



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



ORIGINAL

Factores de riesgo para infección o colonización por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes adultos hospitalizados en Unidades de Cuidado Intensivo, Bogotá, Colombia



Carlos Humberto Saavedra-Trujillo^{a,c,*}, Gerson Arias-León^a,
Sandra Milena Gualtero-Trujillo^a, Aura Lucía Leal^{b,c}, Sandra Yamile Saavedra-Rojas^b
y Martha Isabel Murcia^b

^a Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

^b Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia

^c GREBO, Bogotá, D.C., Colombia

Recibido el 17 de febrero de 2015; aceptado el 3 de noviembre de 2015

Disponible en Internet el 15 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Acinetobacter baumannii;
Carbapenémicos;
Factores de Riesgo;
Terapia intensiva;
Multiresistencia;
Unidades de cuidados intensivos

Resumen

Objetivo: Describir factores de riesgo asociados a infección o colonización por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en adultos hospitalizados en unidades de cuidado intensivo (UCI) de 13 instituciones de Bogotá.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo de casos y controles. El diagnóstico de estos fue infección o colonización, con aislamientos de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos y los controles de pacientes con aislamientos de *A. baumannii* sensibles a carbapenémico. Se incluyó a 165 personas y se hizo un aislamiento por paciente. A aquellos que presentaban *A. baumannii* resistente a carbapenémicos se les evaluó la sensibilidad y a todos los que presentaron *A. baumannii* (resistente o sensible a carbapenémicos) se les realizó detección de carbapenemasas por PCR y electroforesis en gel de campo pulsado.

Resultados: Del total de aislamientos, 30 fueron *A. baumannii* sensible a carbapenémicos y 135 a *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (83,7% fueron multirresistentes y 99% sensibles a polimixina). Todos los *A. baumannii* fueron positivos para OXA-51. De los *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos, 129 fueron positivos para OXA-23, uno para OXA-72 y los restantes únicamente para OXA-51. Por electroforesis en gel de campo pulsado se determinaron 46 genotipos (12 clones y 34 perfiles únicos); el más grande fue Ab22 (n = 89). Del total de aislamientos, 117 correspondieron a infección y 48 a colonización. En el análisis multivariado, los factores relacionados con ABRC fueron: hospitalización previa (OR 11,9; IC 95%: 1,59-89), exposición a carbapenémicos por más de 3 días (OR 10,36; IC 95%: 1,73-61,95) y presencia de infección o colonización por genotipo Ab22 (OR 449; IC 95%: 25-798).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: chsaavedrat@unal.edu.co (C.H. Saavedra-Trujillo).

Discusión: *A. baumannii* es de difícil tratamiento y erradicación del entorno hospitalario. Las medidas de prevención de infección cruzada y uso prudente de antibióticos son fundamentales para prevenir la infección por gérmenes multirresistentes en hospitales. Se identificaron 3 factores de riesgo, 2 potencialmente asociados a infección cruzada, hospitalización previa y un clon predominante, y otro relacionado con uso aumentado de carbapenémicos.

Conclusión: Se identificaron 3 factores de riesgo, 2 potencialmente asociados a infección cruzada, hospitalización previa y un clon predominante, y otro relacionado con uso aumentado de carbapenémicos por más de 3 días.

© 2016 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Acinetobacter baumannii;
Carbapenems;
Risk factor's;
Intensive therapy;
Multidrug resistance;
Intensive care units
Gracias

Risk factors for colonisation or infection by *Acinetobacter baumannii* resistant to carbapenems in adult patients hospitalised in Intensive Care Units in Bogota, Colombia

Abstract

Objective: To describe the risk factors for colonisation or infection by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in adults hospitalised in the ICU of 13 hospitals of Bogota.

Materials and methods: A prospective, case control study. The case group was defined as having infection with carbapenem-resistant *A. baumannii* and the control group was defined as having infection with carbapenem-sensitive *A. baumannii*. We included 165 patients, one isolate per patient. Sensitivity was assessed in carbapenem-resistant *A. baumannii* and carbapenemase detection by PCR and pulsed field gel electrophoresis was performed on all patients.

Results: Thirty isolates were carbapenem-sensitive *A. baumannii* and 135 were carbapenem-resistant *A. baumannii* (83.7% were multiresistant and 99% were sensitive to polymyxin). All isolates were positive to OXA-51. Of the carbapenem-resistant *A. baumannii*, 129 were positive to OXA 23, one to OXA-72 and the rest were positive to OXA-51. Using PFGE, 46 genotypes were identified, and the most common was Ab22 (n=89). A total of 117 isolates were classified as infection and 48 as colonisation. Multivariate analysis determined the risk factors for carbapenem resistant *A. baumannii* to be: Previous hospitalisation (OR 11.9, 95% CI: 1.59 to 89), exposure to carbapenems for more than 3 days (OR 10.36, 95% CI: 1.73 to 61.95) and the presence of infection or colonisation by the Ab22 genotype (OR 449, 95% CI: 25 to 798).

Discussion: *A. baumannii* is difficult to treat and eradicate from the hospital environment. This study identified 3 risk factors, 2 potentially associated with cross-infection (previous hospitalisation and the presence of a predominant clone) and the third was related to the use of carbapenems for more than 3 days.

Conclusion: This study identified 3 risk factors, 2 potentially associated to cross-infection (previous hospitalisation and the presence of a predominant clone) and the third was related to the use of carbapenems for more than 3 days.

© 2016 ACIN. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Acinetobacter baumannii es un patógeno hospitalario, relacionado ampliamente con infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS)¹, que afecta con predilección a pacientes críticamente enfermos¹⁻³, de muy difícil control por su capacidad para sobrevivir en condiciones ambientales extremas y posibilidad de transmisión cruzada y aérea^{2,4}. Adicionalmente *A. baumannii* se ha diseminado rápidamente en el ambiente hospitalario por su capacidad de adquirir resistencia a múltiples antibióticos, en particular a los carbapenémicos, cuya resistencia es mediada por carbapenemasas, principalmente de clase D (oxacilinasas) y, con menos frecuencia, de clase B o metalobetalactamasas (MBL)²⁻³, así como a desinfectantes en relación con bombas

de expulsión tipo *amv* A⁵. El riesgo de mortalidad entre los pacientes que se infectan por este agente^{1,2} es muy alto: en un metaanálisis reciente se describe un 33%, con un rango de 8 a 40% y riesgo incrementado de mortalidad de 2,49 de los pacientes infectados por *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos¹ (ABRC).

En Bogotá, la resistencia a *A. baumannii* en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) fue $\geq 50\%$ para imipenem y $>55\%$ para meropenem, entre los años 2005 y 2007⁶. *A. baumannii* es epidémico y puede pasar a ser endémico⁷; el mayor riesgo se observa en las UCI, donde la mortalidad atribuible está entre el 20 y el 65%⁸. En un estudio de Colombia, se observó que la resistencia en esta población se asoció con incremento de un 60% en los costos de hospitalización⁹. En Latinoamérica, la información es escasa; por ello, es difícil ponderar

el impacto de diferentes factores de riesgo en el desarrollo de resistencia. El propósito de este estudio es describir los factores de riesgo asociados a infección o colonización por ABRC, en adultos hospitalizados en UCI de 13 instituciones de Bogotá.

Metodología

Tipo de estudio y población

Estudio multicéntrico y prospectivo de casos y controles, en pacientes adultos hospitalizados en UCI de 13 instituciones de Bogotá (H1 a H13, nombradas aleatoriamente) y protocolo con previa aprobación del Comité de Ética. El criterio de inclusión fue que los pacientes tuvieran más de 18 años y que estuvieran hospitalizados en UCI con cultivo de AB. Como el objetivo fue establecer los factores de riesgo para infección o colonización por ABRC, solo se trabajó con pacientes diagnosticados con infección o colonización con aislamiento de este. Para confirmarlo, se realizó una prueba de referencia. Se incluyó a los pacientes que, con el primer aislamiento, presentaran *A. baumannii* sensible a carbapenémicos (ABSC). Se excluyó a pacientes con aislamiento concomitante de microorganismos diferentes.

El estudio se realizó entre abril de 2005 y el mismo mes de 2006. No fueron incluidos pacientes con aislamientos de ABRC o ABSR identificados antes del inicio del estudio. El emparejamiento se realizó a partir de pacientes hospitalizados en UCI por más de 48 h y hasta 7 días después de su traslado al hogar, al momento de la toma de la muestra con la que se identificó un aislamiento de AB. Se diseñó con error alfa inferior a 5% y beta inferior a 20%, hipótesis de no asociación de factores de riesgo para aislamientos de AB, diferencia de exposición entre casos y controles de 20% y pérdidas de 10%, con relación caso-control 1:1. En total, se tuvieron en cuenta 134 casos¹⁰.

Recolección y manejo de la información

Variables analizadas: género, edad, estancia hospitalaria, diagnósticos de ingreso a UCI, origen de la muestra, foco de infección, presencia y duración de dispositivos invasivos, enfermedad quirúrgica, antibióticos previos al cultivo,

duración de tratamiento y dosis, puntaje APACHE II al ingreso a UCI, gravedad de sepsis —según criterios de Bone¹¹— y presencia de enfermedades médicas asociadas. Se conformó un comité de expertos encargados de aplicar a cada caso criterios de IAAS según CDC¹¹ y de definir el aislamiento como infectante o colonizante, y si el inicio antimicrobiano empírico fue apropiado, según diagnóstico infeccioso y perfil de sensibilidad.

Caracterización fenotípica

Se analizó un aislamiento por paciente. La identificación se realizó con API20NE (bioMérieux). En los aislamientos de ABRC, se evaluó sensibilidad antimicrobiana por concentración mínima inhibitoria (CMI) a través de E-Test (AB biodisk) para aztreonam, amikacina, ceftazidima, ceftriaxona, cefepima, ciprofloxacina, imipenem, meropenem, piperacilina-tazobactam, ampicilina-sulbactam, cefoperazona-sulbactam y colistina. El procedimiento y la interpretación de resultados se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La presencia de carbapenemasas MBL se determinó por E-test usando la tira imipenem/imipenem + EDTA (IP/IPI). Los aislamientos con resultado de CMI IP/IPI ≥ 8 fueron considerados positivos. La multiresistencia se definió como resistencia a 3 o más clases de antibióticos.

Detección de genes codificantes de carbapenemasas

El ADN de los aislamientos se obtuvo por lisis celular a partir de colonias bacterianas frescas de un cultivo en agar BHI, suspendidas en 100 μ L de agua destilada estéril y llevadas a calentamiento hasta ebullición por 10 min. La detección de genes codificantes de carbapenemasas se realizó a través de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Para genes codificantes de carbapenemasas oxacilinasas se usó un ensayo de PCR múltiple convencional para *blaOXA-23*, *blaOXA-24*, *blaOXA-51* y *blaOXA-58*¹² (tabla 1) y para carbapenemasas MBL se usó PCR simple convencional para los genes *blaVIM* y *blaIMP*¹³ (tabla 1). Se utilizaron mezclas de reacción que contenían: solución tampón de PCR 1X, 3 mM de $MgSO_4$ (PCR múltiple de OXAs) y 2 mM de $MgSO_4$ (PCR simple), 0,2 mM de

Tabla 1 Secuencia de iniciadores utilizados en los ensayos de PCR

Nombre	Secuencia	Tamaño del producto	Referencia
OXA-23-like F	5' GAT CGG ATT GGA GAA CCAGA 3'	501 pb	12
OXA-23-like R	5' ATT TCT GAC CGC ATT TCC AT 3'		
OXA-24- like F	5'GGT TAG TTG GCC CCC TTA AA 3'	246 bp	
OXA-24- like R	5' AGT TGA GCG AAA AGG GGA TT 3'		
OXA-51- like F	5' TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG 3'	353 bp	
OXA-51- like R	5' TGG ATT GCA CTT CAT CTT GG 3'		
OXA-58- like F	5' AAG TAT TGG GGC TTG TGC TG 3'	599 pb	
OXA-58- like R	5' CCC CTCTGCGCTCTACATAC 3'		
IMPgen-F1	5' GAATAG(A/G)(A/G)TGGCTTAA(C/T)TCTC 3'	188 pb	13
IMPgen-R1	5' CCAAAC(C/T)ACTA(G/C)GTTATC 3'		
VIMgen-F2	5' GTTTGGTCGCATATCGCAAC 3'	382 pb	
VIMgen-R2	5' AATGCGCAGCACCAGGATAG 3'		

dNTPs, 0,5 μ M de cada iniciador excepto para *bla*IMP para el cual se utilizó 1 μ M, y 1 U/ μ L de Taq AccuPrime (Invitrogen®) para la PCR múltiplex y 0,5 U/ μ L de Taq para la PCR simple. Las condiciones de amplificación usadas se estandarizaron en el laboratorio y fueron desnaturalización inicial de 95 °C por 5 min, 35 ciclos de 95 °C por 45 s, anillamiento de 53 °C para *bla*IMP y 56 °C para *bla*VIM y la PCR múltiplex de OXAs por un minuto, 72 °C por un minuto y una extensión final a 72 °C por 7 min. Las reacciones de PCR se realizaron en el termociclador iCycler® de Bio-Rad. Los productos de amplificación se visualizaron en geles de agarosa al 1,2%, teñidos con bromuro de etidio (0,5 μ g/mL).

Secuenciación de ADN

Los productos de amplificación obtenidos fueron purificados con el estuche comercial PureLink PCR (Invitrogen®) y enviados a secuenciación en ambas cadenas con los iniciadores descritos (tabla 1). Las amplímeros fueron secuenciados en el equipo MegaBace DNA Analysis System (Amersham®) (servicio de secuenciación BioMol Ltda). Las secuencias de nucleótidos obtenidas se editaron con el software *Molecular Evolutionary Genetics Analysis* (MEGA version 4.0) y la identidad de las secuencias se evaluó comparándolas con las secuencias de ADN almacenadas en las bases de datos del GenBank disponibles en el sitio web BLASTN (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

Electroforesis en gel de campo pulsado

La tipificación se realizó con electroforesis en gel de campo pulsado (EGCP), el ADN fue digerido con la enzima de restricción *Apal* (Promega®) y separado en el equipo CHEFDRIII (BioRad®), usando las condiciones previamente descritas por Seifert et al.¹⁴. Los patrones electroforéticos se analizaron con el software Fingerprinting II (Bio-Rad®). El coeficiente de DICE se usó para calcular las similitudes de los patrones, y para la construcción del dendrograma se usó el algoritmo Unweight Pair-Group Meted with Arithmetic Averages (UPGMA), con una tolerancia de 1,5% y una optimización de 1%. Los aislamientos con similitud $\geq 85\%$ fueron considerados del mismo genotipo (relacionados clonalmente).

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva, análisis bivariado de diferencia de proporciones (X^2), prueba de Fisher y rangos logarítmicos, según la necesidad. Se hizo un análisis multivariado de regresión logística. Para el modelo de regresión, se estableció como variable de desenlace la resistencia a carbapenémicos, definida según resultado de E-test a imipenem y meropenem. Las variables de predicción serán incluidas a partir de los resultados del análisis bivariado, con probabilidad de azar inferior a 20% (según recomendación de Kleinbaum).

Para controlar la confusión, se incluyeron dentro del modelo variables sin significación estadística, que, sin embargo, han sido reconocidas como fuente de confusión en diferentes publicaciones. El resultado final del análisis de

regresión logística fue validado por 2 métodos diferentes: el de residuos de Shoenfeld y la prueba de bondad de ajuste. Se usó el programa STATA 8.0 (licenciado a la Universidad Nacional de Colombia).

Resultados

Incidencia de infección o colonización

El 1,47% de los pacientes en UCI se infectaron por AB. Un total de 115 correspondieron a IAAS, 2 a infección extrahospitalaria y 48 a colonización, distribuidos así: 34 de 153 resultaron ser resistentes y 14 de 30, sensibles. Una institución presentó la mayor frecuencia de aislamientos, con 16%, y otra no presentó ningún aislamiento. La resistencia fue superior al 60% en la mayoría de las instituciones; una tercera institución no presentó resistencia en sus aislamientos (tabla 1). Se concluyó, a partir del seguimiento al AB, que este se presenta en brotes temporales y recurrentes.

Se identificaron desde 3 aislamientos, en una institución, hasta 52, en otra, con reconocimiento de 3 brotes y manifestaciones de endemidad. Cerca del 75% de los pacientes habían estado hospitalizados 90 días antes. Las principales causas de ingreso a UCI fueron el compromiso del sistema nervioso central (17%) y enfermedades abdominales (15%). Un total de 41 pacientes presentaron enfermedades concomitantes, como diabetes mellitus (12%) y enfermedad pulmonar crónica (11%). Además, el 90% tuvo ventilación mecánica.

Los antibióticos más utilizados previamente en UCI fueron: cefepima 400 DDD, piperacilina-tazobactam 299 DDD, meropenem 227 DDD, ceftriaxona 217 DDD e imipenem 178 DDD. La estancia hospitalaria fue 35 días (IC 95%: 31–40) y los pacientes estuvieron hospitalizados en UCI cerca de 9 días (IC 95%: 7,3–11). Los aislamientos fueron recuperados principalmente de sangre (22,1%; $n=37$) y tracto respiratorio (18,5%; $n=31$) (tabla 2). La mediana de edad fue 51 años (IC 95%: 47–58), con APACHE entre 15 y 16; 131 pacientes estuvieron previamente hospitalizados en otros servicios antes del aislamiento de AB.

El uso de antibióticos en las diferentes instituciones no se sigue comúnmente por servicios. Se encontró una alta frecuencia de uso de carbapenémicos en las instituciones 7, 8 y 9; el más usado es meropenem. De los antibióticos evaluados, el más utilizado es cefepime, seguido de piperacilina, tazobactam y ceftriaxona (4a).

En el análisis bivariado inicial, los factores asociados con identificación de ABRC fueron: catéter venoso central (CVC) y días con CVC, presencia de sonda vesical (SV) y días con SV, días desde la primera cirugía, estancia hospitalaria previa, hospitalización previa, ingreso por cirugía general, exposición previa a carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación, por más de 3 días, e identificación del genotipo Ab22 (tablas 3 y 4). Las variables que permanecieron en el análisis de regresión logística fueron: exposición a carbapenémicos por más de 3 días, OR de 10,4 (IC 95%: 1,7–62) hospitalización previa, OR de 7,99 (IC 95%: 1,3–47,9), tiempo de ventilación mecánica en días, OR de 16,4 (IC 95%: 1,9–138), aislamiento de Ab22, OR 449 (IC 95%: 25–798), e IAAS, OR de 14,12 (IC 95%: 2,4–82,2) (tabla 5).

[illegible]

Hospital	N.º de aislamientos		Muestras clínicas								Perfiles EGCP	
	ABRC	ABSC	Tracto respiratorio	Herida	Catéter	Sangre	Fluido estéril	Abscesos	Otras	Colonización	Genogrupos (n.º de cepas)	Perfil individual
H1	7	1	0	0	4	1	1	1	0	1	Ab22 (6)	Ab6 Ab3
H2	0	4	0	0	1	0	0	0	0	3	Ab4 (2)	Ab5 Ab8
H3	4	2	0	1	0	4	0	0	0	1	Ab22 (4)	Ab25 Ab9
H4	14	2	2	5	2	5	0	0	0	2	Ab22 (1) Ab12 (13)	Ab21 Ab28
H5	3	0	0	1	0	0	1	0	0	1	Ab22 (1) Ab41 (2)	-
H6	48	4	11	1	2	11	5	2	2	18	Ab22 (48)	Ab2 Ab31 Ab45 Ab15
H7	15	3	5	4	1	4	0	0	0	4	Ab13 (3) Ab22 (10)	Ab27 Ab29 Ab30 Ab34 Ab46
Hospital	N.º de aislamientos		Muestras clínicas								Perfiles EGCP	
	ABRC	ABSC	Tracto respiratorio	Herida	Catéter	Sangre	Fluido estéril	Abscesos	Otras	Colonización	Genogrupos (n.º de cepas)	Perfil individual
H8	16	5	7	2	2	3	0	0	2	5	Ab7 (2) Ab16 (4) Ab17 (3) Ab22 (3) Ab44 (3)	Ab33 Ab35 Ab37 Ab38 Ab39 Ab42
H9	10	2	4	0	1	5	0	0	0	2	Ab22 (2) Ab23 (2) Ab24 (6)	Ab43 Ab10

Tabla 2 (continuación)

Hospital	N.º de aislamientos		Muestras clínicas							Perfiles EGCP		
	ABRC	ABSC	Tracto respiratorio	Herida	Catéter	Sangre	Fluido estéril	Abscesos	Otras	Colonización	Genogrupos (n.º de cepas)	Perfil individual
H10	4	2	0	0	1	1	1	0	1	2	Ab22 (3) Ab40 (2)	Ab18
H11	6	2	0	0	0	0	3	1	1	3	Ab22 (6)	Ab1 Ab26
H12	5	2	1	0	0	1	0	0	1	4	Ab22 (2)	Ab11 Ab19 Ab20 Ab32 Ab36 Ab14
H13	3	1	1	0	0	1	0	0	0	2	Ab22 (3)	

ABRC: *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos; ABSC: *Acinetobacter baumannii* sensible a carbapenémicos; EGCP: electroforesis en gel de campo pulsado.

El 43% de los pacientes no recibieron tratamiento antibiótico adecuado. El 78% tuvieron cirugías, el 43% abdominales. La mortalidad atribuible a infección por AB fue mayor cuando la terapia inicial no fue apropiada (datos no mostrados).

Caracterización fenotípica

Se evaluó la susceptibilidad de los 165 aislamientos sin realizar diferencia entre los causantes de colonización o infección, 30 fueron ABSC y 135 ABRC. De estos últimos, 83,7% (n = 113) presentaron perfil de multirresistencia (tabla 6). El 35,8% de los aislamientos fueron identificados (por los sistemas automatizados MicroScan, MicroScan WalkAway y VITEK 2) como resistentes o con sensibilidad intermedia a imipenem o meropenem. Entre los aislamientos identificados como resistentes, con el sistema MicroScan WalkAway, se encontró que la concordancia en la identificación de la resistencia con el E-test fue: 100% con imipenem; 82,75% para meropenem; 76,6% para ciprofloxacina; 76,19% para piperacilina tazobactam; 65,71% para piperacilina tazobactam; 55,5% para aztreonam y 36,36% para amikacina.

Se analizaron 15 aislamientos con el sistema MicroScan. La concordancia en la identificación de aislamientos resistentes con el sistema manual E-test fue: 100% ciprofloxacina; 100% piperacilina tazobactam; 84,6% imipenem; 70% meropenem; 50% cefepime; 50% amikacina y 40% aztreonam. Un total de 19 aislamientos fueron analizados con el sistema VITEK 2.

La concordancia en la identificación de aislamientos resistentes con el método E-test fue: 100% aztreonam; 93,75% imipenem; 88,89% meropenem; 88,89% ciprofloxacina; 81,81% piperacilina tazobactam; 60% cefepima y 0% amikacina. De todos los aislamientos con resistencia a los carbapenémicos, el E-test confirmó dicho perfil en 88,7%. Los otros fueron, en realidad, sensibles a carbapenémicos. La resistencia a otros antibióticos fue para amikacina 9,85%; aztreonam 30,9%; piperacilina tazobactam 40,8%; ciprofloxacina 60,56% y cefepime 81,7%. El cálculo de las CIM₅₀ y CIM₉₀ se realizó con las cepas tratadas mediante la prueba del E-test. La mayor sensibilidad fue a colistina (99%, n = 134), excepto un aislamiento (CIM 16 µg/mL) y amikacina (23%; n = 31) (tabla 7) y 31 aislamientos fueron positivos para MBL.

Detección de genes codificantes de carbapenemasas y secuenciación de ADN

Todos los aislamientos fueron positivos para OXA-51 (alelos OXA-66, OXA-69, OXA-95 y OXA-99). De los 135 aislamientos ABRC, en 129 se confirmó OXA-23, 5 fueron positivos únicamente para OXA-51 y uno amplificó OXA-24 (de modo que se confirmó OXA-72). Ningún aislamiento amplificó OXA-58, IMP ni VIM.

Electroforesis en gel de campo pulsado

Por EGCP se definieron 46 genotipos: 12 clones (aislamientos genéticamente relacionados) y 34 perfiles únicos

Tabla 3 Variables demográficas de tipo categórico de pacientes con infección o colonización por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en 13 UCI de Bogotá (Colombia), entre abril de 2005 y abril de 2006

Variables categóricas	<i>A. baumannii</i> sensible	<i>A. baumannii</i> resistente	OR	IC 95%		P
<i>Hombres</i>	62,86	58,33	1,21	0,528	2,85	0,628
<i>Hospitalización previa</i>	54,29	82,58	3,99	1,64	10	0,00
<i>Servicio de ingreso</i>						
Urgencias	5	28	2,80	0,83	9,5	0,097
Medicina interna	5	16	1,60	0,45	5,6	0,46
Cirugía general	7	49	3,50	1,17	10,5	0,02
UCI	1	1	0,50	0,03	0,9	0,64
Ortopedia	3	4	0,67	0,12	3,6	0,64
Otros servicios	4	11	1,37	0,35	5,4	0,65
<i>Foco de infección</i>						
Colonización	14	35	-	-	-	-
Torrente sanguíneo	7	16	0,66	0,22	2,01	0,47
Intraabdominal	4	23	1,66	0,47	5,84	0,43
Vías aéreas bajas	3	23	0,43	0,06	2,93	0,39
Infección del sitio operatorio	4	4	0,29	0,06	1,35	0,12
<i>Diagnóstico infeccioso</i>						
Colonización	14	35	-	-	-	-
Neumonía nosocomial	10	27	0,26	0,05	1,30	0,10
Bacteriemia secundaria	3	24	0,76	0,12	5,01	0,78
Sepsis	1	12	1,14	0,09	1,40	0,92
Peritonitis	1	1		0,00	2,17	0,14
Infección del sitio operatorio	1	6	0,57	0,04	7,44	0,67
Bacteriemia por catéter	1	5	0,48	0,04	6,35	0,58
Enfermedad de base	15	54	0,92	0,41	2,25	0,84
Anemia	3	16	1,03	0,40	2,64	0,94
Cáncer	3	12	1,07	0,27	6,24	0,92
Desnutrición crónica	2	7	0,92	0,17	9,53	0,92
Diabetes	3	18	1,68	0,45	0,95	0,42
EPOC	6	13	0,53	0,17	1,85	0,22
Infección VIH/sida	1	4	1,06	0,10	5,38	0,95
Nefropatía crónica	1	7	2	0,23	8,83	0,55
Inmunosupresión	1	5	1	0,14	7	0,79
Antibiótico adecuado	12	34	0,37	0,12	1,09	0,04
<i>Dispositivos invasivos</i>						
Catéter central corta duración	31	128	4,13	0,72	2,32	0,04
Línea arterial	5	23	1,27	0,42	4,62	0,66
Gastrostomía	2	4	0,13	0,01	0,96	0,01
Catéter hemodiálisis	4	5	0,31	0,06	1,65	0,07
Nutrición parenteral	10	39	1,05	0,44	2,69	0,91
Sonda vesical	27	122	3,56	1,11	1,08	0,00
Traqueostomía	6	19	0,81	0,28	2,72	0,69
Ventilación mecánica	29	122	2,52	0,69	8,37	0,09
Tubo orotraqueal	29	122	2,52	0,69	8,37	0,09
Tubo de toráx	6	24	1,07	0,38	3,51	0,89
Drenos	4	14	0,92	0,26	4,11	0,89
Procedimientos quirúrgicos	25	106	1,63	0,62	4,06	0,26
Abdominal	11	61	1,87	0,80	4,59	0,12
Neurocirugía	6	16	0,67	0,22	2,27	0,43
Toráx	4	15	0,99	0,29	4,41	0,99
<i>Exposición previa a antibióticos</i>						
Aminoglucósidos	6	29	1,88	0,69	5,98	0,19
Carbapenémicos	4	56	5,71	1,85	2,33	0,00
Cefalosporinas de 1. ^a y 2. ^a	5	30	0,77	0,24	2,93	0,64
Cefalosporinas de 3. ^a	2	33	4,24	0,97	3,85	0,04

Tabla 3 (continuación)

Variables categóricas	<i>A. baumannii</i> sensible	<i>A. baumannii</i> resistente	OR	IC 95%		P
Cefepima	10	25	0,74	0,30	1,92	0,47
Ampicilina-sulbactam	10	30	0,74	0,30	1,94	0,49
Ciprofloxacina	6	28	0,60	0,20	2,06	0,33
Piperacilina-tazobactam	4	26	1,90	0,59	8,04	2,57
Metronidazol	2	8	1,06	0,20	1,08	0,94
Otros antibióticos	1	11	3,09	0,42	1,37	0,26

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; UCI: Unidad de cuidado intensivo.

Tabla 4 Variables demográficas de tipo continuo de pacientes con infección o colonización por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en 13 UCI de Bogotá (Colombia), entre abril de 2005 y abril de 2006

Variables continuas	<i>A. baumannii</i> sensible		<i>A. baumannii</i> resistente		P
	Mediana	IC 95%	Mediana	IC 95%	
Edad	58	40-66	50	43-58	0,8
Días de hospitalización previa no UCI	3	1-4	3	2-5	0,27
Días de estancia en UCI	15	9-23	18	15-20	0,21
Días de catéter central	8	5-14	12	10-15	0,025
Días de sonda vesical	8	4-11	13	11-15	0,004
Días de ventilación mecánica	9	5-12	11	10-12	0,14
Días de tubo orotraqueal	8	4-10	10	8-12	0,088
Días de primera cirugía	5	0-10	10	9-12	0,038
Días de última cirugía	3	0-6	4	2-6	0,55
APACHE II	14	13-18	16,5	15-18	0,32
Estancia previa a UCI	1	1-4	2	1-4	0,11
Estancia en UCI previa al aislamiento	7	4-11	10	8-11	0,19
Estancia hospitalaria previa a aislamiento	11	7-15	17	14-19	0,008
Estancia hospitalaria después de aislamiento	18	12-26	19	15-24	0,76
Estancia en UCI posterior al aislamiento	6	3-13	7	5-8	0,73
Días de hospitalización	27	21-44	36	32-40	0,14

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

(aislamientos no relacionados genéticamente con el resto) (tabla 1). El genotipo más grande fue Ab22 (n=89, aislamientos de ABRC-OXA-23) presentes en 12 instituciones, excepto H2 (tabla 1). El primer aislamiento de Ab22 se hizo en abril de 2005 en H7, y para mayo se realizó en H6, H8 y H13 (tabla 5; fig. 1). Los aislamientos Ab22 se detectaron en 11 de los 12 meses de estudio (tabla 5). El segundo genotipo más grande fue Ab12, presente únicamente en H4 (tabla 1).

Discusión

A. baumannii es un agente potencialmente fatal de difícil tratamiento y erradicación en el entorno hospitalario. En este estudio, los factores de riesgo para infección/colonización por ABRC fueron: infección cruzada, hospitalización previa, clon (Ab22) y exposición previa a carbapenémicos por más de 3 días. La duración de la terapia

Tabla 5 Resultado de análisis multivariado para factores de riesgo de desarrollar resistencia asociados a infección o colonización por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en 13 UCI de Bogotá (Colombia), entre abril de 2005 y abril de 2006

Variables	OR		IC 95%		P
Genotipo Ab22	449	25	798		0,00
Hospitalización previa	11,9	1,59	89		0,01
Días de estancia previa	0,96	0,91	1		0,09
Infección nosocomial	14,1	2,4	82,2		0,03
Exposición previa a carbapenémicos	10,36	1,73	61,95		0,00
Exposición previa a cefalosporinas de tercera	5,53	0,77	3,97		0,09
Días de ventilación mecánica	16,4	1,93	138,6		1,01
Exposición a ciprofloxacina	0,211	0m30	1,46		0,11

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Tabla 6 Sensibilidad antimicrobiana de aislamientos de *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos

Antibiótico	n = 135					
	% R	% I	% S	CIM ₅₀ (μg/mL)	CIM ₉₀ (μg/mL)	Rango
Aztreonam	92	8	0	64	256	16-256
Amicacina	44	32	23	48	256	1-256
Ceftazidima	81	10	9	48	256	4-256
Ceftriaxona	100	0	0	32	32	32
Cefepima	98	1	1	32	32	4-32
Ciprofloxacina	96	0	4	32	32	0,19-32
Imipenem	99	1	0	32	32	8-32
Meropenem	100	0	0	32	32	16-32
Piperacilina/tazobactam	99	1	0	256	256	32-256
Ampicilina/sulbactam	56	40	4	32	256	4-256
Cefoperazona/sulbactam	-	-	-	32	256	4-256
Colistina	1	0	99	0,38	0,5	0,064-16

% I: porcentaje de intermedios; % R: porcentaje de resistentes; % S: porcentaje de sensibles; CIM₅₀: concentración inhibitoria mínima 50; CIM₉₀: concentración inhibitoria mínima 90.

antibiótica ha sido asociada previamente con el desarrollo de resistencia por Marra et al.¹⁵, quienes evidenciaron reducción en la frecuencia de aislamientos de AB resistente a imipenem, de 2,7 a 0,2 durante 1.000 días por paciente, al disminuir a 14 días la duración de esquemas de tratamiento antibiótico en UCI. Falagas et al.¹⁶ describieron como principal factor de riesgo el uso previo de antibióticos, principalmente carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación, seguido de fluoroquinolonas, aminoglucósidos y metronidazol.

Aunque en principio la exposición a carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación estuvo asociada en el análisis bivariado, en el multivariado la exposición previa a cefalosporinas de tercera generación no se mantuvo como factor de riesgo. Este resultado puede estar relacionado con el bajo poder obtenido, al encontrar una menor frecuencia de aislamientos a la esperada.

La hospitalización previa expone a los pacientes a uso de antibióticos y riesgo de colonización por gérmenes multirresistentes. Este fenómeno ha sido descrito recientemente en estudios de casos y controles en busca de factores de riesgo para resistencia en *A. baumannii*^{17,18}. La identificación de un agrupamiento en común, definido como Ab22, favorece igualmente la teoría de la infección cruzada a partir de un

foco de difícil erradicación y contaminación de superficies por una bacteria con alta capacidad de supervivencia en condiciones ambientales extremas. Por la metodología de este trabajo, no es posible determinar con seguridad los mecanismos de diseminación entre las diferentes instituciones, pero es posible que estos resultados puedan ser explicados por hallazgos de otros estudios de brote, con los que se identificó colonización de equipos, medio ambiente y manos de trabajadores de la salud como principal factor de riesgo^{17,18}.

Se encontró que AB es resistente a carbapenémicos en más del 60% de la mayoría de las instituciones. La diseminación de AB a nivel mundial se asocia con los clones internacionales europeos I, II, III y el panamericano (WW5); este último incluye cepas colombianas¹⁹. Estos clones altamente exitosos se propagan fácilmente por infección cruzada. Al parecer, el proceso se inicia con presión antibiótica o selección desde un ancestro común^{7,20}. En este estudio, el agrupamiento fue identificado principalmente en un hospital, el H7, donde tuvo un comportamiento endémico; esto indica que la diseminación en las UCI de Bogotá se asoció posiblemente a transmisión cruzada.

Al considerarse diseminación por infección cruzada, se propone registro previo al traslado de portadores de microorganismos de importancia epidemiológica^{21,22}. Las medidas

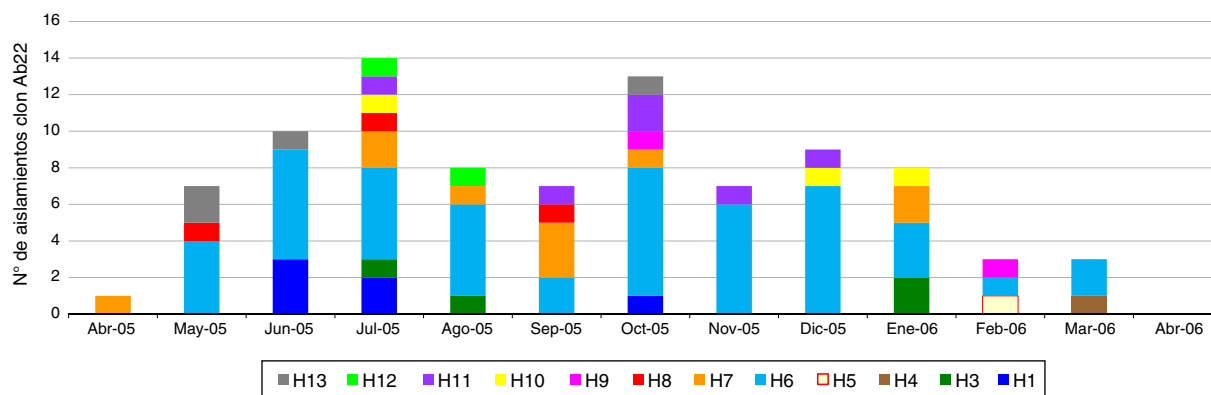
**Figura 1** Distribución de los aislamientos del clon Ab22 en las instituciones a través del tiempo del estudio.

Tabla 7 Distribución de los aislamientos del clon Ab22 en las instituciones a través del tiempo del estudio

Hospitales	Distribución de los aislamientos del clon Ab22 en las instituciones a través del tiempo del estudio													Total
	Abr-05	May-05	Jun-05	Jul-05	Ago-05	Sep-05	Oct-05	Nov-05	Dic-05	Ene-06	Feb-06	Mar-06	Abr-06	
H1			3	2			1							6
H3				1	1					2				4
H4												1		1
H5											1			1
H6		4	6	5	5	2	7	6	7	3	1	2		48
H7	1			2	1	3	1			2				10
H8		1		1		1								3
H9							1				1			2
H10				1					1	1				3
H11				1		1	2	1	1					6
H12				1	1									2
H13		1	1				1							3
Total	1	6	10	14	8	7	13	7	9	8	3	3	0	89

estrictas y tempranas de aislamiento fueron claves para contener la infección; en contraste, la reacción tardía hizo imposible erradicar el clon Ab22 en un hospital, con incidencia del 16%. Corbella y Van den Broek^{23,24} proponen que la contención temprana de brotes es fundamental para evitar la perpetuación endémica y el riesgo de que, una vez consolidado el brote, sea difícil identificar la fuente y controlarlo^{25,26}. En este estudio se presentó otro agrupamiento de 13 cepas Ab12 restringido a un solo hospital. Su patrón de presentación indica pequeños focos de exacerbación de una cepa endémica de difícil control en este centro y su persistencia en el medio ambiente.

Más del 80% de los aislamientos fueron multirresistentes, con alta sensibilidad a polimixina, considerada una buena opción de tratamiento para ABRC². Por otra parte, se considera que la tigeciclina también es una opción de tratamiento en infecciones que no incluyan el torrente sanguíneo y tracto urinario. Asimismo, la combinación terapéutica más eficaz es carbapeneme con polimixina intravenosa y micro-nebulizada, en algunos casos de neumonía nosocomial^{27,28}. Sulbactam tiene actividad intrínseca frente a AB; su combinación a altas dosis con colistina tiene respuesta del 60% en neumonía^{27,28}.

La cuarta parte de ABRC fueron positivos para MBL con E-test; sin embargo, la PCR mostró resultados negativos para VIM e IMP. Estos falsos positivos con E-test, que han sido previamente descritos²⁹, recomiendan confirmar molecularmente estos resultados fenotípicos o utilizar pruebas con otros inhibidores de MBL, como el EDTA/mercapto acetato de sodio³⁰.

En los ABRC del estudio, OXA-23 fue la enzima prevalente, ratificando lo descrito previamente a nivel mundial y en Colombia³¹⁻³³. De acuerdo con la literatura, la disseminación de OXA-23 puede asociarse con la propagación de clones o la transferencia horizontal de esta carbapenemasa. Dicho evento se ha asociado con la presencia de la secuencia de inserción ISAbal, la cual puede localizarse en diferentes transposones como Tn2006^{31,34}. En Colombia estudios previos han detectado la presencia de ISAbal^{32,33} asociada con OXA-23 y han identificado esta carbapenemasa tanto en cromosoma como en plasmido³². Aunque en nuestro estudio no determinamos la localización de OXA-23, podemos señalar que su disseminación se asoció con la propagación de un clon exitoso (clon Ab22) y en aislamientos no relacionados genéticamente, posiblemente con transferencia horizontal de OXA-23. Adicionalmente en esta investigación se identificó por primera vez OXA-72³⁵; en un aislamiento de *A. baumannii* en Colombia, el cual presentó un patrón de campo pulsado único.

La mayor prevalencia de infecciones correspondió al torrente sanguíneo, contrario a lo reportado por Baran et al.³⁶, quienes identificaron que el foco más frecuente es la infección del sitio operatorio y, en segundo lugar, el torrente sanguíneo. Este hallazgo alerta sobre la importancia de prevenir la infección asociada a CVC.

Conclusión

Se puede decir que la optimización de medidas de control de infecciones —en algunas instituciones participantes— se tradujo en una menor frecuencia de aislamientos de AB,

hecho que impidió alcanzar el tamaño de muestra calculado. También dificultó identificar otros factores asociados. En contraste, permitió deducir que las medidas para prevenir infección cruzada (como higiene de manos, agrupamiento de pacientes, protocolos de limpieza y desinfección y uso racional de antibióticos) pueden controlar y hasta erradicar episodios de infección por ABRC, siempre y cuando se realice una intervención temprana¹. Con los hallazgos descritos, se resalta la importancia de aplicar medidas efectivas para prevenir infecciones asociadas a la atención en salud especialmente la bacteriemia asociada a dispositivo y de usar prudentemente los antimicrobianos, con el fin de prevenir la selección y propagación de microorganismos resistentes a los antimicrobianos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

El presente proyecto fue financiado por Colciencias CÓDIGO: 11010416355, Contrato 444 y la Universidad Nacional de Colombia código: 20201005279.

Conflicto de intereses

Los autores participantes manifiestan no presentar ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

A las instituciones participantes de GREBO:

Clínica de Occidente (Elkin Lemus, Norma Montoya, Marta Salinas, Francelina González, Edgar Sánchez); Clínica Jorge Piñeros Corpas (Geny Díaz, Carlos Barrios); Clínica Reina Sofía (Edilma Torrado, Diego Garzón); Clínica San Pedro Claver (Carlos Alquichire, Martha Ruiz, Gladis Ceballos, Pilar Hurtado, José Guillermo Ruiz Rodríguez); Fundación Cardioinfantil (Álvaro Arango, Patricia Bravo); Hospital Occidente de Kennedy (Romelia Villa, Nubia Escobar, Piedad Giraldo, Álvaro Jiménez); Hospital El Tunal (Marta Isabel Garzón, Julia Quijano, Rafael Pérez Yepes); Hospital Militar Central (Carlos Pérez, Matilde Méndez, María Nilse González, Diana Ferrucho, Juan Pablo Velásquez); Hospital Universitario San Ignacio (Carlos Álvarez, Beatriz Ariza); Hospital Simón Bolívar (Constanza Correa, Luz

Janeth Márquez, William Clavijo); Hospital Santa Clara (José Roberto Tamara, Gloria Inés Gallo, Guillermo Ortiz); Hospital Universitario Clínica San Rafael (Marta Pulido, Rabel Lobelo); Hospital Universitario La Samaritana (Johana Osorio, Elsa Marina Zubieta, Emilio Rey); Instituto Nacional de Cancerología (Jorge Cortés, Claudia Patricia Arroyo, Luz Marina Martínez, Elizabeth Rodríguez, Clara Inés Gómez); Policlínico del Olaya (Johana Carol Estrada, Ana Isabel Sánchez, Carlos Hurtado Hurtado).

Bibliografía

1. Lemos EV, de la Hoz FP, Einarson TR, McGhan WF, Quevedo E, Castañeda C, et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: Systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(5):416–23, <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12363>.
2. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(11):868–73 [consultado 17 Sep 2013] Disponible en: doi: <http://doi.org/dbc2q6>
3. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(3):219–26 [consultado 17 Sep 2013] Disponible en: doi: <http://doi.org/ds7b7q>
4. Falagas ME, Rafailidis PI. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: No longer a controversial issue. *Critical Care.* 2007;11(3):134–6, <http://dx.doi.org/10.1186/cc5911>.
5. Rajamohan G, Srinivasan VB, Gebreyes WA. Molecular and functional characterization of a novel efflux pump, AmvA, mediating antimicrobial and disinfectant resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(9):1919–25, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq195>.
6. GREBO. Boletín informativo. Número 1 [consultado 30 Mar 2015]. Bogotá: GREBO; 2008 [consultado 22 Sep 2013]. Disponible en: <http://goo.gl/mt46b7>.
7. Coelho JM, Turton JF, Kaufmann ME, Glover J, Woodford N, Warner M, et al. Occurrence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clones at multiple hospitals in London and Southeast England. *J Clin Microbiol.* 2006;44(10):3623–7, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00699-06>.
8. Falagas ME, Bliziotis I, Siempos I. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: A systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care.* 2006;10(2):R48, <http://dx.doi.org/10.1186/cc4869>.
9. Lemos EV, de la Hoz FP, Alvis N, Einarson TR, Quevedo E, Castañeda C, et al. Impact of carbapenem resistance on clinical and economic outcomes among patients with *Acinetobacter baumannii* infection in Colombia. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(2):174–80, <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12251>.
10. Foppa I, Spiegelman D. Power and sample size calculations for case control studies of gene-environment interactions with a polytomous exposure variable. *Am J Epidemiol.* 1997;146(7):596–604 [consultado 16 Sep 2013] Disponible en: <http://goo.gl/vivVZr>
11. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control.* 1988;16(3):128–40 [consultado 25 Sep 2013] Disponible en: doi: <http://doi.org/d69qz9>
12. Woodford N, Ellington M, Coelho JM, Turton J, Ward M, Brown S, et al. Multiplex PCR for genes encoding prevalent OXA carbapenemases in *Acinetobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27:351–3.
13. Mendes R, Kiyota K, Monteiro J, Castanheira M, Andrade S, Gales A, et al. Rapid detection and identification of

- metallo- β -lactamase-encoding genes by real-time PCR Assay and melt curve analysis. *J Clin Microbiol.* 2007;45(2):544–7 [consultado 25 Sep 2013] Disponible en: doi: <http://doi.org/dcntxc>
14. Seifert H, Dolzani L, Bressan R, van der Reijden T, van Strijen B, Stefanik D, et al. Standardization and interlaboratory reproducibility assessment of pulsed-field gel electrophoresis-generated fingerprints of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol.* 2005;43(9):4328–35 [consultado 25 Sep 2013] Disponible en: doi: <http://doi.org/d6sr2n>
15. Marra A, de Almeida S, Correa L. The effect of limit antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Infect Control.* 2009;37(3):204–9 [consultado 25 Sep 2013] Disponible en: doi: <http://doi.org/d7hhbz>
16. Falagas M, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: A systematic review of the literature. *J Hosp Infect.* 2006;64(1):7–115 [consultado 25 Sep 2013] Disponible en: doi: <http://doi.org/fdd85v>
17. Tsakiridou E, Makris D, Daniil Z, Manoulakas E, Chatzipantazi V, Vlachos O, et al. *Acinetobacter baumannii* infection in prior ICU bed occupants is an independent risk factor for subsequent cases of ventilator-associated pneumonia. *Biomed Res Int.* 2014;2014:7, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/193516>.
18. Li Y, Guo Q, Wang P, Zhu D, Ye X, Wu S, et al. Clonal dissemination of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing an OXA-23 β -lactamase at a teaching hospital in Shanghai, China. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(1):101–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2014.04.005> [consultado 25 Sep 2013] Disponible en: doi: <http://doi.org/29f>
19. Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(2):1317, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkp428>.
20. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: The role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35(5):736–55 [consultado 25 Sep 2013] Disponible en: doi: <http://doi.org/bdt5wj>
21. Urban C, Segal-Maurer S. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis.* 2003;36(10):1268–74, <http://dx.doi.org/10.1086/374847>.
22. Larson E, Quiros D, Giblin T, Lin S. Relationship of antimicrobial control policies and hospital and infection control characteristics to antimicrobial resistance rates. *Am J Crit Care.* 2007;16(2):110–20.
23. Corbella X, Montero A, Pujol M, Domínguez MA, Ayats J, Argerich MJ, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and 1 sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Clin Microbiol.* 2000;38(11):4086–95.
24. Van den Broek PJ, Arends J, Bernards A. Epidemiology of multiple *Acinetobacter* outbreaks in the Netherlands during the period 1999–2001. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(9):837–43 [consultado 25 Sep 2013] Disponible en: doi: <http://doi.org/dkn4j>
25. Zarrilli R, Casillo R, Di Popolo A, Tripodi MF, Bagattini M, Cucurullo S, et al. Molecular epidemiology of a clonal outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a university hospital in Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(5):481–9 [consultado 25 Sep 2013] Disponible en: doi: <http://doi.org/c99j7g>
26. Chan JD, Graves JA, Dellit TH. Antimicrobial treatment and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Intensive Care Med.* 2010;25(6):343–8 [consultado 25 Sep 2013] Disponible en: doi: <http://doi.org/cw75mg>
27. Falagas ME, Sideri G, Korbila IP, Vouloumanou EK, Papadatos JH, Kafetzis DA. Inhaled colistin for the treatment of tracheobronchitis and pneumonia in critically ill children without cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(11):1135–40, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21302>.
28. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect.* 2008;56:432–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2008.04.002>.
29. Segal H, Elisha G. Use of Etest MBL strips for the detection of carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(3):598, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dki265>.
30. Lee K, Lim YS, Yong D, Yum JH, Chong Y. Evaluation of the Hodge test and the imipenem-EDTA double-disk synergy test for differentiating metallo- β -lactamase-producing isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol.* 2003;41:4623–9.
31. Mugnier P, Poirel L, Naas T, Nordmann P. Worldwide dissemination of the bla OXA-23 carbapenemase gene of *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(1):35–40 [consultado 25 Sep 2013] Disponible en: doi: <http://doi.org/c3gqf5>
32. Villegas MV, Kattan JN, Correa A, Lolans K, Guzman AM, Woodford N, et al. Dissemination of *Acinetobacter baumannii* clones with OXA-23 carbapenemase in Colombian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2001–4.
33. Saavedra SY, Nuñez JC, Pulido IY, Gonzalez EB, Valenzuela EM, Reguero MT, et al. Characterisation of carbapenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex isolates in a third-level hospital in Bogotá, Colombia. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31:389–91.
34. Evans BA, Amyes SG. OXA- β -lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:241–63, <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00117-13>.
35. Saavedra SY, Cayõ R, Gales AC, Leal AL, Saavedra CH. Early dissemination of OXA-72-producing *Acinetobacter baumannii* strain in Colombia: A case report. *Braz J Infect Dis.* 2014;18(6):678–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2014.05.017>.
36. Baran G, Erbay A, Bodur H, Ongürü P, Akinci E, Balaban N, et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis.* 2008;12(1):16–21 [consultado 4 Oct 2013] Disponible en: doi: <http://doi.org/bnwf4w>