



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DR. EDUARDO LICEAGA

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE *Acinetobacter baumannii*
MULTIRRESISTENTE EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

SERVICIO DE INFECTOLOGIA UNIDAD 405
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA
PRESENTA

Dr. Leonardo F. Montero R.

ASESOR DE TESIS
Dr. César Rivera Benítez
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO EN
INFECTOLOGIA
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CO ASESOR DE TESIS
Dra. Manuelita Zavala
Médico Servicio de Infectología
Hospital General de México.

29 de Julio de 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Dr. Leonardo F. Montero R.

ASESOR DE TESIS
Dr. César Rivera Benítez
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO EN
INFECTOLOGÍA
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CO ASESOR DE TESIS
Dra. Manuelita Zavala
Médico Servicio de Infectología
Hospital General de México.

29 de Julio de 2013

DEDICATORIA

A mi familia quienes han sido el apoyo incondicional día a día para seguir adelante en la búsqueda de mis sueños.

A Mónica quien me ha acompañado durante todo este tiempo apoyándome desinteresadamente.

AGRADECIMIENTOS

De la manera más sincera al Doctor Cesar Rivera por haberme dado la oportunidad de realizar uno de mis sueños el cual fué hacer mis estudios en la Subespecialidad de Infectología en el Hospital General de México uno de los mejores sitios de este país con un alto nivel académico. Además por su dedicación y entrega como buen docente en el curso de Infectología.

Al Gobierno y los Ciudadanos de la República Mexicana por su hospitalidad en este país donde viví durante dos años para realizar mis estudios.

A los docentes y todo el personal del servicio de Infectología del Hospital General de México por el apoyo brindado en todo este tiempo para lograr mis objetivos de aprendizaje.

Agradecimiento especial a la Doctora Manuelita Zavala por sus enseñanzas como docente y por el apoyo incondicional en la realización de esta tesis.

A mis compañeros residentes Iván, Hernán, Oscar y Armando por la acogida sincera y el apoyo que me brindaron aún siendo extranjero desde que inicié mi camino en el estudio de la subespecialidad que nos llevaron a ser grandes amigos.

A todas las personas que directa o indirectamente contribuyeron para que esta tesis se realizara.

INDICE

Resumen	6
Marco teórico	7
Planteamiento del problema	9
Justificación	10
Objetivos	11
Metodología	12
Resultados	15
Discusión	26
Conclusiones	29
Bibliografía	30
Anexos	34

TITULO

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE *Acinetobacter baumannii*
MULTIRRESISTENTE EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

RESUMEN

En los últimos años *Acinetobacter baumannii* ha emergido como un patógeno nosocomial multirresistente o panresistente implicado en gran variedad de infecciones que varían desde asintomática a sepsis fulminante. En este estudio se plantea el tratamiento de bacterias *Acinetobacter baumannii* multirresistente en el Hospital General de México para determinar entre dos tratamientos cual podría ser mejor en cuanto a mejoría clínica y bacteriológica; además de determinar áreas hospitalarias de mayor incidencia de este germen. Igualmente se determinará la relación genética y epidemiológica entre las cepas de los pacientes incluidos en el estudio. Como metodología se incluirán 20 pacientes con infección confirmada de *Acinetobacter baumannii* multirresistente incluidos a partir del mes de mayo del 2013 y se distribuirán en dos grupos; el grupo A iniciará tratamiento a base de Colistina y Rifampicina y al grupo B se iniciará tratamiento a base de Colistina y Meropenem administrados de manera aleatoria.

Se realizará análisis estadístico en base a las medidas de tendencia central para determinar si los pacientes con *Acinetobacter baumannii* multirresistente presentan mejoría clínica o microbiológica con los esquemas de tratamiento propuestos.

PALABRAS CLAVE

Acinetobacter baumannii, Colistin, rifampicina. Fenotipificación de carbapemenasas, multirresistencias en gram negativos.

MARCO TEORICO

Acinetobacter baumannii son bacterias gram negativas, saprófitas, no fermentadoras, que pertenecen a la familia Moraxellaceae. Es un Cocobacilo que se encuentra ampliamente distribuido en el agua, suelo y algunos alimentos, forman parte de la flora normal, encontrándose principalmente en piel, nasofaringe, tracto digestivo y urinario. A nivel hospitalario, puede sobrevivir en diferentes objetos como ventiladores mecánicos, lavamanos, catéteres y equipos de hotelería hospitalaria, gracias a su versatilidad de utilizar diferentes fuentes de carbono y de crecer en diferentes condiciones de humedad, pH y temperatura ¹⁻³.

En las últimas décadas, el interés por este cocobacilo ha ido creciendo por el aumento de la incidencia de las infecciones multirresistentes a antibióticos de amplio espectro, especialmente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), las cuales están asociadas a factores de riesgo como edades extremas, estancias prolongadas en UCI, uso previo de antibióticos de amplio espectro, tiempo de ventilación mecánica, severidad de la enfermedad de base y exposición a procedimientos invasivos como el uso de catéteres. ^{1, 2, 4, 5}

El *Acinetobacter baumannii* en los últimos años ha surgido con gran notoriedad como un patógeno nosocomial. Primero descrito en 1911 por Beijerinck, el género *Acinetobacter* incluye 32 especies taxonómicamente distintas. Sin embargo, la mayoría de las cepas de *A. baumannii* en la última década a menudo exhiben resistencia a múltiples fármacos convirtiéndose en un problema clínico en todo el mundo. Estos organismos han sido implicados en una amplia gama de infecciones (tracto respiratorio, sangre, tejido de la piel y dispositivos protésicos) y son un problema particular en las unidades de cuidados intensivos, donde numerosos brotes han sido extremadamente difíciles de controlar. La rápida aparición y difusión mundial de *A. baumannii* como un patógeno nosocomial principal es notable y demuestra su buena adaptación al entorno hospitalario. ⁶ *el Acinetobacter Baumannii* tiene gran habilidad para adquirir multirresistencia a antibióticos de amplio espectro entendiéndose, según los criterios de multirresistencia los siguientes conceptos:

MDR: no susceptible a ≥ 1 agente en ≥ 3 categorías de antimicrobianos.

XDR: no susceptibles a ≥ 1 agente en todos menos ≤ 2 categorías de antimicrobianos.

PDR: no susceptibles a todos los agentes antimicrobianos usados para este germen. (Tabla 1) ^{7,8} tiene además la facilidad de tomar fragmentos de material genético de otras bacterias e incorporarlo a su cromosoma para generar mecanismos de resistencia, entre los cuales puede desarrollar diferentes tipos de β -lactamasas, cambios en las proteínas ligadoras de penicilinas, reducción en la captura de antibióticos mediados por modificaciones en las porinas, bombas eflujo,

alteración en el sitio blanco de acción farmacológica y la producción de enzimas que alteran molecularmente a los fármacos, los cuales les puede conferir resistencia a los 9 grupos de medicamentos usados contra *A. baumannii* tales como penicilinas antipseudomonas, inhibidores de β -lactamasas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, aminoglucósidos, quinolonas antipseudomonas, tetraciclinas, carbapenémicos y recientemente se está informando resistencias a polimixinas y glicilciclinas.(Tabla 1)^{8,9}

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Results of antimicrobial susceptibility testing (S or NS)
Aminoglycosides	Gentamicin	
	Tobramycin	
	Amikacin	
	Netilmicin	
Antipseudomonal carbapenems	Imipenem	
	Meropenem	
	Doripenem	
Antipseudomonal fluoroquinolones	Ciprofloxacin	
	Levofloxacin	
Antipseudomonal penicillins + β -lactamase inhibitors	Piperacillin-tazobactam	
	Ticarcillin-clavulanic acid	
Extended-spectrum cephalosporins	Cefotaxime	
	Ceftriaxone	
	Ceftazidime	
	Cefepime	
Folate pathway inhibitors	Trimethoprim-sulphamethoxazole	
Penicillins + β -lactamase inhibitors	Ampicillin-sulbactam	
Polymyxins	Colistin	
	Polymyxin B	
Tetracyclines	Tetracycline	
	Doxycycline	
	Minocycline	

Criteria for defining MDR, XDR and PDR in *Acinetobacter* spp.
MDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories.
XDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 categories.
PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed.

TABLE 1. *Acinetobacter* spp.; antimicrobial categories and agents used to define MDR, XDR and PDR⁸

Como principales mecanismos de transmisión del *A. baumannii* a nivel hospitalaria se ha descrito que alrededor del 30% de los profesionales de la salud presentan colonización transitoria de microorganismos gram negativos (7.5% *A. baumannii*) en las manos, las cuales interactúan entre los principales reservorios inanimados (equipos de ventilación, lavamanos, humidificadores, entre otros) y los pacientes que se pueden comportar como reservorio y huésped.^{1, 2, 10,11}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años *Acinetobacter baumannii*, ha emergido con gran notoriedad como un patógeno nosocomial multirresistente o panresistentes implicado en una amplia gama de infecciones, que varían en severidad desde asintomática a sepsis fulminante. El interés por el estudio de este microorganismo se ha intensificado debido a su infinita capacidad para adquirir resistencia a los antimicrobianos, lo que ha condicionado un problema frecuente en la práctica clínica.^{12,13,14} Hay estudios que demuestran que más del 80% de pacientes con *Acinetobacter Baumannii* no pueden ser tratados de manera adecuada por ser panresistentes. Algunos estudios han encontrado que la infección por cepas resistentes a Carbapenémicos se asocia con peor pronóstico¹⁵ y los tratamientos empíricos con terapia alternativa que mejoren la actividad antimicrobiana *in vitro* puede no proporcionar ningún beneficio adicional para la supervivencia del paciente¹⁶ lo que sugiere que la infección por *Acinetobacter baumannii* por sí sola puede ser un marcador de mala evolución clínica. Los estudios han demostrado que las pruebas sobre el impacto en la mortalidad son deficientes y han identificado un efecto en la duración de la estancia hospitalaria, especialmente en unidades de cuidados intensivos y pacientes con requerimiento de ventilación mecánica además de aumento en los costos de tratamiento.^{17,18} En general, el pronóstico para los pacientes infectados y colonizados por *Acinetobacter baumannii* tienden a ser más pobres que con cualquier otro germen; teniendo en cuenta lo anterior y que en el Hospital General de México según estadísticas entre los años 2010 a 2011 se obtuvieron 1,147 aislamientos bacterianos de los cuales el 18% (206/1,147) de los cultivos bacterianos se aisló *Acinetobacter baumannii*, 206 (60%) provenía de lavados bronquiales de neumonías bacterianas, 20% de servicios quirúrgicos y 18% de servicios no quirúrgicos, ocupando una de las cinco principales causas de morbimortalidad secundarias a infección nosocomial. Igualmente por los datos encontrados entre los meses de julio y agosto de 2012 muestran un total de 48 aislamientos de *Acinetobacter Baumannii* con aislamientos principalmente en muestras bronquiales con un 29.16% seguidos de cultivos de otras secreciones y hemocultivos con un 14.58% cada uno respectivamente, heridas quirúrgicas en 8.33% y cultivos de orina 4.16%. El problema más importante de *Acinetobacter*

baumannii es el incremento tan importante de resistencia a los antibióticos; mientras que *Acinetobacter baumannii* no MDR puede ser tratada de manera exitosa con beta-lactámicos, inhibidores de betalactamasas que pueden estar o no asociados a otros antibióticos entre ellos Aminoglucósidos, pero con el surgimiento de cepas MDR o XDR son pocas las opciones terapéuticas y entre ellas se debe utilizar polimixinas principalmente Colistina, algunas tetraciclinas, carbapenémicos y rifampicina usadas de manera combinada que según los estudios han demostrado ser más eficaces que su uso como monoterapia.^{6, 19}

En 1999 el 100% de los aislamientos mostraron susceptibilidad *in vitro* a carbapenémicos, en el último año únicamente 30% de las cepas muestran susceptibilidad a este grupo de antimicrobianos; en tanto que la susceptibilidad de aminoglucósidos y cefalosporinas de tercera y cuarta generación muestran decremento de susceptibilidad del 62% en 1999 a 15% en 2012, hace que se generen estrategias de manejo preventivo además de tratamientos antibióticos adecuados para combatir la infección y así lograr disminuir la alta tasa de morbimortalidad que se presenta con la infección por *Acinetobacter Baumannii*.²⁰

Las infecciones por cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii*, aumentan en gran medida la morbimortalidad, de ahí la importancia de dar adecuados tratamientos entre ellos los propuestos en este estudio; aunque existen numerosos estudios sobre diferentes tratamientos para cepas resistentes casi en su totalidad son realizados *in vitro* con pocas muestras sin lograr resultados concluyentes.

En este estudio se realizará la comparación entre dos tipos de tratamiento, distribuyendo a los pacientes en dos grupos tomados de manera aleatoria, a un grupo se le administrara Colistina + Rifampicina y a un segundo grupo se administrará Colistina + Meropenem y se determinará cuál de los tratamientos da mejores resultados en cuanto a mejoría clínica y microbiológica en el paciente.

JUSTIFICACION

Las infecciones nosocomiales son de gran importancia puesto que han llevado a presentar altos niveles de morbimortalidad en el ambiente hospitalario y se estima que en el mundo cada año 1.4 millones de personas desarrollan infecciones de las cuales 1 de cada 4 se encuentran en la unidad de cuidado intensivo, teniendo en cuenta las diferentes técnicas y procedimientos invasivos como posibles vías de infección (9). En el Hospital General de México según estadísticas entre los años 2010 a 2011 se obtuvieron 1,147 aislamientos bacterianos de los cuales el 18% (206/1,147) de los cultivos bacterianos se aisló *Acinetobacter baumannii*, 206 (60%) provenía de lavados bronquiales de neumonías bacterianas, 20% de servicios quirúrgicos y 18% de servicios no quirúrgicos, ocupando una de las cinco

principales causas de morbimortalidad secundarias a infección nosocomial. Igualmente por los datos encontrados entre los meses de julio y agosto de 2012 muestran un total de 48 aislamientos de *Acinetobacter Baumannii* con aislamientos principalmente en muestras bronquiales con un 29.16% seguidos de cultivos de otras secreciones y hemocultivos con un 14.58% cada uno respectivamente, heridas quirúrgicas en 8.33% y cultivos de orina 4.16%, lo que evidencia gran incidencia de este germen multirresistente por lo que se hace necesario realizar este estudio para determinar el tipo de manejo antibiótico empírico adecuado contra este germen multirresistente dentro de la institución basado en los diferentes antimicrobianos estudiados para combatir dicha bacteria multirresistente, combinando dos tipos de esquemas estudiados y determinando cuál de ellos es más ventajoso en el tratamiento del paciente además poder realizar protocolos de atención antimicrobiana basados en resistencias de *Acinetobacter baumannii* al igual que teniendo en cuenta la mejoría clínica y microbiológica del paciente.

HIPOTESIS.

- 1- Si *Acinetobacter baumannii* generalmente es una bacteria multirresistente será un problema realizar el tratamiento.
- 2- Al realizar sinergia entre dos medicamentos de espectro contra *Acinetobacter baumannii* entonces puede haber éxito en combatir la infección producida por esta bacteria multirresistente, reflejada en el porcentaje de mejoría clínica.

OBJETIVO GENERAL.

Conocer la respuesta clínica y cura microbiológica en dos estrategias de tratamiento antimicrobiano para las infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii* multirresistente (MDR)

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Conocer la morbimortalidad asociada a infecciones por *Acinetobacter baumannii*.
- Determinar las áreas de mayor incidencia de infecciones por *Acinetobacter baumannii*.
- Establecer estrategias de tratamiento en pacientes con infecciones por *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente (MDR)
- Determinar la característica molecular de las cepas aisladas de *Acinetobacter baumannii*.

METODOLOGIA

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.

Es un estudio experimental descriptivo comparativo prospectivo abierto de asignación directa.

POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se incluyeron 20 pacientes adultos que cursaron con infecciones confirmadas clínica y microbiológicamente causadas por *Acinetobacter Baumannii* multidrogorresistente (MDR) que incluyen los aislamientos categorizados como multidrogorresistente (MDR), de resistencia extendida (XDR) y pandrogorresistentes (PDR) a nivel del sistema nervioso central, pulmonar, abdominal, infección urinaria, tejidos blandos o bacteriemia hospitalizados en las diferentes áreas clínicas o quirúrgicas del Hospital General de México, incluidos a partir del 1 de abril al 31 de junio del año 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Los criterios de inclusión en este estudio son aquellos pacientes que se consideren como infectados y no como colonizados por la bacteria *Acinetobacter baumannii*, el cual dependerá de la clínica del paciente teniendo en cuenta aquellos pacientes en quien se genere una respuesta inflamatoria sistémica como taquicardia, taquipnea, leucocitosis mayor de 10000 o leucopenia menor de 4000, asociada a un reporte de cultivo positivo para este germen y que sea clasificado como multirresistente, teniendo en cuenta que los criterios de multidrogorresistencia de *Acinetobacter baumannii* se define como:

MDR: no susceptible a ≥ 1 agente en ≥ 3 categorías de antimicrobianos.

XDR: no susceptibles a ≥ 1 agente en todos menos ≤ 2 categorías de antimicrobianos.

PDR: no susceptibles a todos los agentes antimicrobianos usados para este germen.^{7,8} Los pacientes que se clasifiquen como colonización no se les dará tratamiento.

La colonización corresponde al aislamiento en la muestra de cultivo de *Acinetobacter baumannii* pero en un paciente quien no presenta ningún tipo de signos ni síntomas de respuesta inflamatoria sistémica y la infección corresponderá al aislamiento de dicho germen en un paciente quien presente signos y síntomas de respuesta inflamatoria sistémica hasta sepsis grave.²¹

Se excluirá a todo paciente que no cumpla a con los criterios antes mencionados de infección o aquellos que aunque el aislamiento sea *Acinetobacter baumannii* este no sea multirresistente.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS.

Al ingresar el paciente al estudio e iniciar el tratamiento antibiótico se llenó un formato de recolección de datos donde se incluyeron las siguientes variables: Iniciales del nombre, edad, número de expediente clínico, género, diagnóstico infectológico, servicio en el que se aisló el germen, origen de la infección si es nosocomial o adquirido en la comunidad. Además fué importante para el estudio de pronóstico evaluar el tipo de comorbilidades que tiene cada paciente y el grado de severidad de la enfermedad que se clasificó de acuerdo al score APACHE.

Desde el punto de vista microbiológico se anotó el tipo de muestra y el sitio de donde se recolectó la muestra, el resultado obtenido del cultivo y resultados de sensibilidad indicando las resistencias antibióticas reportadas en cada categoría de antimicrobianos para clasificar el aislamiento como MDR, XDR o PDR.

PROCEDIMIENTO.

Se distribuyeron de manera aleatoria los pacientes en dos grupos independiente del área de infección comprometida; el primer grupo o grupo A son aquellos pacientes a quienes se les administró Colistina a dosis de 2.5-5 mg/kg/día cada 12 horas intravenoso + Rifampicina a dosis de 300 mg vía oral cada 12 horas y al segundo grupo o grupo B se les administró Colistina a dosis de 2.5-5 mg/kg/día cada 12 horas intravenoso + Meropenem 2 gramos intravenoso en infusión de 3 horas cada 8 horas⁷ dosis que se ajustaron a la función renal del paciente.

El método de cultivo utilizado para determinar el crecimiento de las cepas de *Acinetobacter baumannii* es en agar sangre y agar Makonkey y la sensibilidad realizada fué mediante la técnica de colorimetría y turbimetría en el equipo de WALKAWAY 96 PLUS del laboratorio central del Hospital General de México. Posteriormente se envió las cepas aisladas de *Acinetobacter baumannii* MDR al Laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología clínica del departamento de Medicina Experimental de la Universidad Autónoma de México donde se realizó la caracterización molecular de cada cepa mediante Electroforesis de campos pulsados, además se complementó sensibilidad antimicrobiana con particular énfasis a Polimixinas, Tigeciclina, Rifampicina y carbapenémicos, pruebas realizadas con los parámetros normatizados, para difusión con disco, por el CLSI-2013 (Clinical Laboratory Standards Institute) y se utilizaron como control de calidad las cepas ATCC *Escherichia coli* 25922 y *Pseudomonas aeruginosa* 28753. Los valores de corte para difusión con disco para *A. baumannii* que se tomaron fueron: para la lectura de polimixinas (Colistina -CLI y Polimixina B-PLZ) se realizó por el sistema BIOMIC (sistema automatizado), tomando la opción de

lectura general con valores de CLI 11 mm (Sensible S), 8 mm (Resistente R) y PLZ 12 mm (S) y 8 mm (R). Para la lectura de Rifampicina se tomaron los valores para *Staphylococcus* spp del CLSI-2013²² y para la lectura de Tigeciclina los puntos de corte dados por la sociedad británica de enfermedades infecciosas.²³

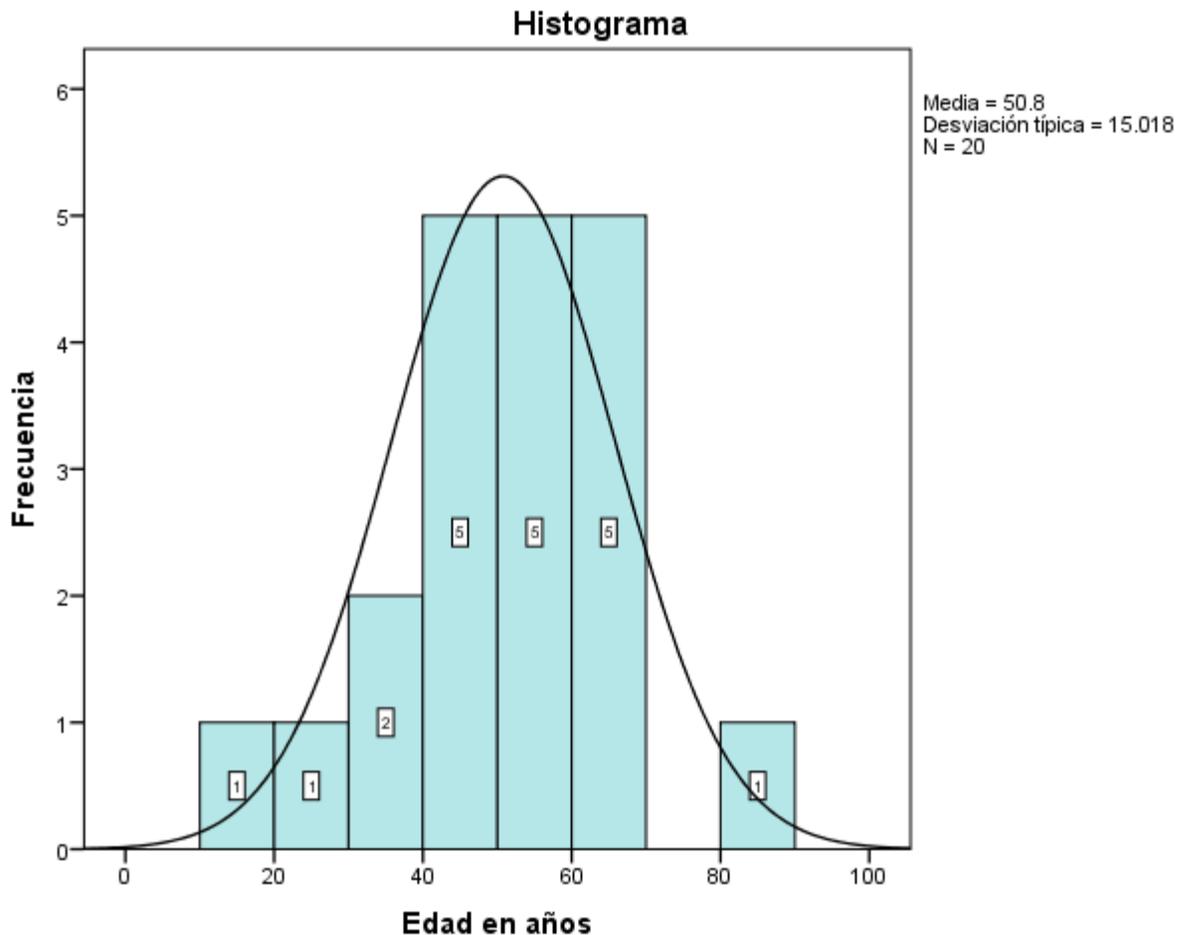
Además se realizó prueba confirmatoria de Metallo-betalactamasas (MBL) a través de fenotipificación por test de Hodge modificado utilizando como control negativo la cepa de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 28753 y como control positivo IMP-15; los cuales también harán parte y serán objeto para realizar otro estudio sobre la Caracterización Molecular de la Resistencia a Carbapenemes en *Acinetobacter baumannii* Nosocomial en el Hospital General de México.

Se realizó además evoluciones de cada paciente desde el punto vista clínico y microbiológico observadas a los 3 - 7 - 10 - 14 y hasta 21 días según fue necesario posteriores al inicio del tratamiento en cada uno de los grupos mediante evaluaciones clínicas y el apoyo microbiológico con al menos toma de un cultivo de control y así determinar si hubo mejoría o deterioro clínico y resolución o persistencia microbiológica. La mejoría clínica se tomó como disminución o ausencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica tales como taquicardia, polipnea, leucocitosis, fiebre y mejoría del score APACHE respecto al inicio del tratamiento y la cura microbiológica como ausencia de crecimiento bacteriano para *A. baumannii* en los cultivos de control. El tratamiento antibiótico instaurado se continuó hasta terminar el esquema dependiendo del sitio de la infección; si la infección era a nivel del sistema nervioso central se dió tratamiento como mínimo por 21 días, a nivel pulmonar, abdominal y de tejidos blandos se dió un curso de antibióticos como mínimo por 10 días y si se trata de bacteriemia o infección de vías urinarias por 14 días como mínimo. Igualmente se evaluó la mortalidad de los pacientes durante el tiempo de tratamiento y la posible causa de muerte si fué de tipo infecciosa o no.

Posteriormente se hizo el análisis de los datos obtenidos y se determinó con cuál de los esquemas se obtuvo mejores resultados en cuanto a mejoría clínica y cura microbiológica, tiempo en el que se obtuvo la respuesta favorable o no en cada uno de los grupos, que tipo de cepas fueron las de mejor respuesta al uso de antibióticos en cada grupo. Igualmente la tasa de mortalidad en cada grupo y a qué tiempo se presentó durante el tratamiento realizado.

RESULTADOS

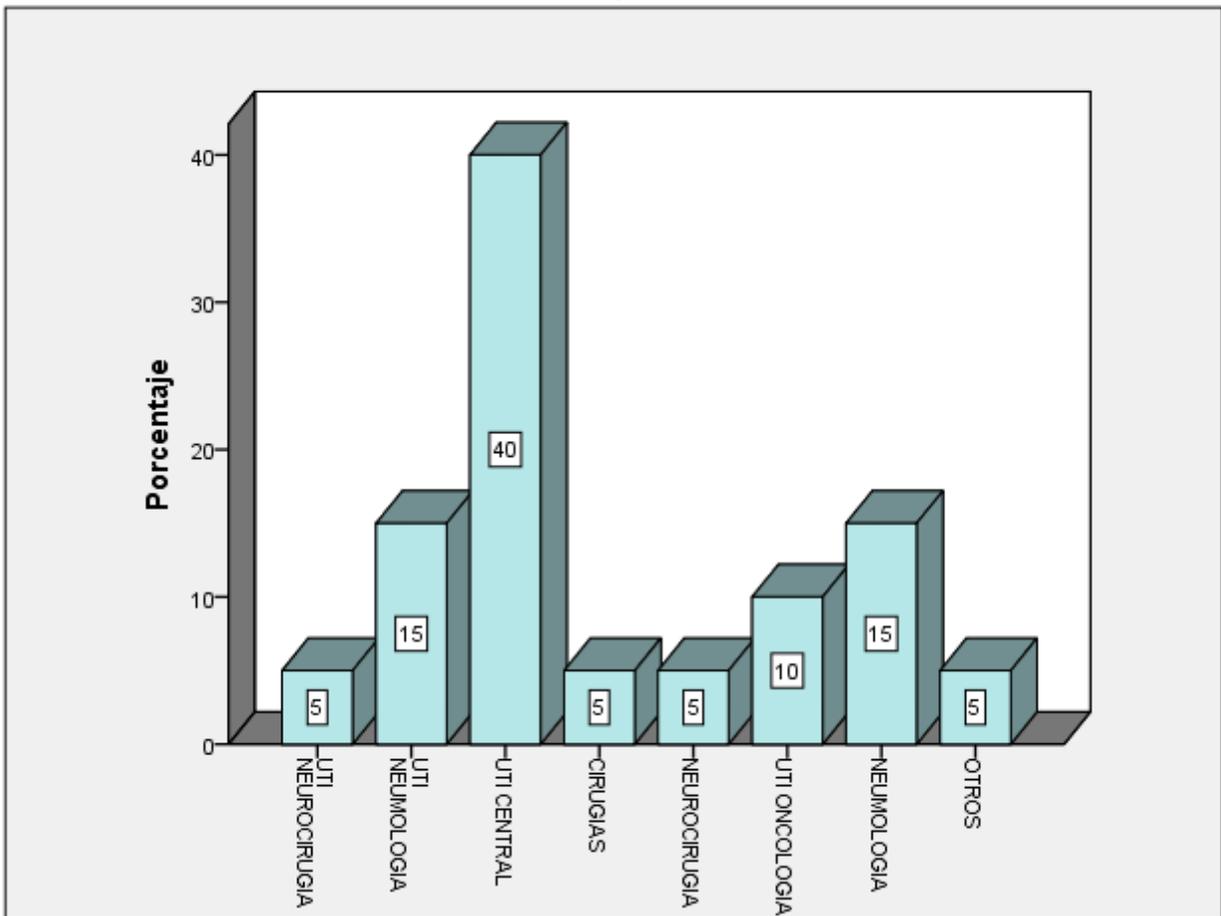
Se obtuvo un total de 20 pacientes que se ingresaron al protocolo de estudio, distribuidos de manera aleatoria con un 50% de pacientes en cada grupo de tratamiento, de los cuales la mayoría fueron hombres con un porcentaje de 65% y 35% mujeres, sus edades oscilaron entre los 19 y 86 años de edad con un promedio de 50,8 años. (Gráfica 1)



Gráfica 1. Edad de los pacientes a los cuales se les realizó aislamiento por *A. baumannii*.

En cuanto al aislamiento de infección por *Acinetobacter baumannii* en cada servicio se encontró que la mayoría se diagnosticaron en la Unidad de Terapia Intensiva(UTI) Central con el 40% de aislamientos seguidos de Unidad de Terapia Intensiva de Neumología y Neumología hospitalización con un porcentaje del 15%, del servicio de Unidad de Terapia Intensiva de Oncología se obtuvo el 10% de aislamientos y de los servicios de Unidad de Terapia de Neurocirugía, Neurocirugía hospitalización, Cirugía y Dermatología se obtuvo el 5% de los aislamientos en cada servicio. (Gráfica 2)

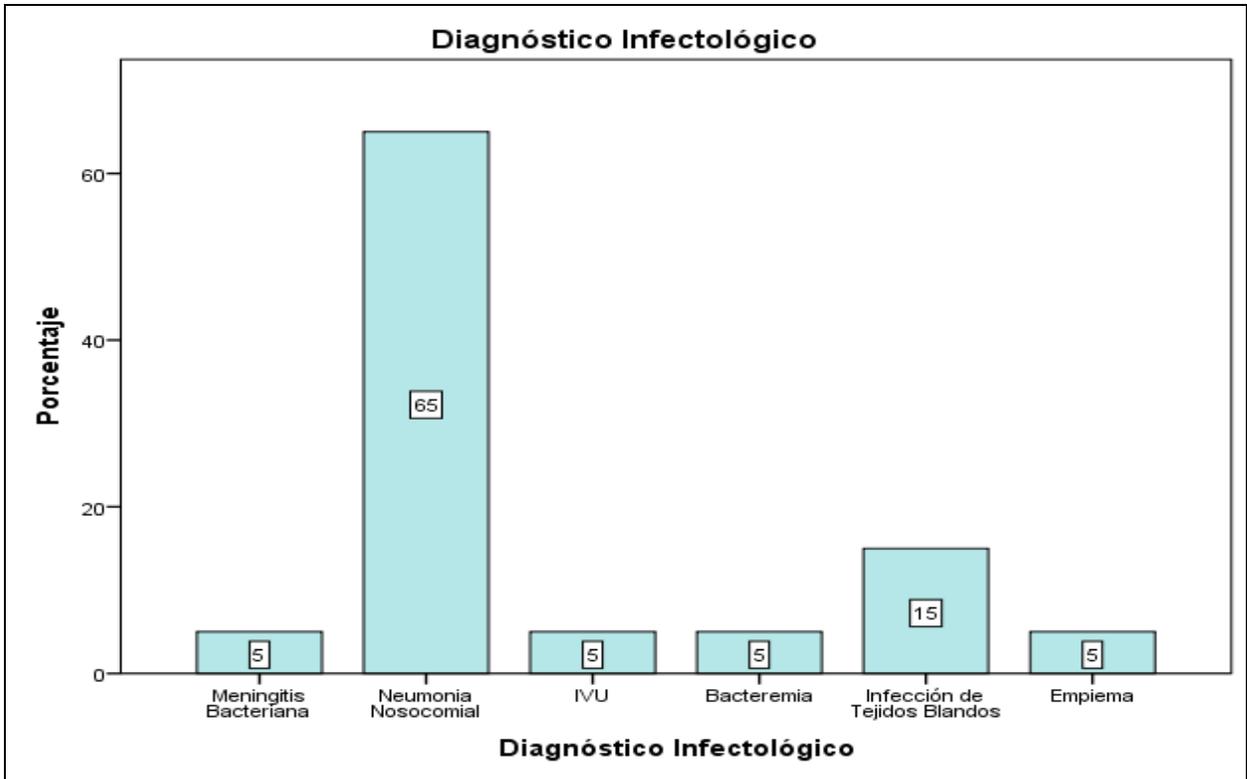
Aislamiento por Servicio



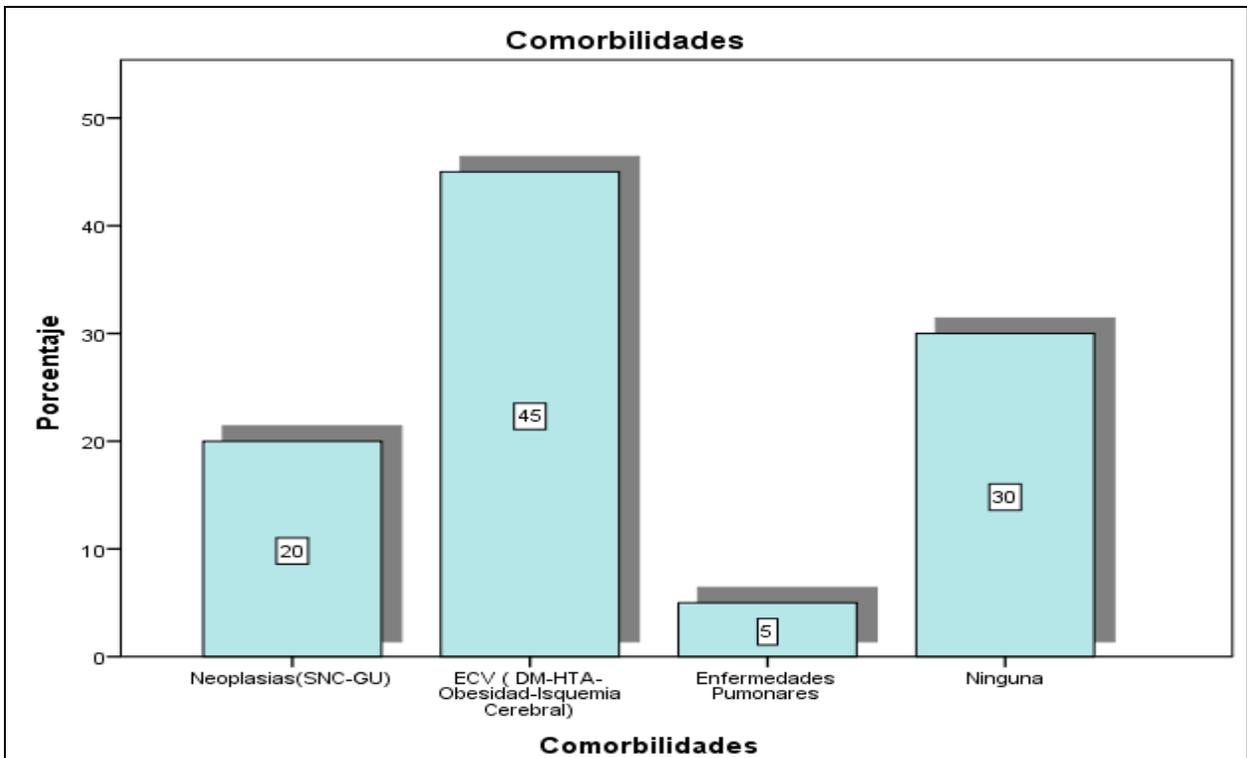
Gráfica 2. Aislamiento de *A. baumannii* por servicios.

Los diagnósticos de infección secundarios a *Acinetobacter baumannii* fueron principalmente por Neumonía Nosocomial con el 65% de aislamientos a ese nivel seguidos por infección de tejidos blandos con el 15%, Meningitis Bacteriana, Infección de Vías Urinarias, Bacteriemia y Empiema con un 5% cada uno. El 100% de las infecciones fueron a origen nosocomial. (Gráfica 3)

Llama la atención que la mayoría de pacientes infectados por *A. baumannii* correspondientes al 45% se asocian a Enfermedad Cardiovascular como principal comorbilidad, seguidas con un 30% de las infecciones donde no se relacionaron a comorbilidades, un 20% a neoplasias distribuidas en neoplasias del sistema nervioso central y genitourinarias y en menor cantidad con un 5% a enfermedades pulmonares. (Gráfica 4)

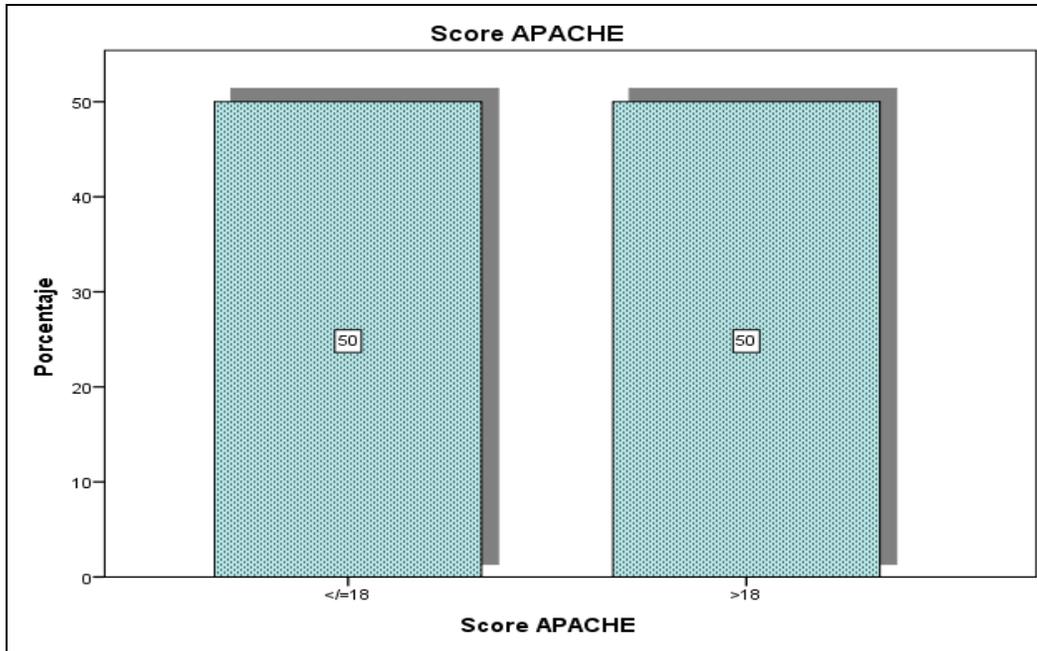


Gráfica 3. Porcentaje de pacientes según el sitio de infección.



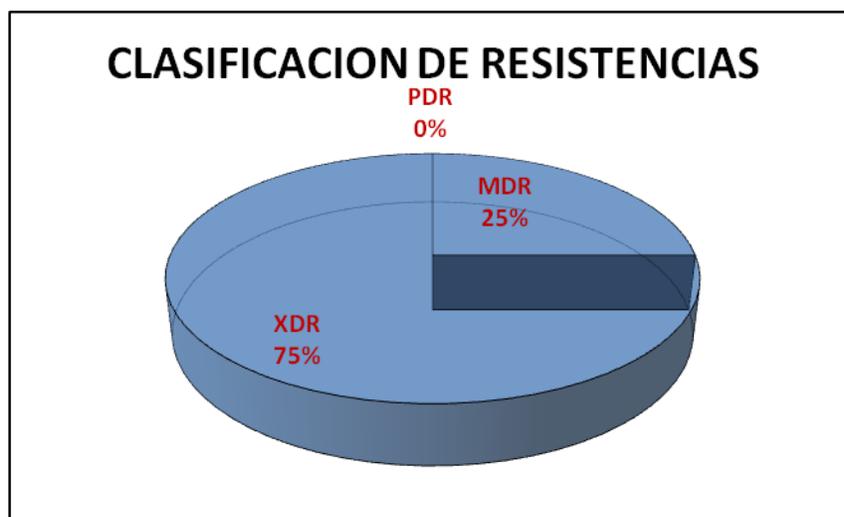
Gráfica 4. Asociación con comorbilidades.

El 45% de los pacientes tuvo un evento quirúrgico antes que se presentara la infección versus el 55% que no lo tuvieron. Respecto a la relación del Score APACHE se tomó un corte de 18 para determinar la relación con la infección sin embargo hubo la misma cantidad de pacientes con el 50% en cada rango. (Gráfica 5)



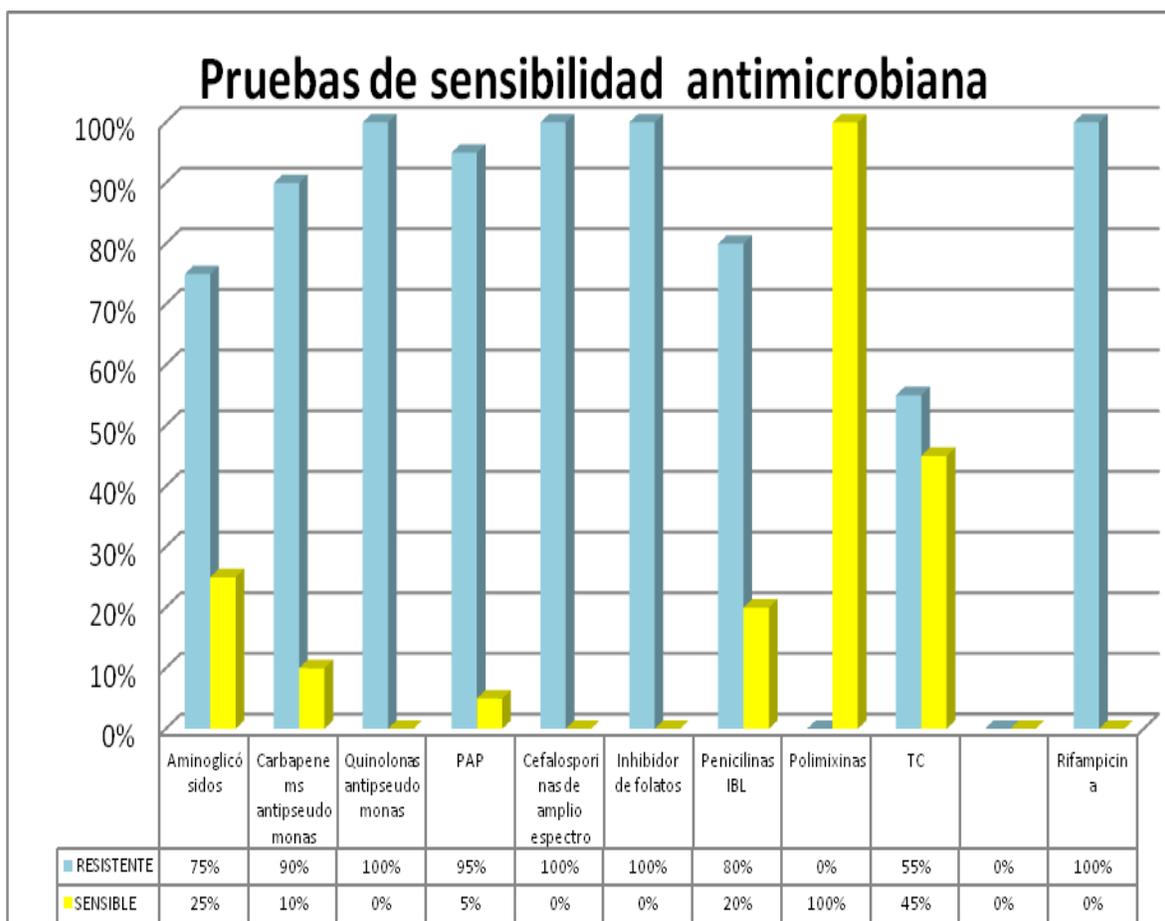
Gráfica 5. Relación con Score APACHE.

Todos los aislamientos realizados muestran que son altamente resistentes a los antibióticos y según la clasificación de resistencias el 75% correspondieron a Multidrogosresistentes (MDR) y 25% a Resistencias de Espectro Extendido (XDR), ninguno de los aislamientos correspondió a Pandrogosresistente (PDR). (Gráfica 6)



Gráfica 6. Tipos de resistencias en los aislamientos.

Respecto a las sensibilidades a los antibióticos encontrados en las cepas aisladas de los pacientes ingresados al estudio se encontró que hay resistencia al 100% a las Quinolonas antipseudomonas, Cefalosporinas de amplio espectro e Inhibidores de Folatos, así mismo se encontró resistencia al 95% de las Penicilinas Antipseudomonas, 90% de resistencia a los Carbapenémicos, prueba realizada mediante test de Hodge modificado a cada una de las cepas aisladas denominadas con el número correspondiente a la cepa y la letra L (Imagen 1), 80% de resistencia a las Penicilinas Inhibidores de Betalactamasas (IBL), 75% de resistencia a los Aminoglucósidos y 55% de resistencia a las Tetraciclinas. Es importante tener en cuenta además que el 100% de las cepas aisladas fueron sensibles a las Polimixinas. También se realizó sensibilidad a Rifampicina donde se obtuvo 100% de resistencias. (Gráfica 7)



Gráfica 7. Sensibilidad obtenida a los antibióticos. (PAP=Penicilinas antipseudomonas. Penicilinas IBL= Penicilinas inhibidoras de Betalactamasas. TC=Tetraciclinas)

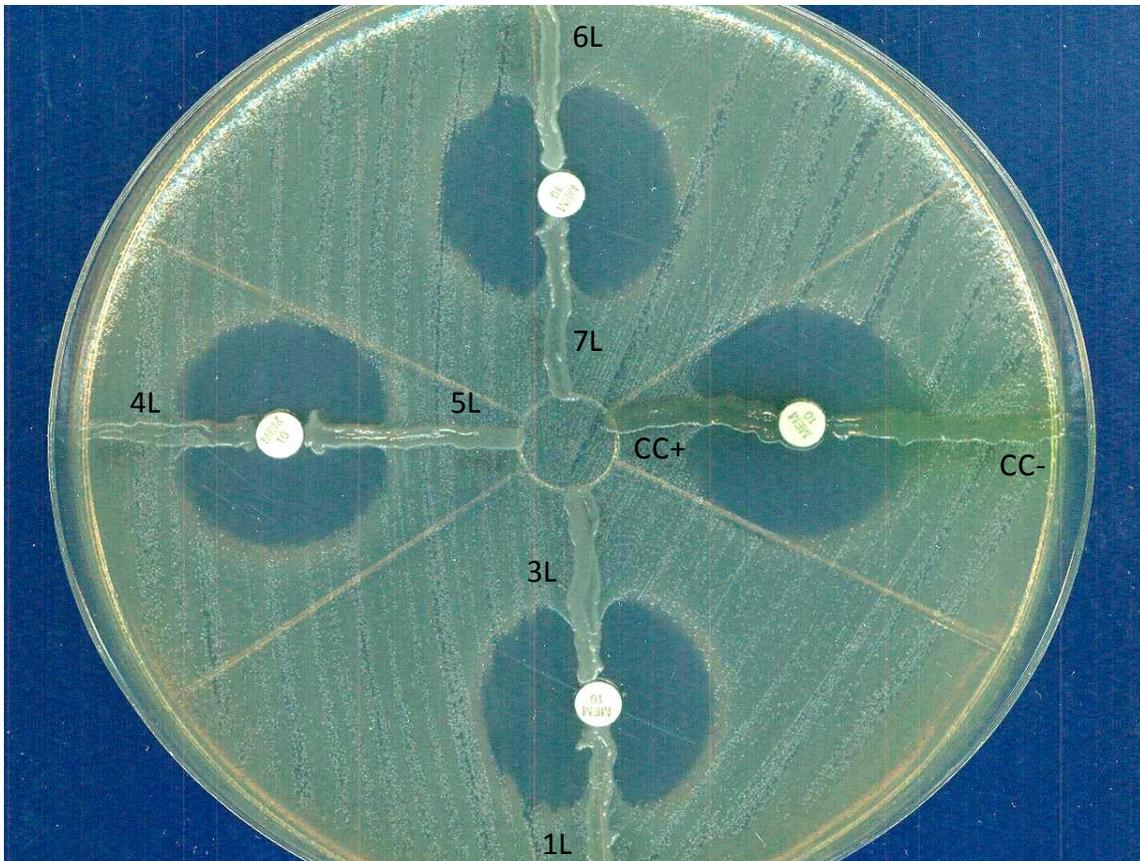


Imagen 1. Prueba Modificada de Hodge (HMT). (1L-3L-4L-5L-6L-7L algunas cepas con prueba positiva. CC+ Cepa control positiva. CC- Cepa control negativa.

Durante este estudio se pudo realizar genotipificación a través de Electroforesis de campos pulsados (PFGE) a 14 cepas de los pacientes incluidos al estudio donde se encontró 4 tipos de clonas de los cuales hubo 7 aislamientos idénticos marcados como clona C, 4 de ellos fueron encontrados en el Servicio de UTI de Neumología y 3 del Servicio de UTI Central. La clona D se detectó en 4 aislamientos igualmente en UTI Central, UTI Neumología. Las clonas A fueron aisladas en UTI Oncología y de Neumología y la clona B solo aislada en una paciente del servicio de Neurocirugía. (Imagen 2)(Tabla 1)

Los días de tratamiento dados a cada paciente fue variado dependiendo del sitio de la infección pero teniendo en cuenta que el diagnóstico infeccioso principal fue neumonía nosocomial los días de tratamiento dado a estos pacientes fué de 15 días. A aquellos pacientes a quienes se dio menor número de días fue porque fallecieron en el transcurso del tratamiento y uno de ellos porque solicitó alta voluntaria.

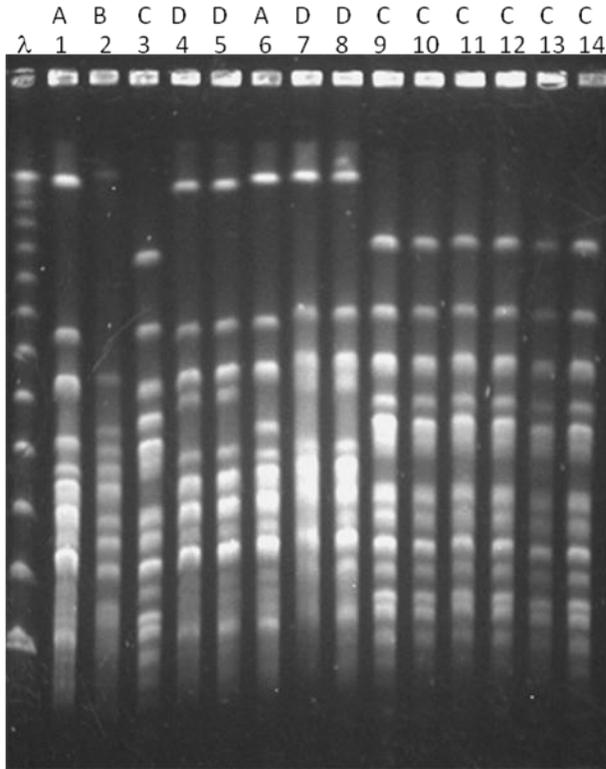
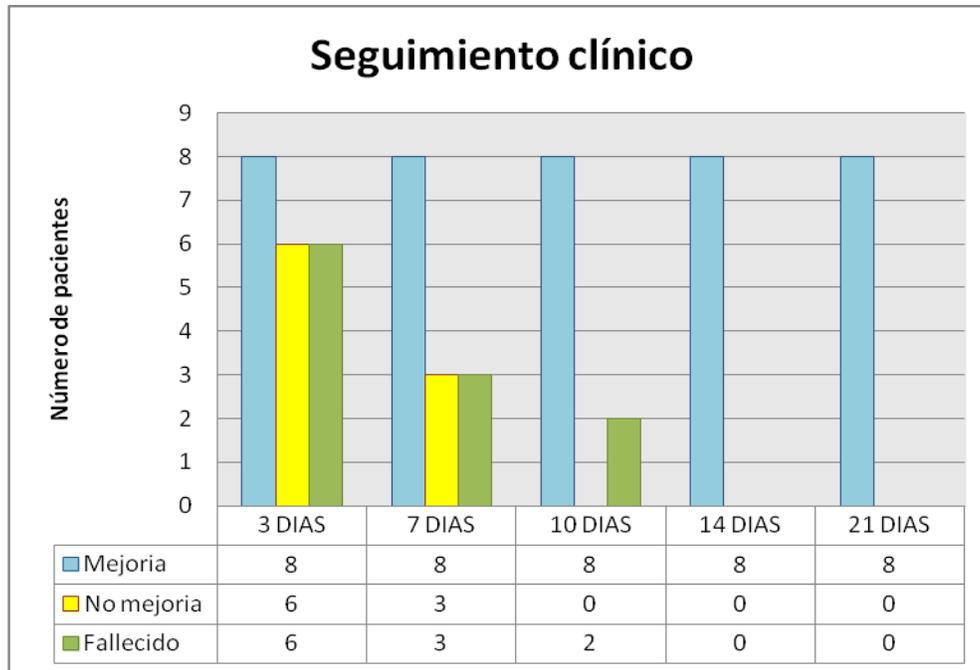


Imagen 2. Genotipificación por PGFE.

CEPA	CLONA	SERVICIO	TIPO DE MUESTRA
1L	A	UTI NEUMOL	BRONQUIAL
2L	B	UTI NEURO	LCR
3L	C	UTI NEUMOL	BRONQUIAL
4L	D	UTI NEUMOL	HEMOCULT
5L	D	CIRUGIA GRAL	SECRECION ULCERA
6L	A	UTI ONCOLO	BRONQUIAL
7L	D	UTI CENTRAL	BRONQUIAL
8L	D	UTI CENTRAL	BRONQUIAL
9L	C	UTI CENTRAL	CULTIV LIQUIDOS
10L	C	UTI NEUMOL	BRONQUIAL
11L	C	UTI NEUMOL	HERIDA QUIRIGICA
12L	C	UTI NEUMOL	BRONQUIAL
13L	C	UTI CENTRAL	HEMOCULT
14L	C	UTI CENTRAL	BRONQUIAL

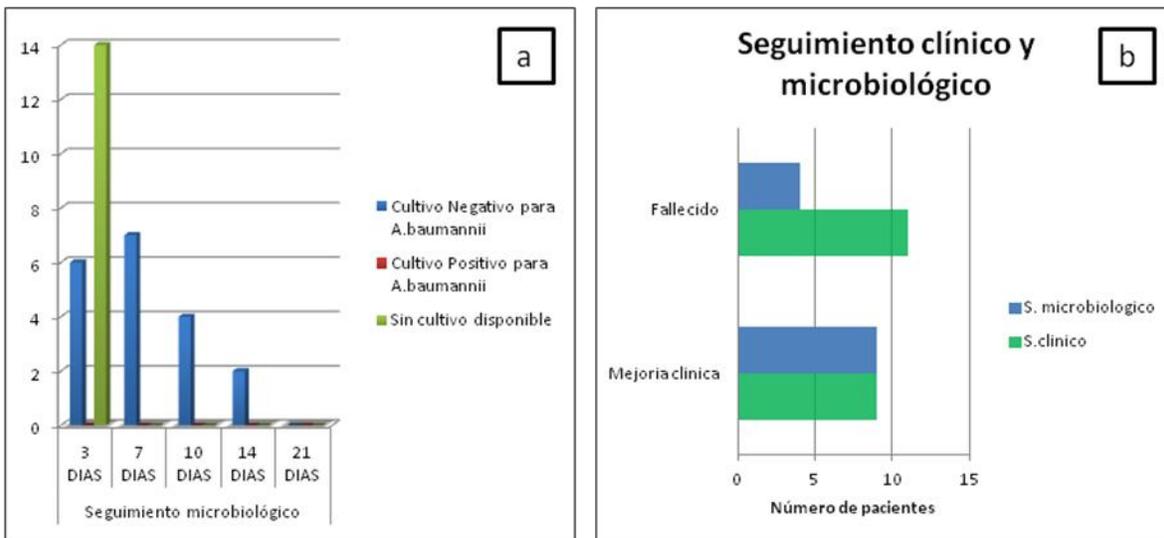
Tabla 1. Clonas *A. baumannii* y sitios de aislamiento

Respecto al seguimiento clínico realizado a los pacientes se pudo evidenciar que desde el primer seguimiento realizado a los 3 días de iniciado el tratamiento hubo mejoría en 8 pacientes cuya mejoría se mantuvo hasta los 21 días de seguimiento, 6 pacientes no presentaron mejoría en los primeros 3 días de los cuales 3 fallecieron en los siguientes 4 días de seguimiento (7 día) de los otros 3 uno de ellos mejoró y los otros dos fallecieron en el seguimiento realizado a los 10 días. Seis pacientes murieron durante los primeros 3 días de seguimiento, otros tres pacientes a los 7 días y dos a los 10 días (Gráfica 8). Respecto al seguimiento microbiológico hubo inconveniente para realizar cultivos en cada seguimiento propuesto sin embargo se realizó un cultivo de control a 13 pacientes en diferentes momentos del control siendo todos negativos para *A. baumannii*, (Gráfica 9a). A todos los pacientes que tuvieron mejoría clínica se les realizó cultivos de control y solo a 4 pacientes de los fallecidos. (Gráfica 9b).



Gráfica 8. Seguimiento clínico por días asociado a mejoría y fallecimiento.

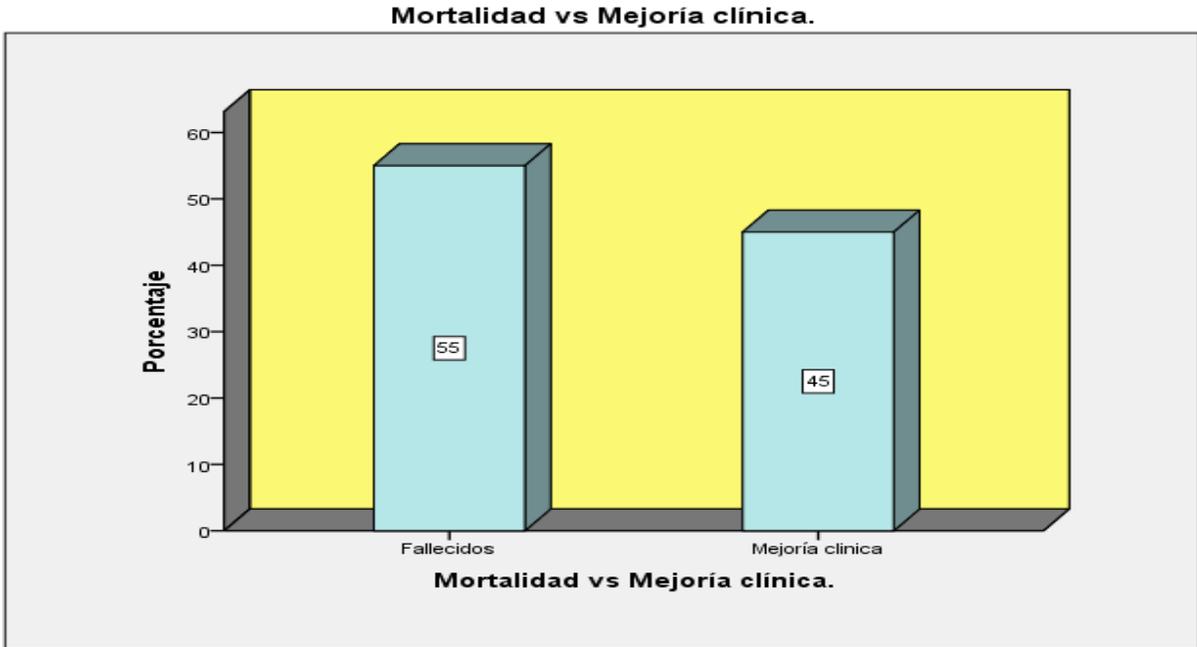
Un total de 11 pacientes (55%) fallecieron y el 45% sobrevivieron (Gráfica 10), la causa de mortalidad fue en el 54.5% infecciosa y el 45.5% por causa no infecciosa.



Gráfica 9a. Seguimiento microbiológico.

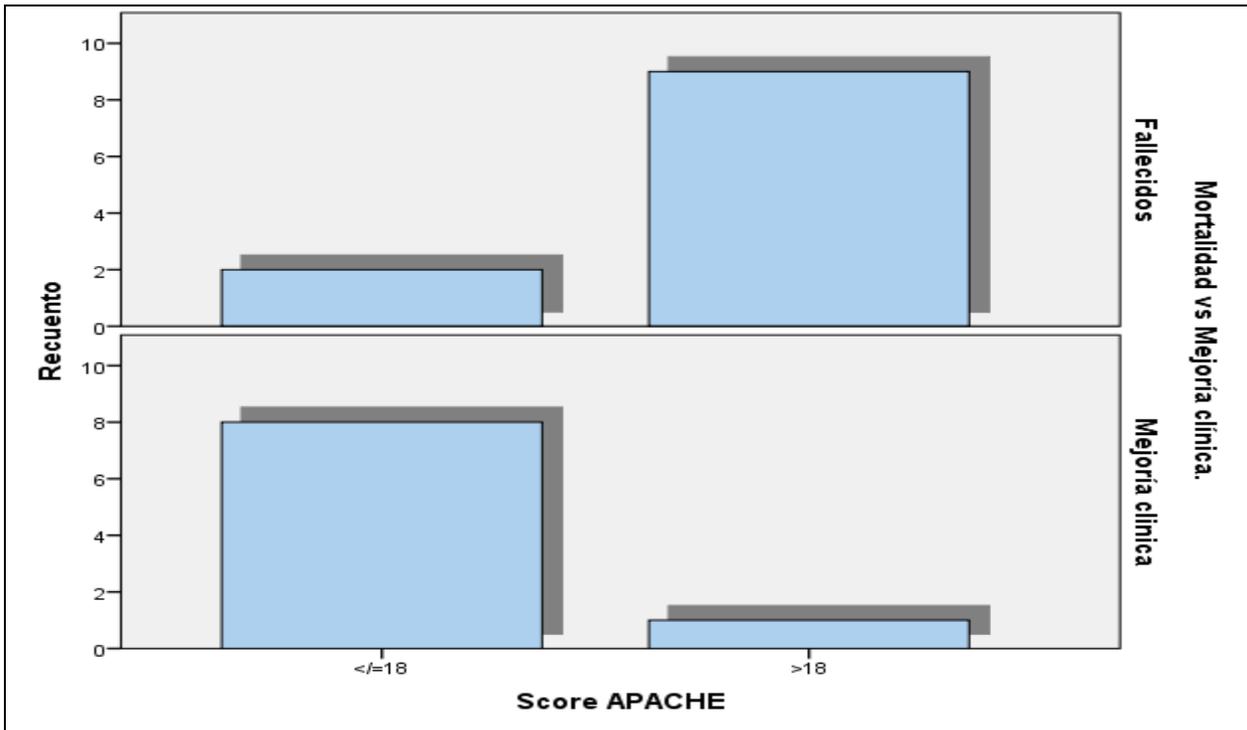
b. Relación de seguimiento clínico y microbiológico.

De los 11 pacientes fallecidos (55%) 2 pacientes (18%) tenían APACHE ≤ 18 y 9 pacientes (82%) > 18 . El análisis estadístico mostró una prueba CHI^2 de 9.89 con un RR 11.01 de tener un score APACHE > 18 relacionado con el fallecimiento y una $p=0.001$. (Gráfica 11).

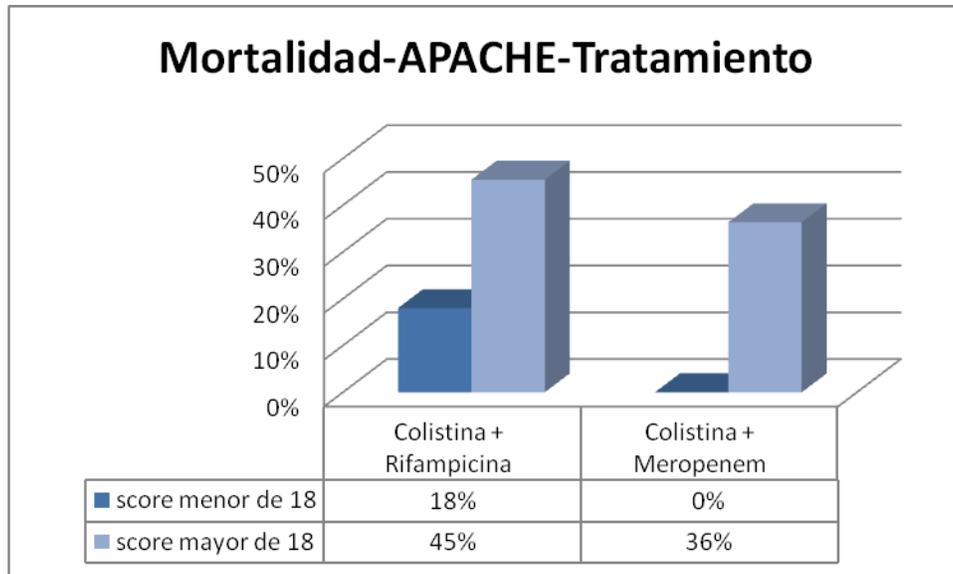


Gráfica 10. Relación de mortalidad y mejoría clínica.

Del total de fallecidos el 63.63% (7 pacientes) fueron del grupo de Colistina + Rifampicina de los cuales el 18% (2 pacientes) tenían Score APACHE ≤ 18 Y 45.45% (5 pacientes) con APACHE > 18 y un total de 4 pacientes (36.36%) fallecieron en el grupo Colistina + Meropenem, el 100% de pacientes con un Score APACHE >18 (Gráfica12), se mostro una prueba de χ^2 1.39 con un RR 2 de fallecer si estaban en el grupo A con una $p= 0.15$



Gráfica 11. Relación mortalidad y Score APACHE. χ^2 9.89. RR 11.01 $p=0.001$

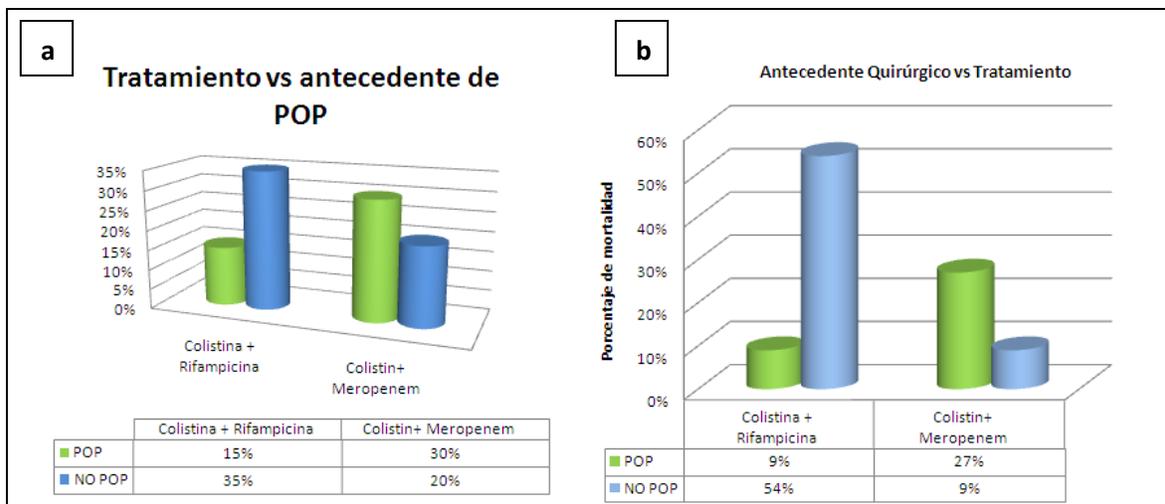


Gráfica 12. Relación de mortalidad con Score APACHE según el tipo de tratamiento.
CHI² 1.39 RR 2 p= 0.15

El 81.81% de los fallecidos tuvieron como principal comorbilidad relacionada la enfermedad cardiovascular y el 36.35% de los fallecidos (4 pacientes) se relacionaron a procedimientos quirúrgicos y de estos 4 fallecidos el 25% (1 paciente) estaba en el grupo de tratamiento Colistina + Rifampicina y 75% con Colistina + Meropenem (Gráfica 13a) y 7 pacientes fallecidos 63.63% que no se relacionaron a procedimiento quirúrgico, con un CHI² 0.737 y un RR 0.740 en la relación de mortalidad y no antecedente de procedimiento quirúrgico con una p=0.39

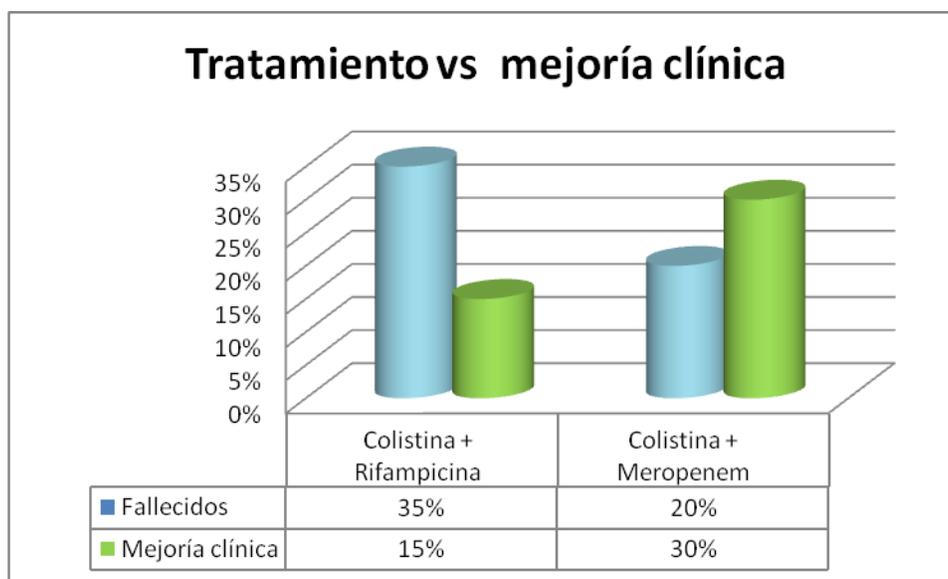
De los pacientes del grupo A fue menor la relación de mortalidad y antecedente de procedimiento quirúrgico respecto a los que no tenían dicho antecedente sin embargo el análisis estadístico mostró CHI² 2.74 con RR 2,65 pero una p= 0.1

Los pacientes del grupo B se relacionó más la mortalidad con el antecedente de procedimiento quirúrgico pero con CHI² 0.625 un RR 0.644 y una p= 0.42 (Gráfica 13b).



Gráfica 13. a. Relación de tratamiento y antecedente quirúrgico. CHI^2 0.737 RR 0.740 $p=0.39$
b. Relación de mortalidad, antecedente quirúrgico y tipo de tratamiento. En los pacientes de Colistina + Rifampicina CHI^2 2.74 RR 2,65 $p= 0.1$ y en Colistina + Meropenem CHI^2 0.625 RR 0.644 $p= 0.42$

De los 20 pacientes ingresados al estudio en el grupo de Colistina + Rifampicina presentaron mejoría clínica el 15% (3 pacientes) y 35% (7 pacientes) fallecieron y en el grupo de Colistina + Meropenem el 30% (6 pacientes) presentaron mejoría clínica y el 20% fallecieron correspondientes a 4 pacientes (Gráfica 14). Aunque la mortalidad fué mayor en el grupo A el análisis estadístico mostró una prueba de CHI^2 1.81 con un RR 1.84 y una $p= 0.17$



Gráfica 14. Relación de mejoría clínica respecto al tratamiento instaurado. CHI^2 1.81 RR 1.84 $p= 0.17$

DISCUSION

La importancia del *A. baumannii* radica en que, aunque es un germen de relativa baja virulencia es productor de infecciones nosocomiales en diferentes centros hospitalarios a nivel mundial, a menudo asociado a contaminación de equipos hospitalarios o de manos colonizadas principalmente del personal de salud de unidades de cuidados intensivos y productores de alta mortalidad en pacientes críticamente enfermos.²⁴

En este estudio se obtuvo la mayoría de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en los servicios de Unidades de Terapias Intensiva la Central con el 40% seguidos de Unidad de Terapia Intensiva de Neumología con un porcentaje del 15% y Unidad de Terapia Intensiva de Oncología con 10% lo que muestra un total de aislamientos en las terapias intensivas del 70% semejante a lo que informan los diferentes estudios donde el principal sitio de aislamiento son los servicios de terapias intensivas.^{25,26} En el estudio se encontró que el principal diagnóstico infeccioso asociado a *A. baumannii* fué la Neumonía Nosocomial principalmente asociada a ventilación mecánica con el 65% y la literatura reporta que el riesgo de mortalidad aumenta aún más cuando la neumonía es asociada a ventilación mecánica secundaria a un gérmenes multirresistentes.²⁵ Los estudios han encontrado correlación entre la infección por *A. baumannii* y diferentes enfermedades siendo entre las principales comorbilidades asociadas las relacionadas a enfermedad cardiovascular hasta en un 60 a 70% de los casos, semejante a este estudio donde se encontró que la principal comorbilidad asociada con el 45% de pacientes fué a enfermedad cardiovascular donde se incluye Diabetes mellitus, Hipertensión arterial, Obesidad e Isquemia cerebral; en un 20% asociadas a malignidad y lo referido en algunos estudios esta relación fué de aproximadamente el 10% de casos. Igualmente se difiere en lo encontrado en aquellos pacientes que no presentaron ninguna comorbilidad, en este estudio un 30% de las infecciones no se relacionaron a comorbilidades sin embargo la literatura refiere un aproximado de casi el 14%, así como la relación con enfermedad pulmonar de más del 27% y en este estudio se encontró solo un 5% dicha relación. Así mismo la literatura refiere que no hubo diferencia significativa entre infecciones asociadas a eventos quirúrgicos y eventos clínicos, en este estudio se encontró que aunque se relacionó más con eventos no quirúrgicos la diferencia con los eventos quirúrgicos no fué estadísticamente significativa $p= 0.39$.²⁴

En la mayoría de estudios realizados hace referencia a la asociación entre el nivel de Score APACHE y su relación con mortalidad, algunos estudios lo relacionan con score APACHE mayor de 18 otros mayor de 21 para estratificar un paciente

con alto riesgo de fallecer, en este estudio donde se tomo como nivel de corte 18 se encontró que el 50% de pacientes tuvieron Score mayor de 18 y 50% menor de 18 y su relación con la mortalidad fué que el 81.81% (9 pacientes) en aquellos pacientes con Score APACHE mayor de 18 semejante a reportes de estudios que demuestran mayor mortalidad en pacientes críticamente enfermos estratificados por Score APACHE.²⁰ En este estudio se encontró que si hubo diferencia significativa en la relación de mortalidad y score APACHE > 18 con una $p= 0.001$, así mismo se encontró un riesgo 2 veces mayor el hecho de administrar Colistina y Rifampicina y tener APACHE >18 pero con diferencias no estadísticamente significativas $p= 0.15$

La aparición de resistencia a múltiples agentes antimicrobianos en bacterias patógenas se ha convertido en un problema de salud pública significativo. Dado que este problema sigue creciendo, es necesario definir y clasificar las bacterias que son resistentes a múltiples agentes antimicrobianos, así los organismos resistentes a múltiples fármacos (MDR) se etiquetan como tal debido a su resistencia in vitro a más de un agente antimicrobiano. Las infecciones con agentes MDR puede conducir a una terapia antimicrobiana inadecuada o tardía, y se asocian con peores resultados de los pacientes. En los pacientes críticos, la infección debido a bacterias MDR o XDR es un predictor importante de mortalidad. *Acinetobacter baumannii* requiere mención especial, puesto que estos organismos pueden ser resistente a todos los antibióticos disponibles en la actualidad o siguen siendo susceptibles sólo a agentes potencialmente tóxicos como las Polimixinas dejando opciones limitadas de tratamiento. En este estudio todos los aislamientos realizados muestran que son altamente resistentes a la mayoría de los antibióticos y según la clasificación de resistencias el 75% correspondieron a Multidrogosresistentes (MDR) y 25% a Resistencias de Espectro Extendido (XDR), ninguno de los aislamientos correspondió a Pandrogosresistente (PDR) semejante a lo relatado en la bibliografía que informa que la mayoría de infecciones por *A. baumannii* en pacientes críticamente enfermos son MDR.⁸

Es muy importante tener en cuenta las sensibilidades a los antibióticos, en las cepas aisladas de los pacientes de este estudio, por las resistencias encontradas a los diferentes antibióticos el 100% de cepas son MDR incluyendo las cepas XDR donde se evidencia el 100% de resistencias a Quinolonas, Cefalosporinas e Inhibidor de Folatos y con mejor sensibilidad a los Aminoglucósidos, Penicilinas IBL y Tetraciclinas y un 100% de sensibilidad a las Polimixinas. En varios estudios reportan algunas diferencias respecto a lo encontrado en este estudio donde la sensibilidad a las Tetraciclinas llega al 92%, un 64% a la Rifampicina y concuerda

con varios de ellos con el 100% de sensibilidad a las Polimixinas.²⁶ En otros estudios se informa de resistencias a carbapenémicos del 92%.²⁷

Sin embargo en otros estudios se encontró que el 74.6% aislados clínicos eran sensibles tanto a la minociclina y aminoglucósidos, 29% de aislados mostraron susceptibilidad al Sulbactam y 46.4% a la Tigeciclina y sensibilidad a las Polimixinas se encontró en el 94.4% de los aislamientos²⁵, la resistencia a la rifampicina fué del 76.2% de los pacientes.²⁴

La genotipificación realizada a través de Electroforesis de campos pulsados (PFGE) de 14 cepas de los pacientes incluidos al estudio mostró que de los 4 tipos de clonas diferentes aisladas 2 de ellas las clonas C y D fueron las más predominantes, en especial la clona C la cual se evidenció que estaba presente en los dos servicios más grandes de terapia intensiva lo que sugiere la posibilidad de que la clona se haya trasladado de una terapia a otra; una de las formas puede ser por parte de los trabajadores de salud como pueden ser médicos, enfermeras, terapeutas respiratorios o personal de intendencia que labore en las dos terapias o por cubrimiento de guardias con personal que laboró en las dos terapias intensivas central y de neumología que no hayan tenido los cuidados adecuados en la manipulación de pacientes y las medidas universales de cuidados por el paciente, otra de las formas sugeridas es por uso de equipos que pudieron rotar en las dos terapia intensivas. Teniendo en cuenta el número de casos de infecciones por *A. baumannii* en las dos terapias intensivas referidas que además se presentaron durante el mismo periodo de tiempo se considera que se trato de un brote por *A. baumannii*.^{28, 29}

En este estudio a los dos grupos se les administró combinación de dos antibióticos manteniendo Colistina por ser el antibiótico de mayor sensibilidad hasta el momento a nivel global al igual que en este estudio más Rifampicina o Meropenem, con el fin de lograr sinergismo entre los antibióticos que permitiera disminuir los MIC de resistencias para lograr éxito de los tratamientos. El objetivo de la combinación de antibióticos así sean resistentes en este grupo de bacterias es la de lograr sinergismo entre ellas para obtener mejoría clínica y microbiológica del paciente como lo comprueban varios estudios de combinación no solo de antibióticos convencionales contra *A. baumannii* sino de nuevos antibióticos contra este germen como la rifampicina que es lo propuesto. Existen varios estudios la mayoría in vitro sobre el uso de rifampicina combinada los cuales han demostrado sinergismo con los antibióticos usados y buena respuesta,²⁶ una de las ventajas según los estudios de utilizar rifampicina es que datos demuestran que ésta es capaz de atenuar el daño celular inducido por *A. baumannii* MDR. El efecto citoprotector de la rifampicina mostró disminución de las células muertas inducida

por *A. baumannii* mediante la reducción del estrés oxidativo y la liberación de citoquinas proinflamatorias.³⁰

Así mismo en otros estudios tanto in vitro como in vivo los resultados no fueron tan alentadores. Emanuele Durante et al en un estudio publicado en Mayo de 2013 demostró que la adición de Rifampicina a Colistina no tuvo impacto sobre la mortalidad a los 30 días sin embargo el tratamiento combinado podría implicar un beneficio clínico.^{24, 27}

El 90% de aislamientos que se obtuvieron fueron resistentes a carbapenems y aunque la mortalidad del grupo a quienes se administró meropenem fué menor que los del grupo de rifampicina algunos estudios como el de Nicola C. Gordona et al han demostrado que la infección con una cepa de resistente a los Carbapenem se asocia con un peor resultado en cuanto a mortalidad,¹⁹ sin embargo el análisis estadístico mostro que no hubo diferencia significativa de la mortalidad entre los dos grupos con una $p= 0.17$

CONCLUSIONES.

Las infecciones producidas por *A. baumannii* en pacientes críticamente enfermos del Hospital General de México generalmente son por neumonía nosocomial, con los resultados obtenidos hasta el momento en este estudio hubo más pacientes que obtuvieron mejoría clínica en el grupo de Colistina + Meropenem sin embargo no hubo una diferencia significativa con el grupo de Colistina + Rifampicina en donde además la mayoría de pacientes que fallecieron tenían un score APACHE mayor de 18 lo que puede sugerir que la combinación de Colistina + Meropenem podrían ser usados de preferencia en pacientes con infección por *A. baumannii* con scores APACHES altos y la combinación Rifampicina asociada a Colistina podría ser una estrategia de tratamiento alternativo y a menor costo en pacientes infectados por *A. baumannii* MDR con score APACHE bajo. Se necesita un estudio con mayor cantidad de pacientes que ayude a determinar si en realidad esta estrategia puede protocolizarse en el manejo de los pacientes infectados con *A. baumannii* MDR en el Hospital General de México y se espera que estos resultados puedan verse al final de este estudio en un año más de inclusión y seguimiento de pacientes.

La mayor incidencia de infección por *A. baumannii* dentro de los servicios del Hospital General de México fué en las unidades de terapia intensiva, mediante aislamiento genotípico de clonas idénticas en estos servicios que determinó la presencia de un brote de infección por *A. baumannii* MDR que da una campana de alerta para poder mejorar los mecanismos de vigilancia epidemiológica y establecer posibles canales epidemiológicos que hacen que este tipo de infecciones se disemine y así organizar e implementar estrategias de contención para poder evitarlos.

BIBLIOGRAFIA

1. Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32:106-19.
2. Diomedi A. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente. Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. *Rev Chil Infect*. 2005;22(4):298-320.
3. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *The Lancet infectious diseases*. 2008;8(12):751-62. Epub 2008/11/22.
4. Katragkou A, Kotsiou M, Antachopoulos C, Benos A, Sofianou D, Tamiolaki M, et al. Acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a pediatric intensive care unit: A case-control study. *Intensive Care Med*. 2006;32(9):1384-91. Epub 2006/06/22.
5. Von Dolinger de Brito D, Oliveira EJ, Abdallah VO, da Costa Darini AL, Filho PP. An outbreak of *Acinetobacter baumannii* septicemia in a neonatal intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2005;9(4):301-9. Epub 2005/11/05.
6. Andres E. Zuñiga, Mónica Chávez V Ph.D, Romel F. Gómez BSc. Relación entre virulencia y resistencia antimicrobiana en *Acinetobacter baumannii*. Publicación científica en ciencias biomédicas. 2010 issn:1794-2470 vol.8 no. 14 - 121 – 240
7. Souha S. Kanj, MD, and Zeina A. Kanafani,MD. Current Concepts in Antimicrobial Therapy Against Resistant Gram-Negative Organisms: Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing Enterobacteriaceae, Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae, and Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(3):250-259
8. A.-P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbart. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–281

9. Young Kyoung Parka, Sook-In Jungb, Kyong-Hwa Parkb. Characteristics of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. other than *Acinetobacter baumannii* in South Korea *Int J Antimicrob Agents* (2012) 39:81– 85
10. Murray CK, Hospenthal DR. *Acinetobacter* infection in the ICU. *Crit Care Clin.* 2008;24(2):237-48, vii. Epub 2008/03/26.
11. Guerrero DM, Perez F, Conger NG, Solomkin JS, Adams MD, Rather PN, et al. *Acinetobacter baumannii*-associated skin and soft tissue infections: recognizing a broadening spectrum of disease. *Surgical infections.* 2010;11(1):49-57. Epub 2009/10/01
12. Morgan DJ, Weisenberg SA, Augenbraun MH, Calfee DP, Currie BP, Furuya EY, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in New York City—10 years into the epidemic. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:196–7.
13. Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl. 6):2–8.
14. Livermore DM, Hope R, Brick G, Lillie M, Reynolds R; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among *Pseudomonas aeruginosa* and other non-fermentative Gram-negative bacteria from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001–06. *J Antimicrob Chemother* 2008;62(Suppl. 2):ii55–63.
15. Kwon KT, Oh WS, Song JH, Chang HH, Jung SI, Kim SW, et al. Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:525–30.
16. Wareham DW, Bean DC, Khanna P, Hennesy EM, Krahe D, Ely A, et al. Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp.: epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:607–12.
17. Loh LC, Yii CT, Lai KK, Seevaunnamtum SP, Pushparasah G, Tong JM. *Acinetobacter baumannii* respiratory isolates in ventilated patients are associated with prolonged hospital stay. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:597–8.
18. Abel Maldonado Ortiz, Michael s. Niederman. Informe de la Conferencia de Consenso Interamericana sobre Neumonía Nosocomial y asociada a la Ventilación Mecánica. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2005. volumen 18 - número 4 páginas: 298-307

19. Nicola C. Gordona, David W. Warehama. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 35 (2010) 219–226
20. Yi-Tzu Lee, Shu-Chen Kuo, Su-Pen Yang, Yi-Tsung Lin, Fan-Chen Tseng, Te-Li Chen and Chang-Phone Fung. Impact of Appropriate Antimicrobial Therapy on Mortality Associated With *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: Relation to Severity of Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2012;55(2):209–15
21. J. Salas Coronas, T. Cabezas Fernández. Infección/colonización nosocomial de las vías respiratorias por *Acinetobacter baumannii* en una planta de Medicina Interna. *An Med Interna (madrid)* 2002. vol. 19, n.º 10, pp. 511-514.
22. Abbas Bahador, Mohammad Taheri, Babak Pourakbari, Zahra Hashemizadeh, Hossein Rostami, Noormohamad Mansoori, and Reza Raoofian. Emergence of Rifampicin, Tigecycline, and Colistin-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Iran; Spreading of MDR Strains of Novel International Clone Variants. *Microbial drug resistance*. 2013:00(00): 1-10
23. R. Hope, T. Parsons, S. Mushtaq, D. James and D. M. Livermore. Determination of disc breakpoints and evaluation of Etests for tigecycline susceptibility testing by the BSAC method. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2007) 60, 770–774
24. Emanuele Durante-Mangoni, Giuseppe Signoriello, Roberto Andini et al. Colistin and Rifampicin Compared With Colistin Alone for the Treatment of Serious Infections Due to Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2013:20.páginas 1-10
25. Funda Timurkaynak, Fusun Can, Zlem Kurt AzapIn. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. *International Journal of Antimicrobial Agents* 27 (2006) 224–228
26. Pattarachai Kiratisin, Anucha Apisarnthanarak, Srirumpa Kaewdaenga. Synergistic activities between carbapenems and other antimicrobial agents against *Acinetobacter baumannii* including multidrug-resistant and extensively drug-resistant isolates. *International Journal of Antimicrobial Agents* 36 (2010) 243–246
27. Jeannie D. Chan, PharmD, MPH. Antimicrobial Treatment and Clinical Outcomes of Carbapenem-Resistant. *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2010:25(6) 343-348

28. Gómez Javier F, Ochoa-Linares Marina, Grajeda- Ancca Pablo. Guía de Precauciones de Aislamiento Hospitalario. 2006: páginas 7-22
29. García - de la Torre Silvia, Lutzow-Steiner Miguel. Promoción a la Salud en el Ciclo de Vida Vigilancia epidemiológica. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Departamento de Salud Pública. 2012: páginas 2-60
30. Younes Smani, Juan Dominguez-Herrera, and Jerónimo Pachón. Rifampin Protects Human Lung Epithelial Cells Against Cytotoxicity Induced by Clinical Multi and Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of Infectious Diseases*. 2011;203:1110–9

Anexo 1.

Instrumento recolección de datos																
Protocolo : "Tratamiento Antimicrobiano de <i>Acinetobacter baumannii</i> multirresistente en el Hospital General de México"																
I. Fecha de inicio de tratamiento antibiótico																
II. Identificación del paciente																
III. Edad						IV. Sexo		F		M						
V. Expediente						VI. Servicio										
VII. Diagnóstico infectológico																
VIII. Origen de la infección			Nosocomial		1		Adquirido en comunidad			2						
IX. Comorbilidades																
X. Score APACHE																
XI. Tipo de muestra.																
XII. Resultado del cultivo																
XIII. Prueba de Sensibilidad																
XIV. Tipo de resistencia genética cepa <i>A. baumannii</i>																
XV. Tratamiento			A	Colistina + Rifampicina				B	Colistin + Meropenem							
XVI. Seguimiento clínico		3 días			7 días			10 días			14 días			21 días		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
XVII. Seguimiento microbiológico		3 días			7 días			10 días			14 días			21 días		
		4	5		4	5		4	5		4	5		4	5	
XVIII. Días de tratamiento																
XIX. Observaciones																
XX. Responsable																
(1) Mejoría (2) No mejoría (3) Fallecido (4) Cultivo Negativo para <i>Acinetobacter baumannii</i> (5) Cultivo Positivo para <i>Acinetobacter baumannii</i>																

Anexo 2.

INSTRUCTIVO DE CÓMO LLENAR HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DEL ESTUDIO.

“Tratamiento Antimicrobiano de *Acinetobacter baumannii* multirresistente en el Hospital General de México”

El instrumento de recolección de datos se inicia:

- I. Indicando la fecha de ingreso del paciente al estudio.
- II. En el área de identificación del paciente se escriben las iniciales del nombre y apellidos del paciente con el fin de guardar confidencialidad de éste.
- III. Escribir la edad en años del paciente.
- IV. Señalar el género del paciente, si es hombre marcar la letra M y si es mujer marcar la letra F.
- V. Escriba el número del expediente que corresponda a cada paciente.
- VI. Escriba el servicio donde estuvo hospitalizado el paciente cuando se aisló el cultivo de *Acinetobacter baumannii*.
- VII. Se escribe el diagnóstico del paciente desde el punto de vista infectológico.
- VIII. Se indica si la infección es de origen nosocomial marcando el numero 1 o adquirido en comunidad marcando el número 2.
- IX. Especificar qué tipo de enfermedades comórbidas tiene el paciente.
- X. Se escribirá la puntuación del score APACHE II al momento de diagnóstico infectológico.
- XI. Se determinará el tipo de muestra recolectada.
- XII. Se especificará cual fué el reporte del crecimiento microbiológico.
- XIII. En este espacio se determinará la sensibilidad obtenida en cada muestra.
- XIV. Se determinará el tipo de resistencia genética de la cepa de *Acinetobacter baumannii* aislada.
- XV. Marque con X el tipo de tratamiento a administrar al paciente. A para Colistin a dosis de 2.5-5 mg/kg/dividido en 2 dosis + Rifampicina 300 mg vía oral cada 12 horas y B para los pacientes a quienes se administre Colistin a dosis de 2.5-5 mg/kg/dividido en 2 dosis + Meropenem 2000 mg intravenoso infusión de 3 horas cada 8 horas.
- XVI. En este espacio se debe indicar los controles y evolución clínica del paciente a los 3 – 7 – 10 -14 y 21 días posteriores al inicio de cada esquema de tratamiento. Además se debe señalar si hubo mejoría clínica del paciente determinado por la disminución o ausencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica con el número 1, el número 2 si no hubo mejoría o hay deterioro y 3 si el paciente falleció durante el tratamiento.

- XVII. Corresponde al control microbiológico del paciente el cual se determinará con controles a los 3 - 7 -14 y 21 días si es necesario teniendo en cuenta si la infección es a nivel de pulmón, intraabdominal y tejidos blandos y si la infección es a nivel de sistema nervioso central se harán evaluaciones microbiológicas los días 7 – 14 y 21 con nuevos cultivos para determinar si hubo cura microbiológica la cual se marcará con el número 4 o si persiste con crecimiento microbiológico se marcará el número 5.
- XVIII. Se indicará los días de tratamiento antibiótico dado en cada uno de los grupos.
- XIX. Escribir observaciones que se consideren necesarias.
- XX. Nombre de persona responsable que diligencia la ficha de recolección de datos.