



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

“BROTE DE *ACINETOBACTER BAUMANNII* EXTREMADAMENTE
RESISTENTE A LOS ANTIMICROBIANOS EN UNA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS DE NEONATOS EN LIMA”

Tesis para optar el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

Elka Lourdes Galarza Vilchez (0000-0001-9086-5283)

Mary Elena Vargas Meza (0000-0002-9670-7240)

Asesor:

Maria Jesús Pons Casellas (0000-0001-8384-2315)

Lima – Perú

2021

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 1 de setiembre de 2021.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Méd. Esp. José Wagner López Revilla	<input type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares	
Miembro: Méd. Franko Omar García Solórzano	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

"Brote de Acinetobacter baumannii extremadamente resistente a los antimicrobianos en una Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatos en Lima"

Presentada por las estudiantes:

Elka Lourdes Galarza Vilchez y Mary Elena Vargas Meza

Para optar el Título Profesional de Médicas Cirujanas.

Asesoradas por: Dra. María Jesús Pons Casellas

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de las estudiantes de la carrera de Medicina Humana en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple () calificar a:

Tesis: Elka Lourdes Galarza Vilchez			Nota (en letras): Quince (15)
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()
Tesis: Mary Elena Vargas Meza			Nota (en letras): Quince (15)
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Méd. Esp. José Wagner López Revilla
Presidente del Jurado



Dra. María Jesús Pons Casellas
Asesora



Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares
Miembro 1



Méd. Franko Omar García Solórzano
Miembro 2

Brote de *Acinetobacter baumannii* extremadamente resistente a los antimicrobianos en una Unidad de cuidados intensivos de neonatos en Lima

Outbreak of *Acinetobacter baumannii* extensively drug-resistant to antimicrobials in a Neonatal Intensive Care Unit in Lima

Mary Vargas¹, Elka Galarza¹, Gabriela Soza², Maria Ramos Chirinos², Joaquín Ruiz¹, Maria J. Pons¹

1. Escuela de Medicina. Universidad Científica del Sur, Lima, Perú
2. Laboratorio de Microbiología. Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima.

Contribuciones de los autores: MV, EG, JR, MJP participaron en la concepción y diseño del artículo y recolección de información. GS, MRC realizaron la colecta de muestras. MJP realizó los experimentos. JR, MJP realizaron el análisis e interpretación de datos. Todos participaron en la redacción y aprobación de la versión final del artículo.

Fuentes de financiamiento: Este trabajo fue financiado con fondos internos de la Universidad Científica del Sur.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia: Maria J. Pons. Telf: 943356470.

Correo: ma.pons.cas@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Caracterización de los genes implicados en la resistencia a carbapenémicos y la relación clonal de las cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) de Lima en el período 2018-2019.

Materiales y métodos: Estudio transversal de caracterización de cepas de *A. baumannii* en el periodo 2018-2019. Se incluyeron muestras de sangre, heces, líquido cefalorraquídeo y secreciones de pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales e Intermedios (UCIN y UCI) del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima. Se evaluó la sensibilidad a antimicrobianos por método de difusión en disco y por microdilución para la evaluación de los niveles de sensibilidad a colistina. Se identificaron los genes codificantes para carbapenemasas mediante el uso PCR multiplex. La relación clonal se evaluó mediante REP-PCR.

Resultados: Entre junio del 2018 y octubre del 2019 se analizaron 49 muestras de *A. baumannii* en neonatos en la UCIN y UCI. De todas las muestras, sólo se dispuso un total de 25 aislados para el estudio de clonalidad y de sensibilidad a colistina, de los cuales 23 (92%) resultaron ser extremadamente resistentes (XDR) y destacar 2 aislados (8%) Pandrogo resistente (PDR), al presentar una Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) a colistina >2 mg/L. En todos los aislados de *A. baumannii* se detectó la presencia del gen *bla*_{OXA-24-like}, responsable de la resistencia a carbapenémicos. El análisis de clonalidad identificó 3 patrones de resistencia en total, pero 20 (80%) de ellos presentaron el mismo patrón (patrón 01), mientras que 3 (12%) y 2 (8%) aislados presentaron el patrón 02 y 03 respectivamente.

Conclusión: Se identificó un brote de *A. baumannii* XDR productoras de β -lactamasas OXA-24 en la UCIN del INMP durante el 2018-2019.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*, brote, extremadamente resistente, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, *bla*_{OXA-24-like}.

Mensajes clave

-Motivación para realizar el estudio: Ante la aparición de cepas altamente resistentes en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales e Intermedios de *Acinetobacter baumannii*, se procedió a analizar los genes implicados en la resistencia a carbapenémicos y su relación clonal.

-Principales hallazgos: Se reportaron 2 cepas (8%) resistentes a todos los antimicrobianos testados. El 80% de las cepas presentaron el mismo patrón en el estudio de clonalidad.

-Implicancias: Se requiere extremar las medidas de control de cepas *A. baumannii* en las Unidades de Cuidados Intensivos para el control de brotes, en especial de las cepas altamente resistentes a los antimicrobianos.

ABSTRACT

Objective: Characterization of genes involved in carbapenem resistance and clonal relationship of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from neonates of the National Maternal Perinatal Institute (INMP) of Lima in the period 2018-2019.

Materials and methods: cross-sectional study of characterization of *A. baumannii* strains in the period 2018-2019. Samples of blood, feces, cerebrospinal fluid and secretions from patients admitted to the Neonatal and Intermediate Intensive Care Unit (NICU and ICU) of the National Maternal-Perinatal Institute of Lima were included. Antimicrobial susceptibility was evaluated by disk diffusion method and by microdilution for the evaluation of colistin sensitivity levels. Genes coding for carbapenemases were identified using multiplex PCR. Clonal relatedness was assessed by REP-PCR.

Results: Between June 2018 and October 2019, 49 *A. baumannii* XDR samples were collected, of which only 25 underwent molecular study. Twenty-three strains (92%) were found to be XDR and highlight 2 isolates (8%) Pandrug resistant (PDR), by also presenting resistance to colistin. The presence of the *bla*_{OXA-24}-like gene, responsible for resistance to carbapenems, was detected in all *A. baumannii* isolates. The clonality analysis identified 3 resistance patterns in total but 20 (80%) of them presented the same pattern (pattern 01), while 3 (12%) and 2 (8%) isolates presented pattern 02 and 03 respectively.

Conclusion: an outbreak of *A. baumannii* XDR producing β -lactamase OXA-24 was identified in the NICU of INMP during 2018-2019.

-Motivation for the study: Given the appearance of highly resistant strains of *Acinetobacter baumannii* in the Neonatal and Intermediate Intensive Care Unit, we proceeded to analyze the genes involved in resistance to carbapenems and their clonal relationship.

-Main findings: 2 strains (8%) resistant to all antimicrobials tested were reported. Eighty percent of the strains presented the same pattern in the clonality study.

-Implications: It is necessary to take extreme measures to control *A. baumannii* strains in Intensive Care Units to control outbreaks, especially those strains that are highly resistant to antimicrobials.

Keyword: *Acinetobacter baumannii*, outbreak, extensively drug-resistant, Neonatal Intensive Care Unit, *bla*_{OXA-24}-like.

1- INTRODUCCIÓN

Acinetobacter baumannii es un patógeno oportunista frecuentemente relacionado a infecciones asociadas a la atención en salud, principalmente en las unidades de cuidados intensivos (UCI).(1)

Este microorganismo puede ser muy resistente en el ambiente, puede soportar distintos rangos de temperatura, y vivir en ambientes secos durante un periodo de tiempo prolongado.(2) En los centros de salud se asocian a la falta de limpieza de la superficie de distintos equipos, instrumentos y dispositivos que se encuentran en los compartimientos hospitalarios (tubos de ventilación endotraqueales, catéteres intravasculares, catéteres urinarios, sondas nasogástricas, monitores, humidificadores, la mesa de operaciones y la cama del paciente, entre otras).(3) La principal vía de diseminación suelen ser las manos portadoras de este microorganismo que posteriormente se propagan a los distintos dispositivos.(3)

Esas características hacen que *A. baumannii* sea el responsable de infecciones intrahospitalarias relacionadas con prolongadas estadías en la UCI, así como previas estadías en el área de hospitalización, en la UCI o pacientes ingresados que provienen de un hospital distinto.(2)

En neonatos, *A. baumannii* constituye entre el 0,2 y 6.9% de bacteriemias registradas en la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN).(4) Los principales factores de riesgo asociado a infecciones en neonatos causadas por *A. baumannii* se encuentran el bajo peso al nacer, prematuridad, el uso previo y prolongado de antimicrobianos intravenosos, y la estancia hospitalaria prolongada (mayor a 7 días).(5) Además, se asocia como agente causante de brotes en las UCIN.(3)

La resistencia antimicrobiana se ha convertido en uno de los más grandes problemas en salud a nivel mundial, debido al uso excesivo e irracional de antimicrobianos, que ha conllevado elevados costos económicos, así como un aumento de la morbimortalidad. (4-6) En los últimos años a nivel mundial, *A. baumannii* se ha convertido en uno de los patógenos intrahospitalarios más peligrosos debido a su alta tasa de resistencia a múltiples antimicrobianos, destacando el incremento de la resistencia a carbapenémicos. Del mismo modo su resistencia a antimicrobianos de último recurso, como la colistina, también está en aumento y es motivo de preocupación.(3)

En América Latina, la resistencia a carbapenémicos de *A. baumannii* también está en aumento; estudios previos reportan tasas cercanas al 90%, una de las más elevadas a nivel mundial.(6) Además un estudio multicéntrico (Perú 5 hospitales en Lima) reportó que más del 50% de aislamientos de *A. baumannii* resultaron ser resistentes a carbapenémicos.(7)

Los mecanismos de resistencia a carbapenémicos de *A. baumannii* son la presencia de enzimas β -lactamasas, en especial por las β -lactamasas de clase D, también llamadas oxacilinasas. Los genes principales asociados a la

resistencia a carbapenémicos son los *bla*_{OXA-23-like}, *bla*_{OXA-24-like}, *bla*_{OXA-58-like}, *bla*_{OXA-143-like} y *bla*_{OXA-235-like}. (8,9)

Por ello, el objetivo del estudio es evaluar los genes implicados en la resistencia a carbapenémicos y determinar su relación clonal en cepas aisladas en una UCIN de Lima, Perú.

2- MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población del estudio

Estudio transversal para caracterizar los genes implicados de resistencia a carbapenémicos en cepas altamente resistentes a los antimicrobianos aisladas en neonatos de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales e Intermedios del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima (INMP), Lima, Perú (MINSA).

El INMP es un hospital materno infantil de referencia a nivel nacional, asignado en la categoría nivel III-2. El servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) cuenta con tres salas (A, B y C) con 12 cunas cada una además de dos salas en la Unidad de Cuidados Intermedios (A y B) con igual capacidad.

Recolección de datos y muestreo

Los datos de los pacientes hospitalizados tanto como sexo, edad, procedencia dentro del área de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales e Intermedios se recolectaron de las ordenes de laboratorio. El muestreo fue de todas las cepas de *A. baumannii* XDR procesadas en el período de junio del 2018 hasta septiembre del 2019.

Obtención de muestras y análisis microbiológico

Las cepas de *A. baumannii* extremadamente resistentes se obtuvieron de muestras procesadas en el laboratorio de Parasitología y Microbiología del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima. Los aislados provienen de muestras de LCR, sangre, orina, heces, líquido libre en cavidad peritoneal y secreciones (de punta de catéter de vena umbilical, de punta de catéter central de inserción periférica, de punta de catéter venoso central, de punta de sonda orogástrica y ocular) de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales e Intermedios. Estas muestras fueron guardadas por el laboratorio de Parasitología y Microbiología del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima ya que destacaban por su patrón de resistencia antimicrobiana.

Procesamiento de las muestras

Todos los aislados de *A. baumannii* fueron conservados en -80°C y se transportaron, siguiendo la normativa, hasta el Laboratorio de Genética Molecular de la Universidad Científica del Sur donde se reactivaron en placas de Agar MacConkey.

Análisis de niveles de sensibilidad a antimicrobianos / Evaluación de sensibilidad antibiótica

Se evaluó la sensibilidad a antibióticos mediante la técnica de difusión en disco para ampicilina-sulbactam, ceftazidima, cefotaxima, cefepime, imipenem, meropenem, gentamicina, amikacina, levofloxacino, trimetoprima-sulfametoxazol y minociclina. Se utilizó la guía del CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) para su interpretación.(10) Para la evaluación de la colistina se realizó microdilución, según la guía EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).(11)

Detección de los genes de resistencia a carbapenémicos:

Para amplificar los genes de resistencia se utilizó la técnica de amplificación en cadena de la polimerasa (PCR). Se amplificaron las carbapenemasas de Clase D (*bla*_{OXA-23-like}, *bla*_{OXA-24-like}, *bla*_{OXA-48-like}, *bla*_{OXA-58-like}), las de clase B (IMP, VIM, NDM) y la de clase A (KPC).(12,13)

Evaluación de Clonalidad:

Para definir la clonalidad entre las cepas se realizó mediante técnicas de PCR de elementos Palindrómicos Extragénicos Repetitivos (REP-PCR).(14)

Definición de MDR, XDR, Y PDR

Se tuvo en cuenta términos como MDR (Multidrogoresistente) el cual se define como la resistencia de la cepa a tres o más clases de antimicrobianos, XDR (Extremadamente resistente) el cual consiste en la resistencia a todas las clases de antimicrobianos excepto a dos o menos de estas; y PDR (Pandrogo resistente) el cual se define como resistencia a todos los antimicrobianos testados.(15)

Análisis del estudio

Se realizó un análisis descriptivo con el objetivo de caracterizar a la población de estudio según su perfil de sensibilidad de resistencia antibiótica, presencia de genes y patrón de clonalidad. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y relativas simples. El análisis estadístico se realizó mediante el software IBM SPSS Statistics.

Consideraciones éticas

Debido a la naturaleza descriptiva del estudio califica desde el punto de vista de buenas prácticas de investigación es considerado de riesgo mínimo. Toda la información relacionada a las muestras se utilizó con códigos alfanuméricos para identificar las mismas de forma inequívoca. El protocolo del estudio fue aprobado por los Comités de Ética Institucional de la Universidad Científica del Sur y del INMP.

3- RESULTADOS

Descripción de la recolección de muestras

En el presente estudio se incluyó un total de 49 muestras de *A. baumannii* XDR aislados de neonatos y lactantes ingresados en la UCIN y la Unidad de Cuidados Intermedios del Instituto Nacional Materno Perinatal desde junio del 2018 hasta octubre del 2019. El número más alto de casos por *A. baumannii* se registró en el mes de agosto del 2019, alcanzando 12 (24,5%) casos. Se trataba de un brote producido por una cepa clonal de *Acinetobacter baumannii* productora de la carbapenemasa OXA-24.

Descripción de las muestras

Se aislaron un total de 49 muestras de *A. baumannii* en sangre, heces, líquido cefalorraquídeo y secreciones en neonatos y lactantes. De estas 49 muestras, 25 (51,1%) fueron obtenidas de hemocultivos, 3 (6.1%) de coprocultivos, 3 (6.1%) de líquido cefalorraquídeo, 2 (4,1%) de líquido libre en cavidad peritoneal, 14 (28.6%) de secreciones de catéter, 1 (2%) de secreción de punta de sonda orogástrica y 1 (2%) de secreción ocular (Tabla 1).

Descripción de la población

Se dispuso de 49 muestras de neonatos y lactantes provenientes del área de UCIN A, B y C además de la Unidad de Cuidados Intermedios A y B. La mayoría de las muestras provinieron de pacientes del sexo femenino 40 (81,6%), mientras 9 (18,4%) fueron de sexo masculino (Tabla 2). El rango de edades de los pacientes en estudio abarcó desde los 3 días hasta los 42 días de vida, siendo su media 19,2 días.

Niveles de sensibilidad a antimicrobianos

Todos los aislamientos de *A. baumannii* de la UCIN y la Unidad de Cuidados Intermedios presentaron el mismo patrón de resistencia, siendo resistentes a ampicilina-sulbactam, ceftazidima, cefotaxima, cefepime, imipenem, meropenem, gentamicina, amikacina, levofloxacino, trimetoprima-sulfametoxazol y minociclina.

Perfiles de resistencia a colistina

Se detectó la sensibilidad a colistina en 25 de los aislados. En gran parte de los aislamientos la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) de colistina resultó ser ≤ 2 mg/L siendo este un valor considerado sensible ($S \leq 2$), excepto en 2 (8%) aislamientos en los cuales la MIC fue >2 mg/L (Tabla 3).

Genes de resistencia a carbapenémicos

Los 25 aislamientos analizados portaban genes *bla*_{OXA-24-like}. No se detectaron otros genes extrínsecos de carbapenémicos testados.

Estudio relación clonal (REP-PCR)

Los aislamientos de *A. baumannii* portaban 3 patrones de resistencia. Solo se dispuso de data de clonalidad de 25 muestras, de las cuales la mayoría, 20 (80%) corresponden al patrón 01, mientras que solo 3 (12%) muestras al patrón 02 y 2 (8%) muestras al patrón 03. Las muestras de hemocultivo, secreciones y coprocultivos fueron clasificadas de acuerdo con los patrones expuestos en la Tabla 4. Para el total de 25 muestras con patrones de resistencia, 23 (92%) de estos aislados resultaron ser XDR y las 2 (8%) restantes PDR, resultando ser resistentes a todos los antimicrobianos testados (Tabla 4).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se ha descrito un brote de *A. baumannii* altamente resistente a los antimicrobianos relacionados clonalmente en una UCI neonatal de Lima. Cabe mencionar que el gen *bla*_{OXA-24} fue el principal gen reportado en este brote resistente a carbapenémicos.

Acinetobacter baumannii es un patógeno nosocomial que está vinculado principalmente a pacientes que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), en su mayoría relacionado a pacientes adultos, siendo el 12% de los casos de infecciones del torrente sanguíneo, sin embargo ha tomado gran importancia en neonatos durante los últimos años.(16,17) En un estudio previo realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) se reportó que el 27% del total de las muestras obtenidas resultaron ser casos de sepsis por *A. baumannii*, además siendo estas muestras todas MDR pero sensibles a colistina.(18) Investigaciones anteriores en la misma institución que el presente estudio, reportan que entre los recién nacidos con sepsis tardía, *Acinetobacter* spp. fue uno de los principales patógenos asociados.(19)

Es preocupante los niveles elevados de resistencia a los antimicrobianos reportados en estas cepas, todos los aislamientos resultaron ser resistentes a los antimicrobianos betalactámicos mencionados, así como también a aminoglucósidos, fluoroquinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol y minociclina, lo que está en concordancia con reportes previos también a nivel mundial.(2,5,20)

Uno de los antimicrobianos más usados como último recurso para el manejo de infecciones asociadas a cepas de *A. baumannii* altamente resistentes a los antimicrobianos es la colistina.(21) Hay que destacar que en 2 (8%) aislados se detectó resistencia a colistina lo que significaría que estas muestras son PDR, resistentes a todos los antimicrobianos testados ya que resultaron resistentes a todos los antimicrobianos que se tienen disponibles para testar en el INMP además de también a colistina. Estudios previos que incluyen *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos obtenidas de UCI de diferentes centros hospitalarios, reportan que un 6 % de estas muestras presentaban resistencia a colistina.(22)

La colistina resultó ser el agente antimicrobiano con la frecuencia más baja de resistencia ante estos aislados de *A. baumannii* XDR obtenidos, pasando a ser la única opción de tratamiento. Algunos estudios recomiendan además, la terapia

de colistina con altas dosis de ampicilina-sulbactam en caso de bacteriemias XDR en neonatos.(20)

Uno de los principales mecanismos de resistencia del *A. baumannii* lo confieren las β -lactamasas al inactivar a los antimicrobianos de la familia de los betalactámicos. Entre ellas las carbapenemasas de clase D (oxacilinasas) son las más características de este patógeno, las cuales han estado tomando mayor importancia por su diseminación en los últimos años a nivel mundial y en América Latina.(23) Dentro de las carbapenemasas, se destacan 6 subclases para *A. baumannii* las cuales corresponden a enzimas cromosómicas intrínsecas OXA-51-like y adquiridas OXA-23-like, OXA-24-like, OXA-58-like, OXA-143-like y OXA-235-like.(24)

Por lo que investigaciones preliminares describen que los genes *bla*_{OXA-23} (43,7%) y *bla*_{OXA-24} (52,4%) han sido reportados como los más predominantes en Perú.(25) En este estudio, el gen comúnmente adquirido que se asocia a la resistencia a carbapenémicos en el INMP es el gen *bla*_{OXA-24}, el cual se detectó en 25 (100%) de los aislamientos. Asu vez resalta que el patrón 1 tuvo 20 (80%) aislados, lo que se asocia principalmente a la presencia de un clon de *A. baumannii* que se ha diseminado en la institución.

Una limitación importante es que solo se dispuso del estudio de clonalidad y el nivel de sensibilidad a colistina, de 25 aislados del total de las 49 muestras, datos que no se consiguieron recuperar en el Laboratorio de la Universidad. Aun así, se ve la presencia de un brote de cepas relacionadas clonalmente y con una alta resistencia a los antimicrobianos, incluidos carbapenémicos. Destacar también que no se tuvo acceso a la data clínica (solo edad, sexo y unidad de hospitalización) por lo cual no se pudo relacionar la presencia de las bacterias en las muestras con infección o contaminación.

Para este estudio solo se investigó cepas de *A. baumannii* XDR, por lo que al haber una selección de muestra por conveniencia estos resultados no se pueden extrapolar a todos los *A. baumannii* aislados. Por otra parte, el presente estudio nos permitió poner en evidencia la presencia de una cepa clonal de *A. baumannii* XDR que se estuvo diseminando por las salas de UCIN y UCI del INMP.

El Perú, al igual que otros países en vías de desarrollo, presenta un sistema de salud público no equitativo, en el que algunas instituciones de salud no cuentan con sistemas semiautomáticos para evaluar la Concentración Mínima Inhibitoria, por lo que no se obtiene una visión completa sobre los niveles de sensibilidad a los antibióticos que se detectan por microdilución.

En futuras investigaciones se sugiere analizar otros antimicrobianos usados en neonatos como opciones terapéuticas para cepas de *A. baumannii* XDR, ya que esta información aporta valor epidemiológico. Para limitar el riesgo de transmisión cruzada se debe establecer medidas de control y diseminación de estas cepas XDR como el lavado de manos del personal sanitario, el uso de equipos de protección personal, la desinfección de los equipos e instrumentos dentro del área de UCI, para no tener que extremarse a cerrar o trasladar la UCIN.(26)

En ese sentido, es esencial implementar una correcta vigilancia bacteriológica continua de *A. baumannii*, así como estudios epidemiológicos con el fin de reducir reinfecciones y nuevos brotes. Es preciso a su vez invertir en investigaciones de nuevas alternativas terapéuticas con el propósito de disponer de alternativas terapéuticas frente a cepas de *A. baumannii* XDR/PDR, en especial para neonatos.(27)

CONCLUSIÓN

En conclusión, se identificó un brote de *A. baumannii* XDR productoras de β -lactamasas OXA-24 relacionadas clonalmente en el INMP durante el 2018-2019, por lo que se sugiere desarrollar mejoras en las estrategias sanitarias tanto en la UCIN como en la Unidad de Cuidados Intermedios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Howard A, O'Donoghue M, Feeney A, Sleator RD. Acinetobacter baumannii: An emerging opportunistic pathogen. Virulence [Internet]. 2012 [citado 17 de agosto de 2021];3(3):243. Disponible en: /pmc/articles/PMC3442836/
2. Almaghrabi MK, Joseph MRP, Assiry MM, Hamid ME. Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii: An Emerging Health Threat in Aseer Region, Kingdom of Saudi Arabia. Can J Infect Dis Med Microbiol [Internet]. 2018 [citado 17 de agosto de 2021];2018:4 pages. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cjidmm/2018/9182747/>
3. Moubareck CA, Halat DH. Insights into Acinetobacter baumannii: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. Antibiotics [Internet]. 2020 [citado 17 de agosto de 2021];9(3):119. Disponible en: /pmc/articles/PMC7148516/
4. Lee HY, Hsu SY, Hsu JF, Chen CL, Wang YH, Chiu CH. Risk factors and molecular epidemiology of Acinetobacter baumannii bacteremia in neonates. J Microbiol Immunol Infect. 1 de junio de 2018;51(3):367-76.
5. Nazir A. Multidrug-resistant Acinetobacter septicemia in neonates: A study from a teaching hospital of Northern India. J Lab Physicians [Internet]. 6 de abril de 2020 [citado 17 de agosto de 2021];11(01):023-8. Disponible en: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.4103/JLP.JLP_129_18
6. Labarca JA, Salles MJC, Seas C, Guzmán-Blanco M. Carbapenem resistance in Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii in the nosocomial setting in Latin America. <http://dx.doi.org/10.3109/1040841X2014940494> [Internet]. 3 de marzo de 2014 [citado 20 de agosto de 2021];42(2):276-92. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/1040841X.2014.940494>
7. Castillo Y, Nieto C, Astocondor L, Jacobs J, García C. Bacteriemia por

- Acinetobacter baumannii productor de oxacilinas en hospitales de Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 25 de junio de 2019 [citado 18 de agosto de 2021];36(2):364-6. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/rpmesp/article/view/4152/3340>
8. Correa A, Campo R del, Escandón-Vargas K, Perenguez M, Rodríguez-Baños M, Hernández-Gómez C, et al. Distinct Genetic Diversity of Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii from Colombian Hospitals. Microb Drug Resist [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 20 de agosto de 2021];24(1):48. Disponible en: </pmc/articles/PMC5802270/>
 9. 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. Emerg Microbes Infect [Internet]. 1 de diciembre de 2018 [citado 20 de agosto de 2021];7(1). Disponible en: </pmc/articles/PMC6030224/>
 10. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing A CLSI supplement for global application. 2018 [citado 22 de septiembre de 2020]; Disponible en: www.clsi.org.
 11. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [Internet]. Version 10.0. 2020 [citado 22 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://eucast.org>.
 12. Hong SS, Kim K, Huh JY, Jung B, Kang MS, Hong SG. Multiplex PCR for Rapid Detection of Genes Encoding Class A Carbapenemases. Ann Lab Med [Internet]. septiembre de 2012 [citado 18 de agosto de 2021];32(5):359. Disponible en: </pmc/articles/PMC3427824/>
 13. Ellington MJ, Kistler J, Livermore DM, Woodford N. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding acquired metallo- β -lactamases. J Antimicrob Chemother [Internet]. 1 de febrero de 2007 [citado 18 de agosto de 2021];59(2):321-2. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/59/2/321/726089>
 14. Chen CH, Huang CC. Molecular epidemiological study of clinical Acinetobacter baumannii isolates: phenotype switching of antibiotic resistance. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. 21 de agosto de 2013 [citado 21 de agosto de 2021];12(1):21. Disponible en: </pmc/articles/PMC3851446/>
 15. Jiménez Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, et al. [Latin American consensus to define, categorize, and report multidrug-resistant, extensively drug-resistant, or pandrug-resistant pathogens] Consenso latino-americano para definição, categorização e notificação de patógenos multirresistentes, com resistênci. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 22 de agosto de 2019 [citado 18 de agosto de 2021];43:e65-e65. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/PMC6705331>

16. Garnacho-Montero J, Timsit JF. Managing *Acinetobacter baumannii* infections. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 18 de agosto de 2021];32(1):69-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30520737/>
17. Shete VB, Ghadage DP, Muley VA, Bhore A V. *Acinetobacter* Septicemia in Neonates Admitted to Intensive Care Units. *J Lab Physicians* [Internet]. julio de 2009 [citado 18 de agosto de 2021];1(2):73. Disponible en: </pmc/articles/PMC3167973/>
18. Yusef D, Shalakhti T, Awad S, Algharaibeh H, Khasawneh W. Clinical characteristics and epidemiology of sepsis in the neonatal intensive care unit in the era of multi-drug resistant organisms: A retrospective review. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 1 de febrero de 2018 [citado 18 de agosto de 2021];59(1):35-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642139/>
19. Quispe AM, Soza G, Ramos Chirinos M, Quiroz D, Pons MJ. Multidrug resistance bacteremia in neonates and its association with late-onset sepsis and Coagulase-negative Staphylococci. *J Infect Dev Ctries* [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 21 de agosto de 2021];14(11):1256-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33296338/>
20. Gkentzi D, Tsintoni A, Christopoulou I, Mamalis I, Paliogianni F, Assimakopoulos SF, et al. Extensively-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in neonates: effective treatment with the combination of colistin and ampicillin/sulbactam. <https://doi.org/10.1080/1120009X20201716478> [Internet]. 17 de febrero de 2020 [citado 21 de agosto de 2021];32(2):103-6. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1120009X.2020.1716478>
21. Lynch JP, Zhanel GG, Clark NM. Infections Due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU: Treatment Options. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 4 de junio de 2017 [citado 20 de agosto de 2021];38(03):311-25. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0037-1599225>
22. Ergönül Ö, Aydın M, Azap A, Başaran S, Tekin S, Kaya Ş, et al. Healthcare-associated Gram-negative Bloodstream Infections: Antibiotic Resistance and Predictors of Mortality. *J Hosp Infect*. 2016;
23. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 13 de marzo de 2017 [citado 17 de agosto de 2021];7(MAR):55. Disponible en: </pmc/articles/PMC5346588/>
24. Rodríguez CH, Nastro M, Famiglietti A. Carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. Review of their dissemination in Latin America. *Rev Argent Microbiol*. 1 de julio de 2018;50(3):327-33.
25. Angles-Yanqui E, Huaranga-Marcelo J, Sacsquispe-Contreras R, Pampa-Espinoza L. Panorama de las carbapenemasas en Perú. *Rev Panam Salud*

- Pública [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 18 de agosto de 2021];44(1):e61. Disponible en: /pmc/articles/PMC7498286/
26. Gramatniece A, Silamikelis I, Zahare I, Urtans V, Zahare I, Dimina E, et al. Control of *Acinetobacter baumannii* outbreak in the neonatal intensive care unit in Latvia: whole-genome sequencing powered investigation and closure of the ward. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 22 de mayo de 2019 [citado 20 de agosto de 2021];8(1). Disponible en: /pmc/articles/PMC6532256/
 27. da Rosa TF, Coelho SS, Foletto VS, Bottega A, Serafin MB, Machado C de S, et al. Alternatives for the treatment of infections caused by ESKAPE pathogens. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 21 de agosto de 2021];45(4):863-73. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpt.13149>

Anexo 1
Tabla 1: Tipos de muestra de los aislados de las cepas de *A. baumannii* del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima del período de estudio (n=49)

Muestra	Frecuencia	Porcentaje (%)
Hemocultivo	25	51,1
Coprocultivo	3	6,1
Líquido cefalorraquídeo	3	6,1
Líquido libre en cavidad peritoneal	2	4,1
Secreción de catéter	14	28,6
Secreción de punta de sonda orogástrica	1	2,0
Secreción ocular	1	2,0
Total	49	100,0

Anexo 2

Tabla 2: Datos de los pacientes y aislamientos de acuerdo con el origen dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales e Intermedios del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima. (n=49)

Sala de origen	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
UCIN A	22	3	25
UCIN B	0	1	1
UCIN C	7	4	11
UCI A	7	0	7
UCI B	4	1	5
Total	40 (81,6%)	9 (18,4%)	49 (100,0%)

Anexo 3

Tabla 3: Aislamientos con un MIC resistente de colistina y su patrón de antibiograma

Código INMP	MIC de Colistina	Antibiograma	REP-PCR
Y-4315-18	>64	PDR	Patrón 1
Y-4011-18	8	PDR	Patrón 2

Notas: INMP: Instituto Nacional Materno Perinatal; MIC: Concentración mínima inhibitoria, REP-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa de palíndromos extragénicos repetitivos

Anexo 4
Tabla 4: Características clínicas, genéticas y de resistencia de las muestras con Patrón PCR (n=25)

Patrón REP-PCR	n=25 (%)	MH	MC	MS	XDR	COL-R	bla _{oxA-24}
Patrón 01	20 (80%)	11	1	8	19	1	20
Patrón 02	3 (12%)	1	0	2	2	1	3
Patrón 03	2 (8%)	0	0	2	2	0	2
Total	25 (100%)	12	1	12	23	2	25

Notas: MH: Muestras de hemocultivo; MS: Muestras de secreción, catéter o LCR; MC: Muestras de Coprocultivo; XDR: Extremadamente resistente; COL-R: Resistente a colistina (MIC \geq 2).

ANEXO 5: APROBACIÓN ÉTICA

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN



Constancia

Luego de la revisión de la solicitud, el presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) hace constar que el CIE-CIENTÍFICA ha aprobado de forma expedita la **enmienda/modificación** del proyecto de investigación que se detalla continuación:

Código de registro: **032-2020-PRE15**

Título: **Evaluación in vitro de la sensibilidad de nuevos antimicrobianos en cepas extremadamente resistentes de *Acinetobacter baumannii* de neonatos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal 2018-2019**

Investigador(es): **Elka Galarza Vilchez;
Mary Vargas Meza**

Constancia de aprobación: **072-CIEI-CIENTÍFICA-2020**

La **enmienda/modificación** corresponde a los siguientes documentos:

1. **Proyecto de investigación**, solicitud recibida el 13 de setiembre del 2021. Se detallan los siguientes cambios:
 - a. **Cambio en el título del nombre.** Por motivos editoriales, se solicita el cambio. Se registra que el título ahora es: Brote de *Acinetobacter baumannii* de neonatos en una Unidad de Cuidados Intensivos de neonatos en Lima”.
 - b. **Cambios en la pregunta de investigación:** Inicialmente indicaba: “¿Cuál es la sensibilidad in vitro de las cepas extremadamente resistentes de *Acinetobacter baumannii* aisladas de neonatos de la Unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal 2018-2019 frente a nuevos antimicrobianos? Ahora es: ¿Cuál es la relación clonal de las cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de neonatos de la Unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal 2018-2019?”
 - c. **Cambios en el objetivo general.** Anteriormente indicaba: “Identificar la sensibilidad de las cepas extremadamente resistentes de *Acinetobacter baumannii* aisladas de neonatos de la Unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal 2018-2019 frente a los nuevos antimicrobianos. Ahora dice: Caracterizar la relación clonal de las cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) de Lima en el período 2018-2019.
 - d. **Cambios en los objetivos específicos.** Antes decía: “Determinar las características de la infección de *A. baumannii* en los neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima en el período 2018-2019”. Ahora dice:

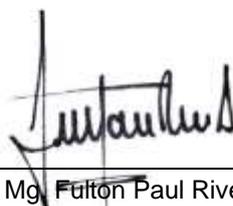
COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN



“Determinar los patrones de resistencia de *A. baumannii* aislados de neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima en el período 2018-2019”. Antes decía: “Determinar la relación clonal mediante REP-PCR de las cepas de *A. baumannii* aislados de neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima en el período 2018-2019”. Ahora dice: “Determinar genes implicados en la resistencia a carbapenems de *A. baumannii* aislados de neonatos del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima en el período 2018-2019”.

Todas las demás características de la investigación descritas en el proyecto original permanecen; por lo que cualquier otra modificación deberá informarse a este Comité, para su evaluación.

Lima, 06 de octubre del 2021.




Mg. Fulton Paul Rivera Albinagorta
Presidente

Comité Institucional de Ética en Investigación

ANEXO 6: RESOLUCIÓN ACADÉMICA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO



RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 569 - DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2021

Villa el Salvador, 25 de agosto del 2021

VISTO:

El informe de revisión independiente académica del Proyecto de Investigación titulado: **“BROTE DE ACINETOBACTER BAUMANNII EXTREMADAMENTE RESISTENTE A LOS ANTIMICROBIANOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE NEONATOS EN LIMA”**.

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título de Médico Cirujano**.

Que, de acuerdo a la Resolución Directoral No. 012-DGIDI-Cientifica-2021, con fecha 16 de agosto del 2021, que no requiere evaluación ética, según descrita en el numeral 4 y por no incluir a seres humanos ni animales en su análisis.

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1° Aprobar, en vías de regularización e inscribir el Proyecto de Investigación titulado: **“BROTE DE ACINETOBACTER BAUMANNII EXTREMADAMENTE RESISTENTE A LOS ANTIMICROBIANOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DE NEONATOS EN LIMA”**, presentado por las alumnas **ELKA GALARZA VILCHEZ** y **MARY VARGAS MEZA**.

ART. 2° Nombrar a la Docente María Pons Casellas, como asesor para el desarrollo del Proyecto de Investigación en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.


Mg. JORDI GRAU MONGE
 Director Académico(e)
 Carrera de Medicina Humana



c.c. Archivo

ANEXO 7: ACTA DE SUSTENTACIÓN

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 1 de setiembre de 2021.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Méd. Esp. José Wagner López Revilla	<input type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares	
Miembro: Méd. Franko Omar García Solórzano	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

"Brote de Acinetobacter baumannii extremadamente resistente a los antimicrobianos en una Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatos en Lima"

Presentada por las estudiantes:

Elka Lourdes Galarza Vilchez y Mary Elena Vargas Meza

Para optar el Título Profesional de Médicas Cirujanas.

Asesoradas por: Dra. María Jesús Pons Casellas

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de las estudiantes de la carrera de Medicina Humana en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple () calificar a:

Tesis: Elka Lourdes Galarza Vilchez			Nota (en letras): Quince (15)	
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()	
Tesis: Mary Elena Vargas Meza			Nota (en letras): Quince (15)	
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()	

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Méd. Esp. José Wagner López Revilla
Presidente del Jurado



Dra. María Jesús Pons Casellas
Asesora



Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares
Miembro 1



Méd. Franko Omar García Solórzano
Miembro 2

ANEXO 8: APROBACIÓN DEL HOSPITAL (INMP)



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Prestaciones y Aseguramiento en Salud

Instituto Nacional Materno Perinatal

*"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"*

H.T. 20-9913-1

Lima, 20 de octubre de 2021

CARTA N°145-2021-DG-N° 255-OEAIDE/INMP

Señoras Alumnas:

MARY ELENA VARGAS MEZA

ELKA LOURDES GALARZA VILCHEZ

Investigadoras Principales

Universidad Científica del Sur

Presente.-

Asunto: Aprobación del Proyecto de Investigación

Cuasi experimental

De nuestra consideración:

Es grato dirigirme a ustedes para saludarlos cordialmente, y a la vez manifestarles que el proyecto de investigación titulado: **"EVALUACIÓN IN VITRO DE LA SENSIBILIDAD DE NUEVOS ANTIMICROBIANOS EN CEPAS EXTREMADAMENTE RESISTENTES DE ACINETOBACTER BAUMANNII DE NEONATOS DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL 2017 - 2019"**, cuyo estudio es de tipo cuasi experimental; ha sido aprobado por el Comité de Evaluación Metodológica y Estadística en la Investigación y el Comité de Ética en Investigación de nuestra institución, cuya vigencia es hasta el 17 de OCTUBRE de 2022.

En consecuencia, por tener características de ser autofinanciado, se autoriza la ejecución del mencionado proyecto, quedando bajo responsabilidad de los investigadores principales.

Sin otro particular, es propicia la ocasión para expresarles los sentimientos de mi consideración y estima.

Atentamente,



L. MEZA



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL
M.C. ENRIQUE GUEVARA FLORES
C.M.P. N° 19758 H.N.E. N° 8748
DIRECTOR DE INSTITUTO

B. Flores

c.c.

- DEOG
- DEN

- DEEMSC
- OEAIDE

- UFI
- Archivo

Jr. Santa Rosa N°941
Cercado de Lima. Lima 1, Perú
(511) 328 0998
www.inmp.gob.pe



Instituto Nacional Materno Perinatal

F-08

Comité de Ética

*Institutional Review Board (IRB)/ Independent Ethics Committee (IEC) N° IRB 5267
Federal Wide Assurance (FWA) for the Protection of Human Subjects for international Institutions N° FWA 9725.*

INFORME N° 057-2021-CIEI/INMP

Exp. N°

20-9913-1

Título del Proyecto	"Evaluación in vitro de la sensibilidad de nuevos antimicrobianos en cepas extremadamente resistentes de Acinetobacter Baumannii de neonatos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal 2017- 2019"
Investigador Principal	MARY ELENA VARGAS MEZA ELKA LOURDES GALARZA VILCHEZ Universidad Científica del Sur
Financiamiento	Propio.
Tipo de Estudio	Cuasi experimental.
Apreciación	Identificar la sensibilidad de las cepas extremadamente resistentes de Acinetobacter Baumannii aisladas de neonatos de la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional Materno Perinatal 2017 - 2019 frente a los nuevos antimicrobianos.
Calificación	APROBADO. Tendrá vigencia hasta el 17 de octubre de 2022. Los trámites para una nueva renovación de aprobación deberán iniciarse por lo menos 30 días antes de su vencimiento.

Lima, 18 de octubre de 2021



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL

PRESIDENTE
Comité de Ética en Investigación
M.C. Alvaro Moreno Gonzales

MATERNO PERINATAL
MATERNIDAD DE LIMA