

Aislamiento de *Acinetobacter spp.* procedentes de infecciones asociadas a la Asistencia Sanitaria. La Habana - CUBA

Abilio U. Rodríguez-Pérez^{1a}, Niria Castro-Sánchez^{1a}, Osiris Harvey-Pedroso^{1b}, Yadira Machado-Arcia^{1c}

RESUMEN:

Introducción: *Acinetobacter spp.* constituye un patógeno relevante causante de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, lo que representa un desafío terapéutico por su multidrogorresistencia. El complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* es el principal causante de infecciones graves en nuestro país. **Objetivo:** identificar *Acinetobacter spp.* en muestras clínicas de pacientes infectados en el Hospital Ortopédico Universitario Fructuoso Rodríguez, durante el período junio 2020 - junio 2021. **Material y métodos:** se realizó un estudio descriptivo - experimental de corte transversal, que incluyó 264 aislamientos obtenidos de este microorganismo procedentes de diferentes productos patológicos. La identificación de especies se realizó mediante pruebas bioquímicas según esquemas de diagnóstico estandarizados en nuestro medio y se determinó la susceptibilidad a 18 antibióticos por el método de Kirby - Bauer /difusión por discos (antibiograma interpretado) con excepción de la colistina cuya determinación se realizó por el E-test. **Resultados:** predominó el complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, fundamentalmente en muestras de secreción endotraqueal y sangre; a expensas de la unidad de cuidados intensivos. Se detectaron porcentajes elevados de resistencia para los betalactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. La tetraciclina, doxiciclina y colistina resultaron los antimicrobianos más activos. El 73,5 % de los aislamientos fueron multidrogorresistentes, el 26,1 % extremodrogorresistentes y 0,4 % resultó pandrogorresistente. **Conclusiones:** los hallazgos de *Acinetobacter spp.* se caracterizaron por una elevada resistencia a los antibióticos disponibles. Las infecciones provocadas por este género constituyen un serio problema de salud, lo que revela la necesidad del monitoreo continuo de la susceptibilidad a los antimicrobianos y el reforzamiento de las medidas de control, fundamentalmente en áreas de alto riesgo.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, resistencia bacteriana, áreas de alto riesgo epidemiológico, instituciones de atención secundaria de salud, infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, infecciones asociadas a los cuidados de salud.

Isolation of *Acinetobacter spp.* from Associated Infections to the Sanitary Assistance. Havana - CUBA

ABSTRACT

Introduction: *Acinetobacter spp.* constitutes a great pathogen of Associated Infections to the Sanitary Assistance, which represents a therapeutic challenge for their multidrogorresistance. The complex *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* is the main species causing serious infections in our country. **Objectives:** to identify *Acinetobacter spp.* in clinical samples from patients infected at the University Orthopedical Hospital Fructuoso Rodríguez, during the period June 2020 - June 2021. **Material and methods:** it was carried out a descriptive - experimental study of traverse court that included 264 isolations obtained of this microorganism coming from different pathological products. The identification of species was carried out by biochemical tests according to standardized diagnosis rules in our country and the susceptibility was determined to 18 antibiotics by the method of Bauer - Kirby / diffusion for disks (antibiogramme interpreted) except for colistin whose determination was carried out for the E-test. **Results:** the complex *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* was isolated fundamentally over all in samples of endotraqueal secretion and blood; to expense of the Unit of Intensive Cares. High percentages of resistance were detected for the betalactamics, aminoglucosides and fluoroquinolones. The tetracycline, doxycycline and colistin were the most active antimicrobiennes. 73.5% of the isolations were multidrogorresistant, 26.1% extremodrogorresistant and 0.4% were pandrogorresistant. **Conclusions:** *Acinetobacter spp.* isolated were characterized by a high resistance to the available antibiotics. The infections caused by this Gender constitute a serious problem of health and they reveal the necessity of the continuous surveillance of the susceptibility to the antimicrobiennes and control measures, fundamentally in areas of high risk.

Key words: *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, bacterial resistance, areas of high epidemic risk, institutions of secondary assistance of health, Associated Infections to the Sanitary Assistance, Associated Infections to the Health Cares.

1. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana, CUBA (CPHEM de La Habana).

- a. Licenciado en Microbiología, máster en Microbiología Clínica.
- b. Médico Especialista I, grado en Microbiología, máster en Bioseguridad
- a. Licenciado en Microbiología

ORCID:

Abilio U. Rodríguez Pérez: 0000-0001-9950-111X

Osiris Harvey Pedroso: 0000-0001-7949-2690

Recibido: 20-01-2022 **Aceptado:** 01-03-2022

Correspondencia: Abilio U. Rodríguez Pérez

Correo: ubaldo.rodriguez@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas considera *Acinetobacter* spp. como patógeno más importante a nivel global por su multiresistencia⁽¹⁾. Causa un amplio espectro de infecciones como la neumonía asociada a la ventilación, bacteriemia, infecciones relacionadas con catéteres intravasculares e infecciones del sitio quirúrgico y quemaduras, entre las más importantes⁽¹⁾.

Los pacientes hospitalizados son los más afectados, sobre todo aquellos sometidos a cirugía o procedimientos invasivos, uso de antibióticos de amplio espectro e ingresos prolongados, principalmente en unidades de cuidados intensivos (UCI)⁽¹⁾. Por ello, *Acinetobacter* spp. en la actualidad constituye un verdadero problema mundial de salud.

Internacionalmente se reportan tasas de resistencia alarmantes. La diseminación intrahospitalaria e interhospitalaria y la emergencia de cepas bacterianas multidrogoresistentes se favorece por la habilidad que posee esta bacteria de adquirir diversos mecanismos de resistencia y su dotación de múltiples mecanismos de supervivencia en una variedad de entornos^(3,4).

Todo esto genera dificultades desde el punto de vista asistencial, pues la circulación de clones del complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (ABC) pandrogoresistentes - PDR o extremodrogoresistentes - XDR limita en gran medida las alternativas terapéuticas eficaces⁽³⁾. En Cuba, estudios relacionados frente a este patógeno reportan una alta prevalencia de infecciones severas causadas por este género, principalmente por el complejo ABC⁽¹⁾.

Teniendo en cuenta lo anterior, se impone mantener la vigilancia de este microorganismo con el fin de detectar nuevos fenotipos y corroborar la presencia de clones multidrogoresistentes.

Objetivo: identificar *Acinetobacter* spp. en muestras clínicas de pacientes infectados en el Hospital Ortopédico Universitario Fructuoso Rodríguez, durante el período junio 2020 - junio 2021.

MATERIAL y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo - experimental de corte transversal, que incluyó 264 aislamientos obtenidos de este microorganismo procedentes de diferentes productos patológicos.

La identificación se realizó mediante pruebas bioquímicas según esquemas de diagnóstico estandarizados en nuestro medio, empleándose el sistema comercial API 20 NE (BioMérieux, Francia).

Para los estudios de resistencia bacteriana se aplicaron los métodos recomendados por el Instituto de Estandarización de Laboratorio Clínico de 2019 de los Estados Unidos⁽⁵⁾; el método de E-test para la colistina (0,016 µg - 256 µg) y el método de difusión por disco / Kirby - Bauer (antibiograma interpretado) en agar Mueller Hinton (Biolife, Italy) para el resto de los antimicrobianos ensayados: piperacilina (100 µg), piperacilina/

tazobactan (100 /10 µg), ceftazidima (30 µg), cefotaxima (30 µg), ceftriaxona (30 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg), aztreonam (30 µg), gentamicina (10 µg), amikacina (30 µg), ciprofloxacino (5 µg), levofloxacino (5 µg), tetraciclina (30 µg), doxiciclina (30 µg) y trimetoprim/sulfametoxazol (1,25/23,75 µg). La rifampicina (5 µg) se evaluó según los criterios del comité de antibiograma de la Sociedad Francesa de Microbiología⁽⁶⁾. Todos los antimicrobianos fueron suministrados por Liofilchem (Italia) excepto la colistina que fue suministrada por BioMérieux (Francia).

Para el control de calidad de los discos de antimicrobianos se utilizaron cepas de referencia con valores conocidos de susceptibilidad, como *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC 35218 (para discos con inhibidores de betalactamasas) y *Pseudomonas aeruginosa* 27853.

Se seleccionaron los aislamientos viables en los que se corroboró que pertenecían al género *Acinetobacter* y que se acompañaban del modelo de recolección de datos. Se excluyeron los aislamientos que resultaron contaminados y los que se identificaron como Grupo No-1, por tratarse de una especie no causante de infección clínica en el humano.

Se incluyeron el complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (ABC), *Ac. haemolyticus*, *Ac. johnsonii*, *Ac. junonii* y *Ac. lwoffii*.

Las muestras clínicas fueron: secreción endotraqueal, sangre, catéter, exudado de lesión, sitio quirúrgico y líquido cefalorraquídeo (LCR); tomadas en pacientes infectados procedentes del servicio de ortopedia de la institución y de la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Las categorías clínicas de las pruebas de susceptibilidad fueron: *Sensible* / aislamiento bacteriano que se inhibe "in vitro" por una concentración de antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad de éxito terapéutico; y *Resistente* / aislamiento bacteriano que no se inhibe "in vitro" por una concentración de antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad de fracaso terapéutico.

Se consideró como *multidrogoresistente*, cuando una cepa bacteriana no es susceptible a uno o más agentes antimicrobianos probados en tres o más categorías; *extremodrogoresistente*, cuando una cepa bacteriana no es susceptible a uno o más agentes ensayados en todas las categorías excepto en una o dos de ellas; y *pandrogoresistente*, cuando una cepa bacteriana no es susceptible a ninguno de los agentes antimicrobianos probados en todas las categorías existentes⁽⁹⁾.

Los datos clínico-microbiológicos de los aislamientos de *Acinetobacter* spp. se obtuvieron de la base de datos disponible. Estos se procesaron mediante los programas Microsoft Excel 2010 y Microsoft Access 2010 y se organizaron en tablas y figuras. Se utilizó el porcentaje para el análisis, interpretación y presentación de los resultados.

La investigación fue evaluada y aprobada por la Comisión Científica y el Comité de Ética del CPHEM de La Habana y del Hospital Ortopédico Universitario Fructuoso Rodríguez.

RESULTADOS

Se identificaron cinco especies del Género *Acinetobacter* causantes de infecciones severas. El complejo ABC constituyó la especie preponderante con el 95,3 %. En menor proporción se identificaron *Ac. haemolyticus* (2,2 %), *Ac. Iwoffii* (1,1 %), *Ac. junonii* (1,1 %) y *Ac. johnsonii* (0,3 %).

Con relación al tipo de muestra, la mayoría de los aislamientos se obtuvo de secreción endotraqueal (47,1 %) y sangre (27,7 %), seguidas por punta de catéter, lesiones de piel, sitio quirúrgico y líquido cefalorraquídeo. Figura 1

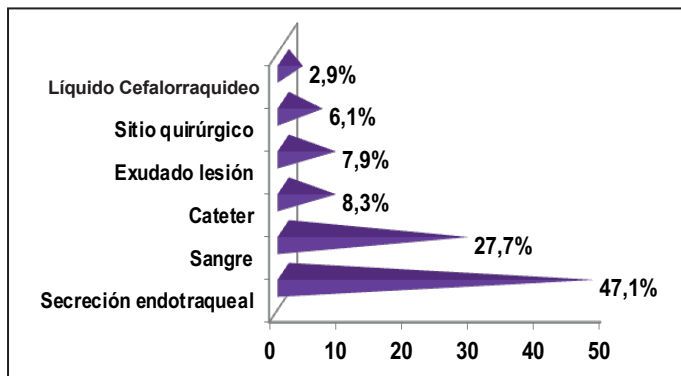


Figura 1. Frecuencia de aislamientos de *Acinetobacter* spp. según tipo de muestra. Hospital Ortopédico Universitario Fructuoso Rodríguez. La Habana - CUBA. Junio 2020 - junio 2021

n = 264 cepas bacterianas.

Fuente: Registro del Laboratorio de Microbiología. Hospital Ortopédico Universitario Fructuoso Rodríguez. La Habana - CUBA. Junio 2020 - junio 2021

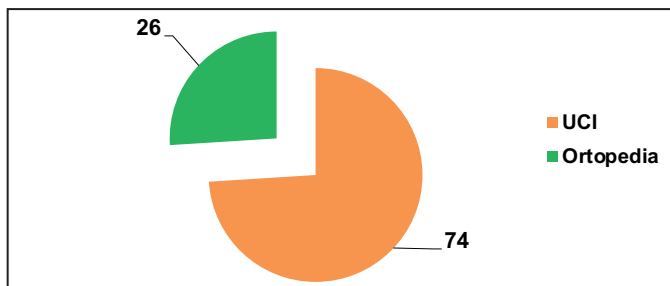
Tabla 1. *Acinetobacter* spp. Porcentajes de resistencia bacteriana a los antimicrobianos ensayados. Hospital Ortopédico Universitario Fructuoso Rodríguez. La Habana - CUBA. Junio 2020 - junio 2021.

n = 264 cepas bacterianas

Grupo de Antimicrobiano	Antimicrobiano	% de Resistencia Bacteriana
Betalactámicos	piperacilina (1)	83
	piperacilina / tazobactan (2)	88
	ticarcilina (1) / clavulánico (2)	86
	ceftazidima (3)	91
	ceftriaxona (3)	94
	cefotaxima (3)	83
	imipenem (4)	76
	meropenem (4)	81
Monobactámicos	aztreonam	98
Aminoglucósidos	amikacina	66
	gentamicina	80
Tetraciclinas	tetraciclina	8
	doxiciclina	5
Quinolonas	ciprofloxacino	89
	levofloxacino	60
Inhibidor de la síntesis de los folatos	trimetropin / sulfametoxazol	56
Rifampicina	rifampicina	65
Polimixinas	colistina	0,3

(1) Penicilinas (2) Inhibidores de Betalactamasas (3) Cefalosporinas (4) Carbapenémicos

Por servicios, los mayores aislamientos recayeron en la UCI (74,3 %) seguido de Ortopedia (25,5 %). Figura 2



En la Figura 2 se observa que por servicios, los mayores aislamientos de *Acinetobacter* spp. según tipo de servicio. Hospital Ortopédico Universitario Fructuoso Rodríguez. La Habana - CUBA. Junio 2020 - junio 2021

n = 264 cepas bacterianas

Fuente: Registro del laboratorio de microbiología. Hospital Ortopédico Universitario Fructuoso Rodríguez. La Habana - CUBA. Junio 2020 - junio 2021

Se hallaron altos niveles de resistencia frente a los betalactámicos, así como para los aminoglucósidos, las quinolonas, la rifampicina, y el trimetropin-sulfametoxazol. La tetraciclina, doxiciclina y colistina mostraron mayor actividad “*in vitro*” al presentar los porcentajes más bajos de resistencia. Tabla 1

Del total de aislamientos, el 91 % mostró resistencia en al menos un agente antimicrobiano en tres o más categorías; de estos, el 73,5 % mostró multidrogorresistencia y el 26,1 % extremodrogorresistencia. Se detectó además la presencia de un aislamiento pandrogorresistente (0,4 %). Estos hallazgos procedían mayoritariamente de sangre y secreciones endotraqueales de pacientes hospitalizados en UCI.

Fuente: Registro del Laboratorio de Microbiología. Hospital Ortopédico Universitario Fructuoso Rodríguez. La Habana - CUBA. Junio 2020 - junio 2021

DISCUSIÓN

En el presente estudio el complejo ABC constituyó la especie dentro del género con mayor implicación clínica en pacientes con infecciones severas. La formación de biopelículas es un factor clave de virulencia que permite a este microorganismo colonizar y persistir en las superficies bióticas y abióticas, causando infecciones asociadas con dispositivos médicos permanentes ⁽¹⁰⁾.

Estudios recientes han demostrado que las especies del complejo de ABC son tres veces más propensas a formar biopelículas en una interfase líquida - sólida que otras especies del género ^{11,12}. Este patógeno provoca infecciones a todos los niveles en el hombre pero numerosos investigadores lo reportan con frecuencia en neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) y bacteriemias primarias ^{3,5}, es por esta razón que los principales sitios de aislamiento son las muestras del tracto respiratorio inferior y sangre.

Los resultados del presente estudio concuerdan con lo descrito a nivel internacional. En Asia y algunos países de Latinoamérica, *Acinetobacter* spp. se reporta como agente etiológico de bacteriemias y neumonía intrahospitalaria ⁽¹³⁾. Estudios realizados por Lisboa en Brasil notifican al tracto respiratorio y la sangre como los sitios más afectados por dicho patógeno ⁽¹²⁾. Medellín y colaboradores en investigación realizada en Cuba lo notifican como preponderante en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) ⁽¹³⁾.

Numerosos autores concuerdan en que el complejo ABC es un patógeno que afecta en su mayoría a pacientes hospitalizados en la UCI. La presente investigación corroboró este hecho dado que la mayoría de los aislamientos eran procedentes de este servicio.

Gupta y colaboradores en estudio realizado en la India (2015) reportan que en la UCI se obtuvo la mayoría de los aislados de *Acinetobacter* spp. con predominio del complejo ABC ⁽¹⁴⁾. Es precisamente en este servicio donde obtuvimos los porcentajes más altos de resistencia y donde se demostró además la presencia de una combinación de mecanismos complejos de resistencia.

Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos son una de las tareas de mayor impacto del Laboratorio de Microbiología en cuanto al manejo del paciente. La información que estas generan son fundamentales para conocer las tendencias en la resistencia en microorganismos de relevancia clínica y para definir la política de utilización de antimicrobianos. La rápida emergencia global de cepas del complejo ABC resistentes, demuestra la habilidad de este microorganismo para responder a los cambios bajo presión ambiental selectiva. La regulación positiva de los mecanismos de resistencia innatos y adquiridos hace de este patógeno una gran amenaza para la salud humana ^(9,10).

En la presente investigación se observaron elevados porcentajes de resistencia frente a betalactámicos, grupo farmacológico donde se encuentra la terapia de elección para este microorganismo (carbapenémicos) así como para el resto de los antimicrobianos evaluados, con excepción de las tetraciclinas y la colistina ^(15,16). Este incremento de la resistencia de aislamientos del complejo ABC a los betalactámicos y dentro de estos a los carbapenémicos provoca en la actualidad graves inconvenientes en la terapéutica hospitalaria habitual. Los resultados de la presente investigación concuerdan también con Príncipe en Italia y Novovic en Serbia, quienes encontraron 100 % de resistencia a carbapenémicos en sus aislamientos ⁽¹⁷⁾. Por otra parte, un estudio realizado en China en pacientes pediátricos con NAVM notifica que el 100 % de los aislamientos eran resistentes a carbapenémicos ^(19,20).

Desde el año 2006, en Cuba se han realizado algunos estudios que alertan acerca de la resistencia creciente de *Acinetobacter* spp. a carbapenémicos, principalmente en las UCI. En un estudio realizado en Cienfuegos en el período 2007 - 2009, Pérez encontró niveles muy elevados de resistencia a meropenem ⁽²¹⁾. Por otra parte, en el Hospital Hermanos Ameijeiras / La Habana; Espinosa y Hart - en dos investigaciones realizadas en los años 2008 y 2010 respectivamente - observaron un marcado incremento de la resistencia a meropenem ⁽²²⁾. Medellín y colaboradores en la misma institución en el 2017, en estudio realizado a pacientes con NAVM reporta altos niveles de resistencia para este grupo farmacológico ⁽¹³⁾.

En el caso de los aminoglucósidos, esta investigación confirmó también altos niveles de resistencia, fenómeno que también se produce a nivel mundial. De ahí que sea imprescindible vigilar la resistencia de este microorganismo frente a este grupo de antimicrobianos, sobre todo si tenemos en cuenta su transferencia plasmídica y la emergencia y circulación de complejos clonales portadores de genes que codifican para la producción de enzimas que confieren a este patógeno altos niveles de resistencia frente a carbapenémicos y aminoglucósidos simultáneamente ⁽²³⁾.

Los aislamientos también mostraron una resistencia elevada a las quinolonas, lo que concuerda con datos internacionales que reportan un incremento en aislamientos clínicos ^(16,21). De manera similar se comportaron con el trimetoprim-sulfametoxazol que aunque no mostraron un porcentaje elevado de resistencia, si denota una tendencia al incremento. Para la rifampicina los niveles de resistencia en el presente estudio fueron altos, coincidiendo con otros autores ^(24,25).

La colistina y tetraciclinas constituyeron los medicamentos antimicrobianos más activos en la presente investigación. En el caso de la tetraciclina y doxiciclina, Lisboa en Brasil y Azimi en Irán notifican buenas tasas de susceptibilidad en los aislamientos resistentes, incluso a carbapenémicos ^(12,25). En cuanto a colistina, los resultados de la presente investigación son congruentes con los de Príncipe en Italia, que notifica 100 % de susceptibilidad frente a aislamientos resistentes a carbapenémicos ⁽¹⁷⁾. Este resultado es de suma importancia, pues la colistina puede constituir un medicamento de elección en el tratamiento de infecciones graves.

Los porcentajes de multidrogoresistencia y extremodrogoresistencia de *Acinetobacter* spp. en el presente estudio revelan que Cuba no escapa de la realidad mundial, donde este fenómeno es cada vez mayor y requiere la acción urgente ante la posibilidad de brotes epidémicos en nuestros hospitales, así como replantearse las alternativas terapéuticas en estos casos.

Es importante señalar que obtuvimos una cepa bacteriana pandrogoresistente correspondiente al complejo ABC, lo que constituye un hallazgo importante ya que en este caso no existen otras opciones de tratamiento en nuestro país.

La presente investigación evidencia el impacto clínico del género *Acinetobacter* y dentro de este, del complejo ABC, al causar infecciones severas asociadas a una extremodrogoresistencia marcada, lo que constituye un grave problema desde el punto de vista terapéutico en hospitales cubanos. Es por esto que cada vez es más necesario continuar la vigilancia clínica, epidemiológica y microbiológica de este género en aras de minimizar la morbilidad y mortalidad por este patógeno, así como evitar la ocurrencia de brotes nosocomiales que constituyan endemias, el uso indiscriminado de antimicrobianos y mayores gastos económicos.

Las cepas de *Acinetobacter* spp. estudiadas mostraron alta resistencia a la mayoría de los antimicrobianos ensayados, por lo que constituyen un serio problema de salud en nuestro medio.

La marcada resistencia de este patógeno revela la necesidad de un monitoreo continuo de su susceptibilidad, además del reforzamiento de las medidas de control principalmente en las Unidades de Cuidados Intensivos.

Fuentes de financiamiento: El estudio fue autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

REVISION BIBLIOGRÁFICA

- Rodríguez RD, Bustillo DE, Caicedo DC, Cadena DC, Gómez C. *Acinetobacter baumannii*: patógeno multiresistente emergente. *Médicas UIS*. 2017;29(2):113-35. doi: 10.18273/revmed.v29n2-2016010
- Asif M, Alvi IA, Rehman SU. Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. *Infect Drug Resist*. 2018 ; 21(11):1249-60. doi: 10.2147/IDR.S166750.
- Ayoub C, Hammoudi D. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. *Antibiotics (basel)* 2020; 9(3):119. doi: 10.3390/antibiotics9030119
- Brisolla LC, De Vasconcellos FM, Vaz de Sousa W, Trevizani T, Mondelli AL, Martison A, et al. Emergence and Persistence of High-Risk Clones Among MDR and XDR *A. baumannii* at a Brazilian Teaching Hospital. *Front. Microbiol*. 2019;9:2898. doi: 10.3389/fmicb.2018.02898.
- Vanegas JM, Roncancio G, Jiménez JN. *Acinetobacter baumannii*: importancia clínica, mecanismos de resistencia y diagnóstico. *Rev CES Med [Internet]*. 2019 [Citado el 21 de enero del 2022]; 28(2):233-246. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v28n2/v28n2a08.pdf>
- Quiñones D. National Surveillance Program of *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. and *Enterococcus* spp. in Cuba. *The APUA Newsletter [Internet]*. 2018 [Citado el 21 de enero del 2022];30(3). Disponible en: <https://apua.org/apua-newsletter>
- CLSI. Performance and standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-Nine Informational Supplement. [Internet]. 2019 CLSI document M100-S29. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 2019; [Citado el 22 de enero del 2022]. Disponible en: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>.
- Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. [Internet] Recommendations 2010. Paris, France: Société Française de Microbiologie. [Citado el 21 de enero del 2022]. Disponible en: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CASFM2020_Avril2020_V1.1.pdf.
- Magiorakos A, Srinivasan R, Carey Y, Carmeli M, Falagas C, Giske S, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2019;18(3):268-281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
- Rada J. *Acinetobacter* spp. un patógeno actual. *Rev. Bol. Ped. [Internet]*. 2016 [Citado el 21 de enero del 2022]; 55(1):29-48. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024
- Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and pathophysiological overview of *Acinetobacter* spp. infections: a century of challenges. *Clin Microbiol Rev* 30(1):409-447, 2016. doi: 10.1128/CMR.00058-16.
- Lisboa L, Batista LA, Carvalho L, Simões C, Miron C, Teixeira de Castro CL, et al. Detection of blaOXA-23 in *Acinetobacter* spp. Isolated from patients of a university hospital. *Braz J Infect Dis*. 2015;16(6):521-26. doi: 10.1016/j.bjid.2012.10.003
- Medell M, Hart M, Duquesne A, Espinosa F, Valdés R. Nosocomial Ventilator-Associated Pneumonia in Cuban Intensive Care Units: Bacterial Species and Antibiotic Resistance. *MEDICC Review*. 2017;15(2):26-9. doi: 10.37757/MR2013V15.N2.6.
- Gupta V, Garg R, Kaur M, Garg S, Attri AK, Chander J, et al. Prevalent resistance mechanisms in isolates from patients with burn wounds. *Indian J Burns*. 2015; 23(1):60-64. doi: 10.4103/0971-653X.171659.
- Rolain JM, Canton R, Cornaglia G, et al. Emergence of antibiotic resistance: need for a new paradigm. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(7):615-6. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03902.x.
- Kempf M, Rolain J-M, Diatta G, Said A, Bissoum S, Oleg M, et al. Carbapenem Resistance and *Acinetobacter baumannii* in Senegal: The Paradigm of a Common Phenomenon in Natural Reservoirs. 2012; PLoS ONE 7(6). doi: 10.1371/journal.pone.0039495
- Principe L, Piazza A, Giani T, Bracco S, Caltagirone MS, Arena F, et al. Epidemic Diffusion of OXA-23-Producing *Acinetobacter baumannii* Isolates in Italy: Results of the First Cross-Sectional Countrywide Survey. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(8):3004-10. doi: 10.1128/JCM.00291-14
- Novovic K, Mihajlovic S, Vasiljevic Z, Filipic B, Begovic J, Jovcic B, et al. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* from Serbia: Revision of CarO Classification. *PLoS ONE* 2015;10(3). doi: 10.1371/journal.pone.0122793.
- Ning B, Zhang C, Liu T, Ye S, Yang Z, Chen Z. Pathogenic analysis of sputum from ventilator-associated pneumonia in a pediatric intensive care unit. *Exp Ther Med*. 2013;5(1):367-71. doi: 10.3892/etm.2012.757
- Moya A, Gómez R, Molina M, Mauri O, González José, Alfonso R. Emergencia de microorganismos multiresistentes en unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales. *La Habana*, 2015. Disponible en: http://bvscuba.sld.cu/?read_result=cumed-31069&index_result=3
- Pérez L, Barletta JE, Quintana H, Reyes I, Otero N. Estudio clínico, epidemiológico y microbiológico de pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica ingresados en salas de cuidados intensivos. *Medisur [Internet]*. 2018 [Citado el 21 de enero del 2021];10(4):268-78. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X201200040000
- Espinosa F, Hart M, Halley M, Zamora R. Control multidisciplinario de la infección nosocomial en un hospital de nivel terciario. *Rev Cubana Med. [Internet]* 2020 [Citado el 21 de enero del 2022];50(1):40-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000100004&lng=es
- Hart M, Espinosa F, Halley M, Martínez M, Montes de Oca Z. Resistencia a antibióticos en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de enero a marzo del 2010 en el Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". *Rev Cubana Med [Internet]*. 2010 [Citado el 21 de enero del 2022];49(3):218-27. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000300001&lng=es
- Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Shimada K, Thanh TT, Anh LT, Truong N, et al. Dissemination of clonal complex 2 *Acinetobacter baumannii* strains co-producing carbapenemases and 16S rRNA methylase ArmA in Vietnam. *BMC Infect. Dis*. 2015;15:433. doi: 10.1186/s12879-015-1171-x.
- Azimi L, Talebi M, Pourshafie M-R, Owlia P, Rastegar Lari A. Characterization of Carbapenemases in Extensively Drug Resistance *Acinetobacter baumannii* in a Burn Care Center in Iran. *Int J Mol Cell Med [Internet]*. 2015 [Citado el 21 de enero del 2022];4(1):46-53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4359705/>.