

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE CIENCIAS Y FILOSOFÍA
“ALBERTO CAZORLA TALLERI”



**PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIÓTICO DE CEPAS DE *ACINETOBACTER*
BAUMANNII PROVENIENTE DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA 2018**

ISAAC ALBERTO PEÑA TUESTA

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
LICENCIADO EN BIOLOGÍA**

ASESORA: MG. RUTH CRISTÓBAL DELGADO

LIMA, PERÚ

2022

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE CIENCIAS Y FILOSOFÍA
"ALBERTO CAZORLA TALLERI"

PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIÓTICO DE CEPAS DE *ACINETOBACTER BAUMANNII* PROVENIENTE DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA 2018

ISAAC ALBERTO PEÑA TUESTA

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN BIOLOGÍA

ASESORA: MG. RUTH CRISTÓBAL DELGADO

Resumen de coincidencias

18 %

1	repositorio.usmp.edu.pe Fuente de Internet	9 %	>
2	upc.aws.openrepositor... Fuente de Internet	1 %	>
3	repositorio.unc.edu.pe Fuente de Internet	1 %	>
4	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	<1 %	>
5	pt.scribd.com Fuente de Internet	<1 %	>
6	Entregado a Universida... Trabajo del estudiante	<1 %	>
7	cybertesis.unmsm.edu....	<1 %	>

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
I. INTRODUCCIÓN	4
1. <i>Acinetobacter baumannii</i>	4
2. Manifestaciones clínicas	5
3. Mecanismos de resistencia antibiótica	5
3.1. Sobreexpresión de bombas de eflujo	7
3.2. Alteración de sitios blanco	8
3.3. Modificación y degradación de los antibióticos	9
3.4. Cambios en la permeabilidad de la membrana	10
4. Tratamiento de último recurso: Colistina	11
5. Prevalencia global de <i>A. baumannii</i>	12
6. Situación en Latinoamérica	13
7. Vigilancia molecular de <i>Acinetobacter baumannii</i>	15
8. La situación peruana	15
9. Hospital Regional Docente de Cajamarca	17
II. HIPÓTESIS	19
III. OBJETIVOS	19
1. Objetivo general	19
2. Objetivos específicos	19
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	20
1. Materiales	20

1.1. Microorganismos Control	20
1.2. Medios de cultivo	20
1.3. Reactivos	20
1.4. Equipos de laboratorio	21
1.5. Antibióticos	21
2. Métodos	25
2.1. Población y muestra	25
2.2. Aspecto ético	26
2.3. Identificación bioquímica de las cepas de <i>Acinetobacter spp.</i>	26
2.4. Envío y recepción de las cepas aisladas de <i>Acinetobacter spp.</i>	27
2.5. Reactivación de cepas aisladas de <i>Acinetobacter spp.</i>	27
2.6. Identificación molecular de <i>Acinetobacter baumannii</i>	28
2.6.1. Diseño de cebadores	28
2.6.2. Extracción de ADN bacteriano	28
2.6.3. PCR tiempo real para la detección de <i>Acinetobacter baumannii</i>	29
2.7. Determinación del perfil de susceptibilidad antibiótica	29
V. RESULTADOS	31
1. Reactivación de cepas aisladas de <i>Acinetobacter spp.</i>	31
2. Identificación por PCR tiempo real de <i>Acinetobacter baumannii</i>	31
3. Determinación del perfil de susceptibilidad – Difusión de discos	31
4. Determinación del perfil de susceptibilidad – Colistina	33
5. Clasificación de fenotipo de resistencia	33
6. Perfil de resistencia de la cepa ACC41	34

VI. DISCUSIÓN	35
VII. CONCLUSIONES	40
VIII. RECOMENDACIONES	41
IX. BIBLIOGRAFÍA	42
X. ANEXOS	53

Resumen

Acinetobacter baumannii es un patógeno nosocomial cuya presencia se ha incrementado en las unidades de cuidados intensivos debido a sus mecanismos de resistencia antibiótica. En el último boletín de situación epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) emitido por la CDC en el primer semestre del 2021, se situó a *A. baumannii* como el principal patógeno causante de las infecciones intrahospitalarias, ocasionando el 32.07% de casos de neumonía intrahospitalaria y del 24.92% de infecciones al torrente sanguíneo. Sin embargo, el boletín no presenta información de las tasas de resistencia de las cepas circundantes en los hospitales de nuestro país. Por esta razón, el objetivo de este estudio fue evaluar la resistencia antibiótica de 47 cepas de *A. baumannii* aisladas de pacientes provenientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en Cajamarca, Perú durante el 2018.

La resistencia antibiótica de las cepas fue determinada siguiendo los estándares del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) usando la metodología difusión de discos en placas de agar Mueller-Hinton, para los antibióticos ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, cefotaxima, ceftazidima, cefepima, gentamicina, amikacina, levofloxacina, doxiciclina, tetraciclina, meropenem, imipenem, trimetoprima-sulfametoxazol y la metodología de concentración mínima inhibitoria para colistina.

La resistencia a ceftazidima, cefotaxima, imipenem y meropenem fue de 100%, a piperacilina-tazobactam, gentamicina y trimetoprima-sulfametoxazol de 97.87%, levofloxacina de 91.49%, amikacina de 68.09%, cefepima de 59.57%, tetraciclina de 48.94%, ampicilina-sulbactam de 44.68%, doxiciclina de 36.17% y a colistina de 4.08%.

Todas las cepas de *A. baumannii* fueron resistentes a por lo menos un agente antibiótico. Una cepa (2.13%) demostró ser resistente a todos los antibióticos probados y fue clasificada como potencialmente panresistente (PDR). 24 cepas (51.06%) presentaron un fenotipo de resistencia extendida (XDR), presentando en todos los casos susceptibilidad a colistina. Las 22 cepas restantes (46.81%) fueron consideradas multirresistentes (MDR).

PALABRAS CLAVE: *Acinetobacter baumannii*, microbiología, farmacorresistencia microbiana, colistina, Cajamarca.

Abstract

Acinetobacter baumannii is a nosocomial pathogen whose presence has increased in intensive care units due to its mechanisms of antibiotic resistance. In the latest bulletin on the epidemiological situation of infections associated with health care (IAAS) published by the CDC in the first half of 2021, *A. baumannii* was placed as the main cause of nosocomial infections, being the causal pathogen of 32.07% of nosocomial pneumonia cases and 24.92% of bloodstream infections. However, this bulletin does not contain information on the resistance rates of emerging bacteria in hospitals in our country. For this reason, the objective of this study was to evaluate the antibiotic resistance of 47 strains of *A. baumannii* isolated from patients from the Hospital Regional Docente de Cajamarca in Cajamarca, Peru during 2018.

The antibiotic resistance of the strains was determined following the standards of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) using disc diffusion method on Mueller-Hinton agar plates for ampicillin-sulbactam, piperacillin-tazobactam, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, gentamicin, amikacin, levofloxacin, doxycycline, tetracycline, meropenem, imipenem, trimethoprim-sulfamethoxazole and using the minimum inhibitory concentration method for colistin.

The rates of resistance to ceftazidime, cefotaxime, imipenem and meropenem were 100%; 97.87% to piperacillin-tazobactam, gentamicin and trimethoprim/sulfamethoxazole; 91.49% to levofloxacin; 68.09% to amikacin; 59.57% to cefepime; 48.94% to tetracycline; 44.68% to ampicillin/sulbactam; 36.17% to doxycycline and 4.08% to colistin.

All strains were resistant to at least one antibiotic agent. One strain (2.13%) proved to be resistant to all antibiotics tested and was classified as potentially pan-drug resistant (PDR). 24 isolates (51.06%) were classified as extensively resistant (XDR), presenting susceptibility to colistin in all cases. The remaining 22 isolates (46.81%) were considered as multi-drug resistant (MDR).

KEY WORDS: *Acinetobacter baumannii*, microbiology, microbial drug resistance, colistin, Cajamarca.

I. INTRODUCCIÓN

I. *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii es un cocobacilo Gram negativo perteneciente a la familia *Acinetobacter*. Este organismo es una bacteria no esporulada, aerobia estricta, sin motilidad, catalasa positiva y oxidasa negativa; cuya temperatura óptima de cultivo se encuentra entre los 20°C y 30°C ¹.

Este patógeno es generalmente considerado como nosocomial oportunista, causando diversas infecciones nosocomiales como infecciones del tracto urinario, heridas abiertas, endocarditis y meningitis ²⁻⁶. No obstante, son manifestaciones como la neumonía nosocomial y las infecciones al torrente sanguíneo las que poseen mayores tasas de mortalidad ⁷.

Una de las causas comúnmente estudiadas de neumonía nosocomial es la neumonía asociada al ventilador. Se ha observado en la mayoría de casos reportados alrededor del mundo que la neumonía nosocomial causada por una infección de *A. baumannii* es un resultado directo de la aspiración de la bacteria debido a la formación de biofilms en los tubos endotraqueales y ventiladores mecánicos ⁸⁻¹⁰. Del mismo modo, las infecciones del torrente sanguíneo se producen como consecuencia de la colonización de catéteres venosos o neumonía generalizada, favoreciendo la propagación del patógeno ³.

Es de conocimiento general que las infecciones por *A. baumannii* ocurren con mayor frecuencia en pacientes que padecen enfermedades secundarias o que han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores, además de estar fuertemente vinculado a una hospitalización prolongada (una media de 26 días desde la admisión hospitalaria) y a la edad avanzada de los pacientes ¹⁰⁻¹³.

2. Manifestaciones clínicas

El principal mecanismo por el cual *A. baumannii* puede manifestar cuadros clínicos es la colonización de la piel, heridas y tractos respiratorio y gastrointestinal ¹⁴. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas son neumonía e infección al torrente sanguíneo ¹⁵. La mayoría de infecciones por *A. baumannii* sucede predominantemente en pacientes internados en UCI, cuya tasa de mortalidad oscila entre 35% y 70% ^{12,16,17}.

En el 2004 se publicó una investigación epidemiológica realizada en 28 hospitales localizados en España, en donde se reveló que un 53% de los pacientes padecían de una infección por *A. baumannii*. 51% de los pacientes presentaron una infección del tracto respiratorio, 16% en una herida postoperatoria y un 11% en el tracto urinario ¹⁸. En el mismo año, Gaynes et al. analizó la data del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (NNIS en sus siglas en inglés) en Estados Unidos, con el objetivo de determinar la epidemiología de bacilos Gram negativos en las unidades de cuidados intensivos. El autor reveló que *Acinetobacter spp* estuvo presente en un 1.5% de los aislados de pacientes con neumonía y en un 1.8% de los aislados de pacientes con infección al torrente sanguíneo ¹⁹.

Otras manifestaciones clínicas que se presentan en menor frecuencia son endocarditis, meningitis, infecciones a la piel y hueso, infecciones al tracto urinario e infecciones oculares ²⁰⁻²³.

3. Mecanismos de resistencia antibiótica

Según la lista de patógenos prioritarios para su investigación y desarrollo publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2017, se clasifica como prioridad crítica a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem, junto a otros patógenos como *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente y extensivamente resistente, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenem y enterobacterias resistentes a carbapenem y a cefalosporinas de tercera generación ⁴⁸. Esto se debe a que el patógeno posee la capacidad de acumular diferentes mecanismos de resistencia a la mayoría de los antibióticos actualmente

disponibles, entre ellos los aminoglucósidos, quinolonas y β -lactámicos de amplio espectro^{2,49,50}.

Como resultado, se ha observado la aparición de cepas de fenotipo multirresistente y panresistentes, lo que se ha convertido en un problema cada vez más común en entornos clínicos a nivel global^{51,52}.

Estos mecanismos de resistencia suelen estar clasificados de la siguiente manera: A) Sobreexpresión de bombas de eflujo o eflujo activo; B) alteración de sitios blanco; C) modificación y degradación de los antibióticos y D) cambios en la permeabilidad de la membrana⁵³; mecanismos que se encuentran plasmados en la siguiente figura.

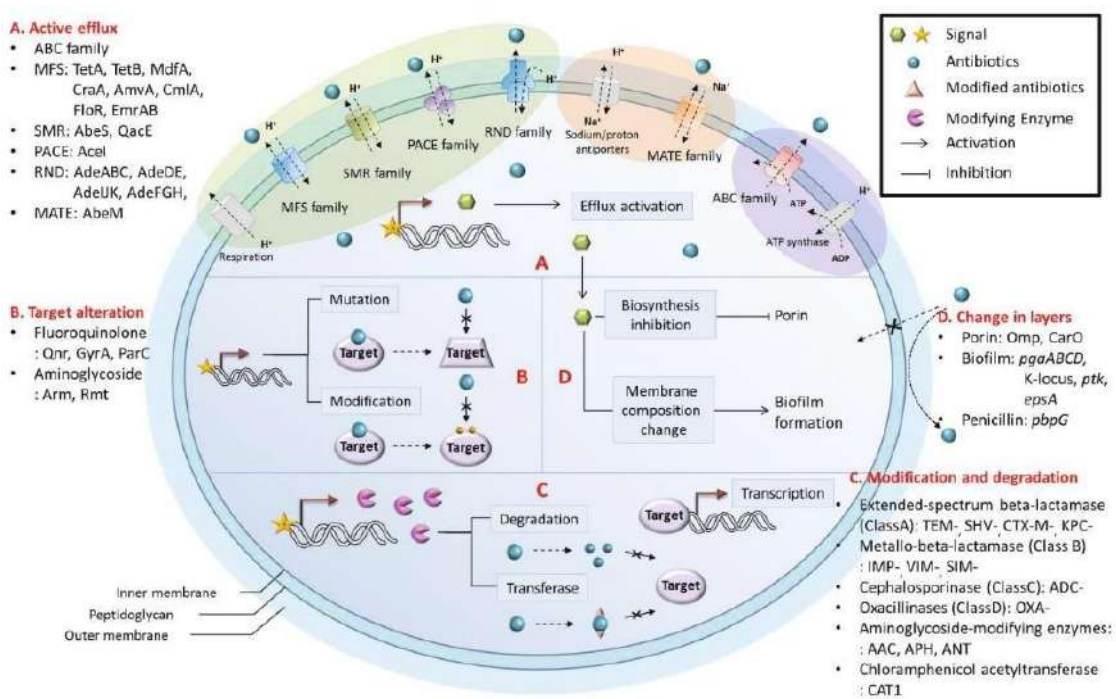


Figura 1. Mecanismos de resistencia antibiótica en *Acinetobacter spp.*⁵³. Shin B, Park W. Antibiotic resistance of pathogenic *Acinetobacter* species and emerging combination therapy. *J Microbiol.* 1 de noviembre de 2017;55(11):837–49.

3.1. Sobreexpresión de bombas de eflujo

La sobreexpresión de bombas de eflujo es uno de los mecanismos de los que dispone *A. baumannii* que más contribuye a la resistencia a los antibióticos. Este mecanismo expulsa antibióticos y compuestos tóxicos desde el espacio intracelular hacia el espacio extracelular de la bacteria ⁵⁴.

Se han descrito cuatro familias principales de bombas de eflujo codificadas cromosómicamente en *A. baumannii*. La superfamilia de división-nodulación de resistencia (RND en sus siglas en inglés), la familia de extrusión de fármacos y compuestos tóxicos (MATE), la superfamilia de facilitación mayor (MFS), y la familia de los transportadores pequeños de resistencia antibiótica (DMT) ⁵⁵.

La superfamilia RND posee los complejos AdeABC, AdeFGH y AdeIJK, cuya sobreexpresión se encuentra relacionada con el fenotipo de resistencia de *A. baumannii* frente a los antibióticos ^{56,57}.

Por lo general, se sabe que la sobreexpresión de la bomba de eflujo AdeABC confiere resistencia a diversos antibióticos, como los β -lactámicos, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, tigeciclina, macrólidos, lincosamidas y cloranfenicol ^{58,59}.

Sin embargo, un estudio realizado en el 2018 por Leus I. V. et al, señaló que existe un incremento en la susceptibilidad antibiótica a la mayoría de los fármacos previamente mencionados cuando sucede una inactivación del complejo AdeIJK. De manera similar, encontró que la delección cromosómica del gen *adeFGH* reduce significativamente las concentraciones mínimas inhibitorias de azitromicina, ciprofloxacina y gentamicina ⁶⁰.

Si bien la contribución de la superfamilia RND a la resistencia antibiótica de *A. baumannii* se encuentra ampliamente estudiada, existen otros complejos de bombas de eflujo cuya sobreexpresión es la principal causa de la resistencia a determinados fármacos. Estos casos se pueden encontrar en la superfamilia MFS con las bombas CmlA y CraA, cuya sobreexpresión induce un incremento en la resistencia de antibióticos como cloranfenicol ⁶¹⁻⁶³. Dentro de este grupo se encuentra también la bomba de eflujo TetA, responsable de la resistencia a tetraciclina ⁶⁴.

Publicaciones recientes reportan la existencia de AbeM, una bomba de eflujo perteneciente a la superfamilia MATE, que atribuye resistencia a fluoroquinolonas e imipenem ⁶⁵. Asimismo, AbeS, perteneciente a la superfamilia DMT es capaz de estimular la resistencia a diferentes compuestos antibióticos como cloranfenicol, ácido nalidíxico y eritromicina, entre otros ⁶⁶.

3.2. Alteración de sitios blanco

Otro mecanismo ampliamente estudiado y a la disposición de la mayoría de las cepas clínicas de *A. baumannii* es la modificación mutacional de los sitios blancos en donde se unen los antibióticos. Estas mutaciones suelen darse en proteínas blanco como la subunidad beta de la ARN polimerasa, la ADN girasa y topoisomerasa 4, entre otros.

La resistencia a aminoglucósidos suele estar ligada a enzimas modificantes como acetiltransferasas, fosfotransferasas y nucleotidil transferasas. Se han reportado genes de metilasas ARNr 16S como *arma*, *rmtA-rmtH* y *npm* en *A. baumannii*, sin embargo solamente el primero ha sido detectado en cepas clínicas del patógeno ⁶⁷.

Mutaciones en *gyrA* y *parC*, genes codificantes de la ADN girasa y la topoisomerasa IV respectivamente, disminuyen la susceptibilidad a las fluoroquinolonas ^{68,69}.

Por otro lado, se ha examinado recientemente un mecanismo adicional para la protección de la ADN girasa y la topoisomerasa IV, el cual consiste en la protección de los sitios de unión por proteínas Qnr, codificadas por los genes *QnrA-D*, *QnrS* y *QnrVC*); sin embargo, aún existen pocos estudios que permitan elucidar completamente el mecanismo de resistencia ^{70,71}.

3.3. Modificación y degradación de los antibióticos

Uno de los tantos mecanismos de resistencia a disposición de *A. baumannii* es la hidrólisis de β -lactámicos mediante enzimas β -lactamasas. Estas enzimas se encuentran codificadas tanto en el cromosoma de la bacteria como en los plásmidos y se dividen en 4 clases (A, B, C y D) ⁷². Las β -lactamasas de clase A comprenden las ampliamente estudiadas β -lactamasas de amplio espectro. Estas enzimas poseen un residuo de serina en su sitio activo que suele ser inhibido por fármacos como el ácido clavulánico ^{73,74}. Se han reportado que enzimas de esta clase, como SHV-12, TEM-116, CTX-M-2, KPC-2 (carbapenemasa-2 de *Klebsiella pneumoniae*), GES-1 y VEB-1, se encuentran presentes en cepas clínicas de *A. baumannii* ^{74,75}.

En el caso de las β -lactamasas de clase B, difieren con la clase anterior en que usualmente contienen un ion de zinc en el sitio activo ⁷⁶. Son 4 enzimas de esta clase cuya expresión se ha reportado en *A. baumannii*: imipenemasa (IMP), imipenemasa de Verona (VIM), imipenemasa de Seúl (SIM) y la metalo- β -lactamasa de Nueva Delhi (NDM-1-type) ⁷⁷.

También existen las β -lactamasas de clase C, capaces de hidrolizar cefalosporinas de amplio y estrecho espectro. Tradicionalmente no son capaces de hidrolizar carbapenems ni cefepime, sin embargo existen dos enzimas, ADC-33 y ADC-56, cuya capacidad de hidrolizar ceftazidima y cefepime es la excepción ^{72,78}.

Finalmente, existen las β -lactamasas de clase D, conocidas por ser capaces de hidrolizar oxacilinas. La mayoría suele estar presente en plásmidos y aportar resistencia a penicilinas y cefalosporinas ^{79,80}.

De igual manera, se pueden apreciar mecanismos que le permiten a *A. baumannii* la resistencia a aminoglucósidos mediante la modificación del antibiótico por nucleotidiltransferasas, acetiltransferasas o fosfotransferasas ^{81,82}. Existen reportes sobre algunas cepas clínicas de *A. baumannii* capaces de modificar quinolonas y cloranfenicol gracias a la enzima acetiltransferasa ^{82,83}.

3.4. Cambios en la permeabilidad de la membrana

Dentro del amplio repertorio de mecanismos de resistencia que posee *A. baumannii* existen mecanismos no-enzimáticos. Estos mecanismos de resistencia suelen consistir en la formación de biofilms, cambios en la afinidad o composición de la membrana celular o una disminución en la expresión de proteínas como porinas. Se conoce que la colonización de *A. baumannii* en las superficies de equipos médicos es una causa directa para las infecciones nosocomiales ⁸⁴.

Un ejemplo es el crecimiento sobre poliestireno, el cual es un componente conocido para la producción de superficies médicas. La producción de pili por cepas clínicas de *A. baumannii* es sustancial para la formación de biofilm sobre este material. Específicamente, la producción de pilis tipo I, dirigida por proteínas Csu en las especies de *Acinetobacter* ⁸⁵.

De igual manera, la producción de polisacáridos K-locus, un polisacárido de superficie, actúa como un mecanismo de defensa disponible para *A. baumannii*. La producción de la cápsula K-locus se encuentra regulada por el sistema *bfmRS*, el cual estimula la expresión de K-locus al someterse a un estrés antibiótico ⁸⁶. Un reciente estudio afirma que el sistema *bfmRS* no solamente se encuentra envuelto en la producción del polisacárido K-locus, si no que habilita a *A. baumannii* la sobrevivencia a la desecación y a la ausencia de nutrientes en el ambiente ⁸⁷.

A. baumannii cuenta con una facilidad inhabitual de formar biofilms en un ambiente de estrés, lo cual conlleva a una infección crónica al paciente. En particular, las concentraciones sub-MIC (concentraciones menores a la concentración mínima inhibitoria) de antibióticos usadas en terapias antibióticas de dosis bajas parecen inducir fuertemente la formación de biofilms ^{88,89}. Se ha encontrado una sobreexpresión de AdeFGH en cepas expuestas por este tipo de tratamiento, la cual incrementa la síntesis y transporte de moléculas autoinducidas, fomentando la formación de biofilms ⁹⁰.

Por último, las porinas son uno de los mecanismos más estudiados en *Acinetobacter baumannii*. Las porinas son proteínas de membrana de estructura barril- β que atraviesan la membrana celular y actúan como poros, por donde

transitan nutrientes, toxinas y antibióticos ⁵⁶. La modificación o alteración en la expresión de las porinas se encuentra relacionada a la resistencia antibiótica ⁹¹.

La reducción en la expresión de porinas como CarO, Omp22-23, Omp33-36, Omp37, Omp43, Omp44 y Omp47 ha sido relacionada con la resistencia a antibióticos carbapenémicos ⁹²⁻⁹⁸. Ha sido reportado que OmpA se encuentra asociado a la resistencia de aztreonam, cloranfenicol y ácido nalidíxico ⁹⁹. De igual manera, se ha demostrado que las porinas OmpA y CarO pueden interactuar con la carbapenemasa OXA-23, exacerbando la resistencia antibiótica a imipenem y meropenem ¹⁰⁰.

4. Tratamiento de último recurso: Colistina

Frente al constante aumento en la frecuencia de infecciones de *A. baumannii* resistentes, suele recurrirse al uso de colistina como un tratamiento de último recurso para infecciones potencialmente mortales ⁴⁴, debido a su significativa actividad ante bacterias Gram negativas de resistencia MDR y XDR ¹⁰¹.

La colistina es un fármaco bactericida cuyo mecanismo de acción produce una ruptura en la membrana celular de la bacteria. Específicamente, la región del fármaco cargada positivamente interactúa con la porción hidrofílica de los lipopolisacáridos (LPS) presentes en la membrana de las bacterias Gram-negativas, induciendo de esta manera la muerte celular ¹⁰².

Se ha demostrado que un tratamiento con colistina marca una reducción de un 88% a un 38% en la tasa de mortalidad en pacientes infectados por cepas de *A. baumannii* con un perfil XDR y por cepas resistentes a carbapenemos ¹⁰³. Diferentes estudios observacionales informan que entre el 57% al 77% de los pacientes enfermos de gravedad con neumonía, sepsis, infección intraabdominal e infección al sistema nervioso central mejoran tras la administración de un tratamiento con colistina ^{12,104-106}.

Lamentablemente, ya existen indicios del incremento en las tasas de resistencia a polimixinas como colistina. Recientes publicaciones señalan que desde el 2011 ha existido un surgimiento en la prevalencia de cepas resistentes a colistina a nivel global ¹⁰⁷. En el 2016, después de examinar las tendencias de resistencia de *A. baumannii* en infecciones respiratorias y del torrente sanguíneo en los Estados Unidos, se detectó que un 5.3% de las cepas eran resistentes a colistina ¹⁰⁸. Una investigación divulgada en el 2020 remarcó que países pertenecientes a las regiones de Asia Sudoriental y el Mediterráneo Oriental poseen el gran número de cepas resistentes a colistina ³².

5. Prevalencia global de *A. baumannii*

Con el paso del tiempo, se ha observado a nivel global un aumento en el número de pacientes infectados con *A. baumannii*, principalmente en pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Un análisis realizado en Estados Unidos durante los años 1986 a 2003 contempló un crecimiento de un 4% a un 7% en la proporción de neumonía en UCI causada por *Acinetobacter spp.* ¹⁹. Tras realizar un seguimiento de la data presente en el “National Healthcare Safety Network” a lo largo de los años 2006 y 2007, se descubrió que *A. baumannii* poseía una tasa general del 3% de las infecciones nosocomiales en los 463 hospitales que pertenecen a esta red ²⁴.

Posteriormente en el 2010, una investigación realizada en 8 hospitales localizados en Detroit, Estados Unidos, advirtió que las tasas de cepas aisladas de *A. baumannii* resistente a carbapenems aumentaron de 1% en el 2003 a un 58% en el 2008 ²⁵. Otro reporte publicado en el 2017 manifestó que el 82.3% de las infecciones resistentes a carbapenems fueron causadas por *A. baumannii* ²⁶.

Esta tendencia no solamente se ha observado en países como Estados Unidos, sino también en el resto del mundo. En Francia, tras la revisión de 86 reportes de brotes de *A. baumannii* en el ámbito nosocomial, se concluyó que el 59% de estos brotes fueron originados en la UCI de pacientes adultos ²⁷. Munier A.L. et al, en el 2019 realizó un estudio en la unidad de quemados en París, detectando que el 17% de los pacientes adquirió una infección de *A. baumannii*

multirresistente durante su estadía. Además, afirmó que la infección de la bacteria se encontraba asociada a un incremento en el riesgo de mortalidad ²⁸.

De igual manera, un estudio retrospectivo realizado en el Hospital General de Singapur en pacientes ingresados al centro de quemaduras durante el 2001 al 2006 señaló que el patógeno más comúnmente aislado fue *A. baumannii*, el cual se presentó en el 24.1% de las infecciones en el nosocomio ²⁹. Otro estudio conducido en Bathinda, India, encontró que de 2261 muestras clínicas provenientes de pacientes hospitalizados, el 5.13% de las cepas aisladas fueron de *A. baumannii* ³⁰.

Estudios de incidencia ejecutados a mayor escala respaldan la evolución de *A. baumannii* en ambientes nosocomiales. Un análisis a nivel global que incorporó 18 reportes sobre la incidencia de *A. baumannii* nosocomial en las regiones pertenecientes a la OMS de Europa, África y el Mediterráneo Oriental encontró que la incidencia de *A. baumannii* en las UCI de estas 3 regiones fue de 56.5 casos por 1000 pacientes ³¹. Asimismo, una revisión sistemática de la prevalencia de *A. baumannii* resistente a colistina en 41 países pertenecientes a la OMS publicada en el 2020 reveló que el Líbano y China tenían las prevalencias más altas de resistencia a colistina, mientras que Alemania poseía la menor tasa de prevalencia ³².

6. Situación en Latinoamérica

El patrón de aumento de brotes de *A. baumannii* en países europeos y norteamericanos también se traslada a los países de Latinoamérica. En Argentina, se realizó en el 2008 un estudio de prevalencia usando data del Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias, en donde se concluyó que el 68.3% de las infecciones asociadas a asistencia respiratoria mecánica fue predominada por patógenos como *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* ³³.

De manera similar, Luna C.M. et al en el 2014 detectó que los patógenos más frecuentemente encontrados en las UCI de Latinoamérica y el Caribe fueron *Acinetobacter spp*, *Klebsiella spp.*, y *P. aeruginosa*. Particularmente, halló *Acinetobacter spp*. en infecciones asociadas a ventilador artificial, siendo la

mayoría de cepas aisladas resistentes a ceftazidima, ciprofloxacina, amikacina y gentamicina ³⁴. Un estudio realizado entre el 2007 y 2010 en 3 UCI localizadas en la Habana, Cuba, informó que un 26% de las infecciones nosocomiales fueron causadas por *Acinetobacter spp.* Además, el patógeno presentó un incremento en la tasa de prevalencia de un 4% durante este periodo ³⁵.

En el 2019 la Organización Panamericana de Salud emitió un informe especial que estableció un criterio para la clasificación del fenotipo de resistencia de aislamientos clínicos de *Acinetobacter spp.*, siguiendo una definición de los grupos antibióticos a considerar según la relevancia regional para el tratamiento de infecciones causadas por el patógeno en cuestión.

De acuerdo al informe para la clasificación del fenotipo de resistencia de *Acinetobacter spp.*, es necesario evaluar la resistencia a los siguientes grupos de antibióticos: ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, ceftazidima o cefepima, imipenem o meropenem, gentamicina, amikacina, ciprofloxacina, trimetoprima-sulfametoxazol, minociclina, tigeciclina y colistina. Se definió a una cepa de *Acinetobacter spp.* con fenotipo multirresistente (MDR) cuando el aislado bacteriano demuestra resistencia a al menos 3 de los 11 grupos de antibióticos mencionados previamente; fenotipo de resistencia extendida (XDR) a cepas resistentes a 9 o 10 grupos de antibióticos; y fenotipo panresistente (PDR) cuando la cepa demuestra una resistencia a los 11 grupos de antibióticos¹²¹.

Un reporte emitido el 2007 respecto a un brote de una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales localizado en Mérida, Venezuela, encontró 20 cepas de *A. baumannii*, que exhibieron una resistencia a gentamicina, tetraciclina, amikacina y cefotaxime entre otros ³⁶. En Chile, un estudio ejecutado en el Hospital Clínico Universidad Católica de Chile usando muestras recolectadas durante el 2009 halló 48 cepas de *A. baumannii*, las cuales 18 eran susceptibles, 6 cepas eran de clasificación MDR y 10 fueron clasificadas como XDR ³⁷.

7. Vigilancia molecular de *Acinetobacter baumannii*

Durante las últimas décadas, se ha evidenciado un aumento en la incidencia global de cepas *A. baumannii* resistentes a beta-lactámicos ¹²⁴. Este fenotipo es usualmente moderado por las β -lactamasas de clase D o carbapenemasas OXA-type. Las enzimas de este tipo presentes en *A. baumannii* pertenecen a seis familias llamadas OXA-51, OXA-23, OXA-24, OXA-58, OXA-143 y OXA-235 ⁴¹. Las carbapenemasas pertenecientes al subgrupo OXA-51 han sido globalmente detectadas en cepas de *A. baumannii*, gracias a que se encuentran codificadas cromosómicamente ^{125,126}.

En América del Sur, se han reportado cepas de *A. baumannii* portando enzimas OXA-51 en países como Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia y Venezuela ^{77,127}. Diversas investigaciones conducidas en el Perú también han detectado el gen OXA-51, usándolo como biomarcador para la identificación molecular de *A. baumannii* al tomar provecho de su prevalencia en el continente y su naturaleza intrínseca en el genoma de la bacteria.

Levy-Blichtein (2018) detectó el gen OXA-51 en el 100% de las cepas aisladas en Lima provenientes del Instituto de Enfermedades Neoplásicas y del Hospital Nacional Arzobispo Loayza ⁴¹. Al igual que el estudio anterior, Castillo (2019) se basó en la determinación de este gen para la identificación de cepas de *A. baumannii* a partir de hemocultivos de cinco hospitales de Lima ¹²². Por último, Peña-Tuesta (2021) usó la detección del gen OXA-51 para el rastreo de *A. baumannii* comunitario en pacientes pediátricos con un diagnóstico clínico de tos ferina ⁴⁰.

8. La situación peruana

En nuestro país, un estudio realizado en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen reveló que las infecciones respiratorias derivadas por colonización de *Acinetobacter* se elevaron en un 50% desde el 2004 al 2006 ³⁸. Así mismo, una investigación realizada en el Hospital Nacional Cayetano Heredia en el 2016 encontró que un 28% de las cepas aisladas en las UCI del nosocomio eran *Acinetobacter spp.*, de las cuales el 90% presentaron un perfil de susceptibilidad MDR ³⁹.

Peña-Tuesta I. et al en el 2021 evaluó la prevalencia de *A. baumannii* en niños menores de 1 año admitidos con un diagnóstico clínico de tos ferina en 5 hospitales localizados en Lima durante los años 2010 a 2012, detectó una prevalencia de 20.89% de *A. baumannii* en las muestras de hisopado nasofaríngeo. Además, el autor afirmó que los niños con edad entre los 29 días a 3 meses fueron el grupo de edad que demostró mayor prevalencia de *A. baumannii* con un 53.3% de casos positivos ⁴⁰.

En el Hospital Nacional Arzobispo Loayza y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, una investigación publicada en el 2018 encontró que todas las cepas de *A. baumannii* obtenidas a partir de aspirados bronquiales, sangre, tejido blando, fluido cerebroespinal y orina exhibieron un comportamiento resistente a por lo menos un antibiótico del conjunto de antibióticos usados para los ensayos de susceptibilidad antibiótica. Los resultados dictaron que el 1.2% de las cepas evidenció un fenotipo potencial PDR, el 46.3% XDR y el 52.5% de las cepas restantes, un perfil MDR ⁴¹.

En el último boletín de situación epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) evaluando el primer semestre del 2021 por el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Perú (CDC)⁴², se menciona que el número de casos de IAAS es el triple de lo reportado el año anterior; de los cuales el 55% de estos casos corresponden a neumonías asociadas a ventilador mecánico.

El informe resalta que, durante el primer semestre del 2021, la incidencia de IAAS incrementó hasta en un 116% en las UCI adultos y 62% en UCI pediátricas en comparación al mismo periodo en el 2020. Al mismo tiempo, declara a *Acinetobacter baumannii* como el principal causante de infecciones intrahospitalarias. Al evaluar las características epidemiológicas de los casos de IAAS en servicios de UCI, se determinó que *A. baumannii* fue el agente causal del 32.07% de neumonías y del 24.92% de infecciones al torrente sanguíneo⁴². Su incidencia supera a bacterias comúnmente estudiadas como *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* (Gráfico 1).

Brotos de IAAS según agente causal, 2019 - 2021

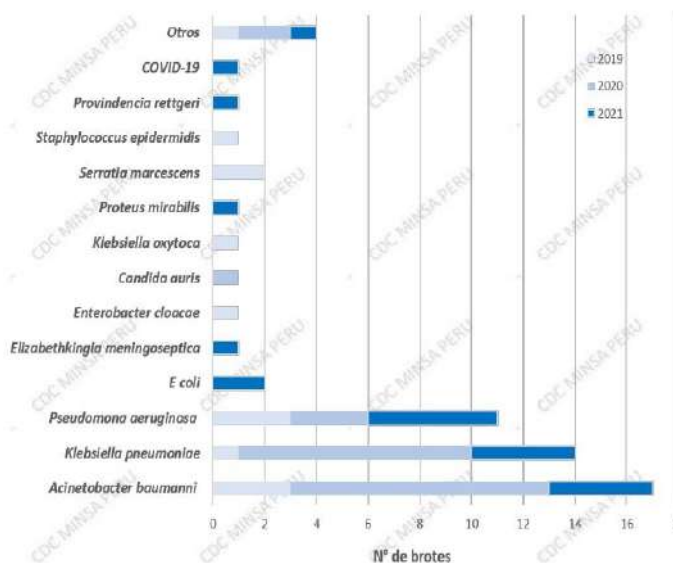


Gráfico 1: Distribución de los agentes causales de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) durante los años 2019 – 2021 ⁴². CDC PERÚ. Situación epidemiológica de las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS). Minsa. 2021

9. Hospital Regional Docente de Cajamarca

El Hospital Regional Docente de Cajamarca es considerado como el hospital referencial de mayor complejidad perteneciente a la región de Cajamarca, categorizado como un establecimiento de salud de nivel II-2. La población objetivo de este hospital se encuentra distribuida en 13 provincias del departamento de Cajamarca, abarcando aproximadamente un total de 1,341,012 habitantes, además de aceptar referencias provenientes de La Libertad, Balsas, Chachapoyas y otras localidades del Perú ⁴⁵.

En el año 2018, de un total de 12982 egresos hospitalarios, se reportaron 115 (0.89%) casos de IAAS, de los cuales el 36.52% de los casos pertenecieron al servicio de UCI.

Asimismo, la vigilancia de pacientes hospitalizados en UCI reveló que existió una tasa de incidencia del 11.46% de neumonía asociada a ventilador mecánico, un 1.37% de incidencia de infecciones al torrente sanguíneo y un 0.52% de incidencia de infección al tracto urinario ⁴⁶.

Un análisis situacional emitido por el hospital en el 2019 demostró una disminución en la tendencia de IAAS, donde de un total de 12603 egresos hospitalarios, solamente se reportaron 72 (0.57%) casos de IAAS; cuya vigilancia de pacientes hospitalizados en UCI dio a conocer una tasa de incidencia de 7.97% de neumonía asociada a ventilador mecánico, un 1.16% de incidencia de infecciones al torrente sanguíneo y un 0.81% de incidencia de infección al tracto urinario ⁴⁷.

Sin embargo, tras la pandemia, la CDC reportó en el 2021 una tendencia de aumento de las tasas de IAAS según la data proporcionada por la DIRESA Cajamarca. Se notificó que existía una incidencia de 6.07% de neumonías asociadas a ventilador mecánico, un 1.56% de incidencia de infecciones al torrente sanguíneo y un 1.41% de infecciones al tracto urinario ⁴².

II. HIPÓTESIS

Las cepas de *Acinetobacter baumannii* de pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el año 2018 presentan resistencia antibiótica a por lo menos 3 antibióticos diferentes.

III. OBJETIVOS

1. Objetivo general

Determinar la resistencia antibiótica de cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el 2018.

2. Objetivos específicos

- Identificar las cepas aisladas de *Acinetobacter spp.* por medio de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en tiempo real.
- Evaluar la resistencia antibiótica de las cepas de *A. baumannii* a 13 antibióticos mediante el método de difusión de discos y de colistina mediante el método de microdilución en caldo.
- Clasificar las cepas aisladas según su perfil de resistencia antibiótica.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Materiales

1.1. Microorganismos Control

Cepa	Procedencia	Utilidad
<i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC 19606	Microbiologics (USA)	Control de calidad de ensayo
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Microbiologics (USA)	Control de calidad de ensayo

1.2. Medios de cultivo

Medio deshidratado	Procedencia	Utilidad
Agar Mueller-Hinton	Liofilchem (Italia)	Difusión de discos
Medio Mueller-Hinton	Liofilchem (Italia)	Concentración Mínima Inhibitoria
Agar Tripticasa de soya	Liofilchem (Italia)	Reactivación de cepas

1.3. Reactivos

Reactivo	Procedencia	Utilidad
LightCycler FastStart DNA Master HybProbe	Roche Applied Science (Alemania)	PCR tiempo real
LightCycler Capillaries (20µL)	Roche Applied Science (Alemania)	PCR tiempo real
Diseño de cebadores y sonda	Macrogen inc. (Corea del Sur)	PCR tiempo real

1.4. Equipos de laboratorio

Equipo	Marca	Procedencia	Utilidad
LightCycler 2.0	Roche Applied Science (Alemania)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	PCR tiempo real
Incubadora Thermo Scientific Heratherm 50125882	Thermo Fisher Scientific (España)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	Cultivo de placas
Espectrofotómetro Model 680 Microplate Reader	Bio-Rad (Estados Unidos)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	Concentración Mínima Inhibitoria

1.5. Antibióticos

Antibiótico (Concentración)	Marca	Procedencia	Utilidad
--	--------------	--------------------	-----------------

Ampicilina-sulbactam (10+10 μg)	Liofilchem (Italia)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	Difusión de discos
Piperacilina-tazobactam (100+10 μg)	Liofilchem (Italia)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	Difusión de discos
Cefotaxima (30 μg)	Liofilchem (Italia)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	Difusión de discos
Ceftazidima (30 μg)	Liofilchem (Italia)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	Difusión de discos
Cefepima (30 μg)	Liofilchem (Italia)	Laboratorio de Biología Molecular,	Difusión de discos

		Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	
Gentamicina (10 μg)	Liofilchem (Italia)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	Difusión de discos
Amikacina (30 μg)	Liofilchem (Italia)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	Difusión de discos
Levofloxacinina (5 μg)	Liofilchem (Italia)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	Difusión de discos
Doxiciclina (30 μg)	Liofilchem (Italia)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de	Difusión de discos

		Ciencias Aplicadas (UPC)	
Tetraciclina (30 μg)	Liofilchem (Italia)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	Difusión de discos
Meropenem (10 μg)	Liofilchem (Italia)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	Difusión de discos
Imipenem (10 μg)	Liofilchem (Italia)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	Difusión de discos
Trimetoprim- sulfametoxazol (1.25+23.75 μg)	Liofilchem (Italia)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	Difusión de discos

Colistina	Sigma-Aldrich (Estados Unidos)	Laboratorio de Biología Molecular, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)	Microdilución en caldo
-----------	-----------------------------------	--	---------------------------

2. Métodos

2.1. Población y Muestra

Población de estudio

Se estableció una colaboración entre el Hospital Regional Docente de Cajamarca y el Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC), en donde se enviaron 102 cepas aisladas de muestras biológicas de pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el año 2018 al Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) e Instituto de Investigación Nutricional (IIN).

Criterios de inclusión

Cepas aisladas pertenecientes a muestras biológicas de pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el 2018, que presenten una identificación bioquímica como *Acinetobacter spp.*

Criterios de exclusión

Aquellas cepas aisladas pertenecientes a muestras biológicas de pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el 2018 que no fueron identificadas bioquímicamente como *Acinetobacter spp.*

Tamaño de muestra:

Siguiendo los criterios de inclusión, ingresaron al estudio 47 cepas aisladas e identificadas bioquímicamente como *Acinetobacter spp.* provenientes de pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el 2018.

2.2. Aspecto ético

El estudio se desarrolló bajo el “CONVENIO DE COOPERACIÓN EN ACTIVIDADES DE DIAGNÓSTICO, INVESTIGACIÓN, TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA Y DOCENCIA EN SERVICIO EN EL CAMPO DE LA SALUD Y CIENCIAS AFINES” establecido entre la Dirección Regional de Salud – Cajamarca (DIRESA Cajamarca) y la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) (**ANEXO 3**).

Este estudio cuenta con la autorización de DIRESA Cajamarca, para la caracterización y publicación de los resultados provenientes del proyecto. No se dispone de acceso a información adicional con respecto a la procedencia de las cepas debido a la protección de datos del proyecto en cuestión.

Esta investigación fue aprobada y registrada por la Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (**ANEXO 4**).

2.3. Identificación bioquímica de las cepas de *Acinetobacter spp.*

La identificación bioquímica de las cepas aisladas a partir de muestras biológicas fue conducida por el personal del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Para ejecutar la identificación bioquímica de *Acinetobacter spp.*, se realizaron las pruebas bioquímicas de indol, rojo de metilo, Voges Proskauer, citrato, oxidativo/fermentativo, test de ureasa, coagulasa, catalasa y oxidasa. Todas las cepas que exhibieron las características bioquímicas de ser catalasa positivo, oxidasa negativo, no fermentativo (oxidativo), hemolisis negativo, ureasa negativo, indol negativo, rojo de metilo positivo, Voges-Proskauer negativo y citrato positivo fueron identificadas como *Acinetobacter spp*^{109,110}.

2.4. Envío y recepción de las cepas aisladas de *Acinetobacter spp.*

Las cepas aisladas de *Acinetobacter spp.* fueron conservadas en placas Petri con Agar TSA, posteriormente selladas con Parafilm y almacenadas en bolsas ziploc estériles para luego ser inmediatamente enviadas al Laboratorio de Biología Molecular de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC).

Una vez recibidas en el Laboratorio de Biología Molecular de la UPC, se codificaron las cepas identificadas bioquímicamente como *Acinetobacter spp.* con el código ACC, código nombrado por las dos iniciales de la bacteria identificada y la región Cajamarca, seguido de un número colocado aleatoriamente del 1 al 47. Posteriormente, se procedió con la reactivación de las cepas.

2.5. Reactivación de cepas aisladas de *Acinetobacter spp.*

Para la reactivación de *Acinetobacter spp.* se usaron placas Petri de 6cm de diámetro con Agar TSA. Para la preparación de las placas Petri con Agar TSA se prepararon 300 mL de Agar TSA en una botella autoclavable de vidrio estéril, la cual luego de ser autoclavada a 120°C por 15 minutos se vertió dentro de las placas Petri.

Una vez que el agar se encontró solidificado, se sometió a un control de calidad de incubación a 37°C durante 24 a 48 horas. Pasado este tiempo, se comprobó si existe contaminación presente en las placas. Posteriormente a comprobar la ausencia de contaminación de las placas, se recogió una pequeña cantidad de masa bacteriana proveniente de la cepa conservada y fue directamente sembrada mediante sembrado estriado con un asa descartable. Seguidamente la placa fue incubada a 37°C durante 24 horas.

Paralelamente, se sembró una cepa de *A. baumannii* ATCC 19606 en una placa con Agar TSA, la cual funcionó como control positivo para los siguientes procedimientos.

Una vez terminada la incubación de las bacterias, se realizó un repique, recogiendo una colonia aislada y se sembró en una segunda placa con agar TSA. Se incubó bajo las mismas condiciones y al terminar se observó si existía similitud entre las placas del aislado clínico y de la bacteria control.

Con el objetivo de comprobar la pureza del cultivo, se recolectó una colonia a partir de la segunda placa con Agar TSA y se le sometió a una tinción Gram. Finalmente, se conservaron las segundas placas envueltas en Parafilm y se almacenaron a 4°C ^{111,112}.

2.6. Identificación molecular de *Acinetobacter baumannii*

2.6.1. Diseño de cebadores

La identificación molecular de *A. baumannii* se realizó utilizando el gen biomarcador OXA-51, uno de los genes responsables de la resistencia antibiótica del patógeno. La oxacilinas de clase D OXA-51 se encuentra normalmente codificada en el cromosoma de la bacteria, por lo que frecuentemente es usado como biomarcador para *A. baumannii* ^{41,113}.

Para la detección y amplificación del gen OXA-51 en las cepas, se usarán cebadores previamente diseñados en el laboratorio, tomando como referencia un estudio anterior ¹¹³.

Nombre	Secuencia (5'-- 3')	Referencia
OXA-51-F	TTTAGCTCGTCGTATTGGACTTGA	113
OXA-51-R	CGGAGAAGGACCCACCAGCCAAA	
OXA-51-Sonda	FAM-TGGCAATGTAGATATCGGTACCCAAGTC-TAMRA	

2.6.2. Extracción de ADN bacteriano

El ADN bacteriano fue obtenido a partir de una sola colonia proveniente de la placa Petri, la cual fue retirada con ayuda de un aza de siembra. Se resuspendió en 100µL de agua free en un tubo de 1.5mL y se calentó en un thermoblock a 100°C durante 5 minutos. Luego, se centrifugó a 12 000 rpm por 5 minutos y se almacenó a -80°C. El ADN bacteriano se encontró en el sobrenadante del producto.

2.6.3. PCR tiempo real para la detección de *Acinetobacter baumannii*

La reacción fue ejecutada usando el kit *LightCycler FastStart DNA Master HybProbe* (Roche Applied Science, Alemania). Se preparó una mezcla que contiene: 10.6µL de agua libre de DNAsa/RNAsa, 2.4µL de solución Mg⁺² a una concentración de 25mM, 2.0µL de enzima FastStart, 1µL de cada uno de los cebadores y sonda para OXA-51 a una concentración de 10Mm y 2µL de la muestra de ADN obtenida previamente.

Se usó como control positivo el ADN extraído de una cepa estándar de *Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606).

Se utilizó el equipo *LightCycler 2.0* (Roche Diagnostic, Alemania). Para detectar la amplificación del material genético. La PCR tiempo real siguió las siguientes condiciones: 95°C por 10 minutos, seguidos de 55 ciclos que consisten en: desnaturalización a 95°C durante 5 segundos, hibridación a 60°C por 5 segundos y elongación a 72°C por 15 segundos. Inmediatamente después, se ejecutó de manera automática el protocolo de curva de melting, el cual fue realizado siguiendo las siguientes condiciones: 95°C durante 20 segundos y luego se efectuaron incrementos de 0.2°C/segundo entre 40°C a 85°C. La adquisición de datos en el equipo fue habilitada durante la etapa de hibridación y en cada incremento de temperatura de la curva de melting.

2.7. Determinación del perfil de susceptibilidad antibiótica

El inóculo fue preparado mediante la recolección de una asada de la cepa, la cual fue resuspendida en 200µL de PBS 1X estéril en tubos de 1.5mL. La bacteria fue diseminada en la placa mediante un sembrado en superficie con un asa descartable, se dejó secar la placa a temperatura ambiente por 3 a 5 minutos y luego se colocaron los discos antibióticos a una distancia mínima de 25mm uno del otro. Finalmente se incubaron las placas a 35°C por 16 a 18 horas y se midieron los diámetros de inhibición completa.

La susceptibilidad antibiótica de las cepas se evaluó mediante el método de difusión de discos basados en los estándares de la CLSI. Se usaron los siguientes antibióticos: ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam, cefotaxima, ceftazidima, cefepime, gentamicina, amikacina, levofloxacina,

doxiciclina, tetraciclina, meropenem, imipenem y trimetoprim-sulfametoxazol. Siguiendo la metodología dispuesta por la CLSI, se usaron placas Petri con agar Mueller-Hinton y se usó una cepa de *Escherichia coli* ATCC 25922 como control de calidad. El halo de inhibición presente en los antibiogramas se midió e interpretó según los estándares presentes en el documento EM100 edición 32 de la CLSI, emitido el 2022 ¹¹⁴.

Según el documento, se especifica que, a comparación del resto de antibióticos usados en este estudio, el uso del método de difusión de discos no es apropiado para la evaluación de susceptibilidad antibiótica a colistina. Los estándares decretados por la CLSI establecen que la evaluación de antibióticos de tipo polipéptidos como la colistina se debe determinar solamente mediante el hallazgo de la concentración mínima inhibitoria (CMI). Siguiendo los estándares mencionados anteriormente, la evaluación de la concentración mínima inhibitoria a colistina fue llevada a cabo mediante el método de microdilución en caldo ¹¹⁴.

Se utilizaron microplacas de 96 pocillos de fondo plano de poliestireno provenientes de la casa comercial Corning. Cada pocillo contenía 10µL de inóculo bacteriano en un volumen final de 100µL de dilución antibiótica y caldo Mueller-Hinton. Las placas fueron incubadas a 37°C durante 18 horas. Las lecturas fueron ejecutadas en un espectrofotómetro usando un filtro de 630nm.

Se usó una cepa de *Escherichia coli* ATCC 25922 como control de calidad para la concentración mínima inhibitoria.

Los valores de densidad óptica fueron registrados en una hoja de operaciones en Excel. La CMI fue identificada usando una gráfica de concentraciones antibióticas versus la densidad óptica. La CMI fue definida como la concentración antibiótica más baja que inhibe completamente el crecimiento de la bacteria. La interpretación de los resultados se determinó siguiendo los límites estandarizados por la CLSI ¹¹⁴.

La interpretación de la susceptibilidad de las cepas de *A. baumannii* fueron determinadas de acuerdo con los valores críticos establecidos por la CLSI EM100 como susceptible, intermedio, o resistente para los antibióticos evaluados ¹¹⁴.

V. RESULTADOS

1. Reactivación de cepas aisladas de *Acinetobacter spp.*

Se reactivaron exitosamente 47 cepas de *Acinetobacter spp.* Las colonias reactivadas en las placas con Agar TSA midieron de 1 a 2 mm, exhibieron una forma abovedada circular, una consistencia mucóide y una pigmentación de tonalidades amarillas a grises. Tras la comparación con las colonias observadas en la placa de la cepa de *A. baumannii* ATCC que se incluyó como control positivo, se determinó una similitud en las características morfológicas entre las colonias provenientes de las cepas clínicas y las colonias provenientes de la cepa de control positivo ^{10,128,129}.

Se confirmó la pureza de los cultivos mediante el método de tinción de Gram. Tras la ejecución de la tinción Gram, se observó mediante microscopía cocobacilos que exhibían tonos rosados y rojos claros en todas las cepas, así como el control positivo, definiéndolas como cocobacilos Gram negativas ^{111,112}.

2. Identificación por PCR tiempo Real de *Acinetobacter baumannii*

Se incluyeron un total de 47 cepas de *A. baumannii*, las cuales fueron confirmadas mediante la identificación del gen OXA-51 por PCR tiempo real (ANEXO: Figuras S1 y S2).

3. Determinación del perfil de susceptibilidad – Difusión de discos

El perfil de susceptibilidad antibiótica fue hallado mediante la metodología de difusión de discos, cuyos resultados se encuentran descritos en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Interpretaciones de los perfiles de susceptibilidad antibiótica por medio del método de difusión de discos

Antibiótico	Resistente	Intermedio	Susceptible
Meropenem	47 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Imipenem	47 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Cefotaxima	47 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Ceftazidima	47 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Trimetoprima/sulfametoxazol	46 (97.87%)	1 (2.13%)	0 (0%)
Piperacilina/tazobactam	46 (97.87%)	0 (0%)	1 (2.13%)
Gentamicina	46 (97.87%)	0 (0%)	1 (2.13%)
Levofloxacin	43 (91.49%)	2 (4.26%)	2 (4.26%)
Amikacina	32 (68.09%)	10 (21.28%)	5 (10.64%)
Cefepima	28 (59.57%)	12 (25.53%)	7 (14.89%)
Tetraciclina	23 (48.94%)	2 (4.26%)	22 (46.81%)
Ampicilina/sulbactam	21 (44.68%)	12 (25.53%)	14 (29.79%)
Doxiciclina	17 (36.17%)	4 (8.51%)	26 (55.32%)

El 100% de las bacterias demostraron una resistencia a meropenem, imipenem, cefotaxima y ceftazidima, un 97.87% (46/47) a trimetoprim-sulfametoxazol, piperacilina-tazobactam y gentamicina. Un 91.49% (43/47) a levofloxacin, 68.09% (32/47) a amikacina, 59.57% (28/47) a cefepima, 48.94% (23/47) a tetraciclina, 44.68% (21/47) a ampicilina/sulbactam y un 36.17% (17/47) a doxiciclina.

Además, se observaron porcentajes importantes de resistencia intermedia dentro de la población de cepas analizadas en este estudio. Se obtuvo que el 2.13% (1/47) era de resistencia intermedia para trimetoprima/sulfametoxazol, el 4.26% (2/47) a levofloxacin y tetraciclina, un 8.51% (4/47) a doxiciclina, 21.28% (10/47) a amikacina, y un 25.53% (12/47) a cefepima y ampicilina/sulbactam.

4. Determinación del perfil de susceptibilidad – Colistina

Se evaluó el perfil de susceptibilidad de colistina mediante el método de microdilución en caldo para hallar la concentración mínima inhibitoria, siguiendo los criterios establecidos por la CLSI ¹¹⁴. Considerando los valores críticos de colistina establecidos por la CLSI, se observó que el 95.92% (45/47) de las cepas eran susceptibles a colistina, con excepción de 2 cepas (4.08%) las cuales exhibieron un perfil de resistencia a colistina. Los resultados completos se encuentran en la **tabla S2 del ANEXO 2**.

5. Clasificación de fenotipo de resistencia

Se consideraron las categorías de intermedio y resistente para la categorización de los fenotipos de resistencia ⁴¹. Todas las cepas incluidas en este estudio fueron resistentes a al menos 1 antibiótico. El 53.2% (25/47) fueron clasificadas con fenotipo de resistencia XDR, siendo la mayoría susceptible a colistina. Solamente una cepa (2.1%) presentó una resistencia a todos los antibióticos probados, incluyendo colistina, por lo que se le clasificó como fenotipo potencialmente PDR. El 44.7% (21/47) restante de las cepas fueron clasificadas como fenotipo MDR (Gráfico 2).

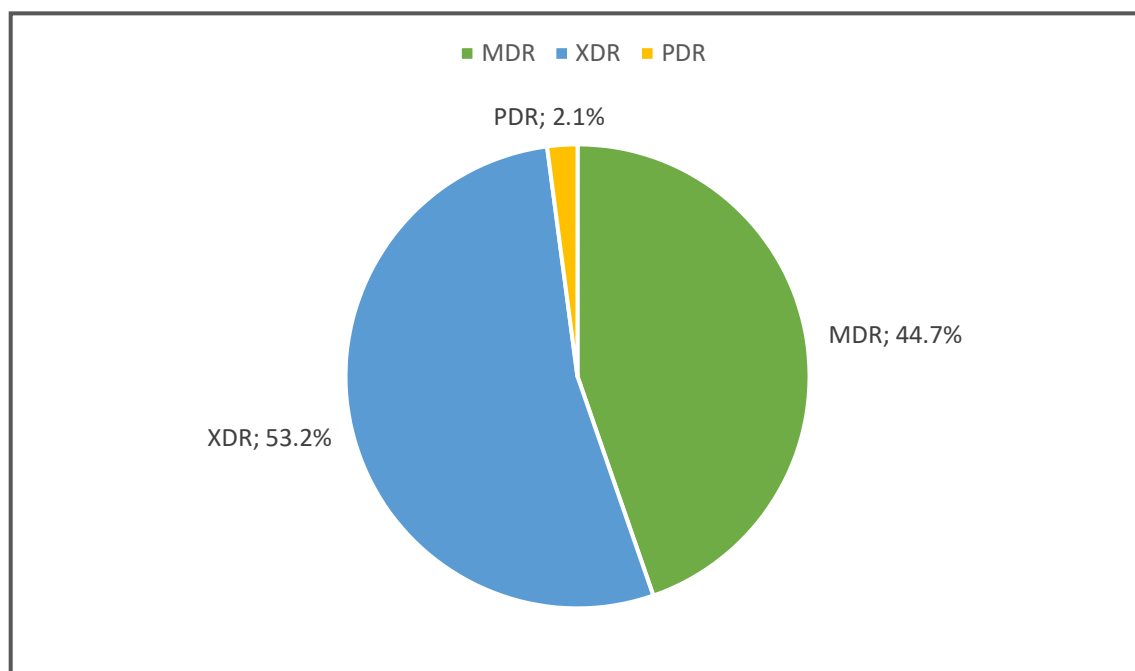


Gráfico 2: Distribución de los perfiles de susceptibilidad en 47 cepas aisladas de *Acinetobacter baumannii* provenientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

6. Perfil de resistencia de la cepa ACC41

Una de las cepas resultó demostrar un fenotipo potencialmente PDR. Esta cepa se encuentra codificada con el código ACC41 y manifestó una resistencia a todos los antibióticos evaluados en este estudio, con excepción de cefepima y doxiciclina, los cuales tuvieron una interpretación de resistencia intermedio. El perfil de resistencia antibiótica de la cepa ACC41 se encuentra descrito en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Interpretaciones de los perfiles de resistencia antibiótica de la cepa ACC41.

Antibiótico	Interpretación de Resistencia
Meropenem	Resistente
Imipenem	Resistente
Cefotaxima	Resistente
Ceftazidima	Resistente
Trimetoprima/sulfametoxazol	Resistente
Piperacilina/tazobactam	Resistente
Gentamicina	Resistente
Levofloxacina	Resistente
Amikacina	Resistente
Cefepima	Intermedio
Tetraciclina	Resistente
Ampicilina/sulbactam	Resistente
Doxiciclina	Intermedio
Colistina	Resistente

VI. DISCUSIÓN

Las limitaciones de este estudio fueron, que no se dispuso del acceso a las historias clínicas de los pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Docente de Cajamarca. Debido a ello, no se pudo determinar el tipo de muestra biológica de donde provienen las cepas aisladas de *Acinetobacter spp.*, las manifestaciones clínicas y diagnóstico de los pacientes, ni el tratamiento que recibieron durante el periodo de hospitalización.

La aparición de cepas resistentes de *A. baumannii* en el ámbito intrahospitalario se ha elevado gradualmente, acarreando una creciente dificultad en nuestra habilidad de tratar infecciones comunes y un mayor porcentaje de mortalidad en pacientes hospitalizados ⁴⁴. En el 2018, el Hospital Regional Docente de Cajamarca publicó un reporte de investigación situacional de salud, donde se declaró que un 11.32% de los casos de mortalidad fueron causados por enfermedades infecciosas y parasitarias (Código A00-B99), cuya categoría incluye a casos de mortalidad por infecciones bacterianas intrahospitalarias ⁴⁶.

Lamentablemente, la gran mayoría de los estudios publicados con respecto a los perfiles de resistencia antibiótica no abarcan la totalidad de nuestro país ¹¹⁶. Tanto los boletines informativos emitidos por la CDC peruana como por el mismo Hospital Regional Docente de Cajamarca carecen de información más detallada respecto a los perfiles de resistencia antibiótica de las cepas circundantes en áreas como la UCI. Por consiguiente, el objetivo principal de este trabajo fue determinar el perfil de resistencia antibiótica de cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el 2018.

En el estudio se observó que el 100% (47/47) de las cepas incorporadas a este estudio exhibieron resistencia carbapenems como meropenem e imipenem, y cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima y ceftazidima; además de un 97.87% (46/47) a trimetoprim-sulfametoxazol y piperacilina-tazobactam, y un 59.57% (28/47) a cefepime, una cefalosporina de cuarta generación. Estos resultados comparten similitud con múltiples reportes en hospitales de Lima, Perú. Paz Rojas (2008) halló en un estudio realizado en la UCI del Hospital Guillermo

Almenara que las cepas de *Acinetobacter spp.* poseían principalmente una resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Además, afirmó un abrupto crecimiento en la incidencia de resistencia a los carbapenems, desde un 0% en el 2004 a un 40% en el 2006³⁸. De igual manera, en la UCI del Hospital Cayetano Heredia, Fernández (2017) reportó una incidencia de *Acinetobacter spp.* resistente a meropenem e imipenem de 90% y 88%, respectivamente. Asimismo, señaló que más del 70% de los aislamientos de *Acinetobacter spp.* exhibieron resistencia a ceftazidima, ceftriaxona y cefepima, cefalosporinas pertenecientes a la tercera y cuarta generación.

Más de la mitad de las cepas manifestaron resistencia a los antibióticos de tipo aminoglucósidos. Específicamente, el 97.87% (46/47) de las cepas fueron resistentes a gentamicina y el 68.09% (32/47) resistentes a amikacina. Estos porcentajes son semejantes a lo presentado en el Hospital Regional de Lambayeque, en donde Chilon-Chavez señaló en el 2022 que de las 87 cepas de *A. baumannii* analizadas en su estudio, el 75.9% fueron resistentes a amikacina y el 89.7% resistente a gentamicina ¹²². En Lima, múltiples publicaciones comparten cifras de resistencia a aminoglucósidos similares a las obtenidas en nuestro estudio. En una investigación conducida en 5 hospitales de Lima, Castillo (2019) identificó que más del 50% de los aislamientos de *A. baumannii* fueron resistentes a amikacina y gentamicina ¹²³. Igualmente, Levy-Blitchtein (2018) halló en cepas de *A. baumannii* una incidencia del 76.3% de resistencia a gentamicina y un 61.3% de resistencia a amikacina ⁴¹.

Menos del 50% de las cepas estudiadas fueron resistentes a tetraciclinas. Se halló una incidencia de resistencia a tetraciclina de 48.94% (23/47) y un 36.17% (17/47) de resistencia a doxiciclina. Esta no es la primera vez que se informa de cepas de *A. baumannii* con resistencia a antibióticos de tipo tetraciclinas en el Perú. Levy-Blitchtein en el 2018 detectó una incidencia de 80% de resistencia a tetraciclina y 62.5% de resistencia a doxiciclina en cepas de *A. baumannii* provenientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, ambos localizados en Lima⁴¹. Por otra parte, Rocha en el 2019 encontró dos cepas de *A. baumannii* aisladas en el

Hospital Regional de Loreto, las cuales exhibían un fenotipo de resistencia intermedia a tetraciclina¹¹⁶.

La acción de los antibióticos de clase tetraciclina consiste en una inhibición de la síntesis proteica al prevenir el acoplamiento de aminoacil-tARN al sitio ribosomal aceptor, genes como *tet(M)* y *tet(O)* otorgan una protección ribosomal, impidiendo la unión del antimicrobiano al sitio blanco del ribosoma¹²⁰. La sobreexpresión de bombas de eflujo como AdeABC, TetA y TetB se encuentra fuertemente relacionada a una mayor resistencia a tetraciclina^{61,119}. De igual manera, se ha reportado que existen alteraciones en los sitios blancos de tetraciclina que se atribuyen a su resistencia¹²⁰.

Ribera (2003) reportó el hallazgo de los genes *tet(A)* y *tet(M)* mencionados anteriormente en 15 aislados clínicos de *A. baumannii* resistentes a tetraciclinas recuperados de secreciones respiratorias presentados al Laboratorio Clínico de Microbiología del Hospital Clínico de Barcelona, España¹²⁰. Salazar de Vegas (2007) publicó la presencia del gen *tet(B)* en las cepas de *A. baumannii* recuperadas desde el Hospital Universitario de Los Andes en Mérida, Venezuela que exhibían una resistencia a tetraciclinas³⁶.

El mayor porcentaje de susceptibilidad de las cepas se vio reflejado en el perfil de colistina (95.92%, 45/47), tendencia que se sigue presentando a nivel global. Kaur (2018) comparte resultados similares desde Bathinda, India, al procesar 116 muestras de *A. baumannii* aisladas desde orina, pus, sangre, esputo, secreciones endotraqueales y otros fluidos corporales de pacientes admitidos en UCI. El estudio señala que el 100% de los aislados fueron sensibles a colistina y polimixina B³⁰. Análogamente, cepas aisladas de *A. baumannii* pertenecientes a secreciones endotraqueales de pacientes hospitalizados en UCI y con ventilación mecánica en el Hospital Hermanos Ameijeiras, Cuba, demostraron una proporción idéntica a la obtenida en nuestro estudio, con una susceptibilidad a colistina de un 98%³⁵.

En nuestro país, Levy-Blichtein (2018) reportó el hallazgo de una tasa similar a la de nuestro estudio (95%) en cepas aisladas provenientes de pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y el Hospital

Nacional Arzobispo Loayza ⁴¹. Por otro lado, Rocha (2019) identificó numerosas cepas de *A. baumannii*, una de ellas clasificada como XDR, cuyos perfiles de susceptibilidad exhiben una susceptibilidad a colistina ¹¹⁶.

Los resultados obtenidos en este estudio contienen un bajo pero importante porcentaje de cepas resistentes a colistina (5%, 2/47), de las cuales una de ellas se encuentra clasificada como potencial PDR siguiendo los estándares previamente establecidos por la OPS. Estas cepas se encuentran codificadas como ACC41 y ACC45.

Se han descrito dos mecanismos principales para la resistencia a la colistina. Bojkovic (2016) detalla que uno de los mecanismos principales es una mutación en los genes que codifican el lípido A (*lpxA*, *lpxC*, *lpxD*), lo que resulta en la pérdida de los lipopolisacáridos (LPS) que envuelven la parte externa de los organismos Gram-negativos y el objetivo inicial de la colistina ¹¹⁷.

El segundo mecanismo comprende al sistema de dos componentes *pmrAB*, el cual es una quinasa sensor y regulador de respuesta. Este sistema monitorea las condiciones ambientales (pH, Mg^{2+} y Fe^{3+}) y en respuesta regula la expresión de genes involucrados en la síntesis del lípido A. Mutaciones puntuales en los genes *pmrA* y *pmrB* generan un incremento en su expresión, lo que resulta en un remodelamiento de la membrana exterior y, como consecuencia, una posterior pérdida de los LPS blanco para colistina ¹¹⁸.

Se puede sugerir que el hecho de que estas dos cepas exhiben un perfil de resistencia a colistina es señal de la expresión de por lo menos uno de estos dos mecanismos presentados.

Siguiendo las definiciones establecidas por la OPS, la cepa ACC41 se encuentra clasificada como potencialmente PDR al poseer un perfil de resistencia antibiótica a todos los antimicrobianos examinados, incluyendo colistina. Este hallazgo es de suma importancia al considerar la hipótesis de que la cepa dispone de los mecanismos de resistencia antibiótica necesarios para asegurar su supervivencia frente a grupos antibióticos de último recurso como las tetraciclinas y lipopéptidos. Desafortunadamente, ninguno de los estudios realizados en

nuestro país consideró la detección y caracterización de los mecanismos que facilitan el fenotipo de resistencia a colistina.

Los puntos de corte establecidos por la CLSI son brindados con el objetivo de proveer una interpretación a la probabilidad de un tratamiento antibiótico exitoso. De esta manera, un aislado cuyo perfil de susceptibilidad antibiótico situado en la categoría de susceptible se encuentra asociado a una alta probabilidad de un tratamiento exitoso cuando el paciente es administrado del antibiótico en cuestión. Del mismo modo, si el perfil de susceptibilidad antibiótico es interpretado dentro de la categoría de resistente, el tratamiento con el agente antibiótico va a ser asociado a una baja probabilidad de éxito ¹³⁰.

En este estudio se reportaron porcentajes de categoría intermedia menores al 5% en antibióticos como trimetoprima/sulfametoxazol, levofloxacina y tetraciclina; mientras que se encontraron porcentajes importantes de categoría intermedia del 21.28% (10/47) para amikacina y del 25.53% (12/47) para cefepima y ampicilina/sulbactam.

Un resultado obtenido dentro de la categoría intermedia implica que la efectividad del tratamiento depende de 2 factores: La flexibilidad de la dosis y la restricción anatómica de la infección. Por ende, un aumento de la dosis de estos antibióticos puede llevar a un tratamiento antibiótico exitoso, así como también dependerá de la facilidad que se tenga para aplicar el tratamiento lo más cercano a la infección ¹³⁰.

Este estudio provee una ventana de información a la situación de las tasas de resistencia antibiótica en cepas causantes de infecciones asociadas a la atención en salud en el Hospital Regional Docente de Cajamarca. Tras la interpretación de los perfiles de resistencia de las cepas de *A. baumannii* circundantes en el área UCI, se pone de manifiesto la necesidad de fortalecer la vigilancia de las infecciones asociadas a la atención en salud.

VII. CONCLUSIONES

1. Todas las cepas aisladas e identificadas bioquímicamente como *Acinetobacter spp.* en el Hospital Regional Docente de Cajamarca fueron identificadas como *Acinetobacter baumannii* mediante PCR tiempo real.
2. El 100% (47/47) de las bacterias demostraron una resistencia a meropenem, imipenem, cefotaxima y ceftazidima, un 97.87% (46/47) a trimetoprim-sulfametoxazol, piperacilina-tazobactam y gentamicina. Un 91.49% (43/47) a levofloxacin, 68.09% (32/47) a amikacina, 59.57% (28/47) a cefepima, 48.94% (23/47) a tetraciclina, 44.68% (21/47) a ampicilina/sulbactam, 36.17% a doxiciclina y un 4.08% (2/47) a colistina.
3. Del total de 47 cepas aisladas de *Acinetobacter baumannii*, 21 cepas fueron clasificadas como MDR, 25 como XDR y 1 cepa clasificada como potencial PDR.
4. La cepa ACC41 demostró un perfil de resistencia potencialmente PDR.

VIII. RECOMENDACIONES

1. Es necesario evaluar los fenotipos de resistencia de ciprofloxacino, minociclina y tigeciclina en las 47 cepas aisladas de *A. baumannii*.
2. Se debe realizar una detección de los mecanismos de resistencia que se encuentran expresados, así como el linaje de las cepas de *A. baumannii*.
3. Se deben analizar los perfiles de resistencia antibiótica de las cepas de *A. baumannii* que actualmente circulan en el Hospital Regional Docente de Cajamarca para saber el impacto de la pandemia en el ambiente nosocomial.
4. Es necesario identificar la fuente de infección en las áreas de hospitalización y ejecutar talleres de capacitación de bioseguridad para evitar la propagación de patógenos nosocomiales como *A. baumannii*.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clinical Microbiology Reviews* American Society for Microbiology (ASM); 1996 Apr p. 148–65.
2. Roca I, Espinal P, Vila-Farrés X, Vila J. The *Acinetobacter baumannii* Oxymoron: Commensal Hospital Dweller Turned Pan-Drug-Resistant Menace. *Frontiers in Microbiology*. 2012 Apr 23;3:148.
3. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. Vol. 11, *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier; 2005. p. 868–73.
4. De Carvalho VC, De Oliveira PRD, Dal-Paz K, De Paula AP, Félix C da S, Munhoz Lima ALL. Gram-negative osteomyelitis: Clinical and microbiological profile. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2012 Jan 1;16(1):63–7.
5. Yun HC, Branstetter JG, Murray CK. Osteomyelitis in Military Personnel Wounded in Iraq and Afghanistan. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2008 Feb 1;64(Supplement):S163–8.
6. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2013 Jan 2;34(1):1–14.
7. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Reviews Microbiology*. 2007 Dec 1;5(12):939–51.
8. Raad II, Mohamed JA, Reitzel RA, Jiang Y, Dvorak TL, Ghannoum MA, et al. The prevention of biofilm colonization by multidrug-resistant pathogens that cause ventilator-associated pneumonia with antimicrobial-coated endotracheal tubes. *Biomaterials*. 2011 Apr 1;32(11):2689–94.
9. Gil-Perotin S, Ramirez P, Marti V, Sahuquillo JM, Gonzalez E, Calleja I, et al. Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: A state of concept. *Critical Care*. 2012 May 23;16(3):R93.
10. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. Vol. 21, *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology (ASM); 2008. p. 538–82.
11. Wisplinghoff H, Perbix W, Seifert H. Risk factors for nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*: A case-control study of adult burn patients. *Clinical Infectious Diseases*. 1999 Jan;28(1):59–66.
12. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, Aldabó-Pallás T, Cayuela A, Marquez-Vácaro JA, et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: Epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Medicine*. 2005 May 23;31(5):649–55.

13. Antunes LCS, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: Evolution of a global pathogen. Vol. 71, *Pathogens and Disease*. Oxford University Press; 2014. p. 292–301.
14. Albrecht MA, Griffith ME, Murray CK, Chung KK, Horvath EE, Ward JA, et al. Impact of *Acinetobacter* Infection on the Mortality of Burn Patients. *J Am Coll Surg*. 2006;203(4):546–50.
15. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* Infection. *New England Journal of Medicine*. 2008 Jun 6;358(12):1271–81.
16. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* infections: A century of challenges. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017;30(1):409–47.
17. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *The American Journal of Medicine*. 1993;94(3):281–8.
18. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Fernández-Cuenca F, Ribera A, Vila J, Pascual A, et al. Clinical Features and Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* Colonization and Infection in Spanish Hospitals . *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2004 Oct 2;25(10):819–24.
19. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clinical Infectious Diseases*. 2005 Sep 15;41(6):848–54.
20. Korinek AM, Baugnon T, Golmard JL, Van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: Role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery*. 2006 Jul;59(1):126–32.
21. Gradon JD, Chapnick EK, Lutwick LI. Infective endocarditis of a native valve due to *acinetobacter*: Case report and review. *Clinical Infectious Diseases*. 1992 May 1;14(5):1145–8.
22. Davis KA, Moran KA, McAllister CK, Gray PJ. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers. *Emerging Infectious Diseases*. 2005;11(8):1218–24.
23. Turnidge J, Bell J, Biedenbach DJ, Jones RN. Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western Pacific Region: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998-1999. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2002;20(1):10–7.
24. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Annual Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006–2007. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2008 Nov;29(11):996–1011.
25. Reddy T, Chopra T, Marchaim D, Pogue JM, Alangaden G, Salimnia H, et al. Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates from a Metropolitan

- Detroit health system. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010 May;54(5):2235–8.
26. Cai B, Echols R, Magee G, Arjona Ferreira JC, Morgan G, Ariyasu M, et al. Prevalence of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections in the United States Predominated by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(3):1–7.
 27. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. Vol. 42, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford Academic; 2006. p. 692–9.
 28. Munier AL, Biard L, Legrand M, Rousseau C, Lafaurie M, Donay JL, et al. Incidence, risk factors and outcome of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections during an outbreak in a burn unit. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019 Feb 1;79:179–84.
 29. Chim H, Tan BH, Song C. Five-year review of infections in a burn intensive care unit: High incidence of *Acinetobacter baumannii* in a tropical climate. *Burns*. 2007 Dec 1;33(8):1008–14.
 30. Kaur A, Singh S. Prevalence of Extended Spectrum Betalactamase (ESBL) and Metallobetalactamase (MBL) Producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* Isolated from Various Clinical Samples . *Journal of Pathogens*. 2018;2018:1–7.
 31. Ayobami O, Willrich N, Harder T, Okeke IN, Eckmanns T, Markwart R. The incidence and prevalence of hospital-acquired (carbapenem-resistant) *Acinetobacter baumannii* in Europe, Eastern Mediterranean and Africa: a systematic review and meta-analysis. *Emerging Microbes and Infections*. 2019 Jan 1;8(1):1747–59.
 32. Pormohammad A, Mehdinejadi K, Gholizadeh P, Mohtavinejad N, Dadashi M, Karimaei S, et al. Global prevalence of colistin resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*. 2020;139:103887.
 33. Lossa GR, Lerena RG, Fernández LE, Vairetti J, Díaz C, Arcidiácono D, et al. Prevalencia de infecciones hospitalarias en unidades de cuidados intensivos para adultos en Argentina. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*. 2008 Nov;24(5):324–30.
 34. Luna CM, Rodriguez-Noriega E, Bavestrello L, Guzmán-Blanco M. Gram-negative infections in adult intensive care units of latin america and the caribbean. *Critical Care Research and Practice*. 2014 Nov 27;2014:480463.
 35. Medell M, Medell M, Martínez A, Valdés R. Characterization and sensitivity to antibiotics of bacteria isolated from the lower respiratory tract of ventilated patients hospitalized in intensive care units. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2012 Jan 1;16(1):45–51.

36. Salazar De Vegas EZ, Nieves B, Ruiz M, Ruíz J, Vila J, María A, et al. Molecular epidemiology and characterization of resistance mechanisms to various antimicrobial agents in *Acinetobacter baumannii* isolated in Mérida, Venezuela. *Medical Science Monitor*. 2007;13(4):89–94.
37. Rivera G, Bulnes J, Castillo C, Cristina Ajenjo M, García P, Labarca J. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in a university hospital: Role of inter-hospital transmission. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2016 Jan 31;10(1):96–9.
38. Paz Rojas EL, Leon Pandolfi DP de, Ramirez Ponce R. Antimicrobial resistance in an intensive care unit and current trends: Critical Care Department, IntensiveCare Service of Guillermo Almenara-Irigoyen National Hospital, EsSalud, Lima, Peru, 2004-2006. *Acta Medica Peruana*. 2008;25(3):140–7.
39. Fernández Merjildo D, García Apac C, Zegarra Piérola J, Granados Bullon L. Susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos de secreción endotraqueal en la unidad de cuidados intensivos de un hospital nacional de Lima, 2016. *Revista Medica Herediana*. 2017 Dec 21;28(4):236.
40. Peña-Tuesta I, del Valle-Vargas C, Petrozzi-Helasvuo V, Aguilar-Luis MA, Carrillo-Ng H, Silva-Caso W, et al. Community acquired *Acinetobacter baumannii* in pediatric patients under 1 year old with a clinical diagnosis of whooping cough in Lima, Peru. *BMC Research Notes* 2021 14:1. 2021;14(1):1–7.
41. Levy-Blitchtein S, Roca I, Plasencia-Rebata S, Vicente-Taboada W, Velásquez-Pomar J, Muñoz L, et al. Emergence and spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* international clones II and III in Lima, Peru. *Emerging Microbes and Infections*. 2018 Jul 4;7(1):119.
42. CDC PERÚ. Situación epidemiológica de las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS). Minsa [Internet]. 2021 [citado 2022 May 4]
43. Pérez-Lazo G, Silva-Caso W, del Valle-Mendoza J, Morales-Moreno A, Ballena-López J, Soto-Febres F, et al. Identification of coinfections by viral and bacterial pathogens in covid-19 hospitalized patients in peru: Molecular diagnosis and clinical characteristics. *Antibiotics* [Internet]. 2021 Nov 7 [citado 2022 May 4];10(11):1358.
44. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance [Internet]. 2021 [citado 2022 Apr 9].
45. Dirección Regional de Salud Cajamarca. INFORME ANUAL DE GESTIÓN - 2019. Cajamarca, Perú; 2019.
46. Hospital Regional Docente de Cajamarca. Hospital Regional Análisis De Situación De Salud Año 2018 Oficina De Epidemiología. 2019;
47. Oficina de epidemiología y Salud ambiental. ANÁLISIS DE SITUACIÓN DE SALUD - HOSPITAL REGIONAL DOCENTE CAJAMARCA. 2019.

48. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;3099(17):1–10.
49. Chen TL, Lee YT, Kuo SC, Hsueh PR, Chang FY, Siu LK, et al. Emergence and distribution of plasmids bearing the blaOXA-51- like gene with an upstream ISAbal1 in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in Taiwan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010 Nov;54(11):4575–81.
50. Livermore DM, Hope R, Brick G, Lillie M, Reynolds R, BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermentative Gram-negative bacteria from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008 Nov 1;62(Supplement 2):ii55–63.
51. Morgan DJ, Weisenberg SA, Augenbraun MH, Calfee DP, Currie BP, Furuya EY, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in New York City - 10 years into the epidemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Feb;30(2):196–7.
52. Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008 Dec;14:2–8.
53. Shin B, Park W. Antibiotic resistance of pathogenic *Acinetobacter* species and emerging combination therapy. *Journal of Microbiology*. 2017 Nov 1;55(11):837–49.
54. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of Multidrug Resistance in *Acinetobacter* Species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*. 2006 Sep 1;43(Supplement_2):S49–56.
55. Lin MF, Chang KC, Lan CY, Chou J, Kuo JW, Chang CK, et al. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance determinants of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in five proximal hospitals in Taiwan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2011;64(3):222–7.
56. Lee CRR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017 Mar 13;7(MAR):55.
57. Pagdepanichkit S, Tribuddharat C, Chuanchuen R. Distribution and expression of the Ade multidrug efflux systems in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *Canadian Journal of Microbiology*. 2016 Sep;62(9):794–801.
58. Yoon EJ, Chabane YN, Goussard S, Snesrud E, Courvalin P, Dé E, et al. Contribution of resistance-nodulation-cell division efflux systems to antibiotic resistance and biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*. *mBio*. 2015 Mar 24;6(2).
59. Royer S, Amaral de Campos P, Araújo BF, Ferreira ML, Gonçalves IR, William da Fonseca Batistão D, et al. Molecular characterization and clonal dynamics of

- nosocomial blaOXA-23 producing XDR *Acinetobacter baumannii*. PLoS ONE. 2018;13(6):e0198643.
60. Leus I V., Weeks JW, Bonifay V, Smith L, Richardson S, Zgurskaya HI. Substrate specificities and efflux efficiencies of RND efflux pumps of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Bacteriology*. 2018 Jul 1;200(13).
 61. Ribera A, Roca I, Ruiz J, Gibert I, Vila J. Partial characterization of a transposon containing the tet(A) determinant in a clinical isolate of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003 Sep 1;52(3):477–80.
 62. Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, Audic S, Ogata H, Poirel L, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genetics*. 2006 Jan;2(1):62–72.
 63. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in *Acinetobacter* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011 Mar;55(3):947–53.
 64. Roca I, Marti S, Espinal P, Martínez P, Gibert I, Vila J. CraA, a major facilitator superfamily efflux pump associated with chloramphenicol resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;53(9):4013–4.
 65. Su XZ, Chen J, Mizushima T, Kuroda T, Tsuchiya T. AbeM, an H⁺-coupled *Acinetobacter baumannii* multidrug efflux pump belonging to the MATE family of transporters. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005 Oct;49(10):4362–4.
 66. Srinivasan VB, Venkataramaiah M, Mondal A, Rajamohan G. Functional characterization of AbeD, an RND-type membrane transporter in antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS ONE*. 2015 Oct 23;10(10):e0141314.
 67. Karthikeyan K, Thirunarayan MA, Krishnan P. Coexistence of blaOXA-23 with blaNDM-1 and armA in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010 Oct 1;65(10):2253–4.
 68. Vila J, Ruiz J, Goñi P, De Anta TJ. Quinolone-resistance mutations in the topoisomerase IV parC gene of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1997;39(6):757–62.
 69. Fàbrega A, Madurga S, Giralt E, Vila J. Mechanism of action of and resistance to quinolones. Vol. 2, *Microbial Biotechnology*. Microb Biotechnol; 2009. p. 40–61.
 70. Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 16;99(8):5638–42.
 71. Jiang X, Yu T, Jiang X, Zhang W, Zhang L, Ma J. Emergence of plasmid-mediated quinolone resistance genes in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Henan, China. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014;79(3):381–3.
 72. Rodríguez-Martínez JM, Nordmann P, Ronco E, Poirel L. Extended-spectrum cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010 Aug 1;54(8):3484–8.

73. Bajpai T, Pandey M, Varma M, Bhatambare GS. Prevalence of TEM, SHV, and CTX-M Beta-Lactamase genes in the urinary isolates of a tertiary care hospital. *Avicenna Journal of Medicine*. 2017 Jan;7(1):12.
74. Naas T, Cuzon G, Bogaerts P, Glupczynski Y, Nordmann P. Evaluation of a DNA microarray (check-MDR CT102) for rapid detection of TEM, SHV, and CTX-M extended-spectrum β -lactamases and of KPC, OXA-48, VIM, IMP, and NDM-1 carbapenemases. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011 Apr;49(4):1608–13.
75. Farajnia S, Azhari F, Alikhani MY, Hosseini MK, Peymani A, Sohrabi N. Prevalence of PER and VEB type extended spectrum betalactamases among multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in North-West of Iran. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2013 Jun;16(6):751–5.
76. Anwar M, Ejaz H, Zafar A, Hamid H. Phenotypic Detection of Metallo-Beta-Lactamases in Carbapenem Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolated from Pediatric Patients in Pakistan. *Journal of Pathogens*. 2016;2016:1–6.
77. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009 Dec 8;65(2):233–8.
78. Tian GB, Adams-Haduch JM, Taracila M, Bonomo RA, Wang HN, Doi Y. Extended-Spectrum AmpC Cephalosporinase in *Acinetobacter baumannii*: ADC-56 Confers Resistance to Cefepime. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011 Oct;55(10):4922.
79. Liao YT, Kuo SC, Chiang MH, Lee YT, Sung WC, Chen YH, et al. *Acinetobacter baumannii* extracellular OXA-58 is primarily and selectively released via outer membrane vesicles after sec-dependent periplasmic translocation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015 Dec 1;59(12):7346–54.
80. Evans BA, Amyes SGB. OXA β -lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014;27(2):241–63.
81. Atasoy AR, Ciftci IH, Petek M. Modifying enzymes related aminoglycoside: Analyses of resistant *acinetobacter* isolates. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(2):2874–80.
82. Doi Y, Wachino JI, Yamane K, Shibata N, Yagi T, Shibayama K, et al. Spread of novel aminoglycoside resistance gene *aac(6')*-Iad among *Acinetobacter* clinical isolates in Japan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004 Jun;48(6):2075–80.
83. Schwarz S, Kehrenberg C, Doublet B, Cloeckaert A. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. Vol. 28, *FEMS Microbiology Reviews*. *FEMS Microbiol Rev*; 2004. p. 519–42.
84. R D, W B, T J, B M. Characterization of bacterial biofilms formed on urinary catheters. *Am J Infect Control*. 2012 Nov;40(9):854–9.

85. Tomaras AP, Dorsey CW, Edelmann RE, Actis LA. Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *Acinetobacter baumannii*: Involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. *Microbiology (N Y)*. 2003;149(12):3473–84.
86. Geisinger E, Isberg RR. Antibiotic Modulation of Capsular Exopolysaccharide and Virulence in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Pathogens*. 2015;11(2):e1004691.
87. Farrow JM, Wells G, Pesci EC. Desiccation tolerance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by the two-component response regulator BfmR. *PLoS ONE*. 2018 Oct 1;13(10).
88. Rodríguez-Baño J, Martí S, Soto S, Fernández-Cuenca F, Cisneros JM, Pachón J, et al. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: Associated features and clinical implications. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008 Mar 1;14(3):276–8.
89. Kaplan JB. Antibiotic-induced biofilm formation. Vol. 34, *International Journal of Artificial Organs*. SAGE PublicationsSage UK: London, England; 2011. p. 737–51.
90. He X, Lu F, Yuan F, Jiang D, Zhao P, Zhu J, et al. Biofilm formation caused by clinical *acinetobacter baumannii* isolates is associated with overexpression of the AdeFGH efflux pump. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015 Aug 1;59(8):4817–25.
91. Sugawara E, Nikaido H. OmpA is the principal nonspecific slow porin of *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Bacteriology*. 2012 Aug;194(15):4089–96.
92. Dupont M, Pagès JM, Lafitte D, Siroy A, Bollet C. Identification of an OprD homologue in *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Proteome Research*. 2005 Nov;4(6):2386–90.
93. Quale J, Bratu S, Landman D, Heddurshetti R. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York city. *Clinical Infectious Diseases*. 2003 Jul 15;37(2):214–20.
94. Hood MI, Jacobs AC, Sayood K, Dunman PM, Skaar EP. *Acinetobacter baumannii* increases tolerance to antibiotics in response to monovalent cations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010 Mar;54(3):1029–41.
95. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martinez-Beltran J. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: High-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of β -lactamases. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000;38(9):3299–305.
96. Siroy A, Molle V, Lemaître-Guillier C, Vallenet D, Pestel-Caron M, Cozzone AJ, et al. Channel formation by CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005 Dec;49(12):4876–83.
97. Mussi MA, Relling VM, Limansky AS, Viale AM. CarO, an *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein involved in carbapenem resistance, is essential for l-ornithine uptake. *FEBS Letters*. 2007 Dec 11;581(29):5573–8.

98. Mussi MA, Limansky AS, Viale AM. Acquisition of resistance to carbapenems in multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*: Natural insertional inactivation of a gene encoding a member of a novel family of β -barrel outer membrane proteins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005 Apr;49(4):1432–40.
99. Smani Y, Fabrega A, Roca I, Sánchez-Encinales V, Vila J, Pachón J. Role of OmpA in the multidrug resistance phenotype of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014 Mar;58(3):1806–8.
100. Wu X, Chavez JD, Schweppe DK, Zheng C, Weisbrod CR, Eng JK, et al. In vivo protein interaction network analysis reveals porin-localized antibiotic inactivation in *Acinetobacter baumannii* strain AB5075. *Nature Communications*. 2016 Nov 11;7(1):1–14.
101. Lu CL, Liu CY, Huang YT, Liao CH, Teng LJ, Turnidge JD, et al. Antimicrobial susceptibilities of commonly encountered bacterial isolates to fosfomicin determined by agar dilution and disk diffusion methods. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011 Sep;55(9):4295–301.
102. Nhu NTK, Riordan DW, Nhu TDH, Thanh DP, Thwaites G, Lan NPH, et al. The induction and identification of novel Colistin resistance mutations in *Acinetobacter baumannii* and their implications. *Scientific Reports*. 2016 Jun 22;6.
103. Lee HY, Chen CL, Wu SR, Huang CW, Chiu CH. Risk factors and outcome analysis of *acinetobacter baumannii* complex bacteremia in critical patients. *Critical Care Medicine*. 2014;42(5):1081–8.
104. Kallel H, Bahloul M, Hergafi L, Akrouf M, Ketata W, Chelly H, et al. Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2006 Oct;28(4):366–9.
105. Holloway KP, Roupael NG, Wells JB, King MD, Blumberg HM. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. Vol. 40, *Annals of Pharmacotherapy*. Ann Pharmacother; 2006. p. 1939–45.
106. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos M V., Marinho IS, Arruda EAG, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;28(5):1008–11.
107. Xie R, Zhang XD, Zhao Q, Peng B, Zheng J. Analysis of global prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries. *Emerging Microbes and Infections*. 2018;7(1).
108. Zilberberg MD, Kollef MH, Shorr AF. Secular trends in *Acinetobacter baumannii* resistance in respiratory and blood stream specimens in the United States, 2003 to 2012: A survey study. *Journal of Hospital Medicine*. 2016 Jan 1;11(1):21–6.
109. Lennette EH, Spaulding EH, Truant JP. *Manual of Clinical Microbiology*. AMSOCMICROBIOL, WASHINGTON, DC. 11th editi. 1974;(970p.) \$U.

110. Raut S, Rijal KR, Khatiwada S, Karna S, Khanal R, Adhikari J, et al. Trend and characteristics of acinetobacter baumannii infections in patients attending universal college of medical sciences, Bhairahawa, Western Nepal: A longitudinal study of 2018. *Infection and Drug Resistance*. 2020 Jun 8;13:1631–41.
111. American Type Culture Collection. *Bacteriology Culture Guide*. 2021;28.
112. Smith AC, Hussey MA. Gram stain protocols. *American Society for Microbiology* [Internet]. 2005 [citado 2022 May 21];1(September 2005):14.
113. Chen TL, Lee YT, Kuo SC, Hsueh PR, Chang FY, Siu LK, et al. Emergence and Distribution of Plasmids Bearing the blaOXA-51-Like Gene with an Upstream ISAbal in Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii Isolates in Taiwan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010 Nov 1;54(11):4575–81.
114. CLSI. M100-S24: Performance Standards for Antimicrobial Testing Susceptibility. *Clinical and Laboratory Institute, Wayne, PA*. 2022;32th M100(January):27–39.
115. Magiorakos APP, Srinivasan A, Carey RBB, Carmeli Y, Falagas MEE, Giske CGG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012 Mar 1;18(3):268–81.
116. Rocha C, Bernal M, Canal E, Rios P, Meza R, Lopez M, et al. First report of New Delhi metallo- β -lactamase carbapenemase-producing acinetobacter baumannii in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 2019 [citado 2021 Oct 21];100(3):529–31.
117. Bojkovic J, Richie DL, Six DA, Rath CM, Sawyer WS, Hu Q, et al. Characterization of an Acinetobacter baumannii lptD deletion strain: Permeability defects and response to inhibition of lipopolysaccharide and fatty acid biosynthesis. *Journal of Bacteriology*. 2016 Dec 14;198(4):731–41.
118. Choi HJ, Kil MC, Choi JY, Kim SJ, Park KS, Kim YJ, et al. Characterisation of successive Acinetobacter baumannii isolates from a deceased haemophagocytic lymphohistiocytosis patient. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2017 Jan 1;49(1):102–6.
119. Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in Acinetobacter baumannii strain BM4454. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001 Dec;45(12):3375–80.
120. Chopra I, Roberts M. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2001 Jun;65(2):232–60.
121. Jiménez Pearson, M. A., Galas, M., Corso, A., Hormazábal, J. C., Duarte Valderrama, C., Salgado Marcano, N., Ramón-Pardo, P., & Melano, R. (2019). Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 1–8. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.65>

122. Chilon-Chavez MA, Muñoz-Inga JG, Silva-Díaz H, Chilon-Chavez MA, Muñoz-Inga JG, Silva-Díaz H. Perfil microbiológico de microorganismos aislados de pacientes en unidades de cuidados intensivos de un Hospital de Lambayeque, Perú, 2019-2020. *Revista de la Facultad de Medicina Humana* [Internet]. 2022 Mar 16 [citado 2022 Aug 4];22(2):335–44.
123. Castillo Y, Nieto C, Astocondor L, Jacobs J, García C. Bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* productor de oxacilinas en hospitales de Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* [Internet]. 2019 Jun 25 [citado 2022 Aug 4];36(2):364.
124. Fallah F, Noori M, Hashemi A, Goudarzi H, Karimi A, Erfanimanesh S, et al. Prevalence of bla NDM, bla PER, bla VEB, bla IMP, and bla VIM Genes among *Acinetobacter baumannii* Isolated from Two Hospitals of Tehran, Iran. *Scientifica (Cairo)* [Internet]. 2014 [citado 2022 Aug 6];2014:1–6.
125. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2006 Mar [citado 2022 Aug 6];57(3):373–83.
126. Evans BA, Hamouda A, Towner KJ, Amyes SGB. OXA-51-like β -lactamases and their association with particular epidemic lineages of *Acinetobacter baumannii*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008 Mar 1;14(3):268–75.
127. Opazo A, Domínguez M, Bello H, Amyes SGB, González-Rocha G. OXA-type carbapenemases in *Acinetobacter baumannii* in South America. *The Journal of Infection in Developing Countries* [Internet]. 2011 Dec 24 [citado 2022 Aug 5];6(04):311–6.
128. Alsan M, Klompas M. *Acinetobacter baumannii*: An Emerging and Important Pathogen. *J Clin Outcomes Manag* [Internet]. 2010 Aug [citado 2022 Aug 7];17(8):363.
129. Percival SL, Williams DW. *Acinetobacter*. In: *Microbiology of Waterborne Diseases* [Internet]. Elsevier; 2014 [citado 2022 Aug 7]. p. 35–48.
130. Humphries RM. Re-Exploring the Intermediate Interpretive Category. *AST News Update* [Internet]. 2021 Apr 26 [citado 2022 Oct 3];6(1). Disponible en: <https://clsi.org/about/blog/re-exploring-the-intermediate-interpretive-category/>

X. ANEXOS

1. Figuras adicionales

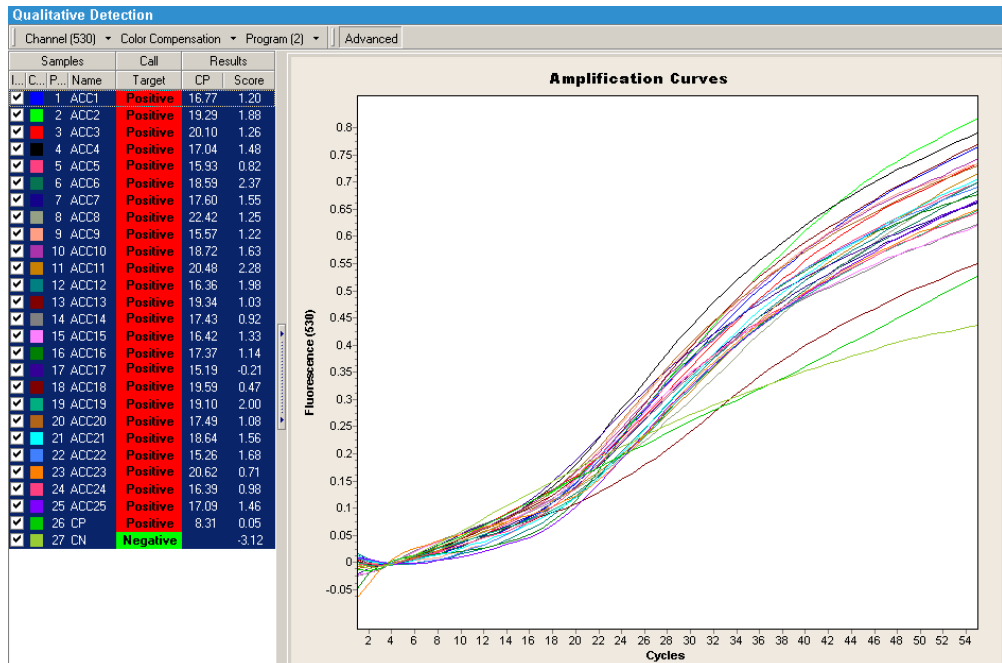


Figura S1: Identificación del gen OXA-51 en las muestras ACC1 a ACC25 por medio de PCR Tiempo Real.

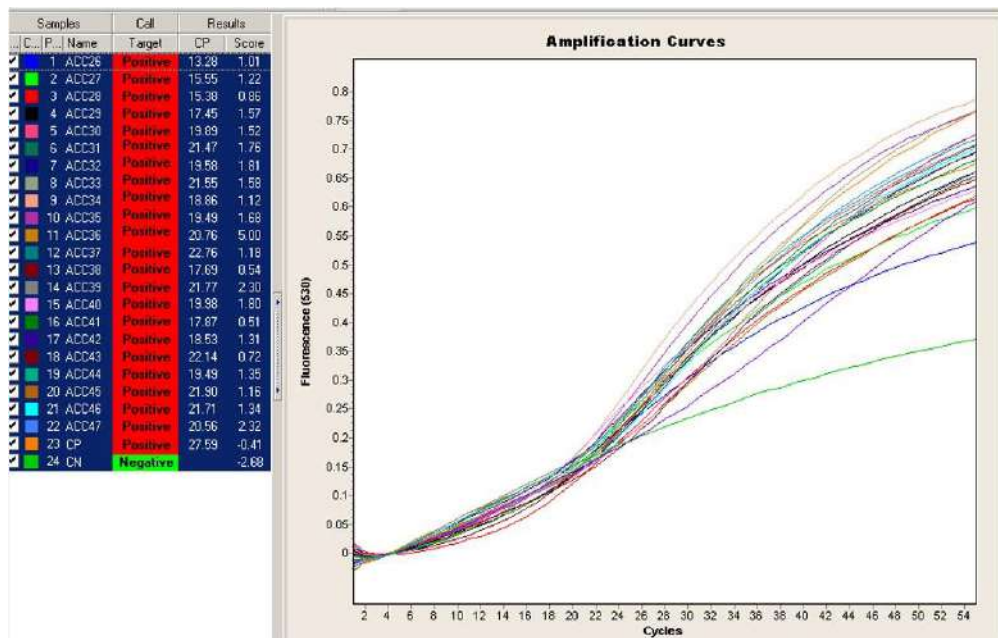


Figura S2: Identificación del gen OXA-51 en las muestras ACC26 a ACC47 por medio de PCR Tiempo Real.

2. Tablas adicionales

Tabla S1: Clasificación de antibióticos usados en el estudio.

Antibiótico	Tipo
Amikacina	Aminoglicósido
Gentamicina	Aminoglicósido
Ampicilina/sulbactam	β -lactam
Piperacilina/tazobactam	β -lactam
Imipenem	Carbapenem
Meropenem	Carbapenem
Cefepima	Cefalosporina
Cefotaxima	Cefalosporina
Ceftazidima	Cefalosporina
Levofloxacin	Fluoroquinolona
Trimetoprima/sulfametoxazol	Antagonista de Ruta de Folato
Colistina	Lipopéptido
Doxiciclina	Tetraciclina
Tetraciclina	Tetraciclina

Tabla S2: Concentración Mínima Inhibitoria de colistina en las cepas de *Acinetobacter baumannii*.

Código	Colistina	
	MIC (µg/ml)	Interpretación
Acc1	2	Susceptible
Acc2	1	Susceptible
Acc3	1	Susceptible
Acc4	2	Susceptible
Acc5	2	Susceptible
Acc6	2	Susceptible
Acc7	1	Susceptible
Acc8	2	Susceptible
Acc9	2	Susceptible
Acc10	1	Susceptible
Acc11	0.5	Susceptible
Acc12	1	Susceptible
Acc13	0.25	Susceptible
Acc14	1	Susceptible
Acc15	0.5	Susceptible
Acc16	0.25	Susceptible
Acc17	0.25	Susceptible
Acc18	≤0.25	Susceptible
Acc19	≤0.25	Susceptible
Acc20	≤0.25	Susceptible
Acc21	0.5	Susceptible
Acc22	1	Susceptible
Acc23	1	Susceptible
Acc24	1	Susceptible
Acc25	0.5	Susceptible
Acc26	1	Susceptible
Acc27	1	Susceptible

Acc28	0.5	Susceptible
Acc29	0.25	Susceptible
Acc30	2	Susceptible
Acc31	1	Susceptible
Acc32	≤ 0.25	Susceptible
Acc33	0.5	Susceptible
Acc34	≤ 0.25	Susceptible
Acc35	1	Susceptible
Acc36	0.25	Susceptible
Acc37	2	Susceptible
Acc38	0.25	Susceptible
Acc39	1	Susceptible
Acc40	0.5	Susceptible
Acc41	4	Resistente
Acc42	0.5	Susceptible
Acc43	≤ 0.25	Susceptible
Acc44	1	Susceptible
Acc45	16	Resistente
Acc46	2	Susceptible
Acc47	0.25	Susceptible

Tabla S3: Diámetro de inhibición de ampicilina-sulbactam y piperacilina-tazobactam en las cepas de *Acinetobacter baumannii*.

Código	Ampicilina sulbactam Puntos de corte: ≥15 (S), 12–14 (I), ≤11 (R)		Piperacilina – tazobactam Puntos de corte: ≥21 (S), 18–20 (I), ≤17 (R)	
	Diámetro (mm)	Interpretación	Diámetro (mm)	Interpretación
ACC1	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC2	12	INTERMEDIO	10	RESISTENTE
ACC3	10	RESISTENTE	8	RESISTENTE
ACC4	17	SUSCEPTIBLE	10	RESISTENTE
ACC5	15	SUSCEPTIBLE	10	RESISTENTE
ACC6	21	SUSCEPTIBLE	0	RESISTENTE
ACC7	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC8	15	SUSCEPTIBLE	10	RESISTENTE
ACC9	15	SUSCEPTIBLE	10	RESISTENTE
ACC1 0	18	SUSCEPTIBLE	9	RESISTENTE
ACC1 1	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC1 2	14	INTERMEDIO	10	RESISTENTE
ACC1 3	12	INTERMEDIO	9	RESISTENTE
ACC1 4	15	SUSCEPTIBLE	0	RESISTENTE
ACC1 5	12	INTERMEDIO	0	RESISTENTE
ACC1 6	14	INTERMEDIO	11	RESISTENTE
ACC1 7	15	SUSCEPTIBLE	9	RESISTENTE
ACC1 8	11	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC1 9	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC2 0	15	SUSCEPTIBLE	10	RESISTENTE
ACC2 1	11	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC2 2	15	SUSCEPTIBLE	9	RESISTENTE
ACC2 3	12	INTERMEDIO	0	RESISTENTE
ACC2 4	14	INTERMEDIO	0	RESISTENTE
ACC2 5	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC2 6	17	SUSCEPTIBLE	0	RESISTENTE

ACC2 7	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC2 8	0	RESISTENTE	10	RESISTENTE
ACC2 9	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 0	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 1	16	SUSCEPTIBLE	12	RESISTENTE
ACC3 2	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 3	14	INTERMEDIO	0	RESISTENTE
ACC3 4	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 5	14	INTERMEDIO	0	RESISTENTE
ACC3 6	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 7	12	INTERMEDIO	10	RESISTENTE
ACC3 8	15	SUSCEPTIBLE	0	RESISTENTE
ACC3 9	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4 0	10	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4 1	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4 2	0	RESISTENTE	11	RESISTENTE
ACC4 3	14	INTERMEDIO	0	RESISTENTE
ACC4 4	12	INTERMEDIO	0	RESISTENTE
ACC4 5	24	SUSCEPTIBLE	12	RESISTENTE
ACC4 6	0	RESISTENTE	25	SUSCEPTIBLE
ACC4 7	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE

Tabla S4: Diámetro de inhibición de cefotaxima, ceftazidima y cefepima en las cepas de *Acinetobacter baumannii*

Código	Cefotaxima Puntos de corte: ≥23 (S), 15–22 (I), ≤14 (R)		Ceftazidima Puntos de corte: ≥18 (S), 15–17 (I), ≤14 (R)		Cefepima Puntos de corte: ≥18 (S), 15–17 (I), ≤14 (R)	
	Diámetro (mm)	Interpretación	Diámetro (mm)	Interpretación	Diámetro (mm)	Interpretación
ACC1	0	RESISTENTE	9	RESISTENTE	14	RESISTENTE
ACC2	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	12	RESISTENTE
ACC3	0	RESISTENTE	11	RESISTENTE	16	INTERMEDIO
ACC4	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	14	RESISTENTE
ACC5	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	13	RESISTENTE
ACC6	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	14	RESISTENTE
ACC7	0	RESISTENTE	10	RESISTENTE	12	RESISTENTE
ACC8	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	15	INTERMEDIO
ACC9	0	RESISTENTE	9	RESISTENTE	13	RESISTENTE
ACC1	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	11	RESISTENTE
0						
ACC1	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
1						
ACC1	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	14	RESISTENTE
2						
ACC1	0	RESISTENTE	9	RESISTENTE	13	RESISTENTE
3						
ACC1	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
4						
ACC1	0	RESISTENTE	12	RESISTENTE	13	RESISTENTE
5						
ACC1	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	13	RESISTENTE
6						
ACC1	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	13	RESISTENTE
7						
ACC1	0	RESISTENTE	10	RESISTENTE	20	SUSCEPTIBLE
8						
ACC1	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	15	INTERMEDIO
9						
ACC2	0	RESISTENTE	8	RESISTENTE	14	RESISTENTE
0						
ACC2	0	RESISTENTE	10	RESISTENTE	7	RESISTENTE
1						
ACC2	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	11	RESISTENTE
2						
ACC2	0	RESISTENTE	7.5	RESISTENTE	13	RESISTENTE
3						
ACC2	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
4						
ACC2	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	13	RESISTENTE
5						
ACC2	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
6						
ACC2	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	14	RESISTENTE
7						

ACC2 8	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC2 9	0	RESISTENTE	10	RESISTENTE	17	INTERMEDIO
ACC3 0	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 1	0	RESISTENTE	11	RESISTENTE	15	INTERMEDIO
ACC3 2	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	12	RESISTENTE
ACC3 3	8	RESISTENTE	0	RESISTENTE	15	INTERMEDIO
ACC3 4	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	16	INTERMEDIO
ACC3 5	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 6	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	16	INTERMEDIO
ACC3 7	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	20	SUSCEPTIBLE
ACC3 8	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	22	SUSCEPTIBLE
ACC3 9	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	16	INTERMEDIO
ACC4 0	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	16	INTERMEDIO
ACC4 1	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	15	INTERMEDIO
ACC4 2	0	RESISTENTE	9	RESISTENTE	18	SUSCEPTIBLE
ACC4 3	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	19	SUSCEPTIBLE
ACC4 4	0	RESISTENTE	10	RESISTENTE	15	INTERMEDIO
ACC4 5	0	RESISTENTE	9	RESISTENTE	19	SUSCEPTIBLE
ACC4 6	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	11	RESISTENTE
ACC4 7	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	18	SUSCEPTIBLE

Tabla S5: Diámetro de inhibición de gentamicina, amikacina y levofloxacina en las cepas de *Acinetobacter baumannii*

Código	Gentamicina Puntos de corte: ≥15 (S), 13–14 (I), ≤12 (R)		Amikacina Puntos de corte: ≥17 (S), 15–16 (I), ≤14 (R)		Levofloxacina Puntos de corte: ≥17 (S), 14–16 (I), ≤13 (R)	
	Diámetro (mm)	Interpretación	Diámetro (mm)	Interpretación	Diámetro (mm)	Interpretación
ACC1	0	RESISTENTE	15	INTERMEDIO	10	RESISTENTE
ACC2	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	10	RESISTENTE
ACC3	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	12	RESISTENTE
ACC4	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	11	RESISTENTE
ACC5	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	13	RESISTENTE
ACC6	0	RESISTENTE	7	RESISTENTE	13	RESISTENTE
ACC7	0	RESISTENTE	17	SUSCEPTIBLE	12	RESISTENTE
ACC8	0	RESISTENTE	7.5	RESISTENTE	13	RESISTENTE
ACC9	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	12	RESISTENTE
ACC1 0	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	12	RESISTENTE
ACC1 1	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	13	RESISTENTE
ACC1 2	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	13	RESISTENTE
ACC1 3	0	RESISTENTE	15	INTERMEDIO	12	RESISTENTE
ACC1 4	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC1 5	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	14	INTERMEDIO
ACC1 6	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	13	RESISTENTE
ACC1 7	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	10	RESISTENTE
ACC1 8	0	RESISTENTE	16	INTERMEDIO	0	RESISTENTE
ACC1 9	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC2 0	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	12.5	RESISTENTE
ACC2 1	0	RESISTENTE	12	RESISTENTE	12	RESISTENTE
ACC2 2	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	14	INTERMEDIO
ACC2 3	0	RESISTENTE	17	SUSCEPTIBLE	12	RESISTENTE
ACC2 4	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC2 5	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC2 6	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC2 7	0	RESISTENTE	12	RESISTENTE	13	RESISTENTE

ACC2 8	0	RESISTENTE	15	INTERMEDIO	13	RESISTENTE
ACC2 9	0	RESISTENTE	16	INTERMEDIO	8	RESISTENTE
ACC3 0	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 1	0	RESISTENTE	16	INTERMEDIO	8	RESISTENTE
ACC3 2	0	RESISTENTE	14	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 3	15	SUSCEPTIBLE	0	RESISTENTE	10	RESISTENTE
ACC3 4	0	RESISTENTE	12	RESISTENTE	9	RESISTENTE
ACC3 5	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 6	0	RESISTENTE	15	INTERMEDIO	0	RESISTENTE
ACC3 7	0	RESISTENTE	20	SUSCEPTIBLE	22	SUSCEPTIBLE
ACC3 8	0	RESISTENTE	20	SUSCEPTIBLE	0	RESISTENTE
ACC3 9	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4 0	0	RESISTENTE	15	INTERMEDIO	13	RESISTENTE
ACC4 1	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4 2	0	RESISTENTE	11	RESISTENTE	9	RESISTENTE
ACC4 3	0	RESISTENTE	16	INTERMEDIO	0	RESISTENTE
ACC4 4	0	RESISTENTE	13	RESISTENTE	11	RESISTENTE
ACC4 5	0	RESISTENTE	23	SUSCEPTIBLE	29	SUSCEPTIBLE
ACC4 6	0	RESISTENTE	14	RESISTENTE	10	RESISTENTE
ACC4 7	0	RESISTENTE	15	INTERMEDIO	0	RESISTENTE

Tabla S6: Diámetro de inhibición de doxiciclina y tetraciclina en las cepas de *Acinetobacter baumannii*

Código	Doxiciclina		Tetraciclina	
	Puntos de corte: ≥13 (S), 10–12 (I), ≤9 (R)		Puntos de corte: ≥15 (S), 12–14 (I), ≤11 (R)	
	Diámetro (mm)	Interpretación	Diámetro (mm)	Interpretación
ACC1	22	SUSCEPTIBLE	14	INTERMEDIO
ACC2	7	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3	8	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4	10	INTERMEDIO	0	RESISTENTE
ACC5	7.5	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC6	7.5	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC7	23	SUSCEPTIBLE	19	SUSCEPTIBLE
ACC8	7.5	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC9	8.5	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC10	10	INTERMEDIO	0	RESISTENTE
ACC11	8	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC12	6.5	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC13	25	SUSCEPTIBLE	14	INTERMEDIO
ACC14	10	INTERMEDIO	0	RESISTENTE
ACC15	15	SUSCEPTIBLE	0	RESISTENTE
ACC16	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC17	7.5	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC18	27	SUSCEPTIBLE	21	SUSCEPTIBLE
ACC19	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC20	8	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC21	22	SUSCEPTIBLE	18	SUSCEPTIBLE
ACC22	7.5	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC23	25	SUSCEPTIBLE	17	SUSCEPTIBLE
ACC24	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC25	25	SUSCEPTIBLE	15	SUSCEPTIBLE
ACC26	8	RESISTENTE	0	RESISTENTE

ACC2 7	24	SUSCEPTIBLE	15	SUSCEPTIBLE
ACC2 8	25	SUSCEPTIBLE	15	SUSCEPTIBLE
ACC2 9	26	SUSCEPTIBLE	15	SUSCEPTIBLE
ACC3 0	8	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 1	23	SUSCEPTIBLE	16	SUSCEPTIBLE
ACC3 2	27	SUSCEPTIBLE	17	SUSCEPTIBLE
ACC3 3	25	SUSCEPTIBLE	17	SUSCEPTIBLE
ACC3 4	24	SUSCEPTIBLE	16	SUSCEPTIBLE
ACC3 5	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 6	23	SUSCEPTIBLE	0	RESISTENTE
ACC3 7	34	SUSCEPTIBLE	25	SUSCEPTIBLE
ACC3 8	32	SUSCEPTIBLE	23	SUSCEPTIBLE
ACC3 9	21	SUSCEPTIBLE	19	SUSCEPTIBLE
ACC4 0	24	SUSCEPTIBLE	18	SUSCEPTIBLE
ACC4 1	10	INTERMEDIO	0	RESISTENTE
ACC4 2	27	SUSCEPTIBLE	16	SUSCEPTIBLE
ACC4 3	27	SUSCEPTIBLE	20	SUSCEPTIBLE
ACC4 4	22	SUSCEPTIBLE	15	SUSCEPTIBLE
ACC4 5	30	SUSCEPTIBLE	20	SUSCEPTIBLE
ACC4 6	25	SUSCEPTIBLE	16	SUSCEPTIBLE
ACC4 7	25	SUSCEPTIBLE	18	SUSCEPTIBLE


Tabla S7: Diámetro de inhibición de meropenem, imipenem, trimetoprim-sulfametoxazol en las cepas de *Acinetobacter baumannii*

Código	Meropenem Puntos de corte: ≥18 (S), 15–17 (I), ≤14 (R)		Imipenem Puntos de corte: ≥22 (S), 19–21 (I), ≤18 (R)		Trimetoprim-sulfametoxazol Puntos de corte: ≥16 (S), 11–15 (I), ≤10 (R)	
	Diámetro (mm)	Interpretación	Diámetro (mm)	Interpretación	Diámetro (mm)	Interpretación
ACC1	0	RESISTENTE	7.5	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC2	0	RESISTENTE	7	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4	0	RESISTENTE	12	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC5	6.5	RESISTENTE	8	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC6	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC7	0	RESISTENTE	8	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC8	0	RESISTENTE	8	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC9	7.5	RESISTENTE	11	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC10	0	RESISTENTE	12	RESISTENTE	9	RESISTENTE
ACC11	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC12	0	RESISTENTE	11	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC13	0	RESISTENTE	8	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC14	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC15	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC16	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC17	0	RESISTENTE	10	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC18	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC19	0	RESISTENTE	10	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC20	0	RESISTENTE	9	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC21	0	RESISTENTE	8	RESISTENTE	12	INTERMEDIO
ACC22	0	RESISTENTE	10	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC23	0	RESISTENTE	8.5	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC24	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC25	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC26	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE

ACC2 7	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC2 8	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC2 9	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 0	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 1	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 2	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 3	0	RESISTENTE	11	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 4	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 5	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 6	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 7	0	RESISTENTE	12	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 8	0	RESISTENTE	15	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC3 9	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4 0	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4 1	0	RESISTENTE	13	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4 2	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4 3	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4 4	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4 5	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4 6	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE
ACC4 7	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE	0	RESISTENTE

3. ANEXO 3: Carta DIRESA – Cajamarca

4914074

 DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD CAJAMARCA
GOBIERNO REGIONAL DE CAJAMARCA
Centro Regional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades
"Año de la Lucha Contra la Corrupción y la Impunidad" 

OFICIO N° 4757-2019-GR.CAJ-DRSC-ORE

Cajamarca, 18 de octubre del 2019.

Señora Doctora:
JUANA DEL VALLE MENDOZA
Docente Investigadora
Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC)
Prolongación Primavera 2390, Monterrico, Santiago de Surco

LIMA-


ASUNTO: Solicita apoyo con la caracterización molecular de cepas bacterianas hospitalarias.

De mi consideración :

Es grato dirigirme a Usted; para saludarle cordialmente y por medio de la presente solicitarle nos apoye con la caracterización de 102 cepas aisladas de muestras biológicas de pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Cajamarca. Además se autoriza la publicación, mediante artículo científico, de los resultados del estudio.

Agradeciendo la atención que brinde al presente, es propicia la ocasión para expresarle las muestras de mi consideración.

Atentamente;


Petro Alejandro Cruzado Puente
DIRECTOR REGIONAL

PAOHA
Cc: Agustin
Folios: 01

www.diresacajamarca.gob.pe

Av. Mario Urteaga N° 500 – Cajamarca
Teléfono: 076 363864 – Anexo 127

4. ANEXO 4: Carta de aprobación DUICT - UPCH



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Dirección Universitaria de
**INVESTIGACIÓN, CIENCIA Y
TECNOLOGÍA (DUICT)**

CAREG-ORVEI-014-22

Lima, 17 de enero del 2022

Señor(a)(s)

PEÑA TUESTA ISAAC ALBERTO

Presente. -

Estimado(a)(s) investigador(a)(s)(es):

Es grato dirigirme a usted para saludarlo(a) y a la vez informarle que hemos recibido el proyecto de investigación titulado: **"PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE CEPAS DE Acinetobacter baumannii PROVENIENTE DE PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA DURANTE 2018"**. SIDISI 207245, el cual ha sido revisado y registrado en la Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. De acuerdo al Manual de Procedimientos de nuestra universidad y por sus características, este proyecto no requiere evaluación por el Comité Institucional de Ética en Humanos o en Animales, pudiendo iniciar su ejecución.

Agradecemos tenga a bien presentar su informe de cierre al concluir la ejecución de su proyecto.

Atentamente,



Blga. Zoila María Vela Clavo
Directora (e)
Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y
Tecnología

1/44

Av. Honorio Delgado 430, SMP 15102 📍
Apartado postal 4314
(511) 319-0000 anexo 201352 📞
duict@oficinas-upch.pe 📧
www.cayetano.edu.pe 🌐