



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE  
HIDALGO**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS  
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**



**TESIS:**

**“DETERMINANTES GENÉTICOS DE LA RESISTENCIA A LOS  
ANTIMICROBIANOS EN AISLADOS CLÍNICOS DE  
*Acinetobacter baumannii*”**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**PRESENTA:**

**MCP Luis David Chora Hernández**

**DIRECTORAS DE TESIS:**

**D. en C. Ma. Soledad Vázquez Garcidueñas**

**D. en C. Andrea M. Negrete Paz**



Morelia, Michoacán, agosto 2024

## **DEDICATORIAS**

El presente trabajo se lo dedico a mi familia: mi esposa Kenia Yaret, mis hijos David Dorian y Mariel Violetta por su persistente apoyo e inspiración siempre, tratando de contribuir por hacer un mundo mejor para vivir y para su futuro. A mis padres Miroslava y Luis por su apoyo siempre y como reconocimiento a su sacrificio por mi educación. Para todas aquellas personas que son demasiadas, que de alguna u otra manera me han ayudado no solo a la realización de este trabajo si no también a superarme, para poder realizar investigación y ciencia en la búsqueda de un mundo mejor.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a todos los involucrados en la realización de este trabajo, a la Dra. Ma. Soledad por su apoyo y dirección para poder plasmar la idea de este trabajo y poder concluirlo con la más alta calidad posible. A la Dra. Andrea por su invaluable paciencia y capacitación en la bioinformática, para poder tener las herramientas básicas para la realización de este trabajo. Al Dr. Gerardo por sus sugerencias y consejos que permitieron tener una mejor elaboración de este proyecto. A todos los miembros de mi comité tutorial que en cada seminario realizaron observaciones y anotaciones con la finalidad de mejorar la calidad de los resultados de este proyecto. A los compañeros del Laboratorio de Genética Microbiana que me ayudaron y apoyaron en tareas o procedimientos con los cuales no estaba capacitado y tuvieron la paciencia para instruirme y ayudar en la corrección de errores para tener mejores resultados. A los profesores de posgrado que me ayudaron obtener mejores herramientas para realizar investigación. A mis compañeros de la generación de la maestría que iniciamos y terminamos este reto y compartimos juntos muchos momentos de dificultad y satisfacción. A todos los que de una u otra manera apoyaron en el Hospital General "Dr. Miguel Silva!" para la realización del presente proyecto, el químico Pedro, química Carla, Israel Campos, Francisco López que fueron partícipes de este trabajo. Para todos aquellos amigos y compañeros que siempre me apoyaron.

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio de Genética Molecular Microbiana de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” de la U.M.S.N.H., bajo la dirección de la D. en C. Ma. Soledad Vázquez Garcidueñas y la codirección de la D. en C. Andrea Monserrat Negrete Paz.

Se contó con el apoyo de la CIC-UMSNH y del personal del Laboratorio de Microbiología y del departamento de Epidemiología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

## **COMITÉ TUTORAL**

Doctor en Ciencias  
Sergio Gutiérrez Castellanos  
(Presidente)

Doctora en Ciencias (Biología)  
Ma. Soledad Vázquez Garcidueñas  
(Vocal 1)

Doctora en Ciencias Biológicas  
Andrea Monserrat Negrete Paz  
(Vocal 2)

Doctor en Ciencias (Biotecnología de plantas)  
Gerardo Vázquez Marrufo  
(Vocal 3)

Doctora en Ciencias Biológicas  
Ana Laura Guillén Nepita  
(Vocal 4)

## CONTENIDO

Abreviaturas .....	I
Índice General .....	II
Índice de Tablas .....	IV
Índice de Figuras .....	V
Resumen .....	V
Abstract.....	VI

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribunucleico
AME	Enzimas modificadoras de aminoglucósidos
BLEE	$\beta$ -lactamasas de espectro extendido
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
EMA	Enzimas modificadoras de aminoglucósidos
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y especies de <i>Enterobacter</i>
IMP	Ambler imipenemasa
INVIFAR	Red para investigación y vigilancia de la farmacorresistencia
IS	Secuencia de inserción
LPS	Lipopolisacárido
MALDI-TOF	Espectrometría de masas por desorción/ionización mediante láser asistida por matriz con analizador de tiempo de vuelo
MBLs	Metallo- $\beta$ -lactamasas
MDR	Multidrogo-resistente
MGEs	Elementos móviles genéticos
NDM	Nueva Delhi carbapenemasa
Omp	Proteína de la membrana externa
OMS	Organización mundial de la salud
ORF	Marco abierto de lectura
OXA	Oxacilinasas clase D
PBPs	Proteínas fijadoras de penicilina
PDR	Pan drogo-resistente
PROA	Programas de uso apropiado de antimicrobianos
RDRQ	Regiones determinantes de la resistencia a quinolonas
SBLs	Serin- $\beta$ -lactamasas
Tn	Transposones
TnSeq	Secuencias de inserción de transposones
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VIM	Integrón Verona codificada carbapenemasa
WGS	Secuenciación del genoma
XDR	Extensamente drogo-resistente

## ÍNDICE DE TABLAS

	PÁGINA
1. Resumen de mecanismos de resistencia de <i>A. baumannii</i>	23
2. Selección de cepas representativas de <i>A. baumannii</i>	48
3. Reporte de calidad de los genomas descargados de <i>A. baumannii</i>	50
4. Reporte de calidad de los genomas secuenciados de <i>A. baumannii</i>	50
5.. Tipificación multilocus de secuencias de las cepas aisladas	52
6.. Genes de resistencia y elementos genéticos móviles en cepas secuenciadas	55

## TABLAS SUPLEMENTARIAS

	PÁGINA
1. Evaluación de calidad del ensamblado con QUAST	80
2. Relación de anotación del genoma mediante RAST	84
3. MLST de <i>Acinetobacter baumannii</i> mediante esquema Pasteur y Oxford	90
4. Genomas y ensamblados de <i>A. baumannii</i>	96
5. Determinantes genéticos de resistencia y elementos genéticos móviles de <i>A. baumannii</i>	98

## ÍNDICE DE FIGURAS

	PÁGINA
1. Esquema de clasificación de $\beta$ -lactamasas	12
2. Mecanismos de resistencia de <i>A. baumannii</i>	22
3. Figura 3. Transferencia horizontal de determinantes genéticos de resistencia y resistoma abierto de <i>A. baumannii</i>	34
4. Anotación de los genomas mediante RAST	42
5. Distribución de los aislados bacterianos por unidad de servicio	45
6. Perfiles de resistencia de los aislados obtenidos	45
7. Tipificación multilocus de secuencias de los genomas descargados por el esquema Pasteur	50
8. Genes de resistencia analizados mediante ResFinder 4.1	52
9. Elementos genéticos móviles analizados mediante MobileElementFinder 1.0.3	52
10. Complejos clonales constituidos por ST predominantes de genomas analizados	55
11. Filogenia de genomas analizados de <i>A. baumannii</i>	57

## INDICE GENERAL

	<b>PÁGINA</b>
<b>1. Introducción</b>	1
<b>2. Marco teórico</b>	5
<b>2.1 Características generales de <i>Acinetobacter baumannii</i></b>	5
<b>2.2 Taxonomía</b>	5
<b>2.2.1 Clonas y linajes</b>	6
<b>2.3 Epidemiología</b>	7
<b>2.4 Transmisión</b>	8
<b>2.5 Patogénesis</b>	10
<b>2.6 Resistencia a los antimicrobianos</b>	11
<b>2.6.1 Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos</b>	12
<b>2.7 Resistoma</b>	24
<b>3. Justificación</b>	26
<b>4. Pregunta investigación</b>	27
<b>5. Hipótesis</b>	27
<b>6. Objetivos</b>	27
<b>7. Estrategia experimental</b>	28
<b>8. Material y Métodos</b>	29
<b>8.1 Cepas de estudio</b>	29
<b>8.2. Pruebas de susceptibilidad a los antibióticos</b>	29
<b>8.3 Extracción de ADN</b>	30
<b>8.4 Secuenciación del genoma</b>	31
<b>8.5 Revisión de calidad de las lecturas</b>	31
<b>8.6 Ensamblado y anotación genómica</b>	31
<b>8.7 Tipificación <i>in silico</i></b>	33
<b>8.8 Determinación de clonalidad</b>	33
<b>8.9 Obtención del resistoma de las cepas analizadas</b>	33
<b>9. Resultados</b>	34
<b>10. Discusión</b>	48
<b>11. Conclusiones</b>	56
<b>12. Bibliografía</b>	57
<b>13. Cronograma de actividades</b>	68
<b>14. Anexos</b>	69

## RESUMEN

*Acinetobacter baumannii* es un agente etiológico importante de infecciones asociadas a la atención de la salud. Actualmente la obtención del resistoma es la tecnología basada en la secuenciación del genoma completo para identificar los determinantes genéticos relacionadas con la resistencia a los antibióticos. El conocimiento de estos determinantes aportaría información relevante para individualizar estrategias de tratamiento. **Objetivo.** Analizar la clonalidad y los determinantes genéticos responsables de la resistencia a los antibióticos en cepas de *Acinetobacter baumannii*, aisladas en México. **Metodología.** Análisis de la infección asociada a *A. baumannii* durante el 2022 del Hospital General “Dr. Miguel Silva”. Se descargaron 52 genomas de *A. baumannii* de bases de datos públicas provenientes de México. Se seleccionaron 10 cepas de *A. baumannii* del total de aislados de 2022-2023. Se determinó su susceptibilidad a antibióticos mediante VITEK®2 seguido de extracción de ADN y posterior secuenciación del genoma mediante la plataforma Illumina. Mediante herramientas bioinformáticas se evaluó la diversidad genética de los aislados y la identificación de determinantes genéticos y elementos genéticos móviles (MGEs) responsables de la resistencia a antibióticos así como la correlación fenotípica y genotípica de los aislados clínicos. **Resultados.** Se reportaron 133 infecciones asociadas a la atención de la salud por *A. baumannii* (20.6% por 100 IAAS). Se asignaron secuencias tipo (ST) a 54 genomas (45 descargados y 9 de cepas secuenciadas) utilizando el esquema de Pasteur. Mediante estas ST, se establecieron 6 complejos clonales internacionales (CCI): 1, 2, 4, 5, 10 y 15. La ST 2 junto con la ST 1544 (n=2) conforman el complejo clonal internacional 2 y que fue el predominante. El determinante genético de resistencia más frecuente fue a betalactámicos en 44 genomas (77.19%), mediante genes del tipo *bla*ADC-25: 26 (59%), en segundo lugar *bla*OXA-66: 22 (50%) y *bla*OXA-65 (29.5%). Se encontraron secuencias de inserción en 50 genomas (87.7%), siendo la más frecuente ISVsa3: 32 (64%), en segundo lugar ISAbat1: 21 (42%). **Conclusión.** Las cepas de *A. baumannii* aisladas en un contexto nosocomial en México, poseen determinantes genéticos de resistencia similares a otros reportados previamente en el mundo, principalmente la resistencia a beta-lactámicos es con genes tipo *bla*OXA-66. 87.7% de los genomas analizados eran portadores de la ISVsa3 en nuestro país, lo cual no se había documentado en algún trabajo previo. Los aislamientos nosocomiales de *A. baumannii* en México, corresponden principalmente a dos complejos clonales internacionales el CCI2 y el CCI 5.

**Palabras clave:** *Acinetobacter baumannii*, resistoma, bioinformática, determinantes genéticos de resistencia, secuencia tipo.

## ABSTRACT

*Acinetobacter baumannii* is an important etiological agent of healthcare-associated. Currently, resistome acquisition is the technology based on whole genome sequencing to identify the genetic determinants related to antibiotic resistance. Knowledge of these determinants would provide relevant information to individualize treatment strategies. **Objective.** To analyze the clonality and genetic determinants responsible for antibiotic resistance in strains of *Acinetobacter baumannii*, isolated in Mexico. **Methodology.** Analysis of the infection associated with *A. baumannii* was carried out during 2022 at the “Dr. Miguel Silva” General Hospital. 52 *A. baumannii* genomes were downloaded from public databases from Mexico. In addition, 10 strains of *A. baumannii* were selected from the total number of isolates obtained from June 2022 to January 2023 from nosocomial infections. Their susceptibility to antibiotics was determined using VITEK®2 followed by DNA extraction and subsequent genome sequencing using the Illumina platform. Using bioinformatics tools, the genetic diversity of the isolates and the identification of genetic determinants and mobile genetic elements (MGEs) responsible for antibiotic resistance were evaluated, as well as the phenotypic and genotypic correlation of the clinical isolates. **Results.** 133 healthcare-associated infections due to *A. baumannii* were reported (20.6% per 100 HAIs). Sequence types (ST) were assigned to 54 genomes (45 downloaded and 9 sequenced strains) using the Pasteur scheme. Using these STs, 6 international clonal complexes (ICC) were established: 1, 2, 4, 5, 10 and 15. ST 2 together with ST 1544 (n=2) make up international clonal complex 2, which was the predominant one. Of the Michoacán genomes, 8 strains were ST2 and one was ST32, in one ST could not be determined. The most frequent genetic determinant of resistance was to beta-lactams in 44 genomes (77.19%); the most frequent genes were *bla*ADC-25: 26 (59%), in second place *bla*OXA-66: 22 (50%) and *bla*OXA-65 (29.5%). Insertion sequences were found in 50 genomes (87.7%), the most frequent being ISVsa3: 32 (64%), in second place ISAb1: 21 (42%). **Conclusion.** Strains of *A. baumannii* isolated in a nosocomial context in Mexico have genetic resistance determinants similar to those previously reported in the world, mainly resistance to beta-lactams is with *bla*OXA-66 type genes. 87.7% of the analyzed genomes were carriers of the ISVsa3 SI in our country, which had not been documented in any previous work. Nosocomial isolates of *A. baumannii* in Mexico correspond mainly to two international clonal complexes, CCI2 and CCI 5.

## 1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud ha identificado a la resistencia antimicrobiana como una de las grandes amenazas a la salud mundial (WHO 2014). Con base en la resistencia a los antimicrobianos las cepas bacterianas pueden clasificarse en Multidrogo-resistentes (MDR), cuando no existe susceptibilidad al menos a un agente en tres o más categorías antimicrobianas; extensamente drogo-resistentes (XDR), susceptibilidad solo a una o dos categorías de antimicrobianos, pandrogo-resistentes (PDR), ausencia de susceptibilidad a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas (Magiorakos *et al.*, 2012).

Si no se realiza ninguna acción, las muertes atribuidas a resistencia a antimicrobianos puede llegar a 10 millones de muertes cada año (Mancuso *et al.*, 2021).

En febrero del 2017, la OMS publicó la lista de patógenos para los cuales existe urgente necesidad de generar nuevos antimicrobianos, los microorganismos ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*), fueron designados “microorganismos prioritarios” para el desarrollo de nuevos fármacos (WHO, 2017).

En 2018 el gobierno mexicano publicó el acuerdo de declarar obligatoria la estrategia nacional de acción en contra de la resistencia a antimicrobianos (Diario Oficial de la Federación, 2018). Una iniciativa no gubernamental, estableció la red para investigación y vigilancia de resistencia a fármacos (Red Temática de Investigación y Vigilancia de la Farmacorresistencia [INVIFAR]) en México, con varios centros hospitalarios en todo el país. Un foco de atención de la red es la vigilancia de la resistencia de microorganismos patógenos comunes como *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, complejo *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y, en colaboración con SIREVA/GIVEBPVac, *S. pneumoniae*. Se ha detectado

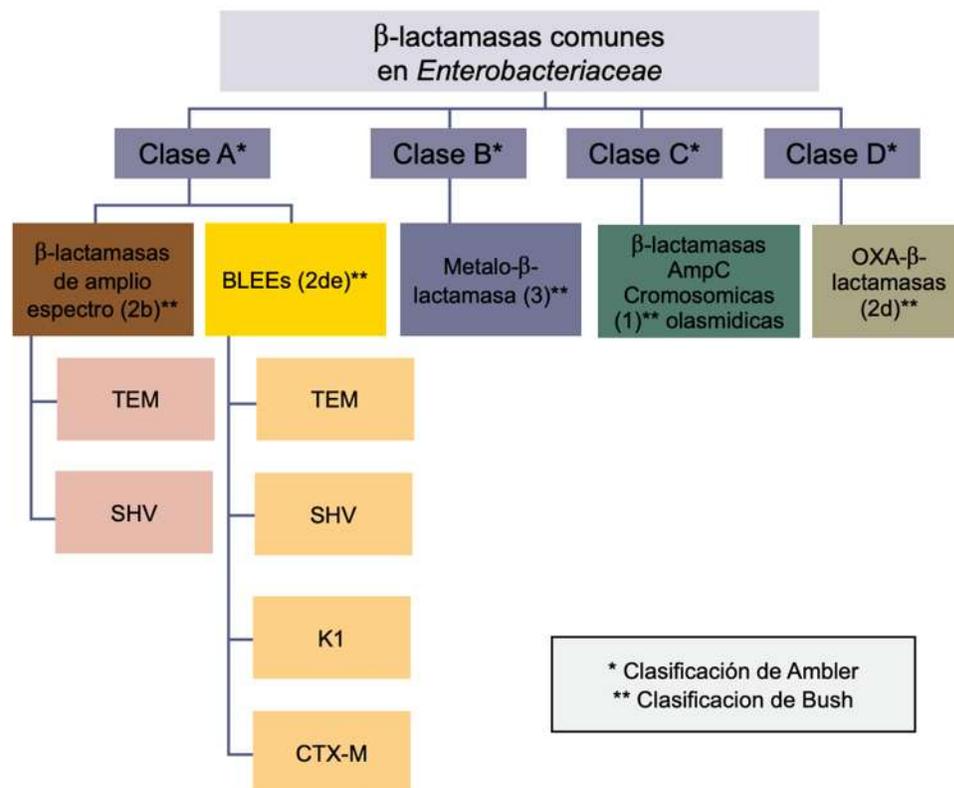
resistencia de alto grado a múltiples fármacos para el complejo *A. baumannii*, con resistencia a carbapenémicos y cefepime (hasta 83.6%) (Garza-González *et al.*, 2020).

En pacientes con COVID-19, han sido reportados microorganismos críticos y de alta prioridad con elevada frecuencia. En un estudio reciente de pacientes de unidad de cuidados intensivos (UCI) con COVID-19, *A. baumannii* fue el microorganismo ESKAPE con mayor aislamiento (52%), con cepas con perfil MDR (Durán-Manuel *et al.*, 2021). La red INVIFAR en México publicó recientemente que la resistencia a los antimicrobianos se ha incrementado en México durante el período de la pandemia por COVID-19. En particular, se detectaron altas tasas de resistencia para *A. baumannii* y *P. aeruginosa* (López-Jácome *et al.*, 2022).

Aunque *A. baumannii* se aísla en el 45% de los casos de infecciones causadas por microorganismos ESKAPE, este porcentaje aumenta al 60% entre aislados con perfil MDR en Estados Unidos, América Latina y Oriente Medio (De Oliveira *et al.*, 2020).

*A. baumannii* puede adquirir resistencia a agentes de uso clínico por transferencia horizontal de genes (HGT) o transformación natural (Castanheira *et al.*, 2023). A su vez, la adquisición de mutaciones o transposición de elementos genéticos, como secuencias de inserción tipo (ISAba), pueden modular la expresión de genes constitutivos que codifiquen para enzimas, sistemas de eflujo, proteínas membranales externas y que pueden ocasionar resistencia a varios agentes antimicrobianos (Castanheira *et al.*, 2023).

*Acinetobacter* es bien conocido por su multitud de mecanismos de resistencia antimicrobiana, asociados a un aumento en el tamaño del genoma. Las especies de *Acinetobacter* ejercen gran parte de su resistencia antibiótica a través de la expresión de  $\beta$ -lactamasas (Bennett *et al.*, 2021). Las  $\beta$ -lactamasas están codificadas por genes cromosómicos o por genes transferibles localizados en plásmidos y transposones. Las  $\beta$ -lactamasas pueden clasificarse según su estructura de aminoácidos en cuatro clases moleculares, A a D ( Fig. 1 ), como sugirió por primera vez Ambler y modificada y ampliada en el sistema de clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros ( Fig. 1 ) (Bennett *et al.*, 2021).



**Figura 1. Esquema de clasificación de β-lactamasas (Bennett *et al.*, 2021) BLEEs: betalactamasas de espectro extendido; SHV: Betalactamasas sulfihidrilo variables...**

Las β-lactamasas de clase A, C y D hidrolizan el anillo β-lactámico a través de un residuo serina en su lugar activo, mientras que las enzimas de clase B son metalo-β-lactamasas (MBL) que usan zinc ( $Zn^{2+}$ ) para romper el enlace amida (Fig. 1). Dentro de las β-lactamasas se encuentran la clase AmpC del grupo 1 (cefalosporinas), las β-lactamasas de la clase A de los grupos 2b y 2c de Ambler están codificadas en genes transportados por plásmidos grandes y confieren resistencia a penicilinas y a cefalosporinas de espectro reducido. La aparición y la rápida diseminación a nivel mundial de cepas que contenían β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) de la clase A del grupo 2b de Ambler en la década de 1980 fue la primera diseminación internacional rápida de *A. baumannii* resistentes a múltiples fármacos. El uso de antimicrobianos carbapenémicos para tratar infecciones graves por *Acinetobacter*, dio lugar a la aparición posterior de las

oxacilinasas de clase D del grupo 2d de Ambler. (Bennett *et al.*, 2021). Esta clase de oxacilinasas confiere resistencia a los carbapenemes y ha dado lugar a un marcado aumento de la resistencia a los carbapenémicos. Las metalo- $\beta$ -lactamasas de la clase B del grupo 2 de Ambler imipenemasa (IMP), integrón Verona codificado (VIM), Nueva Delhi I (NDM-1) y Nueva Delhi 2 (NDM-2) son menos frecuentes, pero comienzan a diseminarse en todo el mundo. (Bennett *et al.*, 2021).

El segundo determinante más importante en *Acinetobacter* es la presencia de bombas de expulsión, que confieren resistencia a  $\beta$ -lactámicos, cloranfenicol, macrólidos, tetraciclinas, tigeciclina, aminoglucósidos, polimixinas y ciertos antisépticos. La bomba de expulsión predominantemente expresada es AdeABC, perteneciente a la familia de la división, resistencia y nodulación (RND), aunque se han descrito otras. También se han descrito enzimas modificadoras de fármacos, cambios en la expresión de porinas, mutaciones en los genes que codifican el sistema regulador de la polimixina de dos componentes PmrA y PmrB.

La comunidad local no es ajena a este problema y los aislados locales representan una oportunidad para caracterizar las cepas relevantes en la comunidad, así como de enriquecer el banco de datos global. De esta manera en este trabajo se llevó a cabo la determinación del perfil fenotípico y genotípico de resistencia de cepas representativas de *A. baumannii* con perfil MDR y/o XDR, aisladas de muestras clínicas del Hospital General “Dr. Miguel Silva, y se compararon con los perfiles encontrados en genomas de cepas mexicanas disponibles en bases de datos. Se pudo establecer un registro completo de determinantes genéticos de resistencia, alguna estrategia terapéutica, tipificación para resolver investigación de brotes y caracterización epidemiológica molecular que provea características comparativas nuevas y definan las poblaciones bacterianas circulantes en nuestro medio y si requieren más investigaciones para entender su comportamiento.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Características generales de *Acinetobacter baumannii*.

*Acinetobacter baumannii* (llamado en honor a los bacteriólogos americanos Paul y Linda Baumann), es un microorganismo Gram-negativo, que ocasiona infecciones nosocomiales, especialmente en UCI y pacientes inmunosuprimidos con catéteres venoso central (Vázquez-López *et al.*, 2020). La morfología del género consiste en coco bacilos Gram-negativos. Se caracterizan por ser estrictamente aerobios, no fermentadores, no fastidiosos, no móviles, catalasa positivos y oxidasa negativos, con 39 a 47% de contenido de guanina-citosina (GC) en su secuencia de ADN (Vázquez-López *et al.*, 2020). Desarrolla bien en medios sólidos de rutina a 37° C. Las colonias son de 1 a 2 mm, convexas, mucoides, no pigmentadas. Típicamente tiene forma de bacilo durante el crecimiento rápido, pero las formas coco-bacilares predominan en la fase estacionaria. Es variable su captación de cristal violeta, por lo que puede clasificarse mal como coco gram positivo. *Acinetobacter baumannii* se aísla fácilmente en los medios de cultivo tradicionales, el agar sangre de carnero y MacConkey son utilizados convencionalmente para la detección en cultivos de muestras clínicas, sin embargo, estos medios no son selectivos para *Acinetobacter baumannii* y requiere diferenciarse de otros microorganismos.

### 2.2 Taxonomía

Aunque ubicuo en la naturaleza, las 54 especies reconocidas del género *Acinetobacter* se asocian a un nicho ecológico específico que perfila su contenido genómico. *Acinetobacter baumannii* es la especie más virulenta y causa la inmensa mayoría de las infecciones en los seres humanos, pero *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter iwoffii* y *Acinetobacter radioresistens* también son importantes (Bennett *et al.*, 2021). La diferenciación de las especies basada exclusivamente en fenotipos es difícil, lo que ha condicionado la aparición del término complejo *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* (Bennett *et al.*, 2021). La espectrometría de masas por desorción/ionización mediante láser asistida por matriz con analizador de tiempo de vuelo (MALDI-TOF)

es capaz de identificar rápidamente las especies de *Acinetobacter* (Bennett *et al.*, 2021).

### 2.2.1 Clonas y linajes

Basados en la tipificación molecular inicial de los aislados de *A. baumannii*, 3 linajes se diseminaron por Europa. Estos se clasificaron como clonas Europeas I, II y III. Posteriormente se renombraron como linajes clonales internacionales (CI): I, II y III. A la fecha actual, 9 CI de *Acinetobacter baumannii* han sido reconocidas. La caracterización mediante la tipificación de secuencias multilocus (MLST), es un método que usa las variaciones en los diferentes loci por secuenciación del ADN en fragmentos de genes constitutivos. Esto crea perfiles de MLST conocidos como secuencias tipo (ST) (Simar *et al.*, 2021). Actualmente existen dos esquemas de MLST para *A. baumannii*, el esquema Oxford y el esquema Pasteur. Cada uno utiliza siete genes constitutivos, tres de los cuales son compartidos por los dos esquemas. Se han observado diferentes niveles de resolución entre ambos (Gaiarsa *et al.*, 2019). Posteriormente mediante estos esquemas se generaron diferentes secuencias tipo (ST) y complejos clonales (Castanheira *et al.*, 2023).

El CI1 e CI2 comúnmente poseen oxacilinasasa con actividad de carbapenemasa (OXA)-23, y estos linajes clonales internacionales son las clonas más exitosas en diseminarse en todo el mundo. Sin embargo, existen variaciones regionales. El CI5 y CI7 son predominantes en Centroamérica y Sudamérica (Castanheira *et al.*, 2023).

Hasta abril del 2019, se encontraban 3,609 genomas de *A. baumannii* disponibles en GenBank y bases de datos de secuenciación del genoma (WGS) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/?term=Acinetobacter+baumannii>). De los 3,575 genomas restantes analizados, 2,364 (66%) son miembros de la clona internacional 1 (IC1) (173 genomas) y clona internacional 2 (IC2) (2,191 genomas). Estas clonas se definen como ST1, representando a la IC1s de acuerdo con el esquema de MLST de referencia del Instituto Pasteur, y ST2, representando a la IC2s (Hamidian *et al.*, 2019).

La ST2 corresponde a 2,105 genomas (59%) de los disponibles completos y consignados para análisis. Esto ha sido consistente con reportes previos de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos con la IC2s formando parte de la mayor frecuencia de brotes.

La distribución global de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos, se ha influenciado por la diseminación de aislados IC2, con 1,678 aislados albergando al menos un gen de resistencia a carbapenémicos (Hamidian *et al.*, 2019).

### **2.3 Epidemiología.**

*Acinetobacter baumannii* es actualmente considerado una amenaza global en los servicios de atención a la salud y gana resistencia a antimicrobianos a una tasa muy elevada. En el sureste de Europa, Oriente Medio, Asia y norte de África, hasta 90% de los aislamientos clínicos son resistentes a carbapenémicos. Globalmente 45% de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* son multi-drogo resistentes, con >70% de aislamientos en América Latina y oriente medio con fenotipo de multi-drogo resistencia (Wu *et al.*, 2023). En Estados Unidos, se estima que se presentan anualmente más de 12,000 infecciones por *Acinetobacter*, que causan más de 1,300 muertes y cuestan a la sociedad 1,600 millones de dólares. En comparación con otras bacterias Gram negativas resistentes a múltiples fármacos y con *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, las infecciones por *Acinetobacter* tienen mayor riesgo de mortalidad a los 30 y 90 días después del aislamiento en cultivo (Nelson *et al.*, 2017). Se ha reportado en nuestro país a *Acinetobacter baumannii* como principal etiología de neumonía asociada a la ventilación mecánica, siendo el principal agente etiológico (47.9%), de 48 casos en un año (Sosa-Hernández *et al.*, 2019). En México, también existen reportes de tasa alta mortalidad que van del 28.2% al 52.8% en infecciones con aislamientos resistente a carbapenémicos (Rosales-Reyes *et al.*, 2017).

*A. baumannii* es reconocido como causante de un amplio rango de infecciones adquiridas en el hospital, incluida neumonía, bacteremia, infecciones del tracto urinario, infecciones de heridas y meningitis. Un estudio previo estimó una incidencia global de más de 100,000 de casos de *A. baumannii* anuales, con 50%

de los aislamientos resistentes a carbapenémicos (Rangel et al., 2021). La frecuencia de *Acinetobacter* aumenta drásticamente entre los pacientes que requieren ventilación mecánica durante más de 5 días, representando hasta el 26% de las infecciones respiratorias en una serie (Bennett et al., 2021). Otras manifestaciones nosocomiales de *Acinetobacter* son las infecciones del torrente sanguíneo asociadas con catéteres intravasculares, infecciones del sitio quirúrgico, infecciones del tracto urinario, meningitis después de la neurocirugía e infecciones del tejido blando después de quemaduras (Bennett et al., 2021).

Las infecciones asociadas a la salud (nosocomiales o sanitarias), suponen el mayor impacto de *Acinetobacter* sobre la salud pública, dada la rápida diseminación de cepas resistentes. La aplicación de métodos de tipificación molecular ha puesto de manifiesto que un número limitado de estirpes clonales ampliamente generalizadas de *A. baumannii* son responsables de brotes hospitalarios en todo el mundo (Bennett et al., 2021).

## **2.4 Transmisión**

Los factores que promueven la aparición y la transmisión de *A. baumannii* en los centros de atención médica son la hospitalización de pacientes con alto riesgo de colonización, como los residentes con cuidados a largo plazo; los fallos en la limpieza y desinfección del medio ambiente; y la utilización de antimicrobianos, especialmente cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas o carbapenems (Bennett et al., 2021).

La capacidad de las especies de *Acinetobacter* para sobrevivir durante semanas sobre superficies del entorno hospitalario condiciona la aparición de brotes prolongados, y los desplazamientos de los pacientes entre instituciones asistenciales, favorece la diseminación regional. Cualquier superficie húmeda o seca en el entorno asistencial que rodea a un paciente puede contaminarse por *Acinetobacter* y convertirse en reservorio para una transmisión mantenida; entre ellas, se incluyen fregaderos, grifos, humidificadores, bañeras de hidroterapia, cortinas, almohadas, barandillas de camillas y equipos como carritos de medicamento, bombas de infusión y pantallas digitales de los equipos (Bennett et

*al.*, 2021). Los pacientes con antecedentes de infección recientes o antiguos pueden seguir colonizados y contaminar su entorno (Thom *et al.*, 2011).

La transmisión de *Acinetobacter* en el entorno sanitario ocurre por omisiones en los procedimientos de higiene de las manos o por olvidos de desinfección de equipos médicos móviles en las áreas asistenciales (Rusell *et al.*, 2018). Las unidades con habitaciones de múltiples camas y los pacientes sensibles como las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCI), corren un alto riesgo de sufrir brotes. También otros procedimientos como lavados pulsátiles de heridas y las broncoscopias, también dan lugar a contaminación y transmisión ambiental intensa (Bennett *et al.*, 2021). Las partículas transportadas por el aire desempeñan algún papel en la transmisión de *Acinetobacter*, bien por diseminación a través de salas de hospitalización abiertas con numerosas camas o por contaminación de filtros de aire internos de equipos médicos (Lei *et al.*, 2016). Durante los meses más cálidos y húmedos, aumentan las infecciones por *Acinetobacter* asociadas al cuidado de salud, posiblemente por la contaminación de sistemas de refrigeración (Bennett *et al.*, 2021).

Clínicamente, las infecciones por *Acinetobacter* están asociadas a ventilación mecánica, cateterismo intravenoso y urinario, cirugía, procedimientos invasivos y antimicrobianos de amplio espectro, especialmente en pacientes que tienen quemaduras, trauma o están en UCI. La predisposición existe en defectos en las defensas anatómicas el huésped y alteración del microbioa normal del huésped por exposición a antimicrobianos de amplio espectro (Wong *et al.*, 2017).

Para determinar las rutas de transmisión de un brote es necesario integrar la secuenciación del genoma completa con los datos epidemiológicos, tales como el movimiento de los pacientes y la exposición al entorno de atención de salud y debe convertirse en la norma. Para utilizar apropiadamente la secuenciación del genoma en un brote, es necesario comprender las cepas endémicas de unas instalaciones determinadas (Fitzpatrick *et al.*, 2016).

## 2.5 Patogénesis

*Acinetobacter baumannii* depende de su capacidad para colonizar y formar biopelículas en las superficies mucosas y de los dispositivos médicos, a fin de sobrevivir en entornos con limitación de hierro dentro del huésped y para adquirir material genético extraño para promover la supervivencia y aumentar la resistencia a los antimicrobianos (Bennett *et al.*, 2021).

Un precursor esencial de la formación de la biopelícula es la generación de fimbrias en la superficie de la célula, que causan la adherencia. La producción de la biopelícula de *Acinetobacter* se controla por las condiciones ambientales; un ambiente favorable da a lugar a la sobreexpresión de más de 1,600 genes comparados con 55, en bacterias planctónicas, lo que ocasiona cambios importantes en el metabolismo de la célula, la motilidad, la adquisición del hierro y la detección del *quorum*. Se han descrito genes específicos que regulan la virulencia, creación de fimbrias, motilidad y la formación de biopelícula (Bennett *et al.*, 2021). Se pone de manifiesto una correlación entre los fenotipos resistentes a los antibióticos y la capacidad de formar biopelículas; las cepas resistentes a antimicrobianos se asocian a mayor mortalidad (Chuang *et al.*, 2018).

Las secuenciación genómica ha permitido identificar los determinantes de virulencia. Se han utilizado secuencias de inserción de transposones (TnSeq) en un intento por identificar potenciales determinantes de virulencia (Wong *et al.*, 2017).

Bajo condiciones de desecación, *A. baumannii* tiene cambios morfológicos, incluido engrosamiento de la pared celular, contribuyendo a su impresionante persistencia en las superficies ambientales. En investigaciones de brotes, *A. baumannii* permaneció viable en superficies sólidas de unidades hospitalarias tras meses e incluso, haciendo énfasis en el reto de eliminar la transmisión ambiental una vez que el microorganismo ha colonizado las superficies nosocomiales (Wong *et al.*, 2017). Modelos experimentales también hacen énfasis en la predisposición de los aislamientos de permanecer bajo condiciones de desecación (Wong *et al.*, 2017). La capacidad de adhesión de *A. baumannii* a células de mucosas es menor comparada con otros microorganismos; sin embargo tiene una habilidad hidrofóbica que le provee capacidad de adhesión a materiales inertes como plásticos usados

en dispositivos intravasculares. La proteína externa A (OmpA) se asocia con la adhesión, específicamente a las células epiteliales del tracto respiratorio. Se localiza en la mitocondria y núcleo e induce la expresión del citocromo c molecular proapoptótico (Asif *et al.*, 2018). *A. baumannii* evade la vía alternativa del complemento mediante el factor neutralizante H con la ayuda de OmpA (Kim *et al.*, 2016).

La secreción de vesículas de membrana externa con diferentes proteínas de virulencia relacionadas (proteasas, fosfolipasas, superóxido dismutasa y catalasa) en el sitio de infección, acelerará la respuesta inmune innata y conlleva a daño tisular. Estas membranas también incrementan la formación de biopelícula en superficies abióticas (Nho *et al.*, 2015).

Los lipopolisacáridos (LPSs) de *A. baumannii* consisten de un antígeno-O, el carbohidrato y la mitad del lípido A. Son agentes quimiotácticos que reclutan células inflamatorias y desencadenan la liberación de material citotóxico (Rossi *et al.*, 2016).

*A. baumannii* involucrado en brotes epidémicos muestra un alto nivel de desecación y capacidad de formación de biopeolícula en superficies biológicas. Otros factores relacionados en la evolución de biopelícula incluyen la proteína asociada con biofilm (BAP), OmpA, proteína-1 tipo BAP (BLP-1), y proteína-2 tipo BAP (BLP-2) (Asif *et al.*, 2018).

## **2.6 Resistencia a los antimicrobianos.**

*A. baumannii* es propenso para desarrollar resistencia debido a su gran plasticidad genómica. Esto le ha permitido la adquisición y acumulación de determinantes de resistencia a antimicrobianos. Puede adquirir material ajeno, a través de transferencia de genes, transformación, conjugación y transducción. Los elementos genéticos móviles (MGEs), como plásmidos, islas de resistencia, transposones e integrones, tienen un rol fundamental en la emergencia de aislamientos multi drogo-resistentes y extensamente drogo-resistentes. (McCarthy *et al.*, 2021).

*Acinetobacter* es resistente a la desinfección y desecación. La exposición a los antibióticos desempeña un papel importante en la aparición de *A. baumannii*

resistente a los antibióticos, especialmente a carbapenémicos. A finales de 1980, *A. baumannii* surgió como un patógeno importante para el ser humano con una resistencia antimicrobiana aumentada. La secuenciación de su genoma ha indicado que la rápida diseminación de *A. baumannii* multirresistente se asocia a su habilidad de incorporar determinantes de virulencia y resistencia (Bennett *et al.*, 2021). Se ha postulado además que la capacidad de *Acinetobacter* para adquirir determinantes de resistencia más eficazmente que otras bacterias puede deberse a una asociación íntima de varias especies de *Acinetobacter* con el ambiente del suelo y del agua, que contienen un amplio reservorio de genes de resistencia (Bennett *et al.*, 2021).

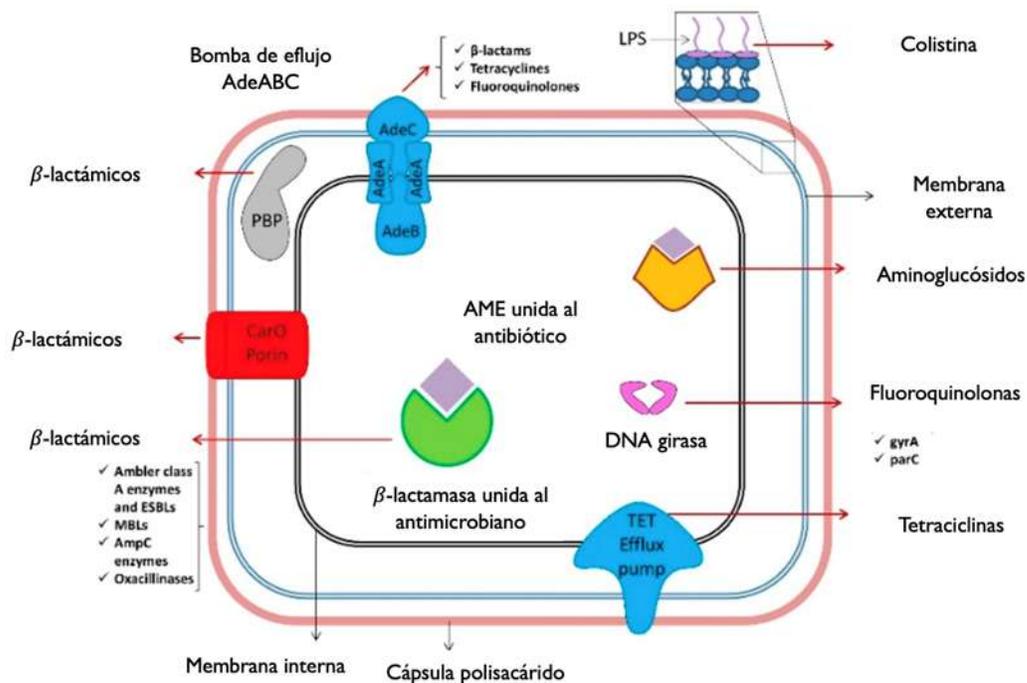
### 2.6.1. Mecanismos de resistencia a los antibióticos

*Acinetobacter* es bien conocido por su multitud de mecanismos de resistencia antimicrobiana (Tabla 1 y Fig. 1), estos son constitutivos y también puede adquirir resistencia a agentes de uso clínico por transferencia horizontal de genes (HGT) o transformación natural (Castanheira *et al.*, 2023).

**Tabla 1. Resumen de mecanismos de resistencia de *A. baumannii*.**

Mecanismo de resistencia	Clase/Grupo	Grupos asociados de proteínas	
β-lactamasas	Clase A	TEM, GES, PER, CTX-M,	
	Clase B	SCO, VEB, SHV, KPC, IMP,	
	Clase C	VIM, SIM, NDM, AmpC, OXA.	
	Clase D		
Bombas de eflujo	RND	AdeABC, AdeFGH, AdeIJK,	
	MFS	TetAB, CraA, FloR, CmlA,	
	MATE	AbaF, AedC, EmrAB	
	SMR	AbeM AbeS.	
Permeabilidad	Porinas	CarO, OmpAab, Omp22-23, OMp33-36, Omp37, Omp43- 44 y Omp47.	
Alteraciones en sitio blanco de antimicrobianos	PBPs	PBP-2, PBP-6b	
	AMEs	AAC, ANT, APH	
	Protección ribosomal	ArmA, RmtA-F	
	Enzimas de replicación de ADN	GyrA, ParC	
	Modificadores de Lípido A		PmrC, PmrA, PmrB,
			LpxC, LpxD, LpxA

RND: Resistancia-nodulación-celular, MFS: Superfamilia facilitadora mayor, MATE: Extrusión de compuestos tóxicos y multi-fármacos, SMR: Familia pequeña de resistencia multifármacos, PBPs: Proteínas fijadoras de penicilina, AME: Enzimas modificadoras de aminoglucósidos. (McCarthy *et al.*, 2021).



**Figura 2. Mecanismos de resistencia de *A. baumannii* (Moubareck *et al.*, 2020)**

AMEs = Enzimas modificadoras de aminoglucósidos; AmpC = cefalosporinas clase C de Ambler; ESBLs =  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido; MBLs = Metallo- $\beta$ -lactamasas; LPS = lipopolisacáridos; PBP = Proteínas fijadoras de penicilina.

### a) Mecanismos de resistencia constitutiva

La resistencia general de *A. baumannii* a los antimicrobianos, en parte esta mediada por el pequeño número y tamaño de sus porinas en la membrana externa. Esto le confiere bajo nivel de permeabilidad a los antimicrobianos, incluso más bajo comparado con otros gram-negativos. Adicionalmente, *A. baumannii* posee expresión constitutiva a bajo nivel de más de un sistema de eflujo activo. Esta relación entre baja permeabilidad y sistemas de eflujo constitutivos permite resistencia a un amplio grupo de antimicrobianos (Wong *et al.*, 2017).

- **$\beta$ -Lactamasas.**

Los  $\beta$ -lactámicos son una clase de antimicrobianos que se unen de manera covalente a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs). Estas son enzimas responsables de la formación de peptidoglucano en la pared celular. *A. baumannii* posee enzimas capaces de degradar los  $\beta$ -lactámicos. Inactivan el antimicrobiano por hidrólisis del anillo  $\beta$ -lactámico (McCarthy *et al.*, 2021). Las  $\beta$ -lactamasas

pueden estructuralmente clasificarse en 4 grupos. Incluyen las clases A, C y D serin- $\beta$ -lactamasas (SBLs), sin similitud significativa estructural entre las clases. Y la clase B, metalo- $\beta$ -lactamasas (MBLs) (McCarthy *et al.*, 2021). Algunas  $\beta$ -lactamasas nativas son codificadas en el genoma de *A. baumannii* como *blaOXA-51* y *ampC*, su capacidad de conferir resistencia es limitada excepto en el caso de inserción en secuencias promotoras río arriba (McCarthy *et al.*, 2021).

*A. baumannii* tiene una propensión a adquirir nuevas  $\beta$ -lactamasas, particularmente clase B, MBLs y clase D oxacilinas (OXA), dando como resultado amplia diseminación de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (McCarthy *et al.*, 2021).

Las BLEEs, confieren resistencia a cefalosporinas de amplio espectro (cefotaxima, ceftazidima). La primera BLEE identificada en *A. baumannii* fue PER-1, identificada inicialmente en Turquía. Se ha identificado otras clases de BLEE incluidas TEM, SHV, CTX-M, GES, SCO, PER y variantes VEB (McCarthy *et al.*, 2021).

Las enzimas clase B MBLs, son enzimas capaces de hidrolizar todos los antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos, incluyendo carbapenems, con excepción de aztreonam. Estas requieren un ion metálico en su sitio activo para ser funcionales, principalmente zinc u otros metales pesados. Esta actividad dependiente de zinc puede ser inhibida por EDTA, pero no moléculas inhibidoras de  $\beta$ -lactamasas convencionales como el ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam (McCarthy *et al.*, 2021).

Las metalo- $\beta$ -lactamasas VIM (Verona integron codificada), IMP ( $\beta$ -lactamasa hidrolizante de imipenem), SIM-1 (imipenemasa Seoul) y NDM (metalo- $\beta$ -lactamasa Nueva Delhi) han sido identificadas en *A. baumannii*. La diseminación de NDM-1 en *A. baumannii*, se ha atribuido al menos en parte a su asociación con el transposón compuesto Tn125, que puede integrarse al cromosoma o en plásmidos (Hsu *et al.*, 2017).

Las  $\beta$ -lactamasas de clase C y D se han identificado en una gran proporción de aislamientos de *A. baumannii* y confieren resistencia a cefamicinas y

cefalosporinas que incluyen ceftioxitin, cefotetan y antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos tipo penicilina (Cain *et al.*, 2023).

Las  $\beta$ -lactamasas de clase C producen cefalosporinas tipo AmpC. A nivel basal de expresión, la pobre eficiencia de AmpC, no reduce la eficiencia en general de los  $\beta$ -lactámicos, como la penicilina y cefalosporinas de espectro extendido. Sin embargo, en varios aislamientos clínicos, la inserción tipo ISAba1, se ha indentificado río arriba en un número de enzimas tipo AmpC que incrementa su expresión. Esto permite la hidrólisis de  $\beta$ -lactámicos como la penicilina y cefalosporinas de espectro extendido a niveles suficientemente altos para conferir resistencia (Almasaudi *et al.*, 2018).

Las oxacilinasas clase D (OXA), son capaces de hidrolizar eficientemente los  $\beta$ -lactámicos similares a oxacilina tipo isoxazolil. Se han identificado más de 700 diferentes tipos de enzimas tipo OXA. Se considera la presencia de  $\beta$ -lactamasas de clase D, como la causa principal de resistencia a carbapenem en *A. baumannii* (McCarthy *et al.*, 2021). Se pueden encontrar 4 grupos de enzimas clase D en *A. baumannii*, usualmente clasificadas en tipo OXA-23, tipo OXA-24, tipo OXA-51 y enzimas tipo OXA-58. En particular el gen *blaOXA-23*, tiene diseminación mundial y es considerado un determinante mayor de resistencia a carbapenémicos. Se han identificado secuencias de inserción río arriba en genes OXA, con incremento en expresión y resistencia fenotípica (McCarthy *et al.*, 2021).

La secuencia de inserción ISAba1 es un promotor para genes que codifican a oxacilinasas en *Acinetobacter*. La oxacilinasas *bla* (de tipo OXA-51) es intrínseca y cromosómica, mientras que las subclases de OXA adquiridas, denominadas  $\beta$ -lactamasas de clase D hidrolizadoras de carbapenemes, se encuentran tanto en cromosomas como en plásmidos, e incluyen a las ubicuas oxacilinasas similares al tipo 23 y muchas otras (Bennett *et al.*, 2021).

En la década de 1980 la diseminación de cepas con  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) de la clase A del grupo 2be de Ambler, fue la primera diseminación internacional rápida de *A. baumannii* resistentes a múltiples fármacos. Esta resistencia promovió el uso de carbapenemes para tratar infecciones graves por *Acinetobacter*, dando lugar a la aparición de oxacilinasas de clase D del grupo

2d de Ambler. Esta clase confiere resistencia a los carbapenemes y ha dado lugar a un marcado aumento de la resistencia a los carbapenemes debido a la amplia distribución de los complejos clonales internacionales (ICC), ICC-1, ICC-II, e ICC-III (Bennett *et al.*, 2021).

- **Sistemas de eflujo de multifármacos.**

Las bombas de eflujo son complejos de proteínas transportadoras transmembrana, cruciales para la remoción de sustancias tóxicas y productos metabólicos, regulando el ambiente interno de la célula. Poseen una especificidad a sustrato múltiple y su adquisición o cambios en su expresión, se ha observado confiere resistencia a varios antimicrobianos (Chitsaz *et al.*, 2017).

Las bombas de eflujo se pueden categorizar en 5 familias, familia de división resistencia-nodulación-celular (RND), casete de transportadores fijadores de ATP (ABC), superfamilia facilitadora mayor (MFS), familia pequeña de resistencia multifármacos (SMR) y la recién identificada familia compuesta de extrusión multifármacos y tóxicos. De estas 5 familias, las bombas de eflujo RND están más comúnmente asociadas a *A. baumannii*. Consisten en una estructura tripartita compuesta de un canal fuera de la membrana (OM), un transportador intramembrana (IM) y una proteína de fusión de membrana periplásmica (MFP), que conecta todos los constituyentes (McCarthy *et al.*, 2021). Tres sistemas de eflujo RND: AdeABC, AdeFHG y AdeIJK, se han caracterizado en *A. baumannii*, asociados con un rango amplio de especificidad. Específicamente, se ha demostrado que los aislamientos clínicos se han asociado con la regulación al alza de *adeB*, *adeJ* y *adeG*. En condiciones naturales, la expresión de cada bomba es estrechamente regulada. El sistema de eflujo AdeABC, que confiere resistencia a aminoglucósidos, tetraciclinas, eritromicina, cloranfenicol, trimetoprim, fluoroquinolonas, algunos  $\beta$ -lactámicos y tigeciclina, extra regulada por dos sistemas compuestos regulatorios, *adeRS*, con *adeR* un regulador de respuesta y *adeS* una cinasa sensorial. Las mutaciones en *adeRS* pueden resultar en la sobreexpresión de genes *adeABC* (McCarthy *et al.*, 2021). Las inserciones de ISAba1 en AdeS se han asociado a una expresión elevada de bombas de eflujo. El sistema

de dos componentes BaeRS, que se asocia a detección de daño en la cubierta, se ha visto que regula la expresión de esta bomba de eflujo.

AdelJK es común entre los aislamientos de *A. baumannii* y es capaz de expeler el mayor rango de sustratos. Es expresado constitutivamente en condiciones de laboratorio, pero se ha demostrado estar bajo control del TetR regulador transcripcional AdeN. Se han identificado mutaciones e inserciones en *ISAba1*, en este regulador en aislamientos clínicos, conllevando a incremento en la expresión *adelJK*. AdelJK trabaja en concordancia con AdeABC para conferir resistencia a tigeciclina. Comparada a AdelJK y AdeABC, AdeFGH, tiene el rango de sustrato más estrecho, sin embargo, la sobreexpresión se ha identificado en aislamientos clínicos. Esta sobreexpresión se asocia con incremento en la resistencia a fluoroquinolonas y cloranfenicol. AdeL, un regulador transcripcional tipo 1ysR, puede regular la expresión de esta bomba de eflujo (Geisinger *et al.*, 2019). Los miembros de la familia de bombas de eflujo MATE, AbeM, AbeM2, y AbeM4, también se han asociado con la extrusión de fármacos. Su sobreexpresión se ha asociado a disminución en la susceptibilidad a quinolonas, gentamicina, kanamicina, eritromicina, cloranfenicol y trimetoprim (McCarthy *et al.*, 2021). AbeS, miembro de la familia SMR, ha demostrado disminuir la susceptibilidad a novobiocina y eritromicina, pero también tiene un rango de desinfectantes, tinturas y detergentes. Se han identificado en *A. baumannii* varios transportadores de la familia MFS, con un rol en el eflujo de antimicrobianos, incluidos AmvA, TetAB, CraA, FloR, Cm1A, AbaF, EmrAB y AedC. EmrAB en particular, es uno de los sistemas de eflujo capaces de incrementar la resistencia a colistina (McCarthy *et al.*, 2021). Sin embargo, el mecanismo preciso de acción no se conoce. AbaQ, recientemente se caracterizó funcionalmente en *A. baumannii* y se ha involucrado en la extrusión de quinolonas. Las bombas de eflujo codificadas en el genoma de *A. baumannii*, tienen capacidad de afectar diferentes sustratos, confiriendo resistencia a varios antimicrobianos a la vez, siendo integral en la emergencia como patógeno de mayor significancia clínica.

- **Porinas.**

Las porinas son proteínas  $\beta$ -barril, localizadas en la membrana externa de bacterias Gram negativas que facilitan el transporte de moléculas a través de la membrana. Desempeñan un papel central en la permeabilidad membranal y también le permite ser entrada de nutrientes. Son necesarias para el transporte de algunas moléculas antimicrobianas dentro de la bacteria y sus mutaciones afectan las propiedades de entrada de estas, teniendo un rol principal en la resistencia a antimicrobianos. OmpAab es una porina externa, altamente conservada en la membrana externa de *A. baumannii* y desempeña un rol clave en la patogénesis. (Geisinger *et al.*, 2019).

La pérdida o mutación de OmpAab tiene un impacto significativo en la adaptación, pero también reduce la susceptibilidad a cloranfenicol, aztreonam, ácido nalidíxico e imipenem. También se ha pensado que desempeña un rol en la localización de  $\beta$ -lactamasas en el periplasma, con una interacción directa entre OXA-23 y OmpAab. También se ha visto interacción de OXA-23 con CarO, otra porina que se ha visto regulada a la baja en *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (McCarthy *et al.*, 2021).

Una interrupción en la expresión de Omp22-23, Omp33-36, Omp37, Omp43-44 y Omp47 se ha relacionado con la resistencia a carbapenemes. La disminución en la expresión de estas porinas impacta su eficiencia (McCarthy *et al.*, 2021).

- **Modificación de blancos.**

✓ **PBPs.** Las PBPs, son proteínas fijadoras de penicilina, cruciales para la síntesis de peptidoglucano, componente necesario de la pared celular. Los  $\beta$ -lactámicos tienen de blanco las PBPs, alterando su rol en la biosíntesis de peptidoglucano. Se ha establecido que las mutaciones en particular PBP-2 y PBP-6b, se han asociado directamente con resistencia a carbapenémico en *A. baumannii*. Varios estudios han demostrado alteraciones en los patrones de expresión de las PBPs entre los aislamientos resistentes, en particular la expresión reducida de PBP-2, sugiriendo que sea un mecanismo viable de resistencia a

carbapenem o al menos conferir resistencia de manera sinérgica con otros mecanismos (McCarthy *et al.*, 2021).

El sulbactam, un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa de clase A, tiene actividad antibacteriana inherente contra especies de *Acinetobacter* a través de unión a proteínas transportadoras de la penicilina. Probablemente, las mutaciones de estas proteínas de unión a la penicilina, además de los mecanismos adicionales que resultan en la sobreexpresión de las  $\beta$ -lactamasas, den lugar a la resistencia al sulbactam (Penwell *et al.*, 2011).

#### ✓ **Unión a Ribosomas.**

Los aminoglucósidos son antimicrobianos bactericidas que tienen de blanco los ribosomas y se fijan específicamente al sitio A de la subunidad ribosomal 30S, interrumpiendo la función de la subunidad 16s ribosomal e inhibiendo la síntesis proteica. Altos niveles de resistencia a aminoglucósidos individuales en *A. baumannii* son conferidos por enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AME), cuyos genes están típicamente localizados en plásmidos, transposones o en asociación con integrones clase I. Su asociación con MGEs ha facilitado la diseminación global de AMEs (McCarthy *et al.*, 2021). Estas enzimas pueden categorizarse de acuerdo con su modo de acción como acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas, siendo las 2 posteriores categorías más comunes en *A. baumannii* (McCarthy *et al.*, 2021). Estas enzimas modifican los aminoglucósidos a través de la adición de grupos amino o hidroxilo, alterando el sitio de unión del aminoglucósido al ribosoma. Menos frecuentes, también se han identificado en *A. baumannii* genes que codifican 16S rRNA metiltransferasas como *armA* y *rmtA-F*, que conllevan a una elevada resistencia virtualmente a todos los aminoglucósidos y el neoglucósido plazomicina.

En el caso de ArmA se ha visto exclusivamente en cepas que producen carbapenemasas tipo OXA. La resistencia a aminoglucósidos debido a amplificación de regiones que contienen AMEs, se ha reportado y mostrado responsable de la heteroresistencia entre subpoblaciones de una cepa isogénica de *A. baumannii* (McCarthy *et al.*, 2021). TetM se ha asociado a protección ribosomal de las

tetraciclinas, otra clase de antimicrobiano que inhibe la síntesis proteica previniendo la adhesión del tRNA-aminoacil al ribosoma (Anderson *et al.*, 2018).

✓ **Enzimas de replicación de ADN.**

Las quinolonas como la ciprofloxacina son antimicrobianos de amplio espectro ampliamente prescritos. Tienen como blanco 2 topoisomerasas bacterianas tipo IIA, girasa y topoisomerasa IV, inhibiendo su acción y resultando en deterioro en la replicación de ADN (McCarthy *et al.*, 2021). La resistencia a quinolonas se ha identificado en *A. baumannii* y usualmente es resultado de mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*. Las mutaciones en regiones específicas denominadas regiones determinantes de resistencia a quinolonas en estos genes, previenen la unión a quinolonas, haciéndolas ineficaces. Más del 85% de aislamientos resistentes, tienen mutaciones en ambos genes, demostrando la prevalencia de este doble resistotipo (Zaki *et al.*, 2018).

La resistencia de *Acinetobacter* a las fluoroquinolonas es multifactorial. Las mutaciones en las regiones determinantes de la resistencia a quinolonas (RDRQ) disminuyen la unión de las fluoroquinolonas a la girasa de ADN bacteriana y a la topoisomerasa IV; al combinarse con una regulación al alza de la bomba de eflujo AdeABC aparece una resistencia a las quinolonas (Park *et al.*, 2011).

✓ **Lípido A.**

La polimixina B y polimixina E (colistina), son péptidos antimicrobianos catiónicos, que tienen de blanco el componente del lípido A del lipopolisacárido (LPS) en la membrana externa de la bacteria, utilizados como antimicrobianos de última línea para infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos. El LPS desempeña un rol clave en la patogenicidad de la bacteria y las modificaciones a su estructura, típicamente tienen un costo de eficiencia hacia la célula (McCarthy *et al.*, 2021). En bacterias Gram negativas, la resistencia adquirida a polimixina resulta de modificaciones en el blanco del fármaco, el LPS. Estas modificaciones corresponden a la adición o adiciones de grupos catiónicos como 4-amino-L-arabinosa (L-Ara4N) y/o fosfoetanolamina (pETN) en el lípido A, el soporte del LPS.

*A. baumannii* carece de todos los genes requeridos para la biosíntesis de L-Ara4N. La resistencia a colistina es causada por la adición de pETN al lípido A en la posición 1 ó 4 por una transferasa de fosfoetanolamina tipo EptA, codificada cromosómicamente por el gen *pmrC*. Las mutaciones en los genes codificados cromosómicamente *pmrA* y *pmrB*, resultan en activación constitutiva del sistema de dos componentes PmrA/PmrB, que regula al alza la expresión de *pmrC* (Jeannot *et al.*, 2017).

En las cepas resistentes a colistina, las moléculas de lípido A, son de lípido A pETN-modificadas-bis-fosforiladas hepta-acil, con una cadena acil de 12 carbonos de longitud. La heterorresistencia a colistina se observa con alta frecuencia en estudios de laboratorio al utilizarse análisis de caracterización cinético o poblacional (McCarthy *et al.*, 2021). Sin embargo, la importancia de la heterorresistencia en desenlaces clínicos y falla terapéutica es aún incierta (Charretier *et al.*, 2018).

## **b) Mecanismos de resistencia adquirida a los antimicrobianos**

*Acinetobacter* es conocido por su multitud de mecanismos de resistencia antimicrobiana, asociados a un aumento en el tamaño del genoma. *A. baumannii* es una bacteria con elevada plasticidad genómica. Esto permite la adquisición y acumulación de muchos determinantes de resistencia. Consigue este objetivo a través de presión selectiva, con adquisición de material ajeno por transferencia de genes, transformación, conjugación y transducción (McCarthy *et al.*, 2021). Los elementos móviles genéticos (MGEs), como plásmidos, islas de resistencia, secuencias de inserción, transposones e integrones, desempeñan un rol clave en la emergencia y éxito de *A. baumannii* MDR y XDR (Almasaudi *et al.*, 2018).

- **Islas de resistencia.**

Las islas genómicas tipo AbaR, son un grupo importante de elementos genéticos móviles (MGEs), que consisten en largos grupos de genes de resistencia

a antimicrobianos. Más de 66% de las 3,148 publicaciones disponibles de secuencias genómicas de *A. baumannii*, contienen AbaRs, los cuales son determinantes de resistencia, presentes con menor frecuencia en otras especies de *Acinetobacter*. Esto es debido a que las islas AbaR se encuentran en el cromosoma estabilizando la resistencia en las especies, pero reduciendo la transferencia inter-especie (Bi *et al.*, 2019). La mayoría de las AbaRs son conocidas por romper de manera localizada el gen cromosómico *comM* (que codifica para una ATPasa). La primer AbaR encontrada en *A. baumannii*, fue una isla de resistencia de 86 kb de una cepa MDR, AYE, aislada en Francia. Esta isla genómica, denominada AbaR1, se localiza en el cromosoma, como la mayoría de las islas de resistencia, más que en plásmidos y codifica para 45 genes de resistencia que confieren resistencia a la mayoría de clases de antimicrobianos. Desde entonces cerca de 40 AbaRs se han identificado en *A. baumannii* y las consecuencias de resistencia de cada una varían. Sin embargo, los perfiles genéticos de resistencia de las AbaRs, típicamente presentan patrones específicos, permitiendo la correlación de perfiles genéticos de resistencia con linajes clonales específicos (Bi *et al.*, 2019).

- **Secuencias de inserción y transposones.**

Las secuencias de inserción bacteriana son usualmente pequeñas en tamaño en el rango de 0.5 a 2 kb. Cuando dos copias de la misma secuencia de inserción (IS) flanquean un gen de resistencia a antimicrobiano, pueden llevar a la transposición de genes de resistencia entre cepas. Las IS, tienen también un rol como secuencia promotora, elevando los niveles de expresión de genes de resistencia (McCarthy *et al.*, 2021). Se ha demostrado que muchos genes que codifican para  $\beta$ -lactamasas en *A. baumannii*, solo son capaces de conferir resistencia cuando se expresa bajo un promotor en un elemento de IS río arriba (McCarthy *et al.*, 2021). Elementos relevantes de IS identificados en *A. baumannii*, incluyen ISAba1, ISAba2, ISAba3, ISAba4, ISAba125 y ISAba825, todos ligados a resistencia a carbapenems. Una de las más comunes es ISAba1, se ha identificado río arriba de los genes tipo OXA-23, OXA-51, OXA-58, *eptA* y *ampC*. Se ha demostrado que ISAba1 impacta a los reguladores globales de virulencia, como el

regulador transcripcional AdeN tipo TetR y la proteína nucleoide estructural (H-NS) tipo histona, regulándolos a la baja y en modelos de patogenicidad con el nemátodo *Caenorhabditis elegans*, la disrupción de estos reguladores ha demostrado incremento en la adherencia a neumocitos humanos y altos niveles de letalidad (Adams *et al.*, 2019).

Los transposones (Tn) son estructuras genéticas más complejas, con un rol en la transmisión de genes de resistencia. Se han reportado 4 transposones albergando el gen *blaOXA-23*: Tn2006, Tn2007, Tn2008, y el Tn2009. Tn2006, Tn2007 y Tn 2008 se encuentran diseminados globalmente y Tn2009 recientemente se consideraba confinado solo a China (Kumburu *et al.*, 2019).

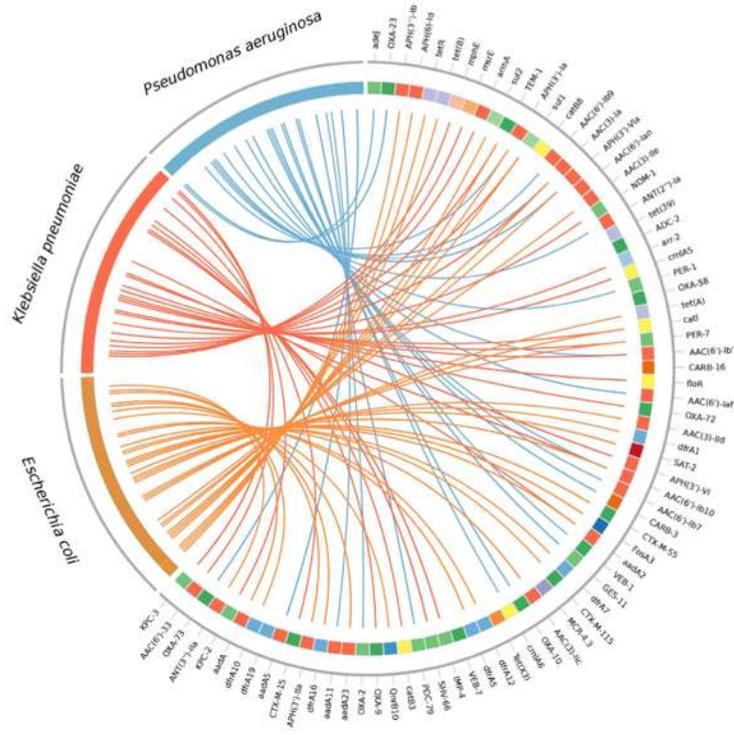
- **Integrones.**

Los integrones son elementos genéticos que incorporan marcos abiertos de lectura (ORFs), con recombinación de sitio específico y se expresan como genes funcionales debido a la presencia de una secuencia promotora específica. Todos los casetes de integrones, tienen 3 componentes centrales, un codificador e integrasa (*intl*), una secuencia promotora y un sitio primario de recombinación. Se ha establecido actualmente a estos elementos móviles, como el mayor factor de adquisición de resistencia en gram negativos y en menor medida en gram positivos (Pagano, *et al.*, 2016). Se han definido 5 diferentes clases de integrones móviles, basados en la secuencia del gen integrasa codificado. La multidrogo resistencia en *A. baumannii* se ha asociado primariamente con integrones clase 1 y clase 2. Los de clase 1 en particular se relacionan con brotes clonales.

En conjunto estos MGEs desempeñan un rol crítico en *A. baumannii* para adaptarse, tolerar y resistir la exposición a los antimicrobianos, facilitando la transferencia de genes capaces de conferir resistencia, la sobreexpresión de genes nativos capaces de conferir resistencia y/o a través de la interrupción de reguladores globales de virulencia, patogenicidad y potencial de membrana (Wachino *et al.*, 2019).

## 2.7. Resistoma.

El resistoma es el grupo de genes de resistencia a antimicrobianos de una especie bacteriana o ambiente en particular (Waglechner *et al.*, 2017). El resistoma abarca todos los tipos de determinantes genéticos de resistencia (adquiridos e intrínsecos) sus precursores y mecanismos potenciales de resistencia. El resistoma a antibióticos se ha reconocido como dinámico y en expansión. De ahí la importancia de las nuevas tecnologías para dilucidar su dinámica y explorarlo en profundidad. Para el análisis del resistoma la secuenciación del genoma completo ha ganado importancia como una herramienta para predecir los perfiles de susceptibilidad a nivel del genoma (Kim *et al.*, 2021). Los estudios que han analizado el pangenoma de *A. baumannii* han proporcionado aspectos de su variación genética. Trabajos previos han reportado plasticidad genómica en cepas persistentes de *A. baumannii* en Italia, Argentina y Australia. Es una bacteria capaz de recibir y donar genes a otros microorganismos en el medio ambiente, un mecanismo mediado por eventos recombinantes (Rodríguez *et al.*, 2021). En su trabajo, (Hernández-González *et al.*, 2022) muestran que el resistoma de *A. baumannii* es muy dinámico, con altos niveles de flujo de genes en toda la población global de *A. baumannii*. Incluso algunos determinantes genéticos de resistencia son intercambiados con otros microorganismos patógenos distantes. Tiene un genoma muy dinámico, que fácilmente adquiere y pierde genes (Fig. 2). Es importante continuar documentando resistomas, incluidos aquellos de otras especies del complejo *A. baumannii* para obtener más información de dónde residen los determinantes genéticos de resistencia. En nuestro país y a nivel local aún los reportes respecto al resistoma de este microorganismo son escasos o contemplan pocos genomas secuenciados aún (Garza-Ramos *et al.*, 2023).



**Fig. 3. Transferencia horizontal de determinantes genéticos de resistencia y resistoma abierto de *A. baumannii* ((Hernández-González et al., 2022).**

### 3. JUSTIFICACIÓN

*Acinetobacter spp*, específicamente *A. baumannii*, se ha establecido como un patógeno nosocomial que conlleva una significativa amenaza al sistema de salud global. Principalmente por su propensión a ocasionar infecciones nosocomiales en pacientes críticos, diseminación global, características que condicionan multi-fármaco resistencia y factores de virulencia que favorecen su supervivencia y persistencia en el entorno hospitalario. La OMS lo ha establecido como un patógeno de prioridad crítica a nivel global para desarrollar proyectos de investigación, desarrollo e innovación que contribuyan al control y desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. En nuestro país también se ha establecido como un microorganismo causante de gran morbilidad y mortalidad.

A pesar de que existen cada vez más reportes respecto a análisis fenotípico, genotípico y más recientemente, secuenciación completa del genoma de este microorganismo, que ha permitido establecer de manera precisa mecanismos de resistencia a antimicrobianos, virulencia, relación clonal en brotes hospitalarios y cómo se comporta su diseminación global, estos son aún limitados en número y son aún más escasos en nuestro país y en nuestro estado no existen antecedentes respecto a un análisis con estas características.

En el presente trabajo se realizó una revisión de las IAAS en un Hospital de referencia localizado en Morelia, Michoacán, México, un hospital de 2º nivel de atención, que actúa como un centro de concentración de pacientes provenientes del resto del estado. La información obtenida en este estudio es representativa respecto a las infecciones en las cuales se encuentra involucrado este microorganismo.

El desarrollo de este proyecto permitió realizar por primera vez un estudio a nivel local y regional con cepas de *A. baumannii* obtenidas de aislamientos clínicos en un hospital de referencia del Estado, que junto con los datos clínicos permite establecer la epidemiología local de nuestros aislamientos para realizar una comparación con lo reportado en otros países y poder individualizar estrategias respecto al problema de resistencia a antimicrobianos que actualmente tenemos.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los determinantes genéticos asociados a la resistencia a antimicrobianos en aislados clínicos de cepas *Acinetobacter baumannii* aisladas en México?

#### **5. HIPÓTESIS**

Las cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas en un contexto nosocomial, causantes de infecciones asociadas a los cuidados de la salud, en México albergan genes de resistencia a múltiples fármacos diferentes a los reportados y corresponden a una misma clona.

#### **6. OBJETIVOS**

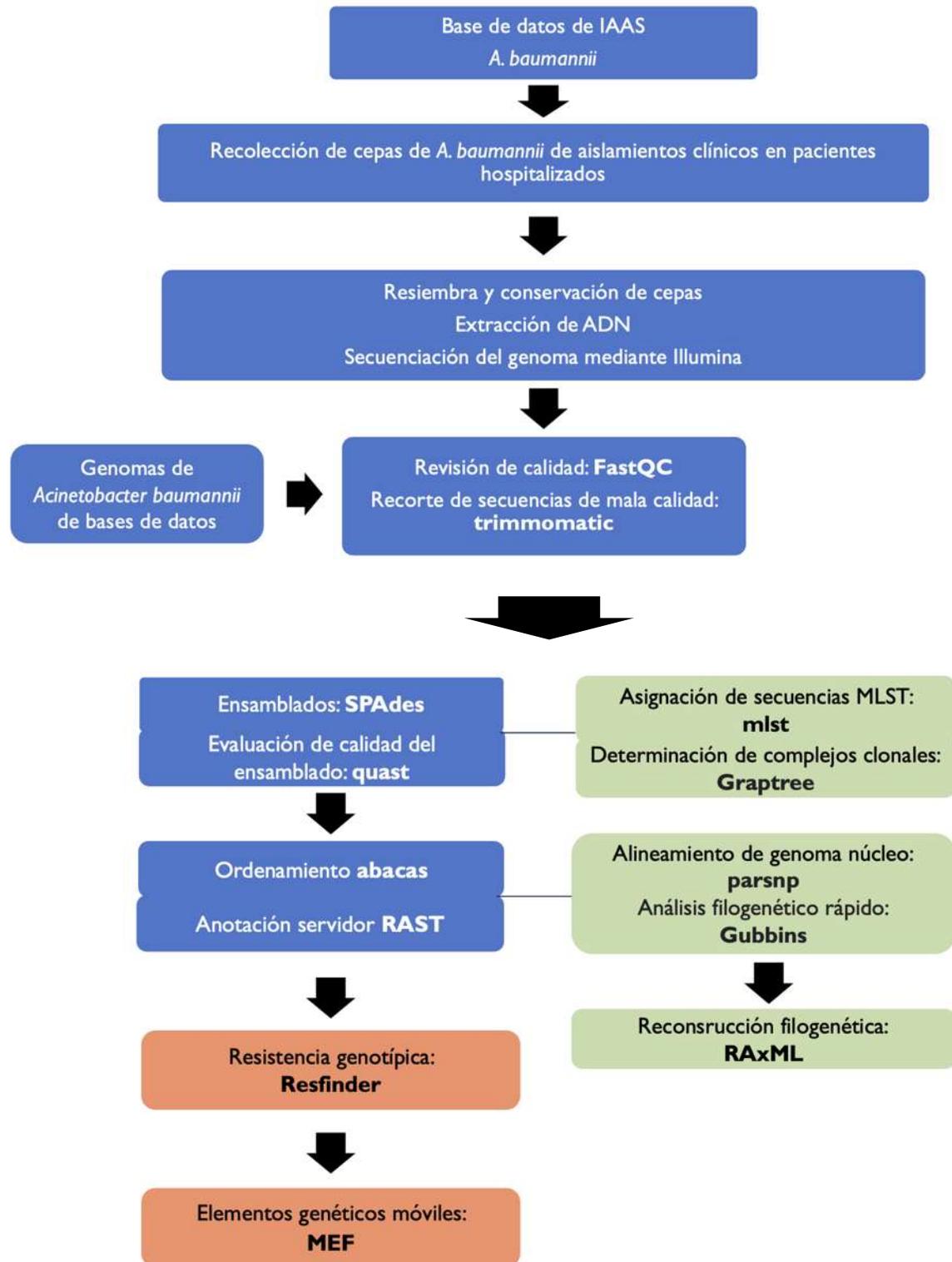
##### **6.1 OBJETIVO GENERAL**

Analizar la clonalidad y los determinantes genéticos responsables de la resistencia a los antibióticos en cepas de *Acinetobacter baumannii*, aisladas de cultivos de muestras clínicas en México.

##### **6.2 OBJETIVOS PARTICULARES:**

1. Realizar el análisis epidemiológico de la infección por *A. baumannii*.
2. Establecer secuencias tipo y clonas predominantes en México.
3. Identificar los determinantes genéticos responsables de la resistencia a los antibióticos de los aislados de *A. baumannii* con multidrogorresistencia.
4. Establecer la correlación entre la resistencia fenotípica y genotípica a los antibióticos en los aislados obtenidos.

## 7. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL



## 8. MATERIALES Y MÉTODOS

### 8.1 Cepas de estudio.

Para el estudio epidemiológico se incluyeron las cepas de *A. baumannii* que se aislaron durante el periodo de junio a diciembre del 2022 en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, de Morelia, Michoacán, procedentes de cultivos realizados a pacientes internados de diferentes servicios de hospitalización. Para el análisis de los determinantes genéticos asociados a la resistencia a los antibióticos se incluyeron además los genomas de las cepas mexicanas disponibles en bases de datos públicas (Tabla suplementaria 4). Los aislamientos bacterianos se obtuvieron de acuerdo con el sitio de infección de muestras tomadas y procesadas adecuadamente dependiendo de su fuente: respiratoria, sangre, secreción de herida, dispositivos médicos (punta de catéter) (García-Lechuz *et al.*, 2017). Posteriormente se realizó el procesamiento de las muestras, según el protocolo recomendado del laboratorio de microbiología médica (García-Lechuz *et al.*, 2017). Se incluyeron muestras clasificadas de acuerdo con su origen (respiratorias, sangre, herida quirúrgica y otros). Solo se procesaron muestras de origen clínico, estas se inocularon en medios enriquecidos de agar sangre y chocolate y medio selectivo y diferenciador agar MacConkey. A las 24 horas, a las colonias presuntivas se les realiza el algoritmo de identificación microbiológica y pruebas de susceptibilidad (García-Lechuz *et al.*, 2017).

### 8.2. Pruebas de susceptibilidad a los antibióticos.

La identificación microbiana (ID), y las pruebas de susceptibilidad antibiótica (AST), se realizan utilizando tarjetas individuales para el sistema automatizado VITEK®2. VITEK 2 es un sistema que utiliza tarjetas con reactivos colorimétricos, las que son inoculadas con la suspensión de un cultivo puro microbiano y el perfil de desarrollo es interpretado de forma automática. Las tarjetas reactivas tienen 64 pozos que contienen, cada uno, un sustrato de prueba individual. Con estos sustratos se miden varias actividades metabólicas como acidificación,

alcalinización, hidrólisis enzimáticas y desarrollo en presencia de sustancias inhibitoras. Las tarjetas están selladas en ambos lados por una película clara que evita el contacto entre las diferentes mezclas sustrato-microorganismo y a la vez permite la transmisión del nivel de oxígeno apropiada. Cada tarjeta tiene un tubito de transferencia pre-insertado para la inoculación. Estas tarjetas tienen códigos de barras que contienen información sobre el tipo de producto, número de lote, fecha de caducidad y un identificador único que puede ser ligado a la muestra ya sea antes o después de cargar la tarjeta al sistema. Existen 4 tipos de tarjetas reactivas disponibles para la identificación de diferentes clases de organismos: 1. GN – Bacilos Gram negativos fermentadores y no fermentadores. 2. GP - Cocos y bacilos no formadores de esporas Gram positivos 3. YST – Levaduras y organismos levaduriformes 4. BCL – Bacilos formadores de esporas Gram positivos. Después del aislamiento primario del microorganismo procedente de medios enriquecidos, selectivos y/o diferenciadores, se coloca el inóculo en el casete de VITEK<sup>®</sup>2, en el SMART Carrier<sup>™</sup>, donde se vinculan virtualmente la tarjeta de VITEK<sup>®</sup> 2 y la muestra. Una vez que se carga el casete, el sistema gestiona la incubación y la lectura de cada tarjeta y se obtiene un reporte final del aislamiento. Los resultados fueron reportados de acuerdo con los criterios del Instituto de Estándares Clínico y de Laboratorio (CLSI M100, 2022). Los perfiles de resistencia de los aislados se clasificaron en 4 tipos: susceptibles, MDR, XDR o PDR.

### **8.3 Extracción de ADN.**

Las cepas se resiembran en medio Luria Bertani y se incuban a 37°C. Se toman las colonias crecidas y se suspenden en 600 µL de buffer de lisis (Tris-HCl 100 mM pH8, SDS 10%, NaCl 5 M, EDTA 0.5 M). Se agregan 600µL de fenol-cloroformo (1:1). Las muestras se agitan fuertemente y se centrifugan a 9.3g por 10 min. El sobrenadante se transfiere a un tubo nuevo y se agregan 600µL fenol-cloroformo (1:1). Tras una fuerte agitación se centrifugan a 9.3g por 10 min. Una vez más, el sobrenadante se transfiere a un tubo nuevo y se agregan 600 µL de fenol-cloroformo (1:1). Tras una fuerte agitación se centrifugan a 9.3g por 10 min. Una vez más, el sobrenadante se transfiere a un tubo nuevo, al cual se le agregaron 600 µL de

isopropanol frío mezclando suavemente por inversión e incubando a  $-20^{\circ}\text{C}$  por 10 min. En seguida se centrifuga la muestra a 9.3g por 10 min. El sobrenadante se elimina y la pastilla se lava una vez con etanol al 70% y se deja secar a temperatura ambiente. Una vez seca la pastilla, se resuspende en 30  $\mu\text{L}$  de agua desionizada estéril. A continuación, se adicionan 3  $\mu\text{L}$  de enzima Pure Link RNAsa A de Invitrogen e incubando a  $37^{\circ}\text{C}$  por 30 min. Posteriormente, la muestra se centrifuga por 10 min a 9.3g, se lava dos veces con 200 $\mu\text{L}$  de etanol al 70% y se deja evaporar a sequedad. La pastilla de ADN se resuspende en 50 $\mu\text{L}$  de agua y se mantiene en congelación a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su uso (Sambrook y Russell, 2001).

**8.4 Secuenciación del genoma.** La secuenciación de los genomas se llevó a cabo por la Compañía SeqCenter. En breve las muestras de ADN purificadas se secuenciaron con el kit HiSeq200 en un secuenciador HiSeq de la plataforma Illumina (Illumina, CA., USA), produciendo lecturas (*reads*) de secuenciación de una longitud de 250 pb en formato “.fastq”. Se obtienen dos archivos con formato de acuerdo con el sentido de las lecturas: 5'-> 3' (forward) y 3'-> 5' (reverse), por cada genoma.

**8.5 Revisión de calidad de las lecturas.** Se empleó el programa FastQC 0.11.9. (<https://github.com/s-andrews/FastQC>). Las lecturas que presentan secuencias adaptadoras y/o un valor de calidad Phred por debajo de 30 se filtran utilizando trimmomatic 0.39. Un índice de calidad Phred 30 determina que esa probabilidad de error sea de 1 entre 1000, asegurando una precisión del 99.9 % (Hernández *et al.*, 2020).

**8.6 Ensamblado y anotación genómica.** Partiendo de las lecturas filtradas en formato FastQC, se lleva a cabo el ensamblado de los genomas estudiados con el programa SPAdes 3.15.5, basado en diagramas *de Bruijn* (Bankevich y col., 2012). El programa se utiliza con los parámetros predeterminados, desactivando la opción de filtrado de secuencias, indicando los archivos de las lecturas *forward* y *reverse* y

reduciendo el número de errores e *indels* cortos utilizando la opción *-careful*. La validación de los ensamblados se lleva a cabo con el programa QUAST v4.6.0 (Gurevich y col., 2013). QUAST evalúa los ensamblados de los genomas, utilizando varias características métricas que incluyen el número de *contigs*, longitud total del genoma, % de GC, N50, L50, N75, L75, longitud de los *contigs*, entre otros, y puede evaluar la calidad del ensamblado incluso sin un genoma de referencia (Tabla suplementaria 1). A pesar de que no es necesario un genoma de referencia para este análisis, el utilizarlo da un soporte adicional a la calidad del ensamblado obtenido, por lo que se utiliza el genoma de referencia ATCC 17978 para el análisis (Hamidian *et al.*, 2019).

Para mejorar los ensamblados se realiza un filtrado de *contigs* con menos de 500 pb y un reordenamiento con abacas 1.3.1 (Assefa y col., 2009). Esta herramienta se basa en la utilización de un genoma de referencia para el ordenamiento y orientación de los *contigs* obtenidos en un ensamblado. Las bases indeterminadas se denominan con Ns en las secuencias obteniendo finalmente *scaffolds* representativos del genoma secuenciado.

La anotación de los genomas ensamblados se realiza mediante el servidor RAST (<https://rast.nmpdr.org>) (Aziz *et al.*, 2008) seguido de una re-anotación con Prokka v1.10 (Seemann, 2014). Con este fin, se descarga el archivo que contiene las secuencias de aminoácidos del genoma de referencia ATCC 17978 y el archivo *.gff* del mismo.

Con los 45 genomas descargados y los 10 genomas de las cepas aisladas. Se realizó un ordenamiento de *contigs* mediante el algoritmo ABACAS (algorithm-based automatic contiguation of assembled sequences) y posteriormente mediante el servidor <https://rast.nmpdr.org/rast.cgi>, se realizó la anotación correspondiente en cada gen del ensamblado y ordenado. (Fig. 3, Tabla suplementaria 2). La anotación genómica es un proceso mediante el cual podemos identificar los genes contenidos en las secuencias generadas y predecir su funcionalidad por homología con genes/proteínas previamente caracterizadas y depositadas en bases de datos.

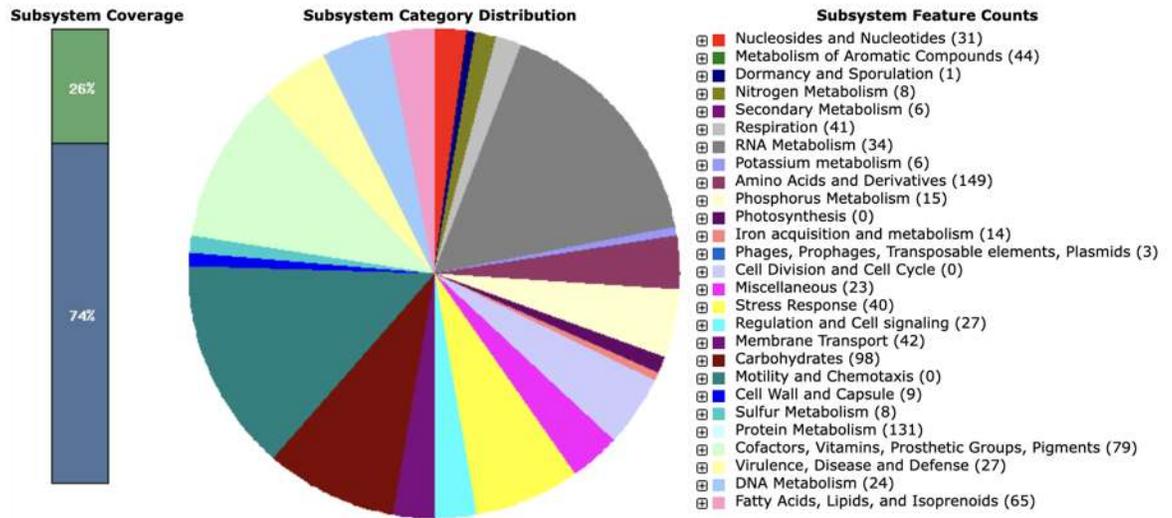


Fig. 4. Anotación de los genomas en base a subsistemas mediante la herramienta RAST.

### 8.7. Tipificación *in silico*

Los reads o lecturas de buena calidad se sometieron a una predicción de secuencia tipo (MLST), mediante la herramienta mlst (Seemann, 2010). (Tabla suplementaria 3).

### 8.8. Determinación de clonalidad y Filogenia.

Se llevo a cabo el alineamiento del genoma núcleo con parsnp 1.7.4, posteriormente un análisis filogenético rápido con Gubbins y posteriormente el alineamiento se sometió a una reconstrucción filogenética utilizando RaxML. Posteriormente se realizó la anotación de la filogenia obtenida con ITOL <https://itol.embl.de/tree/>.

### 8.9 Obtención del resistoma de las cepas analizadas.

Los ensamblados de las cepas secuenciadas se alinearon contra el genoma de referencia para identificar SNPs previamente asociados a resistencia fenotípica mediante la herramienta Resfinder 4.1 (Bortolaia *et al.*, 2020). Se realizó una búsqueda de elementos móviles utilizando la herramienta Mobile Element Finder 1.0.3. ([https://mhkj@bitbucket.org/mhkj/mge\\_finder.git/src](https://mhkj@bitbucket.org/mhkj/mge_finder.git/src)). (Tabla suplementaria 5).

## 9. RESULTADOS

### 9.1 Epidemiología.

El departamento de Epidemiología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán, reportó durante el 2022, un total de 644 IAAS. De estas, 133 correspondieron a infecciones asociadas a *A. baumannii* lo que corresponde al 20.6% por 100 IAAS notificadas. Del total de sujetos, 75% fueron hombres, 63% originarios de Morelia, Michoacán.

La media de edad de la población reportada fue de  $46 \pm 19.9$  años, con una mediana de tiempo de estancia hospitalaria de 27 días (18.5-39.5). El tiempo desde el ingreso hasta el diagnóstico de infección por *A. baumannii* fue de 17 días (12, 24). En el 51% de los casos existió antecedente quirúrgico, la mayoría de los casos con antecedente quirúrgico fueron cirugías electivas (64%). En el 20% de los casos el desenlace clínico de los casos fue defunción. Los cultivos realizados para documentar infección correspondieron a muestras respiratorias en el 54.14%, hemocultivos: 15.79%, otros: 15.79% y heridas quirúrgicas: 14.29%. El perfil de susceptibilidad de los aislamientos correspondió a PDR en 52% de casos, extensamente drogo-resistentes XDR en 34.67%, multidrogo-resistente en 6.67% y susceptibles en 6.67% de casos respectivamente.

### 9.2 Recolección y características los aislados bacterianos

Se procedió a realizar una recolección de cepas de *A. baumannii* del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, de junio del 2022 a enero del 2023. Se recolectaron un total de 77 cepas. Se descartó un aislamiento que mediante identificación por el sistema automatizado VITEK<sup>®</sup>2 correspondió a *Acinetobacter ursingii*, teniendo un total de 76.

#### 9.2.1 Sitio anatómico de aislamiento.

De las 76 cepas restantes, 33 (43%) correspondieron a aislamientos de vía aérea superior (aspirado bronquial y expectoración), 16 secreciones de herida (21%),

líquidos estériles (sangre, pleural, cefalorraquídeo) 17 (22%), dispositivos médicos (línea central, urocultivo con sonda urinaria): 9 (11.8%) y una muestra ambiental.

### 9.2.3. Unidad de servicio de aislamiento de los aislados bacterianos.

16 (21%) aislamientos correspondieron al servicio de Medicina Interna y Urgencias respectivamente, Unidad de Terapia Intensiva: 21 (27%), Neurocirugía: 7 (9%), Traumatología y Ortopedia: 5 (6.5%), Cirugía General: 5 (6.5%), Neonatología: 3 (3.9%), Nefrología: 2 (2.6%) y Urología: 1 (1.3%) (Fig. 4).

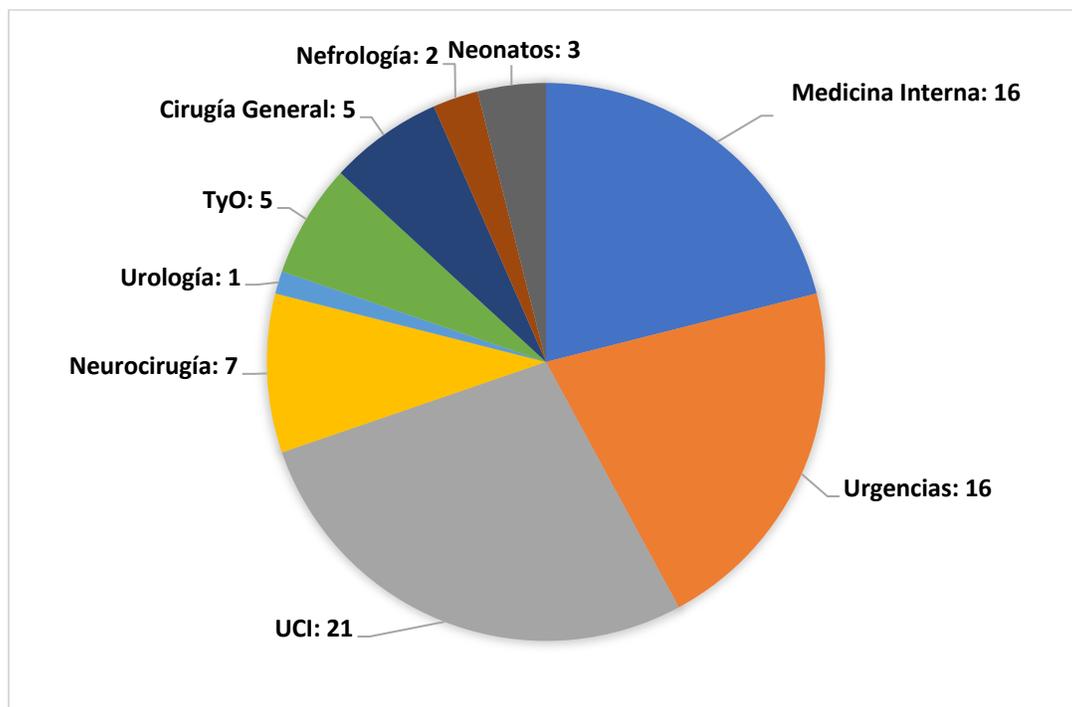
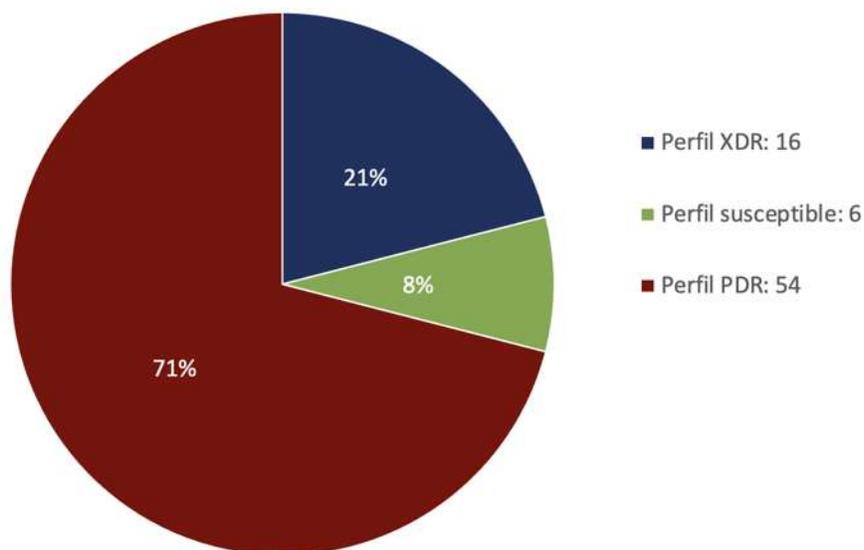


Figura 5. Distribución de los aislados bacterianos por Unidad de servicio

### 9.2.4. Perfiles de resistencia de los aislados obtenidos.

Del total de aislamientos (Fig.5), 74 tienen identificación y pruebas de susceptibilidad mediante sistema automatizado VITEK<sup>®</sup>2 y 2 aislamientos se identificaron con técnica de identificación manual y pruebas de susceptibilidad mediante difusión en disco (Kirby-Bauer). De los aislamientos, 54 de las cepas (71%) presentaron un perfil PDR, 16 (21%) aislamientos un perfil XDR y 6 (7.9%)

aislamientos un perfil de susceptibilidad a un agente en 3 o más categorías de antimicrobianos.



**Fig. 6. Perfiles de resistencia de los aislados obtenidos**

De estas 76 cepas, se seleccionaron 10 cepas representativas: 5 cepas con perfil PDR, 3 cepas con perfil XDR y 2 con perfil pan susceptible (Tabla 2). Esta selección se realizó con aislamientos de infección asociada a la atención de la salud confirmada, que fueran de diferente origen clínico, servicios clínicos y en un período de tiempo diferente, para que fuera más representativo de la infección por este microorganismo, con su posterior extracción de ADN, secuenciación y análisis bioinformático.

**Tabla 2. Selección de cepas representativas de *Acinetobacter baumannii*.**

CEPA	FOLIO	PERFIL		FECHA	GÉNERO	EDAD	SERVICIO
		RESISTENCIA	FUENTE				
ACI005	4361	XDR	Expectoración	22-VI-22	M	85	M.INTERNA
ACI006	4376	PDR	Asp. bronquial	22-VI-22	M	38	UTI
ACI024	5661	SUSCEPTIBLE	Secreción herida	12-VIII-22	M	68	TYO
ACI040	7106	SUSCEPTIBLE	Asp. bronquial	7-X-22	M	50	UTI
ACI051	7724	XDR	Hemocultivo	26-X-22	M	49	M.INTERNA
ACI052	8012	PDR	Hemocultivo	6-XI-22	F	< 1	NEONATOS
ACI053	8075	PDR	Hemocultivo	8-XI-22	F	<1	NEONATOS
ACI056	9060	PDR	Biopsia	12-XII-22	M	44	M. INTERNA
ACI075	9252	XDR	LCR	20-XII-22	F	51	NEUROCX
ACI077	632-23	PDR	Secreción herida	23-I-23	M	65	TYO

LCR: Líquido cefalorraquídeo, NEUROCX: Neurocirugía, PDR: Pandrogo-resistente, TYO: Traumatología y Ortopedia, UTI: Unidad de Terapia Intensiva, XDR: Extensamente drogo-resistente.

### 9.3 Análisis bioinformático de los genomas de *A. baumannii*.

Para tener una referencia de genomas previos de provenientes de México, se procedió a realizar una consulta en la base de datos de JGI IMG Integrated Microbial Genomes & Microbiomes (<https://img.jgi.doe.gov>) y en la base de datos SRA NCBI Sequence Read Archive. Se realizó la búsqueda con los criterios “Genome”, “*Acinetobacter baumannii*”, “localización geográfica” y “México”. Descargándose 12 genomas secuenciados a nivel de ensamblado en la base de datos Integrated Microbial Genomes & Microbiomes. Se obtuvieron a su vez 41 genomas de la base de datos SRA del NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra>) a nivel de lecturas crudas de secuenciación (*reads*). Se revisó si existían genomas secuenciados repetidos de ambas bases de datos, encontrándose un repetido para lo cual se consideró solo el ensamblado resultante de la base de datos JGI IMG.

Se obtuvieron un total de 52 genomas de ambas bases de datos (Tabla suplementaria 4). Los genomas tienen fecha más remota del 2011 y más reciente del 2022. Su origen geográfico corresponde a: 14 cepas aisladas de diferentes entidades de México (incluida Ciudad de México), 2 provenientes de Morelia, Michoacán y de 14 de los genomas no se precisa entidad federativa de origen. La

fuerza de origen del aislamiento es precisa en 30 de los aislamientos. En 22 genomas no se especificó el sitio anatómico o el sitio del aislamiento.

### **9.3.1 Revisión de calidad de las lecturas.**

A los 41 genomas obtenidos de la base SRA del NCBI, que se encontraban a nivel de *reads*, se les realizó un análisis de calidad de los archivos *paired* de cada genoma mediante el programa FastQC.

Se procedió posteriormente a realizar un recorte y filtrado de secuencias con el programa Trimmomatic. Se obtuvo un promedio del número de bases secuenciadas con porcentaje de guanina/citosina 39.2%. El promedio del total de secuencias posterior al recorte fue: 800,967.25.

De las cepas secuenciadas se realizó un análisis de calidad de los archivos *paired* de cada genoma. En general la calidad de las secuencias fue de buena calidad, sin alertas importantes durante su análisis, por lo que no se realizó recorte de estas. El promedio de lecturas secuenciadas fue de 5836889.1. Con un porcentaje de guanina-citosina promedio de 39.3%.

### **9.3.2 Ensamblado de los genomas y revisión de su calidad.**

Posterior al recorte de secuencias, hubo mejoría de las alertas de calidad, sin embargo, el número de bases de algunos de los genomas analizados disminuyó de manera considerable. Se realizó un ensamblado con las secuencias recortadas y filtradas con el programa SPAdes 3.15.5 obteniéndose ensamblados a nivel de *contig*. Se verificó la calidad del ensamblado con la herramienta QUAST utilizando el genoma de referencia de *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 (Biosample: SAMN14779651). Se descartó un ensamblado (NCBI biosample SAMN32646371) por mala calidad. En la tabla 3 se muestran los valores promedio del análisis de calidad para la totalidad de los ensamblados. Se descartaron un total de 6 cepas debido a mala calidad de los ensamblados para la realización de tipificación multilocus de secuencias (Tabla 3, Tabla suplementaria 1).

**Tabla 3. Reporte de calidad de los genomas descargados de *Acinetobacter baumannii*.**

<b>Parámetro</b>	<b>Promedio</b>
<b># Contigs &gt;= 1000 pb</b>	90.4
<b>Longitud total &gt;= 1000 pb</b>	3349153.2
<b>Contig más largo</b>	335699.5
<b>N50</b>	158336.7
<b># N por 100 kpb</b>	4.024
<b># Mal ensamblados</b>	37.79

Se realizó un ensamblado de las cepas secuenciadas obteniéndose ensamblados a nivel de contig. Se procedió a verificar la calidad del ensamblado (Tabla 4) utilizando el genoma de referencia de *A. baumannii* ATCC 17978 (Biosample: SAMN14779651).

**Tabla 4. Reporte de calidad de los genomas secuenciados de *Acinetobacter baumannii*.**

<b>Parámetro</b>	<b>Promedio</b>
<b># Contigs &gt;= 1000 pb</b>	54.6
<b>Longitud total &gt;= 1000 pb</b>	3818217.8
<b>Contig más largo</b>	520455.7
<b>N50</b>	194714.3
<b># N por 100 kpb</b>	6.439
<b># Mal ensamblados</b>	48.2

Dentro de los resultados el número de contigs se consideró de buena cantidad por ser bajo (mejor calidad de ensamblaje). La longitud total de los contigs fue muy similar al tamaño completó del genoma de *A. baumannii*, siendo de mayor calidad el ensamblaje. El contig más grande habla de mayor calidad del ensamblaje. El N50 es una medida de la continuidad del ensamblaje que indica que la longitud

del contig más largo que cubre el 50% de la longitud total del ensamblaje, siendo de buena calidad.

### 9.3.3 Tipificación multilocus de secuencias

A continuación, se realizó *in silico* una tipificación multilocus de secuencias (MLST), utilizando los 2 esquemas de 7 genes descritos para *A. baumannii*: Oxford y Pasteur. Los dos esquemas poseen 3 genes en común. No se pudo realizar la tipificación de 6 genomas, debido a la mala calidad de las secuencias y ensamblados. Se establecieron las secuencias tipo (ST) de 45 genomas por el esquema de Pasteur y 15 ST por el esquema de Oxford (Tabla suplementaria 3).

La ST 2, corresponde al 53% de los genomas utilizando el esquema Pasteur, con la ST 156 como segunda en frecuencia con el 17.7%. Respecto al esquema Oxford, la ST 758 fue la más frecuente, con el 40% de los 15 genomas en los cuales se pudo establecer secuencia tipo. Los dos genomas provenientes de Morelia, Michoacán corresponden a ST 1694 y ST 422 mediante el esquema Oxford y Pasteur respectivamente (Fig. 6).

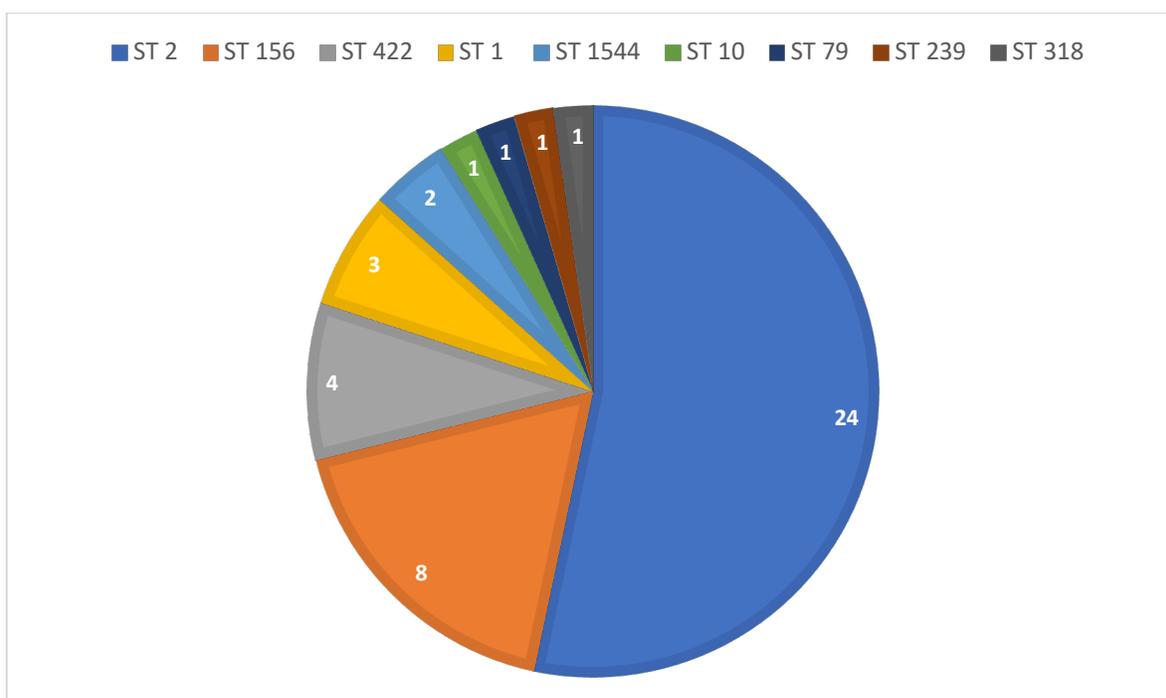


Figura. 7. Tipificación Multilocus de Secuencias de los genomas descargados por el esquema Pasteur

Se realizó una tipificación multilocus de secuencias (MLST) *in silico*, utilizando los 2 esquemas de 7 genes constitutivos descritos para *Acinetobacter baumannii*: Oxford y Pasteur. Se determinaron 9 secuencias tipo mediante esquema Pasteur, teniendo 8 como secuencia tipo 2, una ST 32 y una de la cual no se pudo determinar la ST mediante ninguno de los dos esquemas (Tabla 5).

**Tabla 5. Tipificación multilocus de secuencias de las cepas aisladas.**

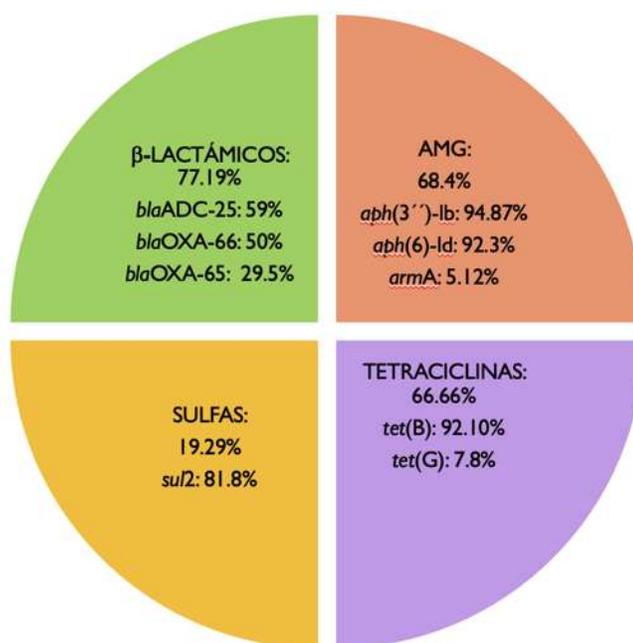
CEPA	FOLIO	PERFIL		Pas	Pas	Pas	Pas	Pas	Pas	Pas	ST
		RESISTENCIA	FUENTE	<i>cpn60</i>	<i>fusA</i>	<i>gltA</i>	<i>pyrG</i>	<i>recA</i>	<i>rplB</i>	<i>rpoB</i>	
ACI005	4361	XDR	Expectoración	2	2	2	2	2	2	2	2
ACI006	4376	PDR	Asp. bronquial	2	2	2	2	2	2	2	2
ACI024	5661	SUS	Secreción herida	3	3	18	2	29	4	4	
ACI040	7106	SUS	Asp. bronquial	1	1	2	2	3	4	4	32
ACI051	7724	XDR	Hemocultivo	2	2	2	2	2	2	2	2
ACI052	8012	PDR	Hemocultivo	2	2	2	2	2	2	2	2
ACI053	8075	PDR	Hemocultivo	2	2	2	2	2	2	2	2
ACI056	9060	PDR	Biopsia	2	2	2	2	2	2	2	2
ACI075	9252	XDR	LCR	2	2	2	2	2	2	2	2
ACI077	632-23	PDR	Secreción herida	2	2	2	2	2	2	2	2

LCR: Líquido cefalorraquídeo, SUSC. Susceptible, PDR: Pandrogo-resistente, ST: Secuencia tipo, XDR: Extensamente drogo-resistente.

#### 9.4. Detección *in silico* de genes de resistencia

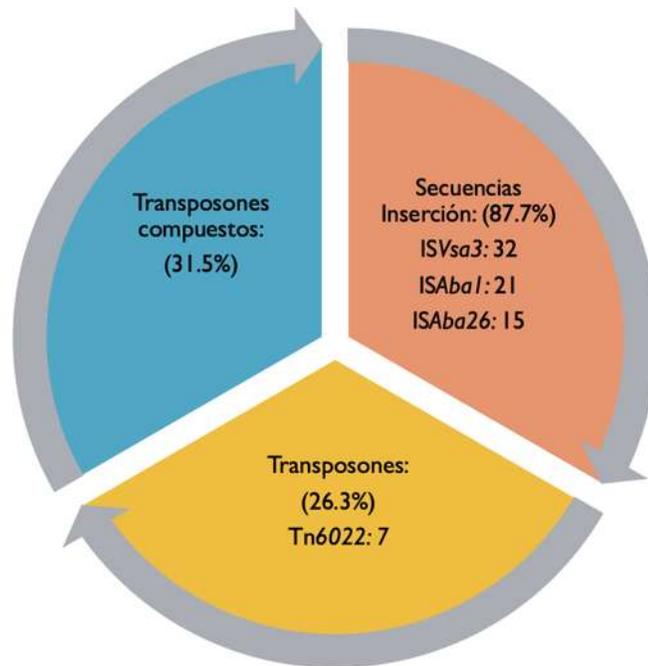
A 57 genomas (47 descargados y 10 secuenciados) mediante el programa ResFinder 4.1, se les realizó la detección de genes de resistencia a antimicrobianos, utilizando el servidor de <http://www.genomicepidemiology.org>, consultado 13 de noviembre del 2023. Se realizó a través del programa MobileElementFinder 1.0.3 mediante la plataforma <http://www.genomicepidemiology.org>, búsqueda de elementos genéticos móviles, consultado el 5 de Diciembre del 2023 (Tabla suplementaria 5).

En 57 genomas analizados mediante ResFinder 4.1, se encontró resistencia a  $\beta$ -lactámicos en 44 (77.19%), siendo el más frecuente genes del tipo *blaOXA*: 44 (90.9%), en segundo lugar, la cefalosporinasa *blaADC-25*: 26 (59%) y *blaTEM* en 2 (4.5%). La resistencia a aminoglucósidos se encontró en 39 genomas analizados (68.4%), siendo el más frecuente *aph(3'')-Ib*: 37 (94.87%) y *aph(6)-Id*: 36 (92.3%). Se encontró *armA* en 2 genomas (5.12%). La resistencia a tetraciclinas se encontró en 38 genomas (66.66%), siendo el más frecuente *tet(B)*: 35 (92.10%). La resistencia a sulfas se encontró en 11 genomas (19.29%) y a quinolonas solo en 1 genoma: *aac(6')-Ib-cr* (Fig.7, Tabla suplementaria 5).



**Figura. 8. Genes de resistencia analizados mediante ResFinder 4.1**

Mediante el programa MobileElementFinder 1.0.3 se encontraron secuencias de inserción en 50 genomas (87.7%), siendo la más frecuente ISVsa3: 32 (64%), en segundo lugar ISAb1: 21 (42%). Se encontraron en 15 genomas transposones (26.3%) y 18 transposones compuestos (31.5%). (Tabla suplementaria 11).



**Figura. 9. Elementos genéticos móviles analizados mediante MobileElementFinder 1.0.3**

Es de destacar dentro de los hallazgos encontrados que todas las cepas con perfil de droga resistencia eran portadoras de 3 elementos genéticos móviles: transposón compuesto *ISAbal1*, además de 2 secuencias de inserción *ISVsa3* e *ISAbal1*, tanto en las de perfil extensamente droga resistente como en las pandrogo resistentes. En las dos cepas susceptibles por perfil fenotípico, solo se encontró la secuencia de inserción *IS17*, sin ningún gen de resistencia a antimicrobianos. En las 8 cepas resistentes se encontraron genes de resistencia a betaláctamicos, siendo 4 portadoras *blaOXA66*, 2 de *blaADC-25* y una cepa portadora de ambos genes de resistencia a betalactámicos. Los genes de resistencia a aminoglucósidos: *aph(6)-Id* y *aph(3'')-Ib* se encontraron en todas las cepas resistentes, además de *tet(B)*, relacionado a resistencia a tetraciclinas y fármacos relacionados (doxiciclina y minociclina). Es de destacar que no se encontraron genes de resistencia a quinolonas mediante esta plataforma a pesar de que en el antibiograma son resistentes a este grupo de fármacos las cepas resistentes (Tabla suplementaria 5).

**Tabla 6. Genes de resistencia y elementos genéticos móviles en cepas secuenciadas.**

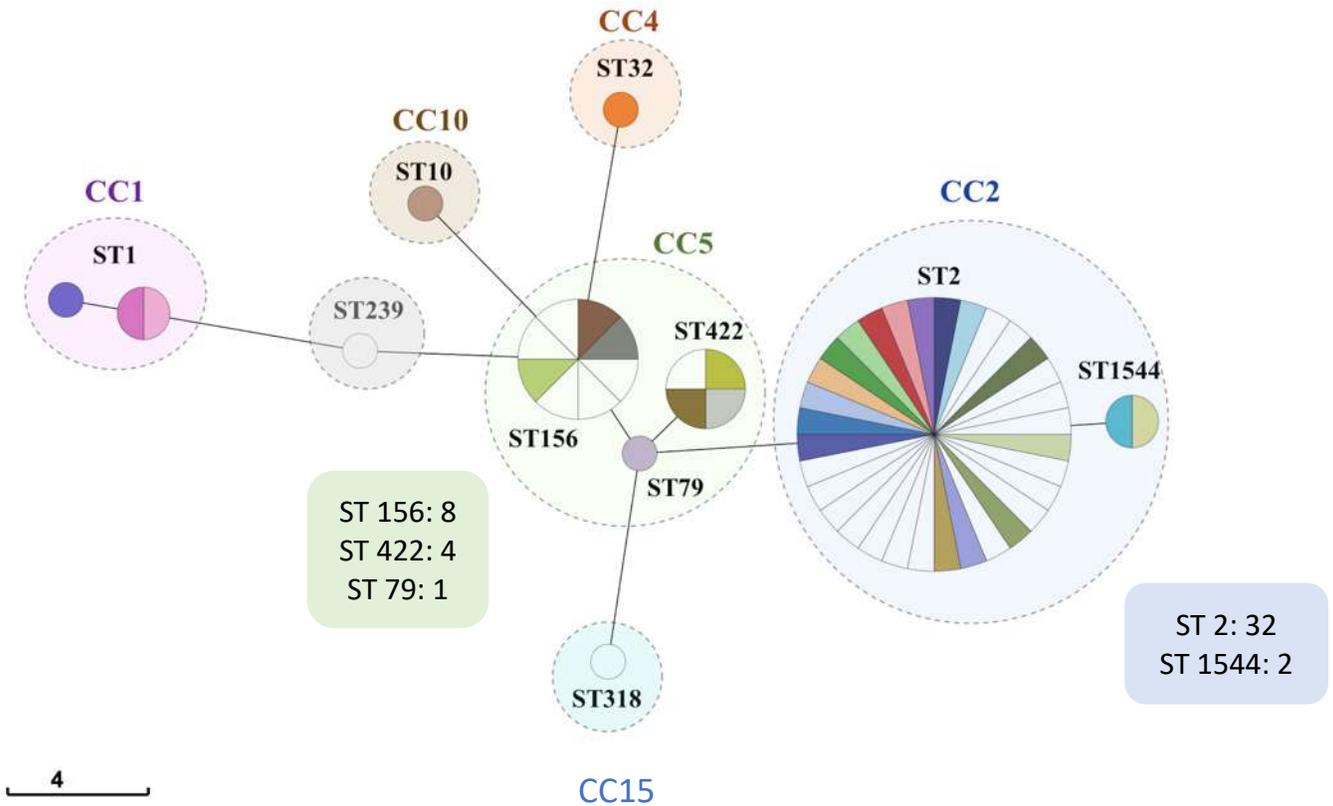
CEPA	TAMAÑO GENOMA (pb)	PERFIL FENOTÍPICO	EGM	RESISTENCIA BETALÁCTAMI COS	RESISTENCIA AMINOGLUCÓSIDOS	OTROS
ACI005	3,731,107	XDR S: Meropenem	<i>cn_24774_ISAba1</i> ISVsa3 ISAba1	<i>blaOXA-66</i>	<i>aph(6)-ld</i> <i>aph(3'')-lb</i>	<i>tet(B)</i>
ACI006	3,731,581	PDR	<i>cn_24774_ISAba1</i> ISVsa3 ISAba1	<i>blaOXA-66</i>	<i>aph(6)-ld</i> <i>aph(3'')-lb</i>	<i>tet(B)</i>
ACI024	3,747,392	SUSCEPTIBLE	IS17	-	-	-
ACI040	3,888,595	SUSCEPTIBLE	IS17	-	-	-
ACI051	3,860,246	XDR S: Tigeciclina	<i>cn_24774_ISAba1</i> ISVsa3 ISAba1	<i>blaADC-25</i>	<i>aph(6)-ld</i> <i>aph(3'')-lb</i>	<i>tet(B)</i>
ACI052	3,896,952	PDR	<i>cn_24774_ISAba1</i> ISVsa3 ISAba1	<i>blaADC-25</i> <i>blaOXA-66</i>	<i>aph(6)-ld</i> <i>aph(3'')-lb</i>	<i>tet(B)</i>
ACI053	3,893,524	PDR	<i>cn_24774_ISAba1</i> ISVsa3 ISAba1	<i>blaADC-25</i>	<i>aph(6)-ld</i> <i>aph(3'')-lb</i>	<i>tet(B)</i>
ACI056	3,814,076	PDR	<i>cn_24774_ISAba1</i> ISVsa3 ISAba1	-	<i>aph(6)-ld</i> <i>aph(3'')-lb</i>	<i>tet(B)</i>
ACI075	3,890,513	XDR S: Tigeciclina	<i>cn_24774_ISAba1</i> ISVsa3 ISAba1	<i>blaADC-25</i>	<i>aph(6)-ld</i> <i>aph(3'')-lb</i>	<i>tet(B)</i>
ACI077	3,728,192	PDR	<i>cn_24774_ISAba1</i> ISVsa3 ISAba1	<i>blaOXA-66</i>	<i>aph(6)-ld</i> <i>aph(3'')-lb</i>	<i>tet(B)</i>

*aph(3'')-lb*: Fosfotransferasa de aminoglucósido, *aph(6)-ld*: Fosfotransferasa de estreptomicina, ADC: Cefalosporinasa derivada de *Acinetobacter*, *cn*: Transposón compuesto, IS: Secuencia de inserción, OXA: Oxacilinas, PDR: Pandrogo-resistente, *tet*: Determinante genético de resistencia a tetraciclinas, XDR: Extensamente drogo-resistente.

## 9.7. Complejos clonales

Se asignaron secuencias tipo (ST) a 54 genomas (45 descargados y 9 de cepas secuenciadas) por el esquema de Pasteur. Mediante estas secuencias tipo, se establecieron 6 complejos clonales internacionales: 1, 2, 4, 5, 10 y 15 (Fig. 6), mediante el software Grapetree 1.5.0 usando todos los genomas con los que se

trabajó (Zhou *et al.*, 2018). La ST 2 junto con la ST 1544 (n=2) conforman el complejo clonal internacional 2 y que fue el predominante.



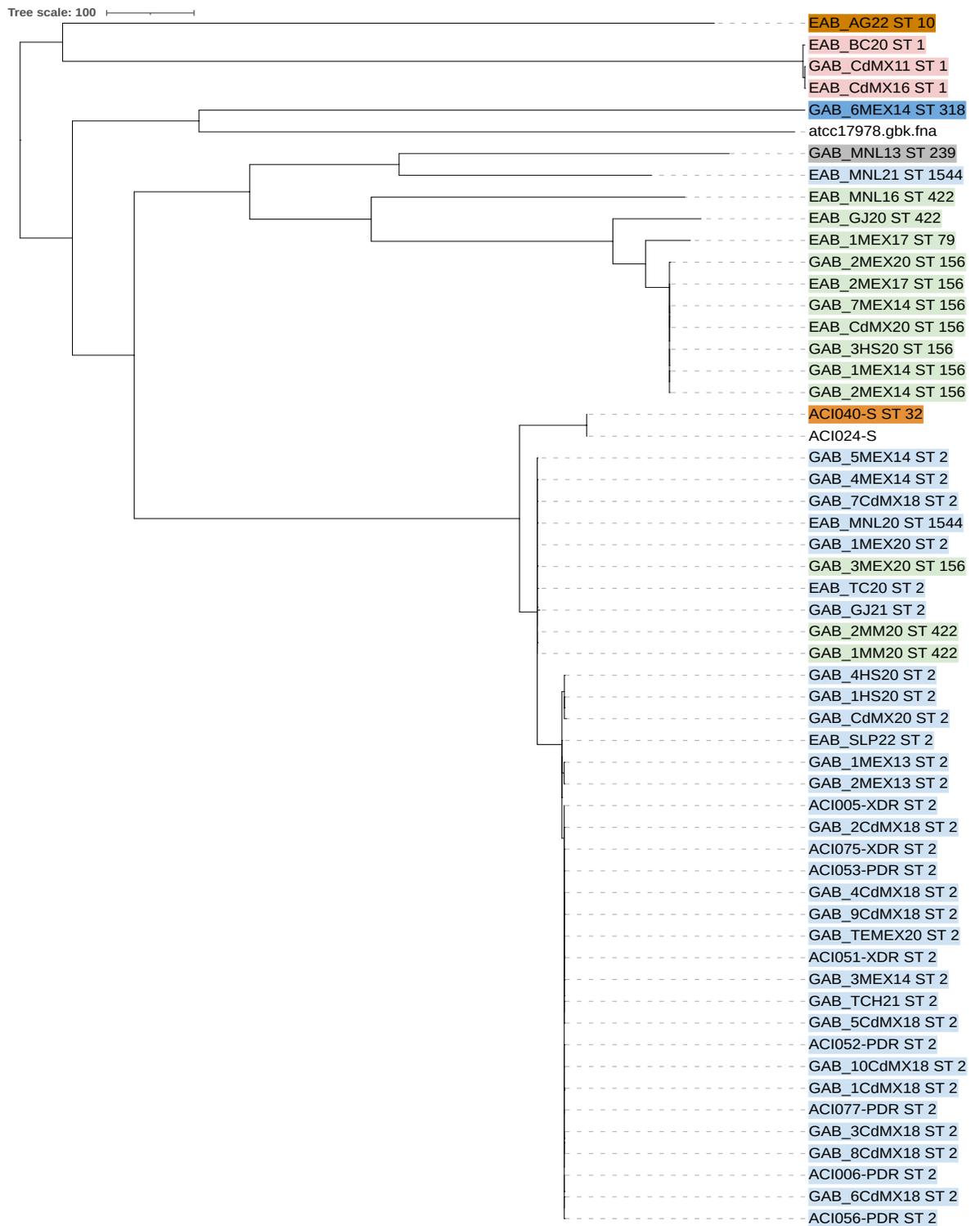
**Figura. 10. Complejos clonales constituidos por ST predominantes de genomas analizados.**

CC: Complejo clonal, ST: Secuencia tipo.

En segundo lugar de frecuencia se tuvo a la ST 156 (n=8) que junto con la ST 422 (n=4) y la ST 79 (n=1) conforman el complejo clonal internacional 5. El 3er complejo clonal internacional más frecuente fue el CC1, establecido por ST 1. Las secuencias tipo restantes ST 32, ST 10 y ST 318, se han reportado pertenecen a los complejos clonales internacionales 4, 10 y 15 respectivamente. La ST 239 no se ha reportado asociada a algún complejo clonal internacional, con reportes previos en Tanzania, Francia y Países Bajos (Naing *et al.*, 2022).

## 9.8. Filogenia

La figura 7, esquematiza la filogenia de *A. baumannii*, incluye todos los genomas de estudio en este trabajo, estableciendo lugar de origen, año y secuencia tipo. Se puede observar que la ST 2, perteneciente al CCI 2, tiene un primer registro en el 2014, y después el resto de genomas con ST 2 provienen de taxones hermanos provenientes de un nodo interno, esto incluye las 8 cepas secuenciadas en nuestro hospital (5 PDR y 3 XDR), por lo que es una secuencia tipo presente en varios estados (Estado de México, Ciudad de México, Nuevo León, Jalisco, Coahuila, San Luis Potosí). La secuencia tipo 79, 156 y 422 que conforman el CCI 5, el 2º en frecuencia, pertenece a otra rama, con registro más remoto del 2014, compartiendo en algún momento un ancestro común con la ST 2. Los registros previos de Morelia, Michoacán del 2020 pertenecen a ST 422. La secuencia tipo 1 perteneciente al CCI 1, se tiene registro desde 2011, y pertenece a un grupo externo. Respecto a las cepas secuenciadas pertenecientes al Hospital General “Dr. Miguel Silva” cuyo perfil es pandrogo-resistente y extensamente drogo-resistente pertenecientes a la ST 2, pertenecen a un mismo clado con un mismo origen (8 en total). Todas estas también portadoras de las secuencias de inserción IS*Aba1* e IS*Vsa3*.



**Figura. 11. Filogenia de genomas analizados de *Acinetobacter baumannii*.**

ATCC17978: Cepa de referencia, ACI: Cepa secuenciada de *A. baumannii*, GAB: Genoma descargado de *A. baumannii*, EAB: Ensamblado descargado de *A. baumannii*, Azul claro: CC2, Verde claro: CC5, Rosa claro: CC1, Naranja: CC4.

## 10. DISCUSIÓN

La posibilidad de secuenciar el genoma de los microorganismos con técnicas de nueva generación ha permitido entender de mejor manera como se presenta la resistencia a antimicrobianos y poder desarrollar nuevas estrategias para la atención de este problema de salud. El presente estudio tiene como fin el establecer cuáles son los determinantes genéticos predominantes que ocasionan la resistencia de aislados clínicos en México y en un Hospital de 2º nivel de atención y de referencia. Nuestro trabajo reúne un número considerable de genomas previamente depositados en bases de datos públicas, además de la secuenciación de 10 genomas de aislamientos clínicos. La información completa de estos 55 genomas de *A. baumannii*, proporciona información más representativa del por qué se ha establecido como un microorganismo etiológico de infecciones asociadas a la atención de la salud, capaz de adquirir determinantes genéticos de resistencia y persistencia en el entorno hospitalario. Durante el 2022 correspondió a el 20.6% de etiología de infecciones asociadas a la atención de la salud en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” y ocupó 4º de lugar de etiología microbiológica a nivel nacional con 3,109 aislamientos durante todo el año (5.46% de IAAS) (RHOVE, 2022). Al compararlo con otros reportes, se observa una prevalencia elevada como etiología de infecciones asociadas a la atención de la salud, dado que en Norte América es del 0.7% y del 4.6% en el Oriente Medio (una zona considerada elevada en prevalencia) (Ma *et al.*, 2021). En Europa, la tasa de aislamientos va desde < 1% hasta 30%, con brotes más frecuentemente reportados en el sudeste y sureste de Europa (Ma *et al.*, 2021).

Es de destacar el perfil de susceptibilidad de los aislamientos realizados, 54 de las cepas (71%) correspondieron a perfil pandrogó-resistente, 16 (21%) aislamientos a perfil extensamente drogó-resistente y 6 (7.9%) a susceptibles. Esta prevalencia es muy elevada, sin embargo, a nivel nacional existen publicaciones que documentan que en nuestro país es muy elevada la resistencia en aislamientos clínicos superando el 70% para los fármacos de primera elección en las infecciones por este microorganismo incluidos los carbapenémicos (Rojas-Larios *et al.*, 2023).

Si comparamos con el resto del mundo, la prevalencia de resistencia similar a la de de Asia (70% de resistencia a carbapenémicos) y mayor que la de Estados Unidos de América con 50% de resistencia a carbapenémicos (Tavasol *et al.*, 2023).

Después de la descarga de genomas de bases de datos públicas, se descartaron 7 de mala calidad y con los cuales no se pudo trabajar, se tuvo un número de 45 genomas, la longitud total de estas lecturas contiguas fue de 3,349,153.2 pb, teniendo como referencia el tamaño del genoma de *A. baumannii* ATCC 17978 el cual es de 4,005,343 pb a pesar del recorte de secuencias es representativo del genoma, lo cual nos habla de la integridad de los ensamblados y una longitud cercana al tamaño del genoma del microorganismo. La longitud promedio total de esto genomas ensamblados, el número de contigs, el valor promedio de N50, es similar a otros reportes de muestras representativas realizadas con *A. baumannii* en una región en particular (Chukamnerd *et al.*, 2022). El promedio de las lecturas de los genomas secuenciados de las cepas seleccionadas, fue de 3,818,217.8 pb. Teniendose información en conjunto de 55 genomas lo cual es un número considerable representativo de varias zonas del país y mayor a otros reportes recientes de genomas de *A. baumannii* (Garza-Ramos *et al.*, 2023), (Mancilla-Rojano *et al.*, 2019), (López-Durán *et al.*, 2020).

Al revisar las secuencias tipo obtenidas, se tuvo un total de 32 pertenecientes a la ST 2 (24 de genomas descargados y 8 de cepas con genomas secuenciados) correspondiendo al 58% de todos los genomas con los que se trabajó, por lo que se confirma que en nuestro país y a nivel regional, ST 2 es identificada con mayor frecuencia, éstos resultados son compatibles con lo reportado a nivel internacional (Hamidian *et al.*, 2019) y en reportes nacionales (López-Durán *et al.*, 2020), (Garza-Ramos *et al.*, 2023). La ST 2 por si misma es la mas dominante también en genomas depositados en bases de datos internacionales (Hamidian *et al.*, 2019). La ST 2 junto con la ST 1544 (n=2) conforman el complejo clonal internacional 2 y fue el predominante (Fig. 6). Esto es consistente con varias publicaciones que reportan que el CCI 2 aporta la mayor parte de brotes de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en diferentes zonas geográficas del mundo (Ahmed *et al.*, 2016; Levy-Blitchtein *et al.*, 2018; Ko *et al.*, 2019). Es probable que una de sus ventajas

es el perfil de resistencia, pues en 1,678 aislamientos, se ha identificado al menos un gen de resistencia a carbapenémicos (Hamidian *et al.*, 2019). Se ha estudiado incluso su aislamiento como factor pronóstico independiente de mortalidad con peores desenlaces clínicos (Chuang *et al.*, 2019).

En segundo lugar de frecuencia se tuvo a la ST 156 (n=8) que junto con la ST 422 (n=4) y la ST 79 (n=1) conforman el complejo clonal internacional 5, un complejo recientemente reportado en hospitales de nuestro país y de Honduras (Graña-Miraglia *et al.*, 2020). El resto se distribuyó en el CCI 1 (ST1) que en publicaciones internacionales es el 2º en frecuencia (Hamidian *et al.*, 2019), CCI 4 (ST32) con un reporte previo en Ecuador de un aislamiento portador de una metalo-betalactamasa tipo NDM (Villacís *et al.*, 2019), CCI 10 (ST10), reportada en Irán en el 2019 portadora de metalo-betalactamasas tipo VIM y NDM con resistencia a imipenem (Abhari *et al.*, 2019) y CCI 15 (ST15) reportada en el 2020 en Brasil con perfil pandrogó-resistente y notificada como endémica en Sudamérica (Bueno *et al.*, 2020) y la ST 239 de la cual no se ha reportado pertenecer a algún CCI.

Respecto al resistoma de los genomas secuenciados de las cepas seleccionadas, los genes relacionados a resistencia a betalactámicos fueron predominantemente *blaADC-25* y *blaOXA-66* que se han descrito en *Acinetobacter baumannii*, la primera una cefalosporinasa AmpC y la segunda una oxacilinas de clase D, en estos genomas no se documentaron genes que codificaran para carbapenemasas del grupo B de Ambler (metalo-β-lactamasas). Las variantes de el gen *blaOXA* en *Acinetobacter spp.* más frecuentes en el mundo son *blaOXA-23* y *blaOXA-66* en un análisis de 6,639 genomas de *Acinetobacter spp.*, además destaca su frecuente asociación con la ST 2 de este microorganismo (Li, J *et al.*, 2023), lo cual también se documentó con nuestros hallazgos. A nivel nacional en un reporte reciente con secuenciación del genoma completo y utilizando la base de datos BacWGSTdb 2.0 (<http://bacdb.cn/BacWGSTdb/>) así como el software EPISEQ® (Garza-Ramos *et al.*, 2023), encontraron que en el resistoma de *A. baumannii*, los genes codificantes de carbapenemasas más frecuente fueron

*blaOXA-72*, seguido de *blaOXA-66*. En un reporte previo de México en 102 aislados clínicos de *A. baumannii* el gen codificante de carbapenemasas más frecuente fue *blaOXA-24* (76%) y *blaOXA-23* (18.5%), aunque su búsqueda fue a través de PCR (Garza-González *et al.*, 2021). Estos hallazgos son similares a nuestro reporte en el caso de *blaOXA-66* y su asociación con la secuencia tipo 2.

La resistencia predominante a aminoglucósidos fue a través principalmente de enzimas modificadoras de antimicrobianos, como *aph(3'')*-Ib (94.87%) y *aph(6)*-Id (92.3%) dos fosfotransferasas. Estas enzimas son transmitidas predominantemente a través de elementos genéticos móviles entre microorganismos (Lee *et al.*, 2017). El gen *aph(6)*-Id, confiere resistencia a amikacina, kanamicina, neomicina y se localiza muy comúnmente localizada con el transposon *Tnapha6* (un transposón flanqueado por copias de *ISAb125*) (Nigro *et al.*, 2015). Previamente en México en 6 cepas provenientes de 3 hospitales (2 de la CdMx y 1 de Guadalajara, Jalisco) se habían documentado *aph(3'')*-Ib, *aph(6)*-Id, *aph(3')*-Ia y *armA* como genes de resistencia a aminoglucósidos (Fernández-Vázquez *et al.*, 2023). En el caso de la resistencia a quinolonas, llamó la atención que solo se documentó un determinante de resistencia en todos los genomas analizados, una enzima modificadora de aminoglucósido (AME), el gen de acetilación de fluoroquinolona-aminoglucósido-(6)-N-acetiltransferasa: (*aac(6')*-Ib-cr, un determinante de resistencia mediado principalmente por plásmidos (Kyriakidis *et al.*, 2019). Al hacer una correlación entre los perfiles fenotípicos y genotípicos de las cepas cuyo genoma fue secuenciado y pertenecían a perfil de resistencia fenotípica (XDR y PDR), se documentó ausencia de determinantes genéticos de resistencia a quinolonas, a pesar de resistencia fenotípica (tabla suplementaria 5). La resistencia a quinolonas se presenta generalmente mediante 3 mecanismos: 1) mutaciones en la girasa y topoisomerasa IV, 2) resistencia mediada mediante plásmidos, enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AMEs), bombas de eflujo codificadas por plásmidos, 3) resistencia cromosómica, que da como resultado baja expresión de porinas o bombas de eflujo codificadas cromosómicamente (Kyriakidis *et al.*, 2021). Algunas de las causas por las cuales no se encontraron determinantes genéticos de resistencia a quinolonas en este trabajo pudo ser la consulta de la

base de datos de genes de resistencia ResFinder 4.1, que comparada con otras como CARD, tiene menos registro de genes y secuencias (Papp *et al.*, 2022), o la búsqueda específicamente en plasmídeos de las mutaciones en la girasa y topoisomerasa IV (Kyriakidis *et al.*, 2021).

Respecto a la resistencia a tetraciclinas esta fue elevada, presente en 66.66% de los genomas consultados (Tabla suplementaria 5), siendo preocupante que este grupo de fármacos están recomendados como opción terapéutica en las infecciones ocasionadas por este microorganismo y difiere de reportes de susceptibilidad a minociclina del 79% previamente reportados (Castanheira *et al.*, 2014). El determinante genético de resistencia a este grupo de fármacos más frecuente fue *tet(B)*: 92.10%, que codifica para un transporte de eflujo de la familia facilitadora mayor (MFS) y genera resistencia fenotípica a tetraciclinas, doxiciclina y minociclina (Castanheira *et al.*, 2023). No se encontraron los determinantes genéticos *tet(A)* ni *tet(X)*, este último es una mono-oxigenasa que inactiva todas las tetraciclinas incluida tigeciclina, aunque es predominantemente encontrado en plasmídeos, lo cual no descarta su presencia (He *et al.*, 2019). Está afirmación correlaciona con 2 de nuestras cepas secuenciadas: ACI051 y ACI077 con perfil XDR, que a pesar de ser portadoras de *tet(B)* en el genoma secuenciado y analizado, fenotípicamente permanecen susceptibles a Tigeciclina, lo cual es una opción terapéutica viable en algunas infecciones, no así para el uso de minociclina en las infecciones por estos aislamientos (Tabla suplementaria 5).

La resistencia a sulfas se encontró en 19.29% de genomas analizados, siendo el determinante *sul2* más frecuente: 9 (81.8%) (Tabla suplementaria 5), sin embargo *A. baumannii* es intrínsecamente resistente hasta en 71.3% de aislamientos (Vázquez-López *et al.*, 2020), *sul2* codifica para una dihidropteroato sintasa resistente a sulfonamidas (Kyriakidis *et al.*, 2021). Existen otros mecanismos de resistencia a este grupo de fármacos mediados por bombas de eflujo de la familia RND, que pueden explicar la prevalencia elevada de resistencia a este grupo de fármacos (Kyriakidis *et al.*, 2021). De 4 de nuestras cepas cuyo genoma fue secuenciado (3 con perfil PDR y una XDR) existió resistencia fenotípica, a pesar de no documentarse determinantes genéticos de resistencia como *sul1* ó *sul2*, esto

puede explicarse por el hecho de que sistemas de eflujo de fármacos como el de la familia RND son constitutivos en este microorganismo, un ejemplo es la bomba de eflujo *adeABC*, con actividad en varios fármacos y que puede ser regulada al alza su expresión por la secuencia de inserción *ISAba1*, que si se encontró en todos nuestros aislamientos resistentes (Tabla suplementaria 5) (Cain *et al.*, 2023).

Las secuencias de inserción (IS), son usualmente de tamaño pequeño (0.5-2 kb). Tienen un rol importante al funcionar como una secuencia promotora, elevando la expresión del gen de resistencia. Algunos genes que codifican la resistencia a  $\beta$ -lactámicos en *A. baumannii*, solo se expresan si van promovidos por un elemento de inserción río arriba (Partridge *et al.*, 2018). La más comunmente reportada en *A. baumannii* ha sido *ISAba1*, identificada río arriba de genes tipo *blaOXA-23*, *blaOXA-51*, tipo *blaOXA-58*, *eptA* y *ampC* (Potron *et al.*, 2019). Por lo tanto esta es una de las fortalezas del presente trabajo dado que se determinaron elementos genéticos móviles importantes en la resistencia de este microorganismo que no se reportan de rutina en otros trabajos. Se detectó la presencia de IS en 50 genomas (87.7%) analizados, llamando la atención que la más frecuente fue *ISVsa3*, perteneciente a la familia IS91, originada de *Vibrio salmonicida*, descrita asociada a los genes *tet(X3)* y *tet(X4)* que proporcionan resistencia a tigeciclina (He *et al.*, 2019). Esta secuencia de inserción también se ha descrito asociada a los genes *blaADC-25* y *blaOXA-66* con perfiles fenotipicos de resistencia a carbapenémicos en aislados clínicos de pacientes con COVID-19 (Cherubini *et al.*, 2022), documentado también dentro de nuestros resultados.

Importante destacar que las cepas cuyo genoma fue secuenciado y tenían perfil fenotípico de resistencia extensamente drogo-resistente y pandrogo-resistente, tuvieron la asociación del transposón compuesto *ISAba1* además de las secuencias de inserción *ISAba1* e *ISVsa3*, asociado a genes *blaADC-25* y *blaOXA-66* (Tabla 6). Aunque la actividad de estas por sí solas pudieran tener actividad débil de carbapenemasas, su asociación con las secuencias de inserción promotoras que regulan a la alza su sobre-expresión, si favorecerían la resistencia fenotípica a carbapenémicos (Cherubini *et al.*, 2022), (Potron *et al.*, 2019).

En la filogenia construída de *A. baumannii*, se resalta que 26 genomas pertenecientes a la ST 2 tienen un mismo ancestro en común, este incluye 8 cepas cuyo genoma fue secuenciado en nuestro hospital con perfil de resistencia (6 PDR y 2 XDR), los más remotos son dos del 2013, sin precisión geográfica y las cepas secuenciadas del Hospital General “Dr. Miguel Silva” pertenecientes al 2022 (Figura 5). Los demás genomas provienen de Ciudad de México, Tapachula, Chiapas; Hermosillo Sonora y el resto no se precisa la zona geográfica de México. Este complejo clonal tendría tiempo establecido dentro de nuestro país y es probable que su éxito sea por la presencia de varios determinantes genéticos de resistencia y su resistencia fenotípica como lo demuestra las cepas cuyo genoma fue secuenciado (Tabla 6). A su vez existe ya descripción previa de aislarse en grupos clonales en hospitales o zona geográficas particulares, con descripción en particular del complejo clonal 2 en más de 30 países y suplementado por un amplio repertorio de determinantes genéticos de resistencia (Li *et al.*, 2022); (Shelenkov *et al.*, 2023); (Hawkey *et al.*, 2018). Este predominio del complejo clonal internacional 2 en nuestra región ha sido previamente ya documentado y concuerda con nuestros hallazgos (Müller *et al.*, 2023). Destaca también un 2º clado constituido por 10 miembros, todos pertenecientes al complejo clonal internacional 5 constituido por la ST 156 (n=7), ST 422 (n=2) y ST 79 (n=1), estos genomas son tan remotos como el 2014 y los más recientes del 2020, pertenecen a Hermosillo, Sonora; Ciudad de México; Guadalajara, Jalisco y Monterrey, Nuevo León (Figura 5). Estos resultados son similares con otros reportes, donde se han encontrado clados del complejo clonal internacional 5 en zonas de Latinoamérica y México (Graña-Miraglia *et al.*, 2020). Este clado en particular en nuestra región está compuesto por la ST 156 (con 7 genomas de esta ST en el clado de nuestra filogenia) y asociados al determinante genético de resistencia a carbapenémicos *bla*OXA-239, (documentado en 5 genomas de nuestros resultados). (Tabla suplementaria 3 y 5); (Graña-Miraglia *et al.*, 2020).

## 11. RESUMEN DE RESULTADOS

Dentro del análisis de infección por *Acinetobacter baumannii* en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán, esta etiología correspondió al 20.6% de etiologías por 100 IASS notificadas, con 20% de desenlaces clínicos con defunción.

El principal sitio de aislamiento fue la vía aérea con el 54.14%.

El perfil de resistencia más reportado fue el pandrogo-resistente (PDR) en 52% de los casos.

Se realizó un análisis de 55 genomas de *Acinetobacter baumannii* de nuestro país, encontrándose a las ST predominantes en México y en Morelia siendo la ST 2, perteneciente al CC 2 la más frecuente y el 2o en frecuencia fue el CC 5 establecido por la secuencia tipo 156, 422 y 79.

El mecanismo de resistencia predominante a betalactámicos en los aislamientos de México y de Morelia son *blaOXA-66* y *blaADC-25*.

Los elementos genéticos móviles predominantes en México y Morelia son las secuencias de inserción: ISVsa3, ISAb1.

Se puede concluir que las cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas en un contexto nosocomial, cuyo perfil era extensamente-drogoresistente y pandrogo-resistente, sus determinantes genéticos de resistencia son similares a otros reportes nacionales, sin embargo la asociación entre genes de resistencia y elementos genéticos móviles es importante para la expresión fenotípica del perfil de drogo-resistencia. Además pertenecen a una misma secuencia tipo (ST 2) del esquema Pasteur.

## 11. C ONCLUSIONES

Se puede concluir con nuestros resultados que las cepas de *A. baumannii* aisladas en un contexto nosocomial en México, poseen determinantes genéticos de resistencia similares a otros reportados previamente en el mundo, principalmente la resistencia a beta-lactámicos es con genes tipo *blaOXA-66*. Sin embargo en particular respecto a las secuencias de inserción es de destacar que 87.7% de los genomas analizados eran portadores de la SI ISVsa3 en nuestro país, lo cual no se había documentado en algún trabajo previo. Los aislamientos nosocomiales de *A. baumannii* en México, predominantemente corresponden a dos complejos clonales internacionales el CCI2 y el CCI 5. Esto es congruente con otros reportes previos. Esta información podrá establecer nuevas líneas de investigación y el diseño de estrategias de prevención, control y probables opciones terapéuticas a futuro.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

- Abhari, S. S., Badmasti, F., Modiri, L., Aslani, M. M., & Asmar, M. (2019). Circulation of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ST10, ST2 and ST3 in a university teaching hospital from Tehran, Iran. *Journal of medical microbiology*, 68(6), 860–865. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000987>.
- Adams, F. G., & Brown, M. H. (2019). MITE *Aba12*, a Novel Mobile Miniature Inverted-Repeat Transposable Element Identified in *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 and Its Prevalence across the *Moraxellaceae* Family. *mSphere*, 4(1), e00028-19. <https://doi.org/10.1128/mSphereDirect.00028-19>.
- Ahmed SS, Alp E, Ulu-Kilic A, Dinc G, Aktas Z, Ada B, Bagirova F, Baran I, Ersoy Y, Esen S, Guven TG, Hopman J, Hosoglu S, Koksall F, Parlak E, Yalcin AN, Yilmaz G, Voss A, Melchers W. Spread of carbapenem-resistant international clones of *Acinetobacter baumannii* in Turkey and Azerbaijan: a collaborative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Sep;35(9):1463-8. doi: 10.1007/s10096-016-2685-x. Epub 2016 Jun 4. PMID: 27259712.
- Anderson, S. E., Sherman, E. X., Weiss, D. S., & Rather, P. N. (2018). Aminoglycoside Heteroresistance in *Acinetobacter baumannii* AB5075. *mSphere*, 3(4), e00271-18. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00271-18>.
- Al-Hadidi, S.H., H. Alhussain, H. Abdel Hadi. 2021. The spectrum of antibiotic prescribing during COVID-19 pandemic: a systematic literature review. *Microb. Drug Resist.* [Epub ahead of print]; DOI: 10.1089/mdr.2020.0619.
- Almasaudi S. B. (2018). *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. *Saudi journal of biological sciences*, 25(3), 586–596. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.02.009>.
- Aranda J, Bardina C, Beceiro A, Rumbo S, Cabral MP, Barbe J, Bou G. 2011. *Acinetobacter baumannii* RecA protein in repair of DNA damage, antimicrobial resistance, general stress response, and virulence. *J Bacteriol* 193:3740–3747. <https://doi.org/10.1128/JB.00389-11>.
- Asif, M., Alvi, I. A., & Rehman, S. U. (2018). Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities. *Infection and drug resistance*, 11, 1249–1260. <https://doi.org/10.2147/IDR.S166750>.
- Bennett JE, Dolin R, Martin J. 2021. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Elsevier. 9.ª ed. España. Páginas: 2718-2724.
- Bonomo RA, Szabo D. 2006. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*; 43 (suppl 2):S49-S56.
- Bortolaia V, Kaas RS, Ruppe E, Roberts MC, Schwarz S, Cattoir V, Philippon A, Allesoe RL, Rebelo AR, Florensa AF, Fagelhauer L, Chakraborty T, Neumann B, Werner G, Bender JK, Stingl K, Nguyen M, Coppens J, Xavier BB, Malhotra-Kumar S, Westh H, Pinholt M, Anjum MF, Duggett NA, Kempf I, Nykäsenoja S, Olkkola S, Wiczorek K, Amaro A, Clemente L, Mossong J,

- Losch S, Ragimbeau C, Lund O, Aarestrup FM. ResFinder 4.0 for predictions of phenotypes from genotypes. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Dec 1;75(12):3491-3500. doi: 10.1093/jac/dkaa345. PMID: 32780112; PMCID: PMC7662176.
- Bueno, M. S., Freire, M. P., Cunha, M. P. V., de Barcellos, T. A. F., Bertani, A. M. J., Dos Santos, C. A., Chimara, E., Nagamori, F. O., Takagi, E. H., Costa, S. F., Ito, R. K. L., Abdala, E., de Carvalho, E., Tiba-Casas, M. R., & Camargo, C. H. (2020). Detection of pandrug-resistant ST15 *Acinetobacter baumannii* causing bloodstream infection in an HSCT patient in Brazil. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 75(9), 2691–2693. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa218>.
- Bush, K., & Bradford, P. A. (2016).  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(8), a025247. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025247>.
- Cain, A. K., & Hamidian, M. (2023). Portrait of a killer: Uncovering resistance mechanisms and global spread of *Acinetobacter baumannii*. *PLoS pathogens*, 19(8), e1011520. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011520>.
- Caio C, Maugeri G, Zingali T, Gona F, Stefani S, Mezzatesta ML. 2018. Extensively drug-resistant ArmA-producing *Acinetobacter baumannii* in an Italian intensive care unit. *New Microbiol.* 41:159-161.
- Castanheira, M., Mendes, R. E., & Jones, R. N. (2014). Update on *Acinetobacter* species: mechanisms of antimicrobial resistance and contemporary in vitro activity of minocycline and other treatment options. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59 Suppl 6, S367–S373. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu706>
- Castanheira, M., Mendes, R. E., & Gales, A. C. (2023). Global Epidemiology and Mechanisms of Resistance of *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* Complex. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 76(Supplement\_2), S166–S178. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad109>
- Cassini A, HögbergLD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. 2019. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 19:56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-099(18)30605-4).
- Center for Disease Dynamics Economics & Policy. 2015. The state of the world's antibiotics, 2015. Recuperado 27 de Juio del 2022. [https://cddep.org/publications/state\\_worlds\\_antibiotics\\_2015/](https://cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015/).
- Centers for Disease Control and Prevention. 2019. Antibiotic resistant threats in the United States 2019. Recuperado el 15 de Enero del 2020. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>.
- CenterWatch. 2020. FDA approved drugs. <https://www.centerwatch.com/directories/1067-fda-approved-drugs/topic/546-bacterial-infections>. Accesado el 10 de Enero 2020.

- Charretier, Y., Diene, S. M., Baud, D., Chatellier, S., Santiago-Allexant, E., van Belkum, A., Guigon, G., & Schrenzel, J. (2018). Colistin Heteroresistance and Involvement of the PmrAB Regulatory System in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(9), e00788-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00788-18>.
- Cherubini S, Perilli M, Segatore B, Fazii P, Parruti G, Frattari A, Amicosante G, Piccirilli A. Whole-Genome Sequencing of ST2 *A. baumannii* Causing Bloodstream Infections in COVID-19 Patients. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Jul 15;11(7):955. doi: 10.3390/antibiotics11070955. PMID: 35884209; PMCID: PMC9311945.
- Chitsaz, M., & Brown, M. H. (2017). The role played by drug efflux pumps in bacterial multidrug resistance. *Essays in biochemistry*, 61(1), 127–139. <https://doi.org/10.1042/EBC20160064>.
- Chuang YC, Aristine C, Hsin-Yun S, Yee-Chun C, Wang-Huei S, Shan-Chwen C. 2018. Microbiological and clinical characteristics of *Acinetobacter baumannii* bacteremia: implications of sequence type for prognosis. *Journal of Infection*. 78(2):106-112. doi: 10.1016/j.jinf.2018.10.001. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30308215.
- Chukamnerd A, Singkhamanan K, Chongsuvivatwong V, Palittapongarnpim P, Doi Y, Pomwised R, Sakunrang C, Jeenkeawpiam K, Yingkajorn M, Chusri S, Surachat K. Whole-genome analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from clinical isolates in Southern Thailand. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022 Jan 6;20:545-558. doi: 10.1016/j.csbj.2021.12.038. PMID: 36284706; PMCID: PMC9582705.
- Cucinotta, D., and M. Vanelli. 2020. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*. 91:157–160.
- De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, Harris PNA, Schembri MA, Beatson SA, et al. 2020. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev*.;33(3):e00181-19. doi: 10.1128/CMR.00181-19. PMID: 32404435; PMCID: PMC7227449.
- Durán-Manuel, E.M.; Cruz-Cruz, C.; Ibáñez-Cervantes, G.; Bravata-Alcantará, J.C.; Sosa-Hernández, O.; Delgado-Balbuena, L. et al. (2021). Clonal dispersion of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit designed to patients COVID-19. *J. Infect. Dev. Ctries*. 15, 58-68.
- Falah, F., Shokoohizadeh, L., & Adabi, M. (2019). Molecular identification and genotyping of *Acinetobacter baumannii* isolated from burn patients by PCR and ERIC-PCR. *Scars, burns & healing*, 5, 2059513119831369. <https://doi.org/10.1177/2059513119831369>.
- Federación, D.O.F. 2018. Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos. Available at [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5525043& Fecha de acceso 5 de Junio 2018](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043& Fecha de acceso 5 de Junio 2018).
- Fernández-Vázquez, J. L., Hernández-González, I. L., Castillo-Ramírez, S., Jarillo-Quijada, M. D., Gayosso-Vázquez, C., Mateo-Estrada, V. E., Morfín-Otero, R., Rodríguez-Noriega, E., Santos-Preciado, J. I., & Alcántar-Curiel, M. D. (2023). Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* from different clones and regions in Mexico have a similar plasmid carrying the *bla<sub>OXA</sub>*-

- 72 gene. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13, 1278819. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1278819>.
- Fitzpatrick MA, Ozer EA, Hauser AR. 2016. Utility of whole-genome sequencing in characterizing *Acinetobacter* epidemiology and analyzing hospital outbreaks. *J Clin Microbiol.* ;54:593-612.
- Gaiarsa, S., Batisti Biffignandi, G., Esposito, E. P., Castelli, M., Jolley, K. A., Brisse, S., Sasser, D., & Zarrilli, R. (2019). Comparative Analysis of the Two *Acinetobacter baumannii* Multilocus Sequence Typing (MLST) Schemes. *Frontiers in microbiology*, 10, 930. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00930>.
- García-Lechuz Moya JM, González López JJ, Orta Mira N, Sánchez Romero MI. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el Laboratorio de Microbiología. 2017. 1b. Sánchez Romero MI (coordinadora). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2017.
- Garza-González, E., Bocanegra-Ibarias, P., Bobadilla-Del-Valle, M., Ponce-de-León-Garduño, L. A., Esteban-Kenel, V., Silva-Sánchez, J., Garza-Ramos, U., Barrios-Camacho, H., López-Jácome, L. E., Colin-Castro, C. A., Franco-Cendejas, R., Flores-Treviño, S., Morfín-Otero, R., Rojas-Larios, F., Mena-Ramírez, J. P., Fong-Camargo, M. G., Morales-De-la-Peña, C. T., García-Mendoza, L., Choy-Chang, E. V., Aviles-Benitez, L. K., ... Camacho-Ortiz, A. (2021). Drug resistance phenotypes and genotypes in Mexico in representative gram-negative species: Results from the infivar network. *PloS one*, 16(3), e0248614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248614>.
- Garza-González E, Franco-Cendejas R, Morfín-Otero R, Echaniz-Aviles G, Rojas-Larios F, Bocanegra-Ibarias P, *et al.* 2020. The Evolution of Antimicrobial Resistance in Mexico During the Last Decade: Results from the INVIFAR Group. *Microb Drug Resist.* 26(11):1372-1382. doi: 10.1089/mdr.2019.0354. PMID: 32027229.
- Garza-Ramos, U., Rodríguez-Medina, N., Córdova-Fletes, C., Rubio-Mendoza, D., Alonso-Hernández, C. J., López-Jácome, L. E., Morfín-Otero, R., Rodríguez-Noriega, E., Rojas-Larios, F., Vázquez-Larios, M. D. R., Ponce-de-Leon, A., Choy-Chang, E. V., Franco-Cendejas, R., Martínez-Guerra, B. A., Morales-de-La-Peña, C. T., Mena-Ramírez, J. P., López-Gutiérrez, E., García-Romo, R., Ballesteros-Silva, B., Valadez-Quiroz, A., ... Garza-González, E. (2023). Whole genome analysis of Gram-negative bacteria using the EPISEQ CS application and other bioinformatic platforms. *Journal of global antimicrobial resistance*, 33, 61–71.
- Geisinger, E., Huo, W., Hernandez-Bird, J., & Isberg, R. R. (2019). *Acinetobacter baumannii*: Envelope Determinants That Control Drug Resistance, Virulence, and Surface Variability. *Annual review of microbiology*, 73, 481–506. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115714>

- Graña-Miraglia, L., Evans, B. A., López-Jácome, L. E., Hernández-Durán, M., Colín-Castro, C. A., Volkow-Fernández, P., Cevallos, M. A., Franco-Cendejas, R., & Castillo-Ramírez, S. (2020). Origin of OXA-23 Variant OXA-239 from a Recently Emerged Lineage of *Acinetobacter baumannii* International Clone V. *mSphere*, 5(1), e00801-19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00801-19>.
- Haliloglu M, Bilgili B, Haliloglu O, Gogas YavuzD, Cinel I. 2016. Vitamin D level is associated with mortality predictors in ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Developing Countries*. 10:567-574.
- Hamidian M, Nigro SJ. (2019). Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Microb Genom*. (10):e000306. doi: 10.1099/mgen.0.000306. PMID: 31599224; PMCID: PMC6861865.
- Hawkey, J., Ascher, D. B., Judd, L. M., Wick, R. R., Kostoulias, X., Cleland, H., Spelman, D. W., Padiglione, A., Peleg, A. Y., & Holt, K. E. (2018). Evolution of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* during a prolonged infection. *Microbial genomics*, 4(3), e000165. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000165>.
- He T, Wang R, Liu D, Walsh TR, Zhang R, Lv Y, Ke Y, Ji Q, Wei R, Liu Z, Shen Y, Wang G, Sun L, Lei L, Lv Z, Li Y, Pang M, Wang L, Sun Q, Fu Y, Song H, Hao Y, Shen Z, Wang S, Chen G, Wu C, Shen J, Wang Y. Emergence of plasmid-mediated high-level tigecycline resistance genes in animals and humans. *Nat Microbiol*. 2019 Sep;4(9):1450-1456. doi: 10.1038/s41564-019-0445-2. Epub 2019 May 27. PMID: 31133751.
- Hernández-González, I. L., Mateo-Estrada, V., & Castillo-Ramírez, S. (2022). The promiscuous and highly mobile resistome of *Acinetobacter baumannii*. *Microbial genomics*, 8(1), 000762. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000762>.
- Hernández, M., Quijada, N. M., Rodríguez-Lázaro, D., & Eiros, J. M. (2020). Aplicación de la secuenciación masiva y la bioinformática al diagnóstico microbiológico clínico [Bioinformatics of next generation sequencing in clinical microbiology diagnosis]. *Revista Argentina de microbiología*, 52(2), 150–161. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2019.06.003>.
- Hsu, L. Y., Apisarnthanarak, A., Khan, E., Suwantararat, N., Ghafur, A., & Tambyah, P. A. (2017). Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. *Clinical microbiology reviews*, 30(1), 1–22. <https://doi.org/10.1128/CMR.masthead.30-1>.
- Jacoby GA. 2009. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 22:161-182. doi: 10.1128/CMR.00036-08.
- Jeannot, K., Bolard, A., & Plésiat, P. (2017). Resistance to polymyxins in Gram-negative organisms. *International journal of antimicrobial agents*, 49(5), 526–535. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.029>.
- Mancilla-Rojano, J., Castro-Jaimes, S., Ochoa, S. A., Bobadilla Del Valle, M., Luna-Pineda, V. M., Bustos, P., Laris-González, A., Arellano-Galindo, J., Parra-Ortega, I., Hernández-Castro, R., Cevallos, M. A., Xicohtencatl-Cortes, J., & Cruz-Córdova, A. (2019). Whole-Genome Sequences of Five *Acinetobacter*

- baumannii* Strains From a Child With Leukemia M2. *Frontiers in microbiology*, 10, 132. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00132>.
- Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C. 2021. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens. *Pathogens*. 10(10):1310. doi: 10.3390/pathogens10101310. PMID: 34684258; PMCID: PMC8541462.
- McCarthy R, Larrouy-Maumus GJ, et al. 2021. Antibiotic Resistance Mechanisms and Their Transmission in *Acinetobacter baumannii*. *Microbial Pathogenesis*. Springer. Second edition. Reino Unido. 135-153.
- Morris, F. C., Dexter, C., Kostoulas, X., Uddin, M. I., & Peleg, A. Y. (2019). The Mechanisms of Disease Caused by *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in microbiology*, 10, 1601.
- Müller, C., Reuter, S., Wille, J., Xanthopoulou, K., Stefanik, D., Grundmann, H., Higgins, P. G., & Seifert, H. (2023). A global view on carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *mBio*, 14(6), e0226023. Advance online publication. <https://doi.org/10.1128/mbio.02260-23>.
- Nigro SJ, Holt KE, Pickard D, Hall RM. Carbapenem and amikacin resistance on a large conjugative *Acinetobacter baumannii* plasmid. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Apr;70(4):1259-61. doi: 10.1093/jac/dku486. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25433005; PMCID: PMC4356202.
- Nho, J. S., Jun, S. H., Oh, M. H., Park, T. I., Choi, C. W., Kim, S. I., Choi, C. H., & Lee, J. C. (2015). *Acinetobacter nosocomialis* secretes outer membrane vesicles that induce epithelial cell death and host inflammatory responses. *Microbial pathogenesis*, 81, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.03.012>.
- Kim, D. W., & Cha, C. J. (2021). Antibiotic resistome from the One-Health perspective: understanding and controlling antimicrobial resistance transmission. *Experimental & molecular medicine*, 53(3), 301–309. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00569-z>.
- Kim, S. W., Oh, M. H., Jun, S. H., Jeon, H., Kim, S. I., Kim, K., Lee, Y. C., & Lee, J. C. (2016). Outer membrane Protein A plays a role in pathogenesis of *Acinetobacter nosocomialis*. *Virulence*, 7(4), 413–426. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1140298>.
- Ko KS. Antibiotic-resistant clones in Gram-negative pathogens: presence of global clones in Korea. *J Microbiol*. 2019 Mar;57(3):195-202. doi: 10.1007/s12275-019-8491-2. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30552629.
- Kumar, S, Stecher, G, Suleski, Hedges M, S.B. 2017. TimeTree: A Resource for Timelines, Timetrees, and Divergence Times. *Mol. Biol. Evol.* 34, 1812–1819. doi: 10.1093/molbev/msx116.
- Kumburu, H. H., Sonda, T., van Zwetselaar, M., Leekitcharoenphon, P., Lukjancenko, O., Mmbaga, B. T., Alifrangis, M., Lund, O., Aarestrup, F. M., & Kibiki, G. S. (2019). Using WGS to identify antibiotic resistance genes and predict antimicrobial resistance phenotypes in MDR *Acinetobacter baumannii* in Tanzania. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 74(6), 1484–1493. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz055>.

- Kyriakidis, I., Vasileiou, E., Pana, Z. D., & Tragiannidis, A. (2021). *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(3), 373. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>
- La Scola B, Gundi VA, Khamis A, Raoult D. 2006. Sequencing of the rpoB gene and flanking spacers for molecular identification of *Acinetobacter* species. *J Clin Microbiol.* 44(3):827-32. doi: 10.1128/JCM.44.3.827-832.2006. PMID: 16517861; PMCID: PMC1393131.
- Lee, C. R., Lee, J. H., Park, M., Park, K. S., Bae, I. K., Kim, Y. B., Cha, C. J., Jeong, B. C., & Lee, S. H. (2017). Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 55. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>.
- Lei J, Shaoshan H, Wu S, Wang X, Xu J, Han L. 2016. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak cross-transmitted in an intensive care unit and respiratory intensive care unit. *Am J Infect Control.* 44:1280-1284.
- Li, J., J. Wang, Y. Yang, Cai P, Cao J, Cai X, Zhang Y. 2020. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 9:153.
- Li, J., Li, Y., Cao, X., Zheng, J., Zhang, Y., Xie, H., Li, C., Liu, C., & Shen, H. (2023). Genome-wide identification and oxacillinase OXA distribution characteristics of *Acinetobacter* spp. based on a global database. *Frontiers in microbiology*, 14, 1174200. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1174200>.
- Li, T., Yang, Y., Yan, R., Lan, P., Liu, H., Fu, Y., Hua, X., Jiang, Y., Zhou, Z., & Yu, Y. (2022). Comparing core-genome MLST with PFGE and MLST for cluster analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of global antimicrobial resistance*, 30, 148–151. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.06.014>
- Lin MF, Lin YY, Tu CC, Lan CY. 2017. Distribution of different efflux pump genes in clinical isolates of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and their correlation with antimicrobial resistance. *J Microbiol Immunol Infect.* 50:224-231.
- López-Durán, P. A., Fonseca-Coronado, S., Lozano-Trenado, L. M., Araujo-Betanzos, S., Rugerio-Trujillo, D. A., Vaughan, G., & Saldaña-Rivera, E. (2020). Nosocomial transmission of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* strains in a tertiary level hospital. *PloS one*, 15(4), e0231829. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231829>.
- López-Jácome LE, Fernández-Rodríguez D, Franco-Cendejas R, Camacho-Ortiz A, Morfin-Otero MDR, Rodríguez-Noriega E, et al. 2022. Increment Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. *Microb Drug Resist.* 28(3):338-345. doi: 10.1089/mdr.2021.0231. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34870473.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. 2012. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21793988.

- Ma, C., & McClean, S. (2021). Mapping Global Prevalence of *Acinetobacter baumannii* and Recent Vaccine Development to Tackle It. *Vaccines*, 9(6), 570. <https://doi.org/10.3390/vaccines9060570>.
- Miranda-Navales, M.G., K. Flores-Moreno, Y. López-Vidal, et al. 2020. Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. *Salud Publica Mex.* 62:42–49.
- Naing, S. Y., Hordijk, J., Duim, B., Broens, E. M., van der Graaf-van Bloois, L., Rossen, J. W., Robben, J. H., Leendertse, M., Wagenaar, J. A., & Zomer, A. L. (2022). Genomic Investigation of Two *Acinetobacter baumannii* Outbreaks in a Veterinary Intensive Care Unit in The Netherlands. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 11(2), 123. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020123>.
- Nelson RE, Slayton RB, Stevens VW, Jones MM, Khader K, Rubin MA, Jernigan JA, Samore MH. 2017. Attributable Mortality of Healthcare-Associated Infections Due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria and Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 38(7):848-856. doi: 10.1017/ice.2017.83. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28566096.
- Novović, K., Mihajlović, S., Dinić, M., Malešević, M., Miljković, M., Kojić, M., & Jovčić, B. (2018). *Acinetobacter* spp. porin Omp33-36: Classification and transcriptional response to carbapenems and host cells. *PloS one*, 13(8), e0201608. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201608>.
- Pagano, M., Martins, A. F., & Barth, A. L. (2016). Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 47(4), 785–792. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.06.005>.
- Panorama Epidemiológico de las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS), México, cierre del año 2022.
- Papp, M., & Solymosi, N. (2022). Review and Comparison of Antimicrobial Resistance Gene Databases. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 11(3), 339. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030339>.
- Park S, Lee KM, Yoo YS, Yoo JI, Kim HS, Lee YS, Chung GT. 2011. Alterations of *gyrA*, *gyrB*, and *parC* and Activity of Efflux Pump in Fluoroquinolone-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Osong Public Health Res Perspect.* 2:164-170.
- Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2018 Aug 1;31(4):e00088-17. doi: 10.1128/CMR.00088-17. PMID: 30068738; PMCID: PMC6148190.
- Penwell WF, Shapiro AB, Giacobbe RA, Gu RF, Gao N, Thresher J, et al. 2015. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 59:1680-1689.
- Potron A, Vuilleminot JB, Puja H, Triponney P, Bour M, Valot B, Amara M, Cavalie L, Bernard C, Parmeland L, Reibel F, Larrouy-Maumus G, Dortet L, Bonnin RA, Plésiat P. ISAb1-dependent overexpression of eptA in clinical strains of *Acinetobacter baumannii* resistant to colistin. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Sep 1;74(9):2544-2550. doi: 10.1093/jac/dkz241. PMID: 31199431.

- Quinn B, Rodman N, Jara E, Fernandez JS, Martinez J, Traglia GM, *et al.* 2018, Human serum albumin alters specific genes that can play a role in survival and persistence in *Acinetobacter baumannii*. *Sci Rep.* 8:14741.
- Rangel, K., Chagas, T. P. G., & De-Simone, S. G. (2021). *Acinetobacter baumannii* Infections in Times of COVID-19 Pandemic. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(8), 1006. <https://doi.org/10.3390/pathogens10081006>.
- Rodrigues, D. L. N., Morais-Rodrigues, F., Hurtado, R., Dos Santos, R. G., Costa, D. C., Barh, D., Ghosh, P., Alzahrani, K. J., Soares, S. C., Ramos, R., Góes-Neto, A., Azevedo, V., & Aburjaile, F. F. (2021). Pan-Resistome Insights into the Multidrug Resistance of *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(5), 596.
- Rojas-Larios, F., Martínez-Guerra, B. A., López-Jácome, L. E., Bolado-Martínez, E., Vázquez-Larios, M. D. R., Velázquez-Acosta, M. D. C., Romero-Romero, D., Mireles-Dávalos, C. D., Quintana-Ponce, S., Feliciano-Guzmán, J. M., Pérez-Hernandez, J. M., Correa-León, Y. P., López-Gutiérrez, E., Rodríguez-Noriega, E., González-Díaz, E., Choy-Chang, E. V., Mena-Ramírez, J. P., Monroy-Colín, V. A., Ponce-de-León-Garduño, A., Alcaraz-Espejel, M., ... Garza-González, E. (2023). Active Surveillance of Antimicrobial Resistance and Carbapenemase-Encoding Genes According to Sites of Care and Age Groups in Mexico: Results from the INVIFAR Network. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 12(9), 1144. <https://doi.org/10.3390/pathogens12091144>.
- Rosales-Reyes, R., Gayosso-Vázquez, C., Fernández-Vázquez, J. L., Jarillo-Quijada, M. D., Rivera-Benítez, C., Santos-Preciado, J. I., & Alcántar-Curiel, M. D. (2017). Virulence profiles and innate immune responses against highly lethal, multidrug-resistant nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* from a tertiary care hospital in Mexico. *PloS one*, 12(8), e0182899. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182899>
- Rossolini GM, Arena F, Pecile P, Pollini S. 2014. Update on the antibiotic resistance crisis. *Curr Opin Pharmacol.* 18:56-60. doi: 10.1016/j.coph.2014.09.006. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25254623.
- Rossi, E., Longo, F., Barbagallo, M., Peano, C., Consolandi, C., Pietrelli, A., Jaillon, S., Garlanda, C., & Landini, P. (2016). Glucose availability enhances lipopolysaccharide production and immunogenicity in the opportunistic pathogen *Acinetobacter baumannii*. *Future microbiology*, 11(3), 335–349. <https://doi.org/10.2217/fmb.15.153>.
- Russell DL, *et al.* Multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: a 15-year trend analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39:608-611.
- Shelenkov, A., Akimkin, V., & Mikhaylova, Y. (2023). International Clones of High Risk of *Acinetobacter Baumannii*-Definitions, History, Properties and Perspectives. *Microorganisms*, 11(8), 2115. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11082115>.
- Silveira, M. C., Azevedo da Silva, R., Faria da Mota, F., Catanho, M., Jardim, R., R Guimarães, A. C., & de Miranda, A. B. (2018). Systematic Identification and Classification of  $\beta$ -Lactamases Based on Sequence Similarity Criteria:  $\beta$ -Lactamase Annotation. *Evolutionary bioinformatics online*, 14, 1176934318797351. <https://doi.org/10.1177/1176934318797351>.

- Simar, S. R., Hanson, B. M., & Arias, C. A. (2021). Techniques in bacterial strain typing: past, present, and future. *Current opinion in infectious diseases*, 34(4), 339–345. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000743>.
- Sheck EA, Edelstein MV, Sukhorukova MV, Ivanchik NV, Skleenova EY, Dekhlich AV *et al.* 2017. Epidemiology and genetic diversity of colistin nonsusceptible nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains from Russia for 2013-2014. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 1839190.
- Sosa-Hernández, O., Matías-Téllez, B., Estrada-Hernández, A., Cureño-Díaz, M. A., & Bello-López, J. M. (2019). Incidence and costs of ventilator-associated pneumonia in the adult intensive care unit of a tertiary referral hospital in Mexico. *American journal of infection control*, 47(9), e21–e25. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.02.031>.
- Tavasol, Arian MD\*; Khademolhosseini, Sara MD†; Noormohamad, Mehdi PharmD‡; Ghasemi, Maryam MD§; Mahram, Hadis MD¶; Salimi, Maryam MD||; Fathi, Mobina MD\*; Sardaripour, Alireza MD\*; Zangi, Masood MD¶¶. Worldwide Prevalence of Carbapenem Resistance in *Acinetobacter baumannii*: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 31(2):e1236, March 2023. | DOI: 10.1097/IPC.0000000000001236
- The Review of Antimicrobial Resistance (AMR). 2016. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. Available at [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf). Consultado 27 Julio 2022.
- Thom KA, Johnson JK Lee MS, Harris AD. 2011. Environmental contamination because of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* surrounding colonized or infected patients. *Am J Infect Control.* 39:711-715.
- Vázquez-López R, Solano-Gálvez SG, Juárez Vignon-Whaley JJ, Abello Vaamonde JA, Padró Alonzo LA, *et al.* 2020. *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians. *Antibiotics (Basel)*. 9(4):205. doi: 10.3390/antibiotics9040205. PMID: 32340386; PMCID: PMC7235888.
- Villacís, J. E., Bovera, M., Romero-Alvarez, D., Cornejo, F., Albán, V., Trueba, G., Dorn, H. F., & Reyes, J. A. (2019). NDM-1 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* sequence type 32 in Ecuador. *New microbes and new infections*, 29, 100526. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100526>.
- Wachino, J. I., Jin, W., Kimura, K., & Arakawa, Y. (2019). Intercellular Transfer of Chromosomal Antimicrobial Resistance Genes between *Acinetobacter baumannii* Strains Mediated by Prophages. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(8), e00334-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00334-19>.
- Waglechner, N., & Wright, G. D. (2017). Antibiotic resistance: it's bad, but why isn't it worse?. *BMC biology*, 15(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0423-1>.
- Wendt C, Dietze B, Dietz E, Ruden H. 1997. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol* 35:1394–1397.
- WHO (World Health Organization): Antimicrobial Resistance: □□ Global Report on surveillance. 2014 <http://apps.who.int/iris/>. Consultado 27 Julio 2022.

- Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. 2017. Clinical and Pathophysiological Overview of Acinetobacter Infections: a Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev.* 30(1):409-447. doi: 10.1128/CMR.00058-16. PMID: 27974412; PMCID: PMC5217799.
- World Health Organization. 2017. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. [http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPLShort\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPLShort_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=1). Consultado 27 Julio 2022.
- Wu, H. J., Xiao, Z. G., Lv, X. J., Huang, H. T., Liao, C., Hui, C. Y., Xu, Y., & Li, H. F. (2023). Drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: From molecular mechanisms to potential therapeutics (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 25(5), 209. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11908>.
- Zaki, M. E. S., Abou Elkheir, N., & Mofreh, M. (2018). Molecular Study of Quinolone Resistance Determining Regions of *gyrA* Gene and *parC* Genes in Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii* Resistant to Fluoroquinolone. *The open microbiology journal*, 12, 116–122. <https://doi.org/10.2174/1874285801812010116>.
- Zhou, Z., Alikhan, N. F., Sergeant, M. J., Luhmann, N., Vaz, C., Francisco, A. P., Carriço, J. A., & Achtman, M. (2018). GrapeTree: visualization of core genomic relationships among 100,000 bacterial pathogens. *Genome research*, 28(9), 1395–1404. <https://doi.org/10.1101/gr.232397.117>.

### 13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2022				2023												2024		
	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR
Revisión de información	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Recolección de cepas	■	■	■	■															
Realización de antibiogramas	■	■	■	■															
Extracción de ADN									■	■									
Secuenciación de ADN											■	■							
Relacionar resistencia fenotípica/ determinar clonalidad.													■	■	■				
Aprobación del protocolo								■											
Presentación de avance 1										■									
Presentación de avance 2																		■	
Escritura de tesis	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Presentación de información										■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Obtención de grado																			■
Publicación resultados																		■	

## 14. ANEXOS

**Tabla Suplementaria 1. Evaluación de calidad del ensamblado con QUAST.**

TABLA QUAST									
#	Nombre Cepa	Código	# Contigs >= 1000 bp	Longitud total >=1000 bp	Contig más largo	N50	#N's por 100 kbp	#misassemblies	Comentarios
1	<i>A. baumannii</i> 1527722	ERR4436641	155	4033323	222004	48226	2.49	34	
2	<i>A. baumannii</i> 1527963	ERR4436648	209	3936433	130350	39693	2.45	29	
3	<i>A. baumannii</i> 1527972	ERR4436654	104	3996003	433510	89913	0.45	40	
4	<i>A. baumannii</i> MEX11594	SRR3100687	14	3779008	2297134	2297134	0.26	53	
5	<i>A. baumannii</i> 19Aba78	SRR4191393	717	3594045	33985	7251	5.43	21	Ensamblado no es de alta calidad
6	<i>A. baumannii</i> XDR-P012	SRR10413442	81	3941971	344627	147357	3.00	46	
7	<i>A. baumannii</i> XDR-P011	SRR10413443	95	3961649	364627	137440	5.25	46	
8	<i>A. baumannii</i> XDR-P010	SRR10413444	96	3946607	364627	110711	2.96	44	
9	<i>A. baumannii</i> XDR-P009	SRR10413445	62	3835344	467072	121155	2.94	46	
10	<i>A. baumannii</i> XDR-P008	SRR10413446	219	3911673	112371	36156	5.45	25	

11	<i>A. baumannii</i> XDR-P007	SRR10413447	88	3945674	264619	112179	4.91	42	
12	<i>A. baumannii</i> XDR-P006	SRR10413448	49	4007622	365202	156095	0.30	51	
13	<i>A. baumannii</i> XDR-P004	SRR10413449	79	3944019	467068	115336	2.94	46	
14	<i>A. baumannii</i> XDR-P003	SRR10413450	62	3936427	514880	164979	5.07	50	
15	<i>A. baumannii</i> XDR-P001	SRR10413451	124	4286540	365167	140051	4.93	50	
16	<i>A. baumannii</i> AB1332	SRR11589112	65	3967866	347768	135815	4.92	48	
<b>#</b>	<b>Nombre Cepa</b>	<b>Código</b>	<b># Contigs &gt;= 1000 bp</b>	<b>Longitud total &gt;=1000 bp</b>	<b>Contig más largo</b>	<b>N50</b>	<b>#N's por 100 kbp</b>	<b>#misassemblies</b>	<b>Comentarios</b>
17	<i>A. baumannii</i> AB1310	SRR11589128	41	3976576	348332	176001	2.46	47	
18	<i>A. baumannii</i> AB1293	SRR11589142	63	3919473	467072	147232	5.17	54	
19	<i>A. baumannii</i> AB1284	SRR11589147	48	3889876	359216	164214	8.79	55	
20	<i>A. baumannii</i> AB1261	SRR11589155	62	4013254	467470	152728	8.36	51	
21	<i>A. baumannii</i> AB1239	SRR11589164	79	3990914	308778	114376	8.07	44	

22	<i>A. baumannii</i> AB1238	SRR11589165	78	3994228	308280	125843	4.07	44	
23	<i>A. baumannii</i> AB1357	SRR11589264	70	4053731	354039	105572	0.00	46	
24	<i>A. baumannii</i> AB1336	SRR11589283	56	3965001	354067	167296	2.47	45	
25	<i>A. baumannii</i> 21-12	SRR23029141	71	3905162	364124	147184	6.51	52	
26	<i>A. baumannii</i> 20-2386	SRR23029147	101	3941737	275914	85468	11.10	34	
27	<i>A. baumannii</i> 20-2073	SRR23029158	79	3890961	364614	138054	7.27	46	
28	<i>A. baumannii</i> 20-1884	SRR23029169	63	3997679	364986	147129	6.65	50	
29	<i>A. baumannii</i> 20-1863	SRR23029180	7	50356	16172	9048	0.00	1	
30	<i>A. baumannii</i> 20-1742	SRR23029191	3	18675	10012	10012	0.00	0	
31	<i>A. baumannii</i> 20-997	SRR23029202	64	4026470	381995	165634	8.12	49	
32	<i>A. baumannii</i> 21-841	SRR23029207	0	0	653	653	0.00	0	
33	<i>A. baumannii</i> 21-671	SRR23029208	0	0	822	822	0.00	0	
34	<i>A. baumannii</i> 20-1836	SRR23029209	215	4217274	258126	73164	8.28	37	
35	<i>A. baumannii</i> 21-668	SRR23029210	0	0	593	593	0.00	0	

36	<i>A. baumannii</i> 21-621	SRR23029211	0	0	593	593	0.00	0	
37	<i>A. baumannii</i> 21-329	SRR23029212	77	3864144	262025	105574	5.68	47	
38	<i>A. baumannii</i> 20-912	SRR23029213	56	3989621	364614	150413	8.69	54	
39	<i>A. baumannii</i> 20-511	SRR23029214	75	3887640	364777	128041	1.87	47	

**CEPAS SECUENCIADAS**

#	Nombre Cepa	Código	# Contigs >= 1000 bp	Longitud total >=1000 bp	Contig más largo	N50	#N's por 100 kbp	#misassemblies	Comentarios
40	<i>A. baumannii</i> ACI005	4361	43	3731107	364777	104957	4.07	48	
41	<i>A. baumannii</i> ACI006	4376	69	3731581	364614	104957	7.05	49	
42	<i>A. baumannii</i> ACI024	5661	12	3747392	974962	631790	4.00	52	
43	<i>A. baumannii</i> ACI040	7106	21	3888595	961486	473431	3.81	44	
44	<i>A. baumannii</i> ACI051	7724	63	3860246	466969	104957	8.73	47	
45	<i>A. baumannii</i> ACI052	8012	74	3896952	315714	105039	6.67	45	
46	<i>A. baumannii</i> ACI053	8075	69	3893524	456681	104954	6.63	48	
47	<i>A. baumannii</i> ACI056	9060	67	3814076	467056	107144	11.72	50	
48	<i>A. baumannii</i> ACI075	9252	63	3890513	467059	104957	10.15	50	
49	<i>A. baumannii</i> ACI077	632-23	65	3728192	365239	104957	1.56	49	

**Tabla Suplementaria 2. Relación de anotación del genoma mediante RAST.**

#	Nombre NCBI	Código de Ensamblado	PROYECTO	#Subsistemas	#Secuencias codificantes	RNAs	Comentarios
1	<i>A. baumannii</i> 9102 SAMN07520232	GCA_003522845.1	1336742	307	3898	91	
2	<i>A. baumannii</i> 10042 SAMN07520233	GCA_003522785.1	1336744	303	4008	91	
3	<i>A. baumannii</i> 10324 SAMN07520237	GCA_003522705.1	1336745	306	3733	89	
4	<i>A. baumannii</i> 9201 SAMN07520236	GCA_003522665.1	1336746	306	4069	91	
5	<i>A. baumannii</i> 7847 SAMN07284119	GCA_003516005.1	1336747	305	3900	91	
6	<i>A. baumannii</i> 7804 SAMN07289440	GCA_003431385.1	1336748	318	4264	93	
7	<i>A. baumannii</i> 810CP SAMN07559626	GCA_003345235.1	1336749	309	3987	85	
8	<i>A. baumannii</i> 11510 SAMN06093832	GCA_001922425.1	1336750	310	4042	91	
9	<i>A. baumannii</i> 3207 SAMN04485290	GCA_001636235.1	1336751	311	4005	92	
10	<i>A. baumannii</i> AF-401 SAMN06077191	GCA_001896005.1	1336753	311	4153	91	

11	<i>A. baumannii</i> MEX11594 SAMN04407353	GCA_001549575.1	1336754	302	3522	61		
12	<i>A. baumannii</i> 5845 SAMN07520231	GCA_003522885.1	1337054	301	3795	92		
13	<i>A. baumannii</i> 19Aba78 SAMN05734421	SRR4191393	1337055	283	3371	57		
14	<i>A. baumannii</i> MEX11594 SAMN04407353	SRR3100687	1337056	115	1071	22		
15	<i>A. baumannii</i> 20- 511 SAMN32646362	SRR23029214	1337058	266	3240	54		
16	<i>A. baumannii</i> 20- 912 SAMN32646363	SRR23029213	1337063	239	3110	46		
17	<i>A. baumannii</i> 21- 329 SAMN32646372	SRR23029212	1337064	219	2684	50		
18	<b>A. <i>baumannii</i> 21- 621</b>	<b>SRR23029211</b>	<b>NO PROCESADA</b>					
19	<b><i>A. baumannii</i> 21- 668 SAMN32646374</b>	<b>SRR23029210</b>	<b>NO PROCESADA</b>					
20	<i>A. baumannii</i> 20- 1836 SAMN32646375	SRR23029209	1337066	303	3611	61		

21	<b>A. baumannii 21-671 SAMN32646376</b>	<b>SRR23029208</b>	<b>NO PROCESADA</b>				
22	<i>A. baumannii</i> 20-997 SAMN32646364	SRR23029202	1337067	266	3436	53	
23	<b>A. baumannii 21-841 SAMN32646377</b>	<b>SRR23029207</b>	<b>NO PROCESADA</b>				
24	<i>A. baumannii</i> 20-1742 SAMN32646365	SRR23029191	1337069	0	8	0	<b>PROBABLE ELIMINACIÓN POR TAMAÑO Y GENES</b>
25	<i>A. baumannii</i> 20-1863 SAMN32646366	SRR23029180	1337070	2	35	4	<b>PROBABLE ELIMINACIÓN POR TAMAÑO Y GENES</b>
26	<i>A. baumannii</i> 20-1884 SAMN32646367	SRR23029169	1337071	235	2965	42	
27	<i>A. baumannii</i> 20-2073 SAMN32646368	SRR23029158	1337073	240	2929	58	
28	<i>A. baumannii</i> 20-2386 SAMN32646369	SRR23029147	1337074	305	3640	63	
29	<i>A. baumannii</i> 21-12	SRR23029141	1337075	231	2675	49	

	SAMN32646370						
30	<i>A. baumannii</i> AB1336 SAMN14669856	SRR11589283	1337077	270	3168	60	
31	<i>A. baumannii</i> AB1357 SAMN14669872	SRR11589264	1337079	206	2465	40	
32	<i>A. baumannii</i> AB1238 SAMN14669806	SRR11589165	1337082	259	3149	38	
33	<i>A. baumannii</i> AB1239 SAMN14669807	SRR11589164	1337083	271	3356	44	
34	<i>A. baumannii</i> AB1261 SAMN14669815	SRR11589155	1337084	225	2672	33	
35	<i>A. baumannii</i> AB1284 SAMN14669823	SRR11589147	1337086	250	3172	33	
36	<i>A. baumannii</i> AB1293 SAMN14669827	SRR11589142	1337087	231	2675	49	
37	<i>A. baumannii</i> AB1310 SAMN14669840	SRR11589128	1337088	270	3168	60	

38	A. <i>baumannii</i> AB1332 SAMN14669854	SRR11589112	1337089	206	2465	40	
39	A. <i>baumannii</i> XDR-P001 SAMN13192356	SRR10413451	1337095	282	3585	57	
40	A. <i>baumannii</i> XDR-P003 SAMN13192357	SRR10413450	1337097	262	3355	57	
41	A. <i>baumannii</i> XDR-P004 SAMN13192358	SRR10413449	1337098	271	3244	67	
42	A. <i>baumannii</i> XDR-P006 SAMN13192359	SRR10413448	1337100	273	3356	57	
43	A. <i>baumannii</i> XDR-P007 SAMN13192360	SRR10413447	1337101	261	3316	58	
44	A. <i>baumannii</i> XDR-P008 SAMN13192361	SRR10413446	1337102	292	3527	68	
45	A. <i>baumannii</i> XDR-P009 SAMN13192362	SRR10413445	1337104	254	3166	55	
46	A. <i>baumannii</i> XDR-P010 SAMN13192363	SRR10413444	1337106	277	3428	65	

47	<i>A. baumannii</i> XDR-P011 SAMN13192364	SRR10413443	1337107	269	3365	53	
48	<i>A. baumannii</i> XDR-P012 SAMN13192365	SRR10413442	1337109	281	3559	54	
49	<i>A. baumannii</i> 1527972 SAMEA7171713	ERR4436654	1337110	262	3190	53	
50	<i>A. baumannii</i> 1527963 SAMEA7171708	ERR4436648	1337112	302	3470	66	
51	<i>A. baumannii</i> 1527722 SAMEA7171701	ERR4436641	1337114	273	3356	57	
<b>CEPAS SECUENCIADAS</b>							
#	Nombre	Folio	PROYECTO	#Subsistemas	#Secuencias codificantes	RNAs	Comentarios
52	ACI005	4361	1369211	300	3587	67	
53	ACI006	4376	1369193	299	3589	66	
54	ACI024	5661	1369515	302	3483	68	
55	ACI040	7106	1369195	313	3675	70	
56	ACI051	7724	1369445	300	3660	66	
57	ACI052	8012	1369198	302	3732	66	
58	ACI053	8075	1369477	302	3733	67	
59	ACI056	9060	1369522	302	3630	70	
60	ACI075	9252	1369202	302	3730	64	
61	ACI077	632-23	1369204	300	3577	68	

**Tabla Suplementaria 3. MLST de *Acinetobacter baumannii* mediante esquema Pasteur y Oxford**

DATOS DEL AISLAMIENTO					MLST (OXFORD)								MLST (PASTEUR)							
#	AISLAMIENTO	REGIÓN	FECHA	FUENTE	Oxf gltA	Oxf gyrB	Oxf gdhB	Oxf recA	Oxf cpn60	Oxf gpi	Oxf rpoD	ST	Pas cpn60	Pas fusA	Pas gltA	Pas pyrG	Pas recA	Pas rplB	Pas rpoB	ST
1	<i>A. baumannii</i> 10324 GCA_003522705. 1 EAB_AG22	Acapulco, Guerrero	13-01- 2022	Fluido bronquial	1	81	233	12	4	16	2		1	3	2	1	4	4	4	10
2	<i>A. baumannii</i> 7847 GCA_003516005. 1 EAB_MNL20	Monterrey, Nuevo León	19-03- 2020	Sangre	1	3	3,189	2	2	97	3		2	2	2	2	2	129	2	1544
3	<i>A. baumannii</i> 7804 GCA_003431385. 1 EAB_MNL21	Monterrey, Nuevo León	07-02- 2021	Lavado bronquio alveolar	1	3	3,189	2	2	97	3		2	2	2	2	2	129	2	1544
4	<i>A. baumannii</i> 10042 GCA_003522785. 1 EAB_TC20	Torreón, Coahuila	09-01- 2020	Secreció n	1	3	3,189	2	2	99	3		2	2	2	2	2	2	2	2
5	<i>A. baumannii</i> 3207 GCA_001636235. 1 EAB_MNL16	Monterrey, Nuevo León	27-07- 2016	Líquido bronquial	1	44	8	10	28	54	32	1321	26	72	2	2	29	4	5	422
6	<i>A. baumannii</i> 9201 GCA_003522665. 1 EAB_GJ20	Guadalajar a, Jalisco	19-03- 2020	Sangre	1	17	8	10	28	94	32	934	26	72	2	2	29	4	5	422
7	<i>A. baumannii</i> 5845 GCA_003522885. 1 EAB_SLP22	San Luis Potosí	13-01- 2022	Herida	1	17	3,189	2	2	110	3		2	2	2	2	2	2	2	2
8	<i>A. baumannii</i> AF-401 GCA_001896005. 1 EAB_1MEX17	México	09-03- 2017	Intestino delgado	1	17	8	10	28	110	32	1942	26	2	2	2	29	4	5	79

9	<i>A. baumannii</i> 11510 GCA_001922425. 1 EAB_2MEX17	México	23-03-2017	Bronquial	1	17	8	10	28	106	32	758	26	2	2	2	29	4	4	156
10	<i>A. baumannii</i> 810CP GCA_003345235. 1 EAB_CdMX20	CdMx	09-01-2020	Heces	1	17	8	10	28	106	32	758	26	2	2	2	29	4	4	156
11	<i>A. baumannii</i> MEX11594 GCA_001549575. 1 EAB_CdMX16	CdMx	15-06-2016	Fluido pleural	10	12	4, 182	11	4	98	5		1	1	1	1	5	1	1	1
12	<i>A. baumannii</i> 9102 GCA_003522845. 1 EAB_BC20	Baja, California	07-07-2020	Secreción bronquial	10	12	4, 182	11	4	98	5		1	1	1	1	5	1	1	1
<b>NCBI</b>																				
<b>DATOS DEL AISLAMIENTO</b>					<b>MLST (OXFORD)</b>								<b>MLST (PASTEUR)</b>							
<b>#</b>	<b>AISLAMIENTO</b>	<b>REGIÓN</b>	<b>FECHA</b>	<b>FUENTE</b>	<b>Oxf gltA</b>	<b>Oxf gyrB</b>	<b>Oxf gdhB</b>	<b>Oxf recA</b>	<b>Oxf cpn60</b>	<b>Oxf gpi</b>	<b>Oxf rpoD</b>	<b>ST</b>	<b>Pas cpn60</b>	<b>Pas fusA</b>	<b>Pas gltA</b>	<b>Pas pyrG</b>	<b>Pas recA</b>	<b>Pas rpiB</b>	<b>Pas rpoB</b>	<b>ST</b>
13	<i>A. baumannii</i> 21-12 SRR23029141 GAB_GJ21	Guadalajara, Jalisco	23-03-21	Origen clínico	1	3	3, 189	2	2	16	3		2	2	2	2	2	2	2	2
14	<i>A. baumannii</i> 21-671 SRR23029208 GAB_1AA21	Aguascalientes, Aguascalientes	28-08-21	Sangre																
15	<i>A. baumannii</i> 21-273 SRR23029140 GAB_CdMX21	Tlalpan, CdMx	1-10-21	Origen clínico	Ensamblado de mala calidad															
16	<i>A. baumannii</i> 20-2386 SRR23029147 GAB_1MM20	Morelia, Michoacán	03-2020	Origen clínico	1	3	8	10	28	97	32	1694	26	72	2	2	29	4	5	422
17	<i>A. baumannii</i> 20-2073 SRR23029158 GAB_CdMX20	Tlalpan, CdMx	03-2020	Origen clínico	1	3	3, 189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
18	<i>A. baumannii</i> 20-1884 SRR23029169	Hermosillo, Sonora	03-2020	Origen clínico	1	3	3, 189	2	2	97	3		2	2	2	2	2	2	2	2

	GAB_1HS20																			
19	<b>A. baumannii 20-1863</b> SRR23029180 GAB_2HS20	Hermosillo, Sonora	03-2020	Origen clínico																
20	<b>A. baumannii 20-1742</b> SRR23029191 GAB_EMEX20	Lázaro Cárdenas, Estado de México	03-2020	Origen clínico																
21	<i>A. baumannii</i> 20-997 SRR23029202 GAB_3HS20	Hermosillo, Sonora	02-2020	Origen clínico	1	17	8	10	28	99	32	205	26	2	2	2	29	4	4	156
22	<b>A. baumannii 21-841</b> SRR23029207 GAB_MNL21	Monterrey, Nuevo León	1-09-2021	Aspirado o traqueal																
23	<i>A. baumannii</i> 20-1836 SRR23029209 GAB_2MM20	Morelia, Michoacán	03-2020	Sangre	1	3	8	10	28	97	32	1694	26	72	2	2	29	4	5	422
24	<b>A. baumannii 21-668</b> SRR23029210 GAB_2AA21	Ags, Ags	21-08-2021	Sangre																
25	<b>A. baumannii 21-621</b> SRR23029211 GAB_O21	San Bartolo, Coyotepec, Oaxaca	01-09-2021	Lavado broncoalveolar																
#	<b>AISLAMIENTO</b>	<b>REGIÓN</b>	<b>FECHA</b>	<b>FUENTE</b>	Oxf gltA	Oxf gyrB	Oxf gdhB	Oxf recA	Oxf cpn60	Oxf gpi	Oxf rpoD	<b>ST</b>	Pas cpn60	Pas fusA	Pas gltA	Pas pyrG	Pas recA	Pas rplB	Pas rpoB	<b>ST</b>
26	<i>A. baumannii</i> 21-329 SRR23029212 GAB_TCH21	Tapachula, Chiapas	22-08-2021	Sangre	1	3	3,189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
27	<i>A. baumannii</i> 20-912 SRR23029213 GAB_4HS20	Hermosillo, Sonora	02-2020	Origen clínico	1	3	3,189	2	2	97	3		2	2	2	2	2	2	2	2
28	<i>A. baumannii</i> 20-511 SRR23029214 GAB_TEMEX20	Toluca, Estado de México	01-2020	Origen clínico	1	3	3,189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
29	<i>A. baumannii</i> 1527972 ERR4436654 GAB_1MEX20	México	10-08-2020	No específica	1	3	3,189	2	2	97	3		2	2	2	2	2	2	2	2
30	<i>A. baumannii</i> 1527963 ERR4436648	México	10-08-2020		1	17	8	10	28	106	32	758	26	2	2	2	29	4	4	156

	GAB_2MEX20			No especifica																
31	<i>A. baumannii</i> 1527722 ERR4436641 GAB_3MEX20	México	10-08- 2020	No especifica	1	17	8	10	28	259	32	1054	26	2	2	2	29	4	4	156
32	<i>A. baumannii</i> AB1332 SRR11589112 GAB_1MEX14	México	2014	No especifica	1	17	8	10	28	106	32	758	26	2	2	2	29	4	4	156
33	<i>A. baumannii</i> AB1310 SRR11589128 GAB_2MEX14	México	2014	No especifica	1	17	8	10	28	106	32	758	26	2	2	2	29	4	4	156
34	<i>A. baumannii</i> AB1293 SRR11589142 GAB_3MEX14	México	2014	No especifica	1	3	3, 189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
#	<b>AISLAMIENTO</b>	<b>REGIÓN</b>	<b>FECHA</b>	<b>FUENTE</b>	Oxf gltA	Oxf gyrB	Oxf gdhB	Oxf recA	Oxf cpn60	Oxf gpi	Oxf rpoD	<b>ST</b>	Pas cpn60	Pas fusA	Pas gltA	Pas pyrG	Pas recA	Pas rplB	Pas rpoB	<b>ST</b>
35	<i>A. baumannii</i> AB1284 SRR11589147 GAB_4MEX14	México	2014	No especifica	1	3	3, 189	2	2	97	3		2	2	2	2	2	2	2	2
36	<i>A. baumannii</i> AB1261 SRR11589155 GAB_5MEX14	México	2014	No especifica	1	3	3, 189	2	2	99	3		2	2	2	2	2	2	2	2
37	<i>A. baumannii</i> AB1239 SRR11589164 GAB_1MEX13	México	2013	No especifica	1	3	3, 189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
38	<i>A. baumannii</i> AB1238 SRR11589165 GAB_2MEX13	México	2013	No especifica	1	3	3, 189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
39	<i>A. baumannii</i> AB1357 SRR11589264 GAB_6MEX14	México	2014	No especifica	12	17	12	1	29	99	39	225	6	6	8	2	3	5	5	318
40	<i>A. baumannii</i> AB1336 SRR11589283 GAB_7MEX14	México	2014	No especifica	1	17	8	10	28	106	32	758	26	2	2	2	29	4	4	156

41	<i>A. baumannii</i> XDR-P012 SRR10413442 GAB_1CdMX18	CdMx	11-11-2018	Orina	1	3	3, 189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
42	<i>A. baumannii</i> XDR-P011 SRR10413443 GAB_2CdMX18	CdMx	05-10-2018	Aspirado bronquial	1	3	3, 189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
#	<b>AISLAMIENTO</b>	<b>REGIÓN</b>	<b>FECHA</b>	<b>FUENTE</b>	<b>Oxf gltA</b>	<b>Oxf gyrB</b>	<b>Oxf gdhB</b>	<b>Oxf recA</b>	<b>Oxf cpn60</b>	<b>Oxf gpi</b>	<b>Oxf rpoD</b>	<b>ST</b>	<b>Pas cpn60</b>	<b>Pas fusA</b>	<b>Pas gltA</b>	<b>Pas pyrG</b>	<b>Pas recA</b>	<b>Pas rplB</b>	<b>Pas rpoB</b>	<b>ST</b>
43	<i>A. baumannii</i> XDR-P010 SRR10413444 GAB_3CdMX18	CdMx	12-09-2018	Sangre	1	3	3, 189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
44	<i>A. baumannii</i> XDR-P009 SRR10413445 GAB_4CdMX18	CdMx	14-08-2018	Aspirado bronquial	1	3	3, 189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
45	<i>A. baumannii</i> XDR-P008 SRR10413446 GAB_5CdMX18	CdMx	16-05-2018	Líquido pleural	1	3	3, 189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
46	<i>A. baumannii</i> XDR-P007 SRR10413447 GAB_6CdMX18	CdMx	17-05-2018	Orina	1	3	3, 189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
47	<i>A. baumannii</i> XDR-P006 SRR10413448 GAB_7CdMX18	CdMx	11-06-2018	Sangre	1	3	3, 189	2	2	97	3		2	2	2	2	2	2	2	2
48	<i>A. baumannii</i> XDR-P004 SRR10413449 GAB_8CdMX18	CdMx	12-06-2018	Absceso	1	3	3, 189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
49	<i>A. baumannii</i> XDR-P003 SRR10413450 GAB_9CdMX18	CdMx	08-06-2018	Aspirado bronquial	1	3	3, 189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
50	<i>A. baumannii</i> XDR-P001 SRR10413451 GAB_10CdMX18	CdMx	12-07-2018	Secreción herida	1	3	3, 189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
51	8	8	8	8	1	17	8	10	28	110	32	1942	26	2	2	2	29	4	5	79
52	<i>A. baumannii</i> 19Aba78 SRR4191393	Monterrey, México	02-2013	Secreción	1	15	59	28	4	157	45	734	1	4	2	2	7	1	4	239

53	GAB_MNL13 <i>A. baumannii</i> MEX11594 SRR3100687 GAB_CdMX11	CdMx	17-06-2011	Líquido pleural	10	12	4,182	11	4	98	5		1	1	1	1	5	1	1	1
CEPAS SECUENCIADAS																				
#	AISLAMIENTO	FOLIO	FECHA	FUENTE	Oxf gltA	Oxf gyrB	Oxf gdhB	Oxf recA	Oxf cpn60	Oxf gpi	Oxf rpoD	ST	Pas cpn60	Pas fusA	Pas gltA	Pas pyrG	Pas recA	Pas rplB	Pas rpoB	ST
54	ACI005	4361	22-06-22	Expectoración	1	3	3,189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
55	ACI006	4376	22-06-22	Asp. bronquial	1	3	3,189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
56	ACI024	5661	12-08-22	Secreción herida	23	72	42	10	1	214	26		3	3	18	2	29	4	4	
57	ACI040	7106	7-10-22	Asp. bronquial	1	3	6	1	4	102	6	930	1	1	2	2	3	4	4	32
58	ACI051	7724	26-10-22	Hemocultivo	1	3	3,189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
59	ACI052	8012	6-11-22	Hemocultivo	1	3	3,189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
60	ACI053	8075	8-11-22	Hemocultivo	1	3	3,189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
61	ACI056	9060	12-12-22	Biopsia	1	3	3,189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
62	ACI075	9252	20-12-22	LCR	1	3	3,189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2
63	ACI077	632-23	23-1-23	Secreción herida	1	3	3,189	2	2	106	3		2	2	2	2	2	2	2	2

**Tabla Suplementaria 4. Genomas y ensamblados de *Acinetobacter baumannii*.**

INTEGRATED MICROBIAL GENOMES & MICROBIOMES									
	Nombre de Cepa	Fecha	Región de aislamiento	NCBI Biosample Accession	Código de Ensamblado	Tipo de secuenciación	Nivel de secuenciación	Sitio anatómico de aislamiento	ST PASTEUR
1	<i>A. baumannii</i> 10324	13-01-2022	Acapulco, Guerrero México	SAMN07520237	GCA_003522705.1	Illumina MiSeq, PacBio RS II	WGS	Fluido bronquial	10
2	<i>A. baumannii</i> 7847	19-03-2020	Monterrey, Nuevo León México	SAMN07284119	GCA_003516005.1	Illumina MiSeq, PacBio RS II	WGS	Sangre	1544
3	<i>A. baumannii</i> 7804	07-02-2021	Monterrey, Nuevo León México	SAMN07289440	GCA_003431385.1	PacBio RS II	WGS	Lavado bronquio alveolar	1544
4	<i>A. baumannii</i> 10042	09-01-2020	Torreón, Coahuila México	SAMN07520233	GCA_003522785.1	Illumina MiSeq, PacBio RS II	WGS	Secreción	2
5	<i>A. baumannii</i> 3207	27-07-2016	Monterrey, Nuevo León, México	SAMN04485290	GCA_001636235.1	Illumina MiSeq, PacBio RS II	WGS	Líquido bronquial	422
6	<i>A. baumannii</i> 9201	19-03-2020	Guadalajara, México	SAMN07520236	GCA_003522665.1	Illumina MiSeq, PacBio RS II	WGS	Sangre	422
7	<i>A. baumannii</i> 5845	13-01-2022	San Luis Potosí, México	SAMN07520231	GCA_003522885.1	PacBio RS II, Illumina MiSeq	WGS	Herida	2
8	<i>A. baumannii</i> AF-401	09-03-2017	México	SAMN06077191	GCA_001896005.1	PacBio RS	WGS	Intestino delgado	79
9	<i>A. baumannii</i> 11510	23-03-2017	México	SAMN06093832	GCA_001922425.1	PacBio RS	WGS	Bronquial	156
10	<i>A. baumannii</i> 810CP	09-01-2020	Ciudad de México	SAMN07559626	GCA_003345235.1	Illumina NextSeq 500, PacBio RS II	WGS	Heces	156
11	<i>A. baumannii</i> MEX11594	15-06-2016	Ciudad de México	SAMN04407353	GCA_001549575.1	Illumina MiSeq	WGS	Fluido pleural	1
12	<i>A. baumannii</i> 9102	07-07-2020	Baja, California México	SAMN07520232	GCA_003522845.1	Illumina MiSeq, PacBio RS II	WGS	Secreción bronquial	1
<b>NCBI</b>									
13	<i>A. baumannii</i> 21-12	23-03-21	Guadalajara, Jalisco	SAMN32646370	SRR23029141	Illumina MiSeq	WGS	Origen clínico	2
14	<i>A. baumannii</i> 21-671	28-08-21	Aguascalientes, Aguascalientes	SAMN32646376	SRR23029208	Illumina MiSeq	WGS	Sangre	
15	<i>A. baumannii</i> 21-273	1-10-21	Tlalpan, CdMx	SAMN32646371	SRR23029140	Illumina MiSeq	WGS	Origen clínico	
16	<i>A. baumannii</i> 20-2386	03-2020	Morelia, Michoacán	SAMN32646369	SRR23029147	Illumina MiSeq	WGS	Origen clínico	422
17	<i>A. baumannii</i> 20-2073	03-2020	Tlalpan, CdMx	SAMN32646368	SRR23029158	Illumina MiSeq	WGS	Origen clínico	2
18	<i>A. baumannii</i> 20-1884	03-2020	Hermosillo, Sonora	SAMN32646367	SRR23029169	Illumina MiSeq	WGS	Origen clínico	2

19	<i>A. baumannii</i> 20-1863	03-2020	Hermosillo, Sonora	SAMN32646366	SRR23029180	Illumina MiSeq	WGS	Origen clínico	
20	<i>A. baumannii</i> 20-1742	03-2020	Lázaro Cárdenas, Estado de México	SAMN32646365	SRR23029191	Illumina MiSeq	WGS	Origen clínico	
21	<i>A. baumannii</i> 20-997	02-2020	Hermosillo, Sonora	SAMN32646364	SRR23029202	Illumina MiSeq	WGS	Origen clínico	156
22	<i>A. baumannii</i> 21-841	1-09-2021	Monterrey, Nuevo León	SAMN32646377	SRR23029207	Illumina MiSeq	WGS	Aspirado traqueal	
23	<i>A. baumannii</i> 20-1836	03-2020	Morelia, Michoacán	SAMN32646375	SRR23029209	Illumina MiSeq	WGS	Sangre	422
24	<i>A. baumannii</i> 21-668	21-08-2021	Aguascalientes, Aguascalientes	SAMN32646374	SRR23029210	Illumina MiSeq	WGS	Sangre	
25	<i>A. baumannii</i> 21-621	01-09-2021	San Bartolo, Coyotepec, Oaxaca	SAMN32646373	SRR23029211	Illumina MiSeq	WGS	Lavado broncoalveolar	
26	<i>A. baumannii</i> 21-329	22-08-2021	Tapachula, Chiapas	SAMN32646372	SRR23029212	Illumina MiSeq	WGS	Sangre	2
27	<i>A. baumannii</i> 20-912	02-2020	Hermosillo, Sonora	SAMN32646363	SRR23029213	Illumina MiSeq	WGS	Origen clínico	2
28	<i>A. baumannii</i> 20-511	01-2020	Toluca, Estado de México	SAMN32646362	SRR23029214	Illumina MiSeq	WGS	Origen clínico	2
29	<i>A. baumannii</i> 1527972	10-08-2020	México	SAMEA7171713	ERR4436654	Illumina MiSeq	WGS	No específica	2
30	<i>A. baumannii</i> 1527963	10-08-2020	México	SAMEA7171708	ERR4436648	Illumina MiSeq	WGS	No específica	156
31	<i>A. baumannii</i> 1527722	10-08-2020	México	SAMEA7171701	ERR4436641	Illumina MiSeq	WGS	No específica	156
32	<i>A. baumannii</i> AB1332	2014	México	SAMN14669854	SRR11589112	Illumina MiSeq	WGS	No específica	156
33	<i>A. baumannii</i> AB1310	2014	México	SAMN14669840	SRR11589128	Illumina MiSeq	WGS	No específica	156
34	<i>A. baumannii</i> AB1293	2014	México	SAMN14669827	SRR11589142	Illumina MiSeq	WGS	No específica	2
35	<i>A. baumannii</i> AB1284	2014	México	SAMN14669823	SRR11589147	Illumina MiSeq	WGS	No específica	2
36	<i>A. baumannii</i> AB1261	2013	México	SAMN14669815	SRR11589155	Illumina MiSeq	WGS	No específica	2
37	<i>A. baumannii</i> AB1239	2013	México	SAMN14669807	SRR11589164	Illumina MiSeq	WGS	No específica	2
38	<i>A. baumannii</i> AB1238	2013	México	SAMN14669806	SRR11589165	Illumina MiSeq	WGS	No específica	2
39	<i>A. baumannii</i> AB1357	2014	México	SAMN14669872	SRR11589264	Illumina MiSeq	WGS	No específica	318

40	<i>A. baumannii</i> AB1336	2014	México	SAMN14669856	SRR11589283	Ilumina MiSeq	WGS	No específica	156
41	<i>A. baumannii</i> XDR-P012	11-11-2018	Ciudad de México	SAMN13192365	SRR10413442	Ilumina MiSeq	WGS	Orina	2
42	<i>A. baumannii</i> XDR-P011	05-10-2018	Ciudad de México	SAMN13192364	SRR10413443	Ilumina MiSeq	WGS	Aspirado bronquial	2
43	<i>A. baumannii</i> XDR-P010	12-09-2018	Ciudad de México	SAMN13192363	SRR10413444	Ilumina MiSeq	WGS	Sangre	2
44	<i>A. baumannii</i> XDR-P009	14-08-2018	Ciudad de México	SAMN13192362	SRR10413445	Ilumina MiSeq	WGS	Aspirado bronquial	2
45	<i>A. baumannii</i> XDR-P008	16-05-2018	Ciudad de México	SAMN13192361	SRR10413446	Ilumina MiSeq	WGS	Líquido pleural	2
46	<i>A. baumannii</i> XDR-P007	17-05-2018	Ciudad de México	SAMN13192360	SRR10413447	Ilumina MiSeq	WGS	Orina	2
47	<i>A. baumannii</i> XDR-P006	11-06-2018	Ciudad de México	SAMN13192359	SRR10413448	Ilumina MiSeq	WGS	Sangre	2
48	<i>A. baumannii</i> XDR-P004	12-06-2018	Ciudad de México	SAMN13192358	SRR10413449	Ilumina MiSeq	WGS	Absceso	2
49	<i>A. baumannii</i> XDR-P003	08-06-2018	Ciudad de México	SAMN13192357	SRR10413450	Ilumina MiSeq	WGS	Aspirado bronquial	2
50	<i>A. baumannii</i> XDR-P001	12-07-2018	Ciudad de México	SAMN13192356	SRR10413451	Ilumina MiSeq	WGS	Secreción de herida	2
51	8	8	8	8	8	8	8	8	79
52	<i>A. baumannii</i> 19Aba78	02-2013	Monterrey, México	SAMN05734421	SRR4191393	Ilumina MiSeq	WGS	Secreción	239
53	<i>A. baumannii</i> MEX11594	17-06-2011	Ciudad de México	SAMN04407353	SRR3100687	Ilumina MiSeq	WGS	Líquido pleural	1

**Tabla Suplementaria 5. Determinantes genéticos de resistencia y elementos genéticos móviles de *A. baumannii***

IDENTIFICACIÓN					RESISTENCIA					
#	AI SLAMI ENTO	REGIÓN	FECHA	FUENTE	EGM	RESISTENCIA $\beta$ -LACTÁMICOS	RESISTENCIA AMINOGLUCÓSIDOS	RESISTENCIA TETRACICLINAS	RESISTENCIA QUINOLONAS	RESISTENCIA OTROS
1	<i>A. baumannii</i> 10324	Acapulco,	13-01-2022	Fluido bronquial	12: ISAb26 2: IS17	blaADC-25 blaOXA-68	-	tet(B)	-	sul2

	GCA_003522705. 1EAB_AG22	Guerrero			1:ISAb34  1:ISAb1					
2	<i>A. baumannii</i>  7847  GCA_003516005. 1  EAB_MNL20	Monterrey, Nuevo León	19-03- 2020	Sangre	Tn6180  IS26  Tn6022  22:ISAb1  3:IS26  ISVsa3  ISAb26  11:ISAb125  Transposones compuestos:  cn_2071_IS26...	blaOXA-58  blaOXA-66  blaADC-25	aph(3'')-Ib  aph(6)-Id  aph(3')-Ia  aph(3')-VI  aph(3')-VIa	tet(B)	-	-
3	<i>A. baumannii</i>		07-02- 2021	Lavado bronquio alveolar	6:ISAb1	blaOXA-64	aph(6)-Id	tet(B)	-	sul2

	7804 GCA_003431385.1 EAB_MNL21	Monterrey, Nuevo León			8:ISAba125 11:IS17 ISAba27 ISAba11 2:IS1008 ISAba37 2:IS1007  Transposones compuestos:  cn_2071_IS26...	blaADC-25  bla-OXA58	aph(3'')-Ib			
<b>#</b>	<b>AISLAMIENTO</b>	<b>REGIÓN</b>	<b>FECHA</b>	<b>FUENTE</b>	<b>EGM</b>	<b>RESISTENCIA</b>  <b>β-LACTÁMICOS</b>	<b>RESISTENCIA</b>  <b>AMINOGLUCÓSIDOS</b>	<b>RESISTENCIA</b>  <b>TETRACICLINAS</b>	<b>RESISTENCIA</b>  <b>QUINOLONAS</b>	<b>RESISTENCIA</b>  OTROS
4	<i>A. baumannii</i> 10042 GCA_003522785.1 EAB_TC20	Torreón, Coahuila	09-01- 2020	Secreción	Tn6207 Tn6179 2:IS26 19:ISAba1	blaOXA-66  blaADC-25	aph(3'')-Ib  aph(6)-IId  aadA1  aac(6')-Ib3 (amikacina)	tet(B)	aac(6')-Ib-cr  (fluoroquinolonas, amikacina)	catB8  (cloramfenicol)  qacE (Bromuro de etidio, clorhexidina, cloruro benzalconio)  sul1

					ISAb26 2:ISAb125 Transposones compuestos: cn_5208_IS26...		aph(3')-Ia armA (amikacina, gentamicina, tobramicina)			
5	<i>A. baumannii</i> 3207 GCA_001636235.1 EAB_MNL16	Monterrey, Nuevo León	27-07-2016	Líquido bronquial	ISVsa3 ISAb1 ISPst2 17:ISAb125 11:ISAb13 4:ISAb825 ISAb31 Transposones compuestos: cn_7107_ISVsa3..	blaOXA-65 blaADC-25 blaOXA-58	aph(3')-VIa (Gentamicina, amikacina) aph(3')-VI (amikacina)	-	-	sul2
6	<i>A. baumannii</i> 9201 GCA_003522665.1 EAB_GJ20	Guadalajara, Jalisco	19-03-2020	Sangre	ISVsa3 2:IS26 Tn6022 2:ISAb1	blaOXA-65 blaADC-25 blaTEM-1B blaOXA-2	ant(2'')-Ia aadA5	tet(G)	-	sul1 sul2 qacE

					ISPst2 IS26 11:ISAba125 12:ISAba13 4:ISAba825 ISAba31 Transposones compuestos: cn_13151_IS26					
7	<i>A. baumannii</i> 5845 GCA_003522885.1 EAB_SLP22	San Luis Potosí	13-01-2022	Herida	ISAba24 Tn6020 Tn6022 17:ISAba1 ISVba26 IS26 Transposones compuestos: cn_44970_ISAba1...	blaTEM1D blaOXA-66 bla-ADC25 bla-OXA72	aph(6)-Ib aph(3'')-Ib aadA1 aac(6')-Ib-cr aac(6')-Ib3 armA (Amikacina, tobramicina, gentamicina)	tet(B)	-	qacE catB8 mph(E) Eritromicina sul1 msr(E) Azitromicina, eritromicina
8	<i>A. baumannii</i>	México	09-03-2017	Intestino delgado		blaOXA-65	aph(3'')-Ib	-	-	sul2

	AF-401  GCA_001896005.1  EAB_1MEX17				2:IS1006  10:ISAb1  Tn6252  IS26  2:ISAb125  2:ISAb31  8:ISAb27  Transposones compuestos:  10:cn_9937_IS1006...	blaADC-25  blaOXA-235  (imipenem,  meropenem)	aph(6)-Id			
9	<i>A. baumannii</i>  11510  GCA_001922425.1  EAB_2MEX17	México	23-03-2017	Bronquial	2:IS1006  5:ISAb1  2:Tn2008  IS17  11:ISAb27  IS26  cn_4650_IS1006  cn_24343_ISAb27	blaOXA-65  blaADC-25	aph(3'')-Ib  aph(6)-Id	-	-	sul2

					cn_29369_ISAba27					
10	<i>A. baumannii</i> 810CP GCA_003345235.1 EAB_CdMX20	CdMx	09-01-2020	Heces	2:IS1006 5:ISAba1 Tn2008 IS17 16:ISAba27 IS26 cn_4650_IS1006 cn_37420_ISAba1 cn_38050_ISAba27 cn_5706_ISAba27 cn_1831_ISAba27	blaOXA-65 blaADC-25	aph(3')-Ib aph(6)-Id	-	-	sul2
11	<i>A. baumannii</i> MEX11594 GCA_001549575.1 EAB_CdMX16	CdMx	15-06-2016	Fluido pleural	-	blaOXA-65 blaADC-25	-	-	-	-
12	<i>A. baumannii</i> 9102	Baja, California	07-07-2020	Secreción bronquial	7:ISAba1 5:Tn6252	blaOXA-69 blaADC-25	-	-	-	-

	GCA_003522845.1 EAB_BC20				20:ISAba125 15 transposones compuestos					
13	<i>A. baumannii</i> 21-12 SRR23029141 GAB_GJ21	Guadalajara, Jalisco	23-03-21	Origen clínico	ISVsa3 ISAba26 IS26	-	aph(3'')-lb aph(6)-ld	tet(B)	-	-
14	<i>A. baumannii</i> 21-671 SRR23029208 GAB_1AA21	Aguascalientes, Aguascalientes	28-08-21	Sangre	NO SE PUDO PROCESAR					
15	<i>A. baumannii</i> 21-273 SRR23029140 GAB_CdMX21	Tlalpan, CdMx	1-10-21	Origen clínico	NO SE PUDO PROCESAR					
16	<i>A. baumannii</i> 20-2386 SRR23029147 GAB_1MM20	Morelia, Michoacán	03-2020	Origen clínico	ISVsa3 Tn6022 ISAba31	blaOXA-65 blaADC-25	-	tet(G)	-	sul2

17	<i>A. baumannii</i> 20-2073 SRR23029158 GAB_CdMX20	Tlalpan, CdMx	03-2020	Origen clínico	Tn6207	blaOXA-66	aph(3'')-Ib aph(6)-IId	tet(B)	-	-
18	<i>A. baumannii</i> 20-1884 SRR23029169 GAB_1HS20	Hermosillo, Sonora	03-2020	Origen clínico	Tn6207	blaOXA-66 blaADC-25	aph(3'')-Ib aph(6)-IId	tet(B)	-	-
19	<i>A. baumannii</i> 20-1863 SRR23029180 GAB_2HS20	Hermosillo, Sonora	03-2020	Origen clínico	ISAba1	-	-	-	-	-
20	<i>A. baumannii</i> 20-1742 SRR23029191 GAB_EMEX20	Lázaro Cárdenas, Estado de México	03-2020	Origen clínico	ISAba1	-	-	-	-	-
21	<i>A. baumannii</i> 20-997 SRR23029202 GAB_3HS20	Hermosillo, Sonora	02-2020	Origen clínico	IS17 IS26	blaOXA-65 blaOXA-239 blaADC-25	-	-	-	-
22	<i>A. baumannii</i> 21-841 SRR23029207 GAB_MNL21	Monterrey, Nuevo León	1-09-2021	Aspirado traqueal	NO SE PUDO PROCESAR					
23	<i>A. baumannii</i> 20-1836		03-2020	Sangre	ISVsa3	blaOXA-65 blaADC-25	-	tet(G)	-	sul2

	SRR23029209 GAB_2MM20	Morelia, Michoacán			ISPst2 ISAb31					
24	<i>A. baumannii</i> 21-668 SRR23029210 GAB_2AA21	Ags, Ags	21-08-2021	Sangre	NO SE PUDO PROCESAR					
25	<i>A. baumannii</i> 21-621 SRR23029211 GAB_O21	San Bartolo, Coyotepec, Oaxaca	01-09-2021	Lavado broncoalv	NO SE PUDO PROCESAR					
26	<i>A. baumannii</i> 21-329 SRR23029212 GAB_TCH21	Tapachula, Chiapas	22-08-2021	Sangre	Tn6022 ISVsa3	-	aph(3'')-lb aph(6)-ld	tet(B)	-	-
27	<i>A. baumannii</i> 20-912 SRR23029213 GAB_4HS20	Hermosillo, Sonora	02-2020	Origen clínico	Tn6207	blaADC-24 blaOXA-66 blaADC-25	aph(3'')-lb aph(6)-ld	tet(B)	-	-
28	<i>A. baumannii</i> 20-511		01-2020		ISVsa3	blaOXA-66	aph(3'')-lb aph(6)-ld	tet(B)	-	-

	SRR23029214 GAB_TEMEX20	Toluca, Estado de México		Origen clínico						
29	<i>A. baumannii</i> 1527972  ERR4436654  GAB_1MEX20	México	10-08- 2020	No específica	ISVsa3	blaOXA-66  blaADC-25	aph(3'')-Ib  aph(6)-Id	tet(B)	-	-
30	<i>A. baumannii</i> 1527963  ERR4436648  GAB_2MEX20	México	10-08- 2020	No específica	IS26	blaOXA-65  blaOXA-239  blaADC-25	-	-	-	-
31	<i>A. baumannii</i> 1527722  ERR4436641  GAB_3MEX20	México	10-08- 2020	No específica	Tn6022  ISVsa3  ISAba26	blaOXA-66	aph(3'')-Ib  aph(6)-Id	tet(B)	-	-
32	<i>A. baumannii</i> AB1332  SRR11589112  GAB_1MEX14	México	2014	No específica	IS26	blaOXA-65  blaOXA-239	-	-	-	-
33	<i>A. baumannii</i> AB1310  SRR11589128  GAB_2MEX14	México	2014	No específica	-	blaOXA-65  blaOXA-239	-	-	-	-
34	<i>A. baumannii</i> AB1293  SRR11589142  GAB_3MEX14	México	2014	No específica	ISVsa3	-	aph(3'')-Ib  aph(6)-Id	tet(B)	-	-

35	<i>A. baumannii</i> AB1284  SRR11589147  GAB_4MEX14	México	2014	No específica	ISVsa3	blaOXA-66	aph(3'')-Ib  aph(6)-Id	tet(B)	-	-
36	<i>A. baumannii</i> AB1261  SRR11589155  GAB_5MEX14	México	2014	No específica	ISVsa3	-	aph(3'')-Ib  aph(6)-Id	tet(B)	-	-
37	<i>A. baumannii</i> AB1239  SRR11589164  GAB_1MEX13	México	2013	No específica	ISVsa3	blaOXA-66	aph(3'')-Ib  aph(6)-Id	tet(B)	-	-
38	<i>A. baumannii</i> AB1238  SRR11589165  GAB_2MEX13	México	2013	No específica	ISVsa3	blaOXA-66	aph(3'')-Ib  aph(6)-Id	tet(B)	-	-
39	<i>A. baumannii</i> AB1357  SRR11589264  GAB_6MEX14	México	2014	No específica	-	blaOXA-219  blaADC-25	-	-	-	-

40	<i>A. baumannii</i> AB1336  SRR11589283  GAB_7MEX14	México	2014	No especifica	IS26	blaOXA-65  blaOXA-239	-	-	-	-
41	<i>A. baumannii</i> XDR-P012  SRR10413442  GAB_1CdMX18	CdMx	11-11- 2018	Orina	ISVsa3  ISAba26	blaOXA-66	aph(3'')-Ib  aph(6)-Id	tet(B)	-	-
42	<i>A. baumannii</i> XDR-P011  SRR10413443  GAB_2CdMX18	CdMx	05-10- 2018	Aspirado bronquial	ISVsa3  ISAba26	blaOXA-66	aph(3'')-Ib  aph(6)-Id	tet(B)	-	-
43	<i>A. baumannii</i> XDR-P010  SRR10413444  GAB_3CdMX18	CdMx	12-09- 2018	Sangre	ISVsa3  ISAba26	-	aph(3'')-Ib	tet(B)	-	-
44	<i>A. baumannii</i> XDR-P009  SRR10413445  GAB_4CdMX18	CdMx	14-08- 2018	Aspirado bronquial	ISVsa3  ISAba26	blaADC-25	aph(3'')-Ib  aph(6)-Id	tet(B)	-	-
45	<i>A. baumannii</i> XDR-P008	CdMx	16-05- 2018	Líquido pleural	ISAba26	blaADC-25  blaOXA-66	-	-	-	-

	SRR10413446									
	GAB_5CdMX18									
46	<i>A. baumannii</i> XDR-P007				ISVsa3	-	aph(3'')-Ib	tet(B)	-	-
	SRR10413447		17-05-2018	Orina	ISAba26		aph(6)-IId			
	GAB_6CdMX18	CdMx								
47	<i>A. baumannii</i> XDR-P006				Tn6022	blaOXA-66	aph(3'')-Ib	tet(B)	-	-
	SRR10413448	CdMx	11-06-2018	Sangre	ISVsa3		aph(6)-IId			
	GAB_7CdMX18				ISAba26					
48	<i>A. baumannii</i> XDR-P004				ISVsa3	-	aph(3'')-Ib	tet(B)	-	-
	SRR10413449	CdMx	12-06-2018	Absceso	ISAba26		aph(6)-IId			
	GAB_8CdMX18									
49	<i>A. baumannii</i> XDR-P003				ISVsa3	blaOXA-66	aph(3'')-Ib	tet(B)	-	-
	SRR10413450	CdMx	08-06-2018	Aspirado bronquial	ISAba26		aph(6)-IId			
	GAB_9CdMX18									
50	<i>A. baumannii</i> XDR-P001				ISVsa3	blaOXA-66	aph(3'')-Ib	tet(B)	-	-
	SRR10413451	CdMx	12-07-2018	Secreción herida	ISAba26		aph(6)-IId			
	GAB_10CdMX18									
51	8									
52	<i>A. baumannii</i> 19Aba78	Monterrey, México	02-2013	Secreción	ISaba45	blaADC-25 blaOXA-51	-	-	-	-

	SRR4191393					(imipenem)				
	GAB_MNL13									
53	<i>A. baumannii</i> MEX11594  SRR3100687  GAB_CdMX11	CdMx	17-06-2011	Líquido pleural	-	-	-	-	-	-
<b>#</b>	<b>AISLAMIENTO</b>	<b>REGIÓN</b>	<b>FECHA</b>	<b>FUENTE</b>	<b>EGM</b>	<b>RESISTENCIA</b> <b>β-LACTÁMICOS</b>	<b>RESISTENCIA</b> <b>AMINOGLUCÓSIDOS</b>	<b>RESISTENCIA</b> <b>TETRACICLINAS</b>	<b>RESISTENCIA</b> <b>QUINOLONAS</b>	<b>RESISTENCIA</b> <b>OTROS</b>
54	<i>A. baumannii.</i>  ACI005-XDR  4361  S: Meropenem	Morelia	22-06-22	Expectoración	<i>cn_24774_ISAba1, ISVsa3, ISAba1</i>	<i>blaOXA-66</i>	<i>aph(6)-Id</i>  <i>aph(3'')-Ib</i>	<i>tet(B)</i>	-	-
55	<i>A. baumannii.</i>  ACI006-PDR  43765	Morelia	22-06-22	Asp. bronquial	<i>cn_24774_ISAba1, ISVsa3, ISAba1</i>	<i>blaOXA-66</i>	<i>aph(6)-Id</i>  <i>aph(3'')-Ib</i>	<i>tet(B)</i>	-	-
56	<i>A. baumannii.</i>  ACI024-S  5661	Morelia	12-VIII-22	Secreción herida	IS17	-	-	-	-	-
57	<i>A. baumannii.</i>  ACI040-S  7106	Morelia	7-X-22	Asp. bronquial	IS17	-	-	-	-	-
58	<i>A. baumannii.</i>	Morelia	26-X-22		<i>cn_24774_ISAba1, ISVsa3, ISAba1</i>	<i>blaADC-25</i>	<i>aph(6)-Id</i>  <i>aph(3'')-Ib</i>	<i>tet(B)</i>	-	-

	ACI051-XDR 7724 S: Tigeciclina			Hemocultivo						
59	<i>A. baumannii</i> . ACI052-PDR 8012	Morelia	6-XI-22	Hemocultivo	<i>cn_24774_ISAba1</i> , <i>ISVsa3</i> , <i>ISAba1</i>	<i>blaADC-25</i>  <i>blaOXA-66</i>	<i>aph(6)-Id</i>  <i>aph(3'')-Ib</i>	<i>tet(B)</i>	-	-
60	<i>A. baumannii</i> . ACI053-PDR 8075	Morelia	8-XI-22	Hemocultivo	<i>cn_24774_ISAba1</i> , <i>ISVsa3</i> , <i>ISAba1</i>	<i>blaADC-25</i>	<i>aph(6)-Id</i>  <i>aph(3'')-Ib</i>	<i>tet(B)</i>	-	-
61	<i>A. baumannii</i> . ACI056-PDR 9060	Morelia	12-XII-22	Hemocultivo	<i>cn_24774_ISAba1</i> , <i>ISVsa3</i> , <i>ISAba1</i>	-	<i>aph(6)-Id</i>  <i>aph(3'')-Ib</i>	<i>tet(B)</i>	-	-
62	<i>A. baumannii</i> . ACI075-XDR 9252	Morelia	20-XII-22	LCR	<i>cn_24774_ISAba1</i> , <i>ISVsa3</i> , <i>ISAba1</i>	<i>blaADC-25</i>	<i>aph(6)-Id</i>  <i>aph(3'')-Ib</i>	<i>tet(B)</i>	-	-
63	<i>A. baumannii</i> . ACI077-PDR 632-23 S: Tigeciclina	Morelia	23-I-23	Sec.  herida	<i>cn_24774_ISAba1</i> , <i>ISVsa3</i> , <i>ISAba1</i>	<i>blaOXA-66</i>	<i>aph(6)-Id</i>  <i>aph(3'')-Ib</i>	<i>tet(B)</i>	-	-
					<b>CONCENTRADO EGM</b>  <b>57 Genomas analizados</b>	<b>RESISTENCIA</b>  <b>β-LACTÁMICOS</b>	<b>RESISTENCIA</b>  <b>AMINOGLUCÓSIDOS</b>	<b>RESISTENCIA</b>  <b>TETRACICLINAS</b>	<b>RESISTENCIA</b>  <b>QUINOLONAS</b>	<b>RESISTENCIA</b>  <b>OTROS</b>

					<p><b>Total:44 (77.19%)</b></p> <p>Secuencias Inserción:50 (87.7%)</p> <p>ISAb1: 21</p> <p>ISAb26:15</p> <p>ISVsa3:32</p> <p>Transposones:15 (26.3%)</p> <p>Tn6022:7</p> <p>Transposones compuestos: 18 (31.5%)</p>	<p><i>blaADC</i>-25: 26 (59%)</p> <p><i>blaOXA</i>: 51</p> <p><i>blaOXA</i>-66: 22 (50%)</p> <p><i>blaOXA</i>-65: 13 (29.5%)</p> <p><i>blaOXA</i>-239: 5 (11.36%)</p> <p><i>blaOXA</i>-68: 1 (2.27%)</p> <p><i>blaTEM</i>: 2 (2.27%)</p> <p><b><i>blaOXA</i>: 90.9%</b></p> <p><i>blaADC</i>-25:59%</p> <p><i>blaTEM</i>: 4.5%.</p>	<p>Resistencia total: 39</p> <p><i>aph</i>(3')-Ib: 37</p> <p><i>aph</i>(6)-Id: 36</p> <p><i>armA</i>: 2</p> <p>Resistencia total: 68.4%</p> <p><i>aph</i>(3')-Ib: 94.87%</p> <p><i>aph</i>(6)-Id: 92.3%</p> <p><i>armA</i>: 5.12%</p>	<p>Resistencia total: 38</p> <p><i>tet</i>(B): 35</p> <p><i>tet</i>(G): 3</p> <p>Resistencia: 66.66%</p> <p><i>tet</i>(B): 92.10%</p> <p><i>tet</i>(G): 7.8%</p>	<p>Resistencia: 1</p> <p><i>aac</i>(6')-Ib-cr</p> <p>Resistencia: 1.75%</p>	<p>Sulfas:11 (19.29%)</p> <p><i>sul</i>1: 3 (27.2%)</p> <p><i>sul</i>2: 9 (81.8%)</p> <p>macrólidos: 1</p> <p><b>Resistencia sulfas:</b> 19.29%</p>
--	--	--	--	--	---	---	---	--	---	---

