventional phenotypic methods. J Lab Physicians [Internet]. 2017 Oct [cited 2025 Mar 16];9(4):279. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5607758/>

52. Paola BI. Caracterización fenotípica y molecular de aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii* obtenidos en un hospital de tercer nivel en nuevo leon. 2013. آب و خاک;(May):106.
53. Antunes LCS, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. Pathog Dis [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2025 Mar 12];71(3):292–301. Available from: <https://dx.doi.org/10.1111/2049-632X.12125>
54. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, Paterson DL. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2018 Oct 15 [cited 2025 Mar 12];63(1). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.01110-18>
55. Yusuf I, Skiebe E, Wilharm G. Evaluation of CHROMagar *Acinetobacter* and MacConkey media for the recovery of *Acinetobacter baumannii* from soil samples. Lett Appl Microbiol [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 13];76:1–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/lambio/ovac051>
56. Lellouche J, Keren-Paz A, Rov R, Epchtien RE, Frenk S, Hameir A, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrier detection: a simple and efficient protocol. Clinical Microbiology | Research Article [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 13]; Available from: <https://journals.asm.org/journal/spectrum>
57. K. S. Yauri Condor, L. Rueda Torres, R. G. Gavilán Chávez, W. Quino Sifuentes, D. Flores Leon, L. A. Hernandez Gomez, et al. Multidrug resistant bacteria on air, inanimate surface and medical equipment in an Intensive Care Unit in Lima, Perú. American Society Microbiology [Internet]. 2019 Jun [cited 2025 Mar 13];11th. Available from: <https://www.chromagar.com/wp-content/uploads/2021/11/Yauri->

Condor-K.S.-et-al.-MDR-resistant-bacteria-on-air-inanimate-surface-and-medical-equipment-in-ICU-Poster-ASM-Microbe-2022-1.pdf

58. Bouvet PJM, Grimont PAD. Identification and biotyping of clinical isolates of *Acinetobacter*. Ann Inst Pasteur Microbiol [Internet]. 1987 [cited 2025 Mar 13];138(5):569–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3440090/>
59. Kulkarni SS, Madalgi R, Ajantha GS, Kulkarni RD. Identification of genus *Acinetobacter*: Standardization of in-house PCR and its comparison with conventional phenotypic methods. J Lab Physicians [Internet]. 2017 Oct [cited 2025 Mar 13];9(4):279. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5607758/>
60. Mastoraki A, Douka E, Kriaras I, Stravopodis G, Saroglou G, Geroulanos S. Preventing strategy of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* susceptible only to colistin in cardiac surgical intensive care units. European Journal of Cardiothoracic Surgery. 2008 Jun;33(6):1086–90.
61. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii*: an emerging opportunistic pathogen. Virulence [Internet]. 2012 [cited 2025 Mar 16];3(3):5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22546906/>
62. Carvalho KR, Carvalho-Assef APDA, Peirano G, Santos LCG dos, Pereira MJF, Asensi MD. Dissemination of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* genotypes carrying bla(OXA-23) collected from hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2009 Jul [cited 2025 Mar 16];34(1):25–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19216059/>
63. Chaari A, Mnif B, Bahloul M, Mahjoubi F, Chtara K, Turki O, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical

- characteristics, and prognosis factors. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2013 Dec [cited 2025 Mar 16];17(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094525/>
64. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Mar 16];31(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29444952/>
65. Barrantes CG, Oneeglio AG, Tello AD, León RR, Romero EN. Resistencia antibiótica de *Acinetobacter* spp. Aislados de fuentes clínicas. Cátedra Villarreal [Internet]. 2019 Nov 28 [cited 2025 Mar 16];7(1):50–9. Available from: <https://revistas.unfv.edu.pe/RCV/article/view/331/1368>
66. Chaari A, Mnif B, Bahloul M, Mahjoubi F, Chtara K, Turki O, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2025 Mar 12];17(12):e1225–8. Available from: <https://www.ijidonline.com/action/showFullText?pii=S120197121300249X>
67. Vanegas JM, Higueta LF, Vargas CA, Cienfuegos AV, Rodríguez érika A, Roncancio GE, et al. *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos causante de osteomielitis e infecciones de la piel y los tejidos blandos en hospitales de Medellín, Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2015 [cited 2025 Mar 12];35(4):522–30. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572015000400010&lng=en&nrm=iso&tlng=es

68. Targeting patients at high risk for carriage of carbapenem-resistant *A. baumannii* Preventing transmission from patients known to carry carbapenem-resistant *A. baumannii* Specific recommendations for outbreak settings.
69. Castillo Bejarano JI, Casillas Vega N, Llaca Díaz J, Mascareñas de los Santos A. *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en población pediátrica: panorama epidemiológico. Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica. 2023;36(1):42–6.
70. Hart Casares M, Espinosa Rivera F, Halley Posada M del C, Martínez Batista ML, Montes de Oca Méndez Z. Resistencia a antibióticos en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de enero a marzo del 2010 en el Hospital Clínicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras.” Rev Cubana Med [Internet]. 2010 [cited 2025 Mar 12];49(3):218–27. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000300001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
71. Chávez M, Gómez Bsc RF, Cabrera Msc CE, Esparza M. Patrones de resistencia a antibióticos de *Acinetobacter baumannii* en un hospital de Colombia. Anales de la Facultad de Medicina [Internet]. 2015 Mar 31 [cited 2025 Mar 12];76(1):21–6. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
72. Jacoby GA. Mechanisms of resistance to quinolones. Clin Infect Dis [Internet]. 2005 Jul 15 [cited 2025 Mar 12];41 Suppl 2(2 SUPPL.). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15942878/>

73. Vista de Aislamientos de *Acinetobacter* spp. en infecciones asociadas a la asistencia sanitaria | Revista Cubana de Medicina Militar [Internet]. [cited 2025 Mar 12]. Available from: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/335/358>
74. World Health O. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). World Health Organization [Internet]. 2022 [cited 2025 Mar 12];(8.5.2017):2003–5. Available from: <https://dataindonesia.id/sektor-riil/detail/angka-konsumsi-ikan-ri-naik-jadi-5648-kgkapita-pada-2022>
75. Centers for Disease Control U. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. [cited 2025 Mar 12]; Available from: <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>.
76. Chávez M, Gómez Bsc RF, Cabrera Msc CE, Esparza M. Patrones de resistencia a antibióticos de *Acinetobacter baumannii* en un hospital de Colombia. Anales de la Facultad de Medicina [Internet]. 2015 Mar 31 [cited 2025 Mar 13];76(1):21–6. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
77. Tamimi M, Albalawi H, Alkhaldeh M, Alazzam A, Ramadan H, Altalalwah M, et al. Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Jordan. Microorganisms [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Mar 13];10(5):849. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/5/849/htm>
78. Hsu LY, Apisarnthanarak A, Khan E, Suwantararat N, Ghafur A, Tambyah P. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 Mar

- 13];30(1):1–22. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.00042-16>
79. Labarca L. J. Utilización del antibiograma como marcador epidemiológico en infecciones intrahospitalarias: Comparación con la epidemiología molecular. Revista chilena de infectología [Internet]. 2002 [cited 2025 Mar 13];19(SUPPL. 2):157–60. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182002019200017&lng=es&nrm=iso&tlng=es
80. Vázquez-López R, Solano-Gálvez SG, Vignon-Whaley JJJ, Vaamonde JAA, Alonzo LAP, Reséndiz AR, et al. *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians. Antibiotics 2020, Vol 9, Page 205 [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2025 Mar 13];9(4):205. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-6382/9/4/205/htm>
81. Cardoso Gomes DB, Genteluci GL, Carvalho KR, Medeiros LM, Almeida VC, Ribeiro EA. Multidrug Resistant *Acinetobacter baumannii*: the occurrence of polymyxin resistance in Rio de Janeiro. [cited 2025 Mar 13]; Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/5705/570576611014.pdf>
82. Manobanda Nata CI. *Acinetobacter Baumannii Complex* resistente a los Carbapenémicos una revisión en Latinoamérica [Internet]. Universidad Técnica de Ambato/ Facultad de Ciencias de Salud /Carrera de Laboratorio Clínico; 2023 [cited 2025 Mar 13]. Available from: <https://repositorio.uta.edu.ec/handle/123456789/39923>
83. Achong-Sánchez J, Lazo-Paredes R, Amado-Tineo J. Perfil microbiológico de sensibilidad y resistencia antimicrobiana en un hospital general de la selva peruana

2021. Revista de la Facultad de Medicina Humana [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 13];24(4):35–42. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312024000400035&lng=es&nrm=iso&tlng=es
84. Peña-Tuesta IA. Perfil De Susceptibilidad Antibiótico De Cepas De *Acinetobacter Baumannii* Proveniente De Pacientes Hospitalizados En El Hospital Regional Docente De Cajamarca 2018 [Internet]. [Lima, Perú]: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2022 [cited 2025 Mar 13]. Available from: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/12920/Perfil_Pena_Tuesta_Isaac.pdf?sequence=1&isAllowed=y
85. de Castro AP, Lima WG, Sanches C, de Paiva MC. Resistência Aos Carbapenêmicos Em Isolados De *Acinetobacter baumannii* Recuperados No Brasil: Uma Revisão Sistemática E Metanálise. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2023 Oct 1;27:103421.
86. Khorsi K, Messai Y, Hamidi M, Ammari H, Bakour R. High prevalence of multidrug-resistance in *Acinetobacter baumannii* and dissemination of carbapenemase-encoding genes *blaOXA-23-like*, *blaOXA-24-like* and *blaNDM-1* in Algiers hospitals. Asian Pac J Trop Med. 2015 Jun 1;8(6):438–46.
87. Mugnier PD, Poirel L, Naas T, Nordmann P. Worldwide Dissemination of the *blaOXA-23* Carbapenemase Gene of *Acinetobacter baumannii*. Emerg Infect Dis [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 Mar 13];16(1):35. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2874364/>
88. González OR, Prieto IL, López JC, Villaseñor CMB, Martínez NM, Iglesias JO. Brote epidémico por *Acinetobacter baumannii* productor de carbapenemasa OXA-

- 23 like en una unidad de hospitalización: e202102027 [Internet]. Vol. 95, Revista Española de Salud Pública. 2021 [cited 2025 Mar 13]. p. 9 páginas-9 páginas. Available from: <https://ojs.sanidad.gob.es/index.php/resp/article/view/633>
89. Han L, Lei J, Xu J, Han S. *blaOXA-23-like* and *blaTEM* rather than *blaOXA-51-like* contributed to a high level of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* strains from a teaching hospital in Xi'an, China. *Medicine* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Mar 13];96(48):e8965. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5728800/>
90. Saavedra-Trujillo CH, Arias-León G, Gualtero-Trujillo SM, Leal AL, Saavedra-Rojas SY, Murcia MI. Factores de riesgo para infección o colonización por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes adultos hospitalizados en Unidades de Cuidado Intensivo, Bogotá, Colombia. *Infectio*. 2016 Oct 1;20(4):238–49.
91. Cruz-Sperandio G, Vaz-Faria E. Mecanismos De Resistências E Opções Terapêuticas Para *Acinetobacter Baumannii* Multirresistente: Revisão De Literatura. VITÓRIA [Internet]. 2019 [cited 2025 Mar 13]; Available from: https://emescam.br/wp-content/uploads/2023/11/2019.1_sperandio.pdf
92. Cuaical Ramos NM, Delgado Borrero YA, Anzola Anzola YM, Marcano Zamora D, Torres LC. Detección de carbapenemasas tipo OXA en aislados de *Acinetobacter baumannii* de diferentes centros hospitalarios de Caracas, Venezuela. *Rev Soc Venez Microbiol* [Internet]. 2012 [cited 2025 Mar 13];95–110. Available from: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562012000200004

93. Alfaro C, Zuviette Y, Flores N, Fernanda C. Detección molecular de los genes que confieren resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter baumannii* aislados de hemocultivos procedentes de hospitales de Lima durante el período 2008-2013. 2017 [cited 2025 Mar 13]; Available from: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/747>

Apéndice 2

FICHA DE REGISTRO DE DATOS sobre el
análisis microbiológico de los aislamientos de las cepas de *Acinetobacter baumannii*

N°

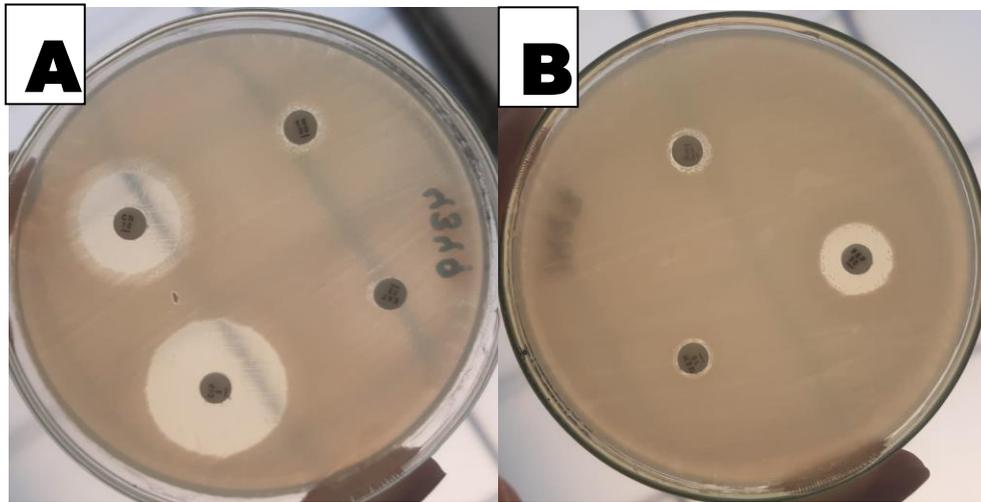
N°	Código	Tipo de muestra	Análisis microbiológico					
			Agar Sangre	Agar MacConkey	ChromAgar <i>Acinetobacter</i>	Tinción Gram	Catalasa	Bioquímicas
			Colonia Tiempo Cr.: Tamaño: Forma: Borde: Elevación: Textura: Otros:	Colonia Tiempo Cr.: Tamaño: Forma: Borde: Elevación: Textura: Otros:	Colonia Tiempo Cr.: Color: Tamaño: Forma: Borde: Elevación: Textura: Otros:	Color: Tamaño: Forma:		TSI: LIA: MIO: SIM: CITRATO:
			Colonia Tiempo Cr.: Tamaño: Forma: Borde: Elevación: Textura: Otros:	Colonia Tiempo Cr.: Tamaño: Forma: Borde: Elevación: Textura: Otros:	Colonia Tiempo Cr.: Color: Tamaño: Forma: Borde: Elevación: Textura: Otros:	Color: Tamaño: Forma:		TSI: LIA: MIO: SIM: CITRATO:
			Colonia Tiempo Cr.: Tamaño: Forma: Borde: Elevación: Textura: Otros:	Colonia Tiempo Cr.: Tamaño: Forma: Borde: Elevación: Textura: Otros:	Colonia Tiempo Cr.: Color: Tamaño: Forma: Borde: Elevación: Textura: Otros:	Color: Tamaño: Forma:		TSI: LIA: MIO: SIM: CITRATO:
			Colonia Tiempo Cr.: Tamaño: Forma: Borde: Elevación: Textura: Otros:	Colonia Tiempo Cr.: Tamaño: Forma: Borde: Elevación: Textura: Otros:	Colonia Tiempo Cr.: Color: Tamaño: Forma: Borde: Elevación: Textura: Otros:	Color: Tamaño: Forma:		TSI: LIA: MIO: SIM: CITRATO:

Apéndice 3. Cuantificaciones y calidad de las muestras de ADN extraído de las cepas de *A. baumannii*.

Aislamientos			
Aislamiento	Cantidad de ADN	Relación	
	ng/ul	260/280	260/230
32	145.80	2.00	2.00
42	138.20	1.95	2.14
228	123.00	1.88	2.05
286	101.90	2.01	2.09
304	126.10	1.92	2.10
432	136.90	2.00	2.07
445	131.90	1.98	2.13
458	164.20	1.85	2.12
481	171.70	1.96	1.99
495	131.50	1.91	2.10
503	191.70	1.88	2.11
513	183.60	1.89	2.14
589	111.90	2.01	2.13
639	156.30	1.97	2.10
841	179.10	2.00	2.13
1336	172.20	1.91	2.00
1427	183.20	1.93	1.98
1430	142.90	2.02	2.06
1431	164.10	2.00	2.05
1435	141.30	1.96	1.98
1440	168.30	1.92	1.99
1446	145.30	1.97	2.06
1453	187.20	1.89	2.09
1477	142.60	1.97	2.04
1485	158.30	1.96	2.03
1546	145.90	1.88	2.01
1607	178.90	1.93	1.99

1840	147.80	1.99	2.00
2046	196.30	2.00	2.09
2058	110.9	2.01	2.09
2607	135.90	1.87	2.00
3201	141.80	1.98	2.04
4049	136.70	2.01	2.13
4349	149.30	2.02	2.15
4360	154.00	1.91	2.04
4359	156.70	1.96	2.05
4785	142.30	2.01	2.10
4844	124.90	1.89	2.01
5008	178.60	1.93	2.06
5423	142.00	1.95	2.04
5637	168.70	2.02	2.13
6354	173.20	2.01	2.10
7714	184.50	1.87	2.01
7719	147.60	1.99	2.09
8099	128.90	1.92	2.04
8272	137.80	2.03	2.12

Apéndice 4. Método de difusión en disco para evaluar susceptibilidad a antibióticos en *A. baumannii*



Se evaluó la susceptibilidad de los aislamientos mediante el método de difusión en disco. En la placa **(A)**, el aislamiento analizado mostró resistencia a tetraciclina (TE) y trimetoprima/sulfametoxazol (SXT), ya que no se observó halo de inhibición. En contraste, para gentamicina (CN) y ciprofloxacino (CIP), se evidenció la formación de halos de inhibición, indicando sensibilidad. En la placa **(B)**, el aislamiento presentó sensibilidad intermedia a cefepime (FEP), con un halo de inhibición de tamaño reducido. Por el contrario, frente a meropenem (MEM) e imipenem (IPM), no se observó halo de inhibición, lo que indica resistencia a estos antibióticos.

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Metodología e indicaciones referente al meto de disco difusión para *Acinetobacter baumannii* (CLSI).

Testing Conditions	Routine QC Recommendations (see Tables 4A-1 and 5A-1 for acceptable QC ranges)
Medium: Disk diffusion: MHA Broth dilution: CAMHB; iron-depleted CAMHB for cefiderocol (see Appendix H) ³ Agar dilution: MHA	<i>Escherichia coli</i> ATCC® 25922 (for tetracyclines and trimethoprim-sulfamethoxazole) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC® 27853
Inoculum: Broth culture method or colony suspension, equivalent to a 0.5 McFarland standard; positive blood culture broth for select antimicrobial agents with disk diffusion (see general comment [3])	Refer to Tables 4A-2 and 5A-2 to select strains for routine QC of β -lactam combination agents.
Incubation: 35°C \pm 2°C; ambient air; 20–24 hours, all methods	When a commercial test system is used for susceptibility testing, refer to the manufacturer's instructions for QC test recommendations and QC ranges.

General Comments

- (1) Refer to Table 1B-2 for antimicrobial agents that should be considered for testing and reporting by microbiology laboratories.
- (2) For disk diffusion, test a maximum of 12 disks on a 150-mm plate and no more than 6 disks on a 100-mm plate; disks should be placed no less than 24 mm apart, center to center (see CLSI M02²). Each zone diameter should be clearly measurable; overlapping zones prevent accurate measurement. Measure the diameter of the zones of complete inhibition (as judged by the unaided eye), including the diameter of the disk (see CLSI M02 *Disk Diffusion Reading Guide*²). Hold the Petri plate a few inches above a black background illuminated with reflected light. The zone margin should be considered the area showing no obvious, visible growth that can be detected with the unaided eye. Ignore faint growth of tiny colonies that can be detected only with a magnifying lens at the edge of the zone of inhibited growth. With trimethoprim and the sulfonamides, antagonists in the medium may allow some slight growth; therefore, disregard slight growth (20% or less of the lawn of growth) and measure the more obvious margin to determine the zone diameter.
- (3) **Positive blood culture broth can be used as the inoculum for direct disk diffusion testing of select antimicrobial agents against *Acinetobacter* spp. (using methods described in Table 3F-1 and applying breakpoints in Table 3F-4). For antimicrobial agents not listed in Table 3F-4 for *Acinetobacter* spp., CLSI has not yet evaluated this direct disk diffusion method.**

NOTE: Information in boldface type is new or modified since the previous edition.