



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



**“Colestimetato de sodio/Doxiciclina vs Colestimetato de sodio/Meropenem y
caracterización molecular en el tratamiento *Acinetobacter baumannii*
multirresistente en el Hospital General de México”.**

TESIS
PARA OBTENER EL
TITULO DE ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA
PRESENTA
Dra. Maria Belén Perez Medina

ASESOR DE TESIS
Dr. César Rivera Benítez
Profesor Titular Curso Universitario De Posgrado En Infectología
Jefe De Servicio De Infectología
Hospital General De México

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

COLABORADORES
QFB. Alejandro Flores*
Dra. María Dolores Alcántar Curiel[✉]
QFB Catalina Gayosso Vásquez
QFB María Dolores Jarillo Quijada

Julio de 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

Dra. María Belén Pérez Medina

ASESOR DE TESIS

Dr. César Rivera Benítez

Profesor Titular Curso Universitario De Posgrado En Infectología
Jefe De Servicio De Infectología
Hospital General De México

CO ASESOR DE TESIS

Dra. Manuelita Zavala

Médico Servicio de Infectología
Hospital General de México

Julio de 2014

*Laboratorios Centrales, área de bacteriología. Hospital General de México.

‡ Laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología clínica del departamento de Medicina Experimental de la Universidad Autónoma de México (UME).Hospital General de México.

DEDICATORIA

A mi esposo quien ha sido el apoyo incondicional día a día para seguir adelante en la búsqueda de mis sueños.

A mis padres: Petronio, Luz Marina, Carlos y Blanca Rosa. Por empujaros a soñar, por criarnos para bien y por apoyarnos a Elvis, Gabriel y a mí en todo momento.

A Gabriel Emanuel porque a su corta edad ha sido parte de este sueño y ha colaborado en su alcance.

AGRADECIMIENTOS

Primero a Dios por haberme proveído para poder realizar mis estudios de esta subespecialidad

De un manera especial al Doctor Cesar Rivera, y resto de mis adscritos por haber sido maestros incondicionales en mi formación profesional

A los colaboradores del Laboratorio Central del Hospital General de México y de la Unidad de Medicina Experimental de la UNAM por brindarme su apoyo, dedicación y tiempo para recopilar, procesar y materializar la realización de esta tesis

A mi familia por ser mi motor

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

INDICE

Resumen	6
Marco teórico	7
Planteamiento del problema	12
Justificación	13
Objetivos	14
Diseño Metodológico	15
Resultados	19
Discusión	25
Conclusiones	27
Bibliografía	28
Anexos	32

TITULO

“Colestimetato de sodio/Doxiciclina vs Colestimetato de sodio/Meropenem y caracterización molecular en el tratamiento *Acinetobacter baumannii* multirresistente en el Hospital General de México”.

RESUMEN

Actualmente *Acinetobacter baumannii* es considerado un patógeno nosocomial emergente universal, cuya patogenicidad ya no es cuestionable¹. Se distinguen diferentes especies de *Acinetobacter*, como *A. baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter junii* y *Acinetobacter lwoffii*, entre otras, que están ampliamente distribuidas en la naturaleza y tienen una gran capacidad de sobrevivir durante largos períodos de tiempo en superficies, una característica que contribuye a su transmisión nosocomial a través de fómites hospitalarios

Es causante del 2–10% de todas las infecciones nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos de Europa y de EE.UU².

Este organismo tiene la capacidad de acumular diversos mecanismos de resistencia, dando lugar a la aparición de cepas que son resistentes a todos los antibióticos disponibles en el mercado, por lo que el tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter baumannii* resulta un reto en la práctica clínica actual. A la fecha no existe una terapia estandarizada debido a los múltiples patrones de resistencia de este germen.

En este estudio se plantean dos opciones de tratamiento distribuyendo a los pacientes de forma aleatoria en dos grupos, a un grupo se le administró Colestimetato de sodio/ Doxiciclina y a un segundo grupo se administró Colestimetato de sodio/Meropenem y se determinó cuál de los tratamientos dio mejores resultados en cuanto a mejoría clínica y cura microbiológica en el paciente con infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente el Hospital General de México. Logrando además de determinar las áreas hospitalarias de mayor incidencia, patrones de sensibilidad y la caracterización molecular de las infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii*.

PALABRAS CLAVE

Acinetobacter baumannii, Colestimetato, Doxiciclina, Meropenem.

MARCO TEORICO

Acinetobacter es un cocobacilo gram-negativo que ha surgido de un organismo de la patogenicidad cuestionable a un agente infeccioso de importancia para los hospitales de todo el mundo¹. El organismo tiene la capacidad de acumular diversos mecanismos de resistencia, dando lugar a la aparición de cepas que son resistentes a todos los antibióticos disponibles en el mercado³.

Acinetobacter tiene la capacidad de desarrollar resistencia a través de varios mecanismos diferentes, lo que ha dado lugar a la aparición de cepas que son resistentes a todos los antibióticos disponibles en el mercado³.

En 2011, los Centros de Europa y Estados Unidos para el Control y Prevención de enfermedades (ECDC y CDC) crearon una iniciativa conjunta de definiciones específicas propuestas para la caracterización de resistencia a los medicamentos en los organismos que causan muchas infecciones asociadas a la salud de Enfermedades³. Para Acinetobacter, se establecen las siguientes definiciones en base a la medida de la resistencia a los antibióticos:

- Resistente a múltiples fármacos (MDR): el germen aislado no es susceptible a al menos un agente en tres o más clases de antibióticos
- Resistente a los medicamentos extensivamente (XDR): el germen aislado no es susceptible no susceptibles a ≥ 1 agente en todos menos ≤ 2 categorías de antimicrobianos
- Pandrogo resistentes: aislamiento no es susceptible a todos los agentes

Desde la década de 1980, las cepas resistentes se han convertido en cada vez más causas comunes de las infecciones nosocomiales⁵⁻⁹. En un informe de 2009 de los datos de vigilancia de más de 100 centros en todo el mundo (MYSTIC), el 61% de los aislamientos de Acinetobacter son resistentes a Ceftazidima y el 67% fueron resistentes a la ciprofloxacina⁹. Estos resultados fueron significativamente peores que los publicados en 2007 por el mismo sistema de información (34 y 40% de resistencia, respectivamente)⁶. La susceptibilidad a los Carbapenémicos y Tobramicina ha disminuido notablemente en este corto espacio de tiempo (92 frente a 59% para la tobramicina, y 86 a 92 en comparación con 46 a 52% para los Carbapenémicos). La aparición de resistencia entre las cepas de Acinetobacter también ha sido demostrada por un análisis de la Red de Vigilancia, una base de datos de vigilancia electrónica que recoge la información de los laboratorios clínicos en los Estados Unidos¹⁰. Resistencia multiclase, definido como no-susceptibilidad a Carbapenémicos y dos o más clases adicionales, aumentó del 20,6% en 2002 a 49,2% en 2008.

Cepas de *Acinetobacter baumannii* resistentes a Carbapenémicos están surgiendo en todo el mundo¹¹⁻¹⁴. También hay informes de la susceptibilidad discordantes a carbapenémicos, en el que un aislado es susceptible a Imipenem pero resistente a Meropenem, y viceversa^{15, 16}. El uso intensivo de las Cefalosporinas de tercera generación, Aztreonam e Imipenem ha contribuido al problema de la resistencia a carbapenémicos^{13, 17}.

Aunque polimixinas, como el Colestimetato de sodio, por lo general tienen actividad in vitro contra

Acinetobacter^{18, 19}. Se ha observado resistencia a polimixinas en un informe de vigilancia, se detectó resistencia entre el 2,7% de los aislamientos en Europa y un 1,7% en Norteamérica y América Latina²⁰.

Los factores de riesgo independientes para la colonización o la infección con cepas resistentes de *Acinetobacter* son los siguientes²³⁻²⁵:

- Colonización previa con *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (MRSA)
- Uso de Beta-lactámicos previos, particularmente Carbapenémicos
- Uso previo de Fluoroquinolonas
- Postración en cama
- Admisión actual o previa en una Unidad de cuidados intensivos
- Presencia de un catéter venoso central
- Cirugía reciente
- Ventilación mecánica
- Hemodiálisis
- Malignidad

Pronóstico: Los pacientes con infección por cepas resistentes parecen tener una mayor mortalidad que los pacientes con infección por cepas sensibles²⁶. En una revisión sistemática de estudios observacionales que incluyeron más de 2.500 pacientes con infección por *Acinetobacter* ya sea susceptible o resistente al Carbapenémicos, la tasa de mortalidad global fue del 33%, y la resistencia a Carbapenémico se asoció con un mayor riesgo de muerte (odds-ratio de 2,22, IC del 95%: 1,66 - 2,98). Es de destacar que los pacientes con infección carbapenem-resistentes fueron más propensos a tener una enfermedad subyacente grave o recibir tratamiento antibiótico empírico inadecuado, lo que probablemente están confundiendo las variables que contribuyen al exceso de mortalidad.

Mecanismos de resistencias: Las especies de *Acinetobacter* son capaces de acumular múltiples genes de resistencia a antibióticos, lo que lleva a la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos o ampliamente resistentes^{27, 28}.

Los mecanismos de resistencia expresados frecuentemente en las cepas nosocomiales de *Acinetobacter* incluyen beta-lactamasas, alteraciones en los canales de la pared celular (porinas) y bombas de flujo:

- AmpC beta-lactamasas: codifica son cromosómicamente cefalosporinasas intrínsecas en todos los *A. baumannii*. Por lo general, este tipo de beta-lactamasas tienen un bajo nivel de expresión que no causa resistencia clínicamente apreciable; Sin embargo, la adición de un promotor de secuencia de inserción ISAb1 seguido del gen de ampC aumenta la producción de beta-lactamasas, lo que causa resistencia a las cefalosporinas²⁹.

El mecanismo de resistencia clínica del *Acinetobacter* más alarmante ha sido la adquisición de beta-lactamasas, incluidas las serinas y metalo-beta-lactamasas, que confieren resistencia a los

carbapenémicos³⁰. La adquisición de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se produce en *Acinetobacter*, pero no está tan extendida como en *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*³¹.

- Canales de Porinas en *A. baumannii* están pobremente caracterizados; se sabe que la reducción de expresión o mutaciones de proteínas porinas bacterianas pueden obstaculizar el paso de los antibióticos beta-lactámicos en el espacio periplásmico, que conduce a resistencia a los antibióticos.
- La sobreexpresión de bombas de flujo puede disminuir la concentración de los antibióticos beta-lactámicos en el espacio periplásmico. Para causar resistencia clínica en *Acinetobacter*, las bombas de flujo suelen actuar en asociación con sobreexpresión de AmpC β -lactamasas o carbapenemasas. Las bombas de flujo pueden eliminar los antibióticos beta-lactámicos, así como las quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol y tigeciclina³².

A. baumannii puede llegar a ser resistente a las quinolonas a través de mutaciones en los genes *gyrA* y *Parc*, y puede llegar a ser resistente a los aminoglucósidos expresando enzimas modificadoras de aminoglucósido³⁰.

El mecanismo de resistencia de *Acinetobacter* a la Colistina y/o Colestimetato de sodio parece estar asociada con una mutación en los genes que codifican las proteínas PmrA y B; factores reguladores adicionales no se habían determinado³³.

La heterorresistencia, caracterizado por subpoblaciones resistentes dentro de una única cepa, que se ha descrito en cepas de *Acinetobacter*³⁴.

ANTIBIÓTICOS EFICACIA Y SEGURIDAD

La resistencia intrínseca y adquirida limita el número de opciones de antimicrobianos para combatir las infecciones por *Acinetobacter*. Pocos ensayos han evaluado la eficacia y seguridad de diferentes regímenes antimicrobianos para las infecciones por *Acinetobacter*. Por lo tanto, la mayor parte de apoyo para el uso de varios antibióticos para las infecciones de *Acinetobacter* se basa en datos in vitro y series observacional. La mayoría de estos estudios, sin embargo, están limitados por el pequeño tamaño de las muestras, la variabilidad en la severidad de la enfermedad y las comorbilidades en los pacientes incluidos y la falta de un grupo de comparación.

La aparición de la resistencia durante la terapia se ha observado con ampicilina-sulbactama, cefalosporinas, Carbapenémicos y cuando se utilizan como agentes únicos^{7, 41}. Por esta razón, estos agentes se utilizan a veces en combinación con una fluoroquinolona antipseudomónica o un aminoglucósido^{15, 16}. Sin embargo, no existen datos clínicos que demuestran que la terapia combinada reduzca el riesgo de resistencia emergente durante el tratamiento o mejore los resultados clínicos en los casos de infecciones por *Acinetobacter*.

Agentes alternativos para microorganismos resistentes: En el marco de la resistencia a los agentes

anteriores, las opciones terapéuticas son limitadas. Polimixinas y, posiblemente, la tigeciclina son las principales opciones terapéuticas para los aislamientos de *Acinetobacter* extremadamente resistente.

Polimixinas - Polimixinas (polimixina B y Colistina (Colestimetato de sodio [polimixina E]) son los agentes más comúnmente usados para cepas resistentes de a *Acinetobacter*.

No hay ensayos aleatorizados que aborden su eficacia, en gran parte debido a que se reservan para su uso en el entorno de organismos altamente resistentes. La colistina ha sido utilizada con cierto éxito para el tratamiento de la neumonía, bacteriemia y meningitis por *Acinetobacter*^{42,43}. En un meta-análisis de cuatro estudios (244 pacientes) que evaluaron el tratamiento de la neumonía asociada a la ventilación debida a *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, las tasas de mejoría clínica, la mortalidad a 28 días, y la estancia en UCI, el uso de colistina intravenosa fue similar a lo observado con un agente comparador (carbapenem o dosis altas de ampicilina-sulbactam)⁴⁴. En nueve estudios (178 pacientes) que no incluían un tratamiento de comparación, la tasa de respuesta clínica en el grupo de colistina por vía intravenosa fue de 66%. Sin embargo, una pequeña serie de 20 casos de neumonía nosocomial que no se incluyeron en el análisis de una tasa de éxito de sólo el 25%⁴².

La Tigeciclina presenta una actividad contra algunas cepas de *A. baumannii* MDR y XDR, aunque la experiencia clínica es limitada^{20, 32, 39,46-51}

En un estudio retrospectivo de 21 pacientes con infecciones por *Acinetobacter* resistentes a Carbapenémicos, la Tigeciclina fue utilizada como monoterapia en siete pacientes y como parte de una terapia de combinación en 14 pacientes. La mayoría de los pacientes tuvieron infecciones del sitio quirúrgico, seguido de la neumonía asociada a la ventilación. Una respuesta favorable se logró en el 81% de los casos; la neumonía asociada a ventilación mecánica se asoció con un peor pronóstico⁵². En contraste, en un estudio multicéntrico de Argentina, 73 pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica debido a *Acinetobacter* fueron tratados con tigeciclina, con una tasa de éxito de alrededor del 70%⁵³. Cabe destacar que en el primer estudio, la respuesta clínica no predijo la respuesta microbiológica, destacando la dificultad de erradicar este microorganismo⁵².

Una dosis más alta de la tigeciclina puede ser una opción. Un estudio retrospectivo de Italia sugirió que la tigeciclina fue bien tolerado en una más alta que la dosis estándar en pacientes críticos (muchos de los cuales tenían la neumonía asociada al ventilador) con infecciones gramnegativas resistentes a múltiples fármacos, como las infecciones por *Acinetobacter*⁵⁴. La dosis más alta se asoció con mejores resultados que la dosificación estándar. Sin embargo, la Tigeciclina entra rápidamente en los tejidos después de la administración, lo que resulta en bajos niveles en suero; por lo que puede no ser apropiado para los casos de bacteriemia por *Acinetobacter*³⁵. Además, la tigeciclina se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa en comparación con otros agentes, con mayor claridad entre los pacientes con neumonía adquirida en el hospital⁵⁵.⁵⁶. En general, la tigeciclina no debe utilizarse en circunstancias en que otras opciones antibióticas efectivas están disponibles.

La terapia de combinación - tratamiento antimicrobiano combinado se utiliza con frecuencia en las infecciones por *Acinetobacter* como una estrategia para aumentar la probabilidad de cobertura antibiótica empírica adecuada antes de conocer los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos, para disminuir el riesgo de resistencia emergente, y para mejorar los resultados en múltiples fármacos o extremadamente resistentes, pero no hay datos clínicos definitivos para apoyar su uso para estos fines. Sin embargo, debido a la alta tasa de mortalidad asociado con la terapia antibiótica empírica inadecuada y las infecciones resistentes a los medicamentos, se utiliza un régimen antimicrobiano de combinación para el tratamiento empírico de las infecciones por *Acinetobacter*

Se han realizado muy pocos estudios para evaluar el efecto de la terapia de combinación en la aparición de la resistencia durante el tratamiento de *Acinetobacter*, y no hay evidencia de que disminuye el riesgo⁵⁷. En un meta-análisis de ocho ensayos que compararon la combinación de betalactámico y aminoglucósido con monoterapia con betalactámicos para el tratamiento de infecciones causadas por diversos organismos, la terapia de combinación no redujo la tasa de resistencia emergente (odds ratio 0,9, IC del 95% 0,56-1,47)⁵⁸. Entre las infecciones de *Acinetobacter* específicamente, no hubo diferencia en el desarrollo de resistencia entre la combinación y casos tratados con monoterapia (0 de 11 en comparación con 1 de 22 infecciones, respectivamente).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii* resultan en un reto para el médico, ya que a la no existe una terapia que demuestre una respuesta clínica y cura microbiológica adecuadas. Esto probablemente es debido a muchos factores entre los que se destacan los múltiples mecanismos de resistencia que este germen puede presentar y además el hecho de que la mayoría de los pacientes en los que se asila este germen como causa de infección se encuentran gravemente enfermos y en malas condiciones clínicas.

De esto surge la siguiente pregunta de investigación:

- ✓ **¿Cuál es la respuesta clínica y cura microbiológica en dos opciones de tratamiento antimicrobiano para las infecciones nosocomiales causadas por *Acinetobacter baumannii* multirresistente (MDR) en el Hospital General de México, en un periodo de Enero a Junio del 2014?**

JUSTIFICACION

El interés por el estudio de *Acinetobacter Baumannii* 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. Hay estudios que demuestran que más del 80% de pacientes con *Acinetobacter Baumannii* no pueden ser tratados de manera adecuada por ser panresistentes^{43, 57}.

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 morbilidad secundaria 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%. En base a lo anterior L. Montero, et al⁵⁹ realizó un estudio en el que se valoró la respuesta clínica y microbiológica de los pacientes con infección por este microorganismo. En dicho estudio se incluyeron 20 pacientes con infección confirmada de *Acinetobacter baumannii* multirresistente incluidos a partir del mes de mayo del 2013 y se distribuyeron en dos grupos; el grupo A recibió tratamiento a base de Colistina y Rifampicina y al grupo B se inició tratamiento a base de Colistina y Meropenem no observando diferencia significativa en ambos grupos.

Las infecciones por cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii*, aumentan en gran medida la morbilidad, 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. Considerando el reto que representa el manejo terapéutico de las infecciones por este germen se hace necesario buscar nuevas alternativas de manejo en el Hospital General de México basados en los diferentes patrones de resistencia local.

En este estudio se realizará la comparación entre dos opciones de tratamiento, distribuyendo de manera aleatoria a los pacientes en dos grupos, a un grupo se le administrará Colestimetato de sodio + Doxiciclina y a un segundo grupo se administrará Colestimetato de sodio + Meropenem: se determinará cuál de los tratamientos da mejores resultados en cuanto a mejoría clínica y microbiológica en el paciente. Además se evaluarán los patrones de resistencia y la caracterización molecular de las cepas de *Acinetobacter baumannii* multidrogoresistente a fin de conocer la epidemiología local de este germen.

OBJETIVO GENERAL.

Conocer la respuesta clínica y cura microbiológica en dos opciones de tratamiento antimicrobiano para las infecciones nosocomiales causadas por *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente, en el Hospital General de México, de Enero a Junio del 2014

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Establecer opciones de tratamiento en pacientes con infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente
- Conocer la morbimortalidad asociada a infecciones por *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente.
- Determinar los patrones de resistencia y caracterización molecular de las infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente
- Determinar las áreas de mayor incidencia de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente

DISEÑO METODOLÓGICO

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.

Es un estudio experimental, descriptivo, prospectivo abierto de asignación directa. Dicho estudio se realizó en colaboración con el proyecto IN220613 de la Unidad de Medicina Experimental (UME) de la UNAM, denominado “Caracterización molecular de la resistencia a carbapenems en *Acinetobacter baumannii* nosocomial en el Hospital General de México”

Lugar y Tiempo: Se realizó en Los servicios del Hospital General de México donde se reportaron aislamientos de *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente, en un periodo del 1ero Enero al 30 de Junio 2014

UNIVERSO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

UNIVERSO: pacientes con aislamientos de *Acinetobacter baumannii* resistentes

MUESTRA: Pacientes adultos que cursaron con infecciones nosocomiales confirmadas clínica y microbiológicamente causadas por *Acinetobacter Baumannii* (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 Enero al 30 de Junio del año 2014.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Se incluyeron aquellos pacientes que se consideraron como infectados y no como Colonizados y/o Contaminados por *Acinetobacter baumannii*

Se excluyó a todo paciente que no cumpla a con los criterios antes mencionados de infección, no aceptara firmar documento de consentimiento informado o aquellos que aunque el aislamiento sea *Acinetobacter baumannii* este no sea multirresistente

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS.

Infección por *Acinetobacter baumannii* se definió como la evidencia de 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 germen³.

La colonización/contaminación correspondió al aislamiento en la muestra de cultivo de *Acinetobacter baumannii* en un paciente que no presentó ningún signo ni síntoma de respuesta inflamatoria sistémica. Los pacientes que se clasificaron como colonizados no se les dió tratamiento.

Cura microbiológica: es la obtención de un cultivo negativo para crecimiento de *Acinetobacter baumannii* en cualquiera de los días de evaluación (días 3, 7,10) después de iniciado el esquema antibiótico.

Mejoría clínica: es la desaparición de los síntomas de respuesta inflamatoria sistémica tales como taquicardia, polipnea, leucocitosis, fiebre y suspensión de aminas vasoactivas, después de iniciado el esquema antibiótico para *Acinetobacter baumannii*.

PROCEDIMIENTO.

Una vez que laboratorios centrales reportaba los aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, se evaluaba al paciente para clasificar el tipo de aislamiento (infección, colonización/contaminación), posteriormente la cepa aislada en laboratorios centrales era llevada al laboratorio de la UME para su posterior análisis.

Se asignó de forma aleatoria 1:1, a todos los pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii* distribuyéndolos dos grupos independiente del área de infección comprometida; el primer grupo o grupo A recibieron Colestimetato de sodio a dosis de 2.5-5 mg/kg/día cada 12 horas intravenoso + Doxiciclina a dosis de 100 mg vía oral cada 12 horas y al segundo grupo o grupo B se les administró Colestimetato de sodio a dosis de 2.5-5 mg/kg/día cada 12 horas intravenoso + Meropenem 2 gramos intravenoso en infusión de 3 horas cada 8 horas⁶⁰ dosis que se ajustaron a la función renal del paciente.

Al ingresar el paciente al estudio e iniciar el tratamiento antibiótico se firmó ficha de autorización y conocimiento informado y 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.

Laboratorio Central: En el laboratorio central 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. 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.

Unidad de Medicina Experimental (UME): En la UME a las cepas aisladas de *Acinetobacter baumannii multidrogorresistente* se les realizó caracterización molecular de cada cepa mediante

Electroforesis de campos pulsados, además se complementó sensibilidad antimicrobiana con particular énfasis a Tetraciclinas, Imipenem y Meropenem, 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.

Además se realizó prueba confirmatoria por PCR blaOXA51 y test 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.

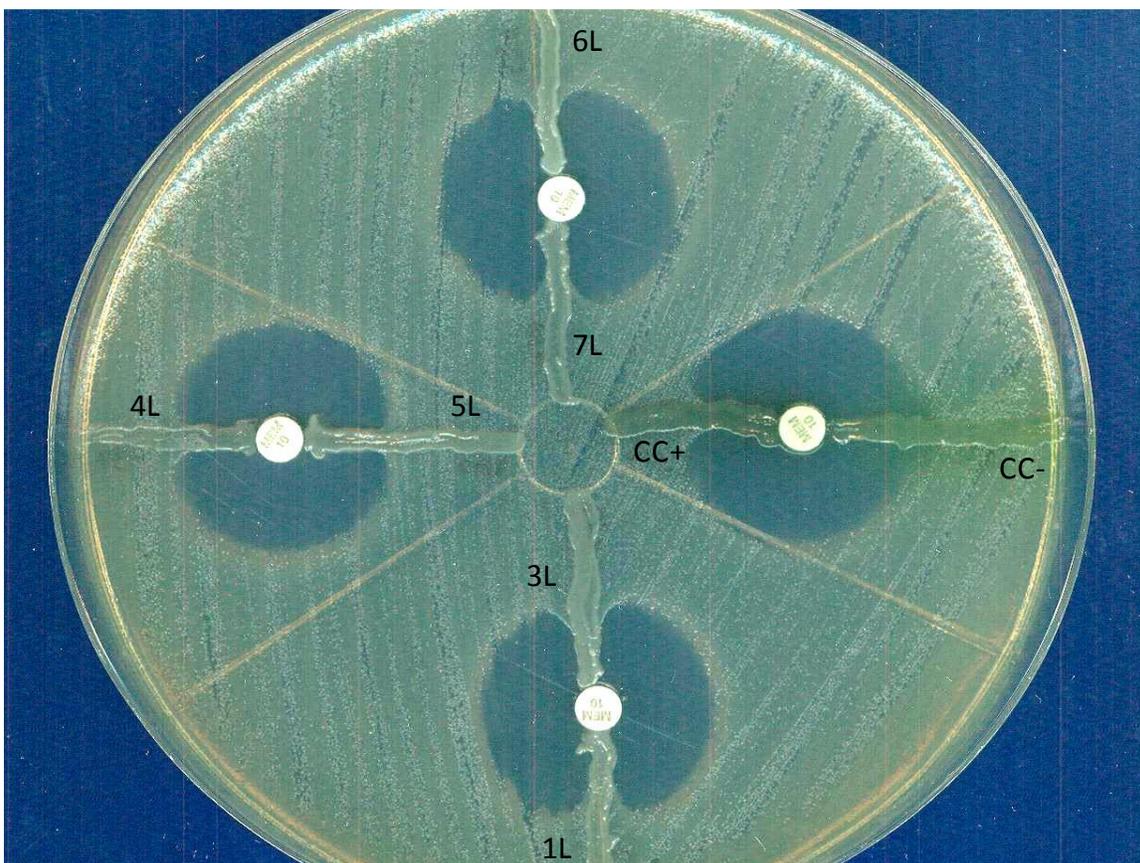


Imagen 1. Prueba Modificada de Hodge (HMT). (1L-3L-4L-5L-6L-7L algunas cepas con prueba positiva. CC+ Cepa control positiva. CC- Cepa control negativa.

Seguimiento: Se realizaron controles de cada paciente desde el punto vista clínico y microbiológico observados a los 3, 7 y 10 días según fuese 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, cura microbiológica, deterioro clínico, persistencia microbiológica o muerte.

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.

ANALISIS ESTADISTICO.

Las variables nominales se analizaron mediante las medidas de frecuencia y la comparación entre los dos grupos se realizó mediante la prueba de CHI² de tendencias y tablas de contingencia.

Las variables ordinales se analizaron mediante las medida de tendencia central y la prueba t student para muestras independientes de 2 colas.

Para el desenlace de las cepas el ANOVA y se utilizará software estadístico SPSS versión 20.

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

De acuerdo con los principios establecidos en Declaración de Helsinki; Reporte Belmont; Pautas CIOMS; GPC/ICH debido a que esta investigación se consideró como riesgo para los pacientes por los posibles efectos secundarios de los medicamentos utilizados en este estudio se desarrolló conforme a los parámetros de seguridad para el paciente establecidos de acuerdo a la normatividad internacional de derechos de los pacientes. Además se contó con el consentimiento informado firmado por parte del paciente o el familiar responsable de éste, explicándoles en detalle el tipo de estudio y los posibles riesgos ya indicados para poder ingresarlo al estudio.

Esta investigación se llevó con la autorización por parte del Comité de Ética en Investigación del Hospital General de México, con clave de registro DI/13/405/04/048 y firma del Consentimiento Informado de los participantes.

El transporte de las muestras con las bacterias se realizó de acuerdo a las normas de bioseguridad en contenedores proporcionados por el Laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología Clínica de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

RESULTADOS

Durante el tiempo de estudio se aislaron un total de 97 cepas de *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente, de las cuales 46 correspondían a una infección nosocomial (48.5%), el resto se clasificaron como colonización/contaminación.

Al realizar la prueba confirmatoria blaOXA51 se evidenció que 5 de las cepas no fueron *Acinetobacter baumannii*, 1 cepa no fue viable, 3 cepas no tipificable y en total se tipificaron 88 cepas. La genotipificación a través de Electroforesis de campos pulsados (PFGE) de las 88 cepas demostró la existencia de Clonas (Imagen 2), siendo más comunes las clonas B y C (con 49 y 32% respectivamente) (Imagen 2)

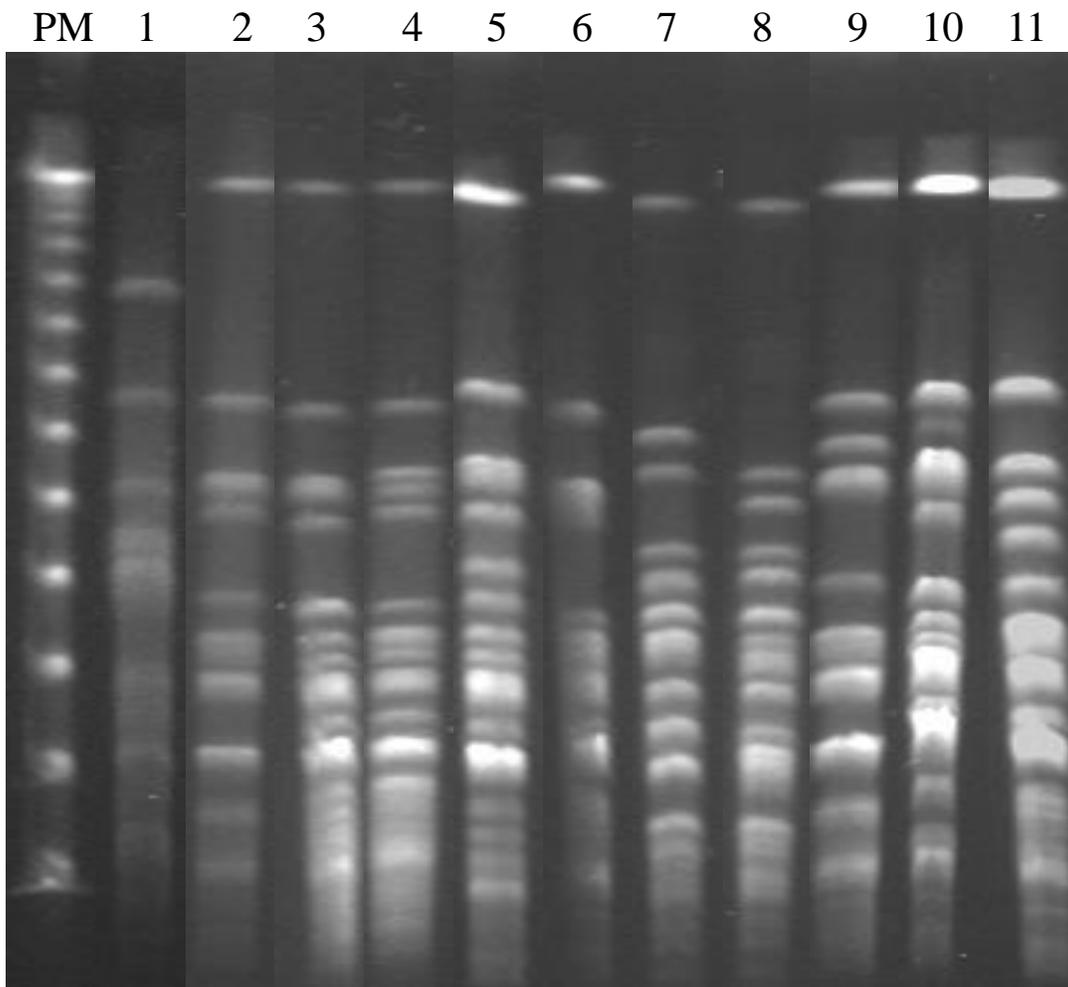
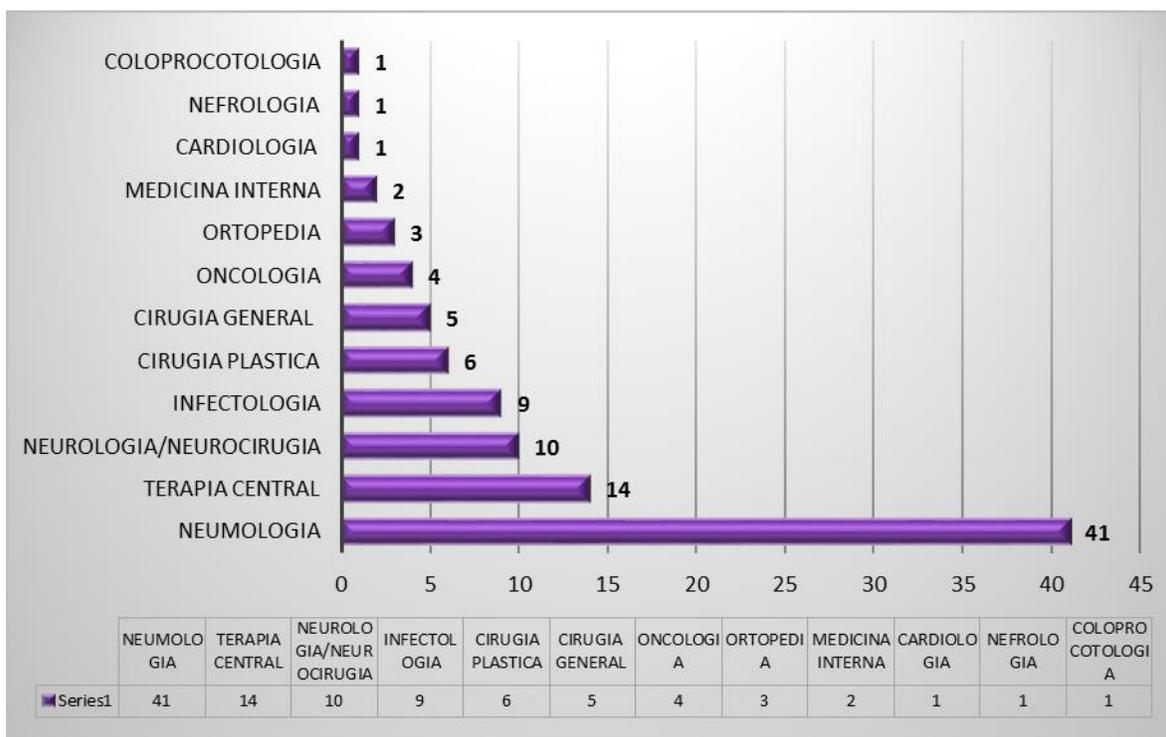


Imagen 2: Genotipificación por PFGE de cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas de Enero a Junio 2014 en el Hospital General de México (n=88). PM: peso molecular. Carril 1 a 8:: carril 1: clona A (n=2), carril 2: clona **B (n=43)**, carril 3: clona **C (n=28)**, carril 4: clona D (n=2), carril 5: clona E (n=1), carril 6: clona F (n=1), carril 7: clona G (n=1), carril 8: clona H (n=7), carril 9: clona I (n=1), carril 10: clona J (n=1), carril 11: clona K (n=1).

En cuanto a los aislamiento de por *Acinetobacter baumannii* en cada servicio se encontró que la mayoría se diagnosticaron en la Unidad de Terapia Intensiva de Neumología y servicio de Neumología en el 42% de aislamientos, seguidos Unidad de Terapia Intensiva(UTI) Central con un porcentaje del 14.4%, los demás servicios donde se reportaron aislamientos fueron: Neurología/Neurocirugía, Infectología, Cirugía Plástica, Cirugía General, Oncología, Ortopedia, Medicina interna, Cardiología, Coloproctología y Nefrología . **(Gráfica 1)**



Grafica 1: Aislamiento de A. baumannii por servicios en el Hospital General de México. Enero–Junio 2014

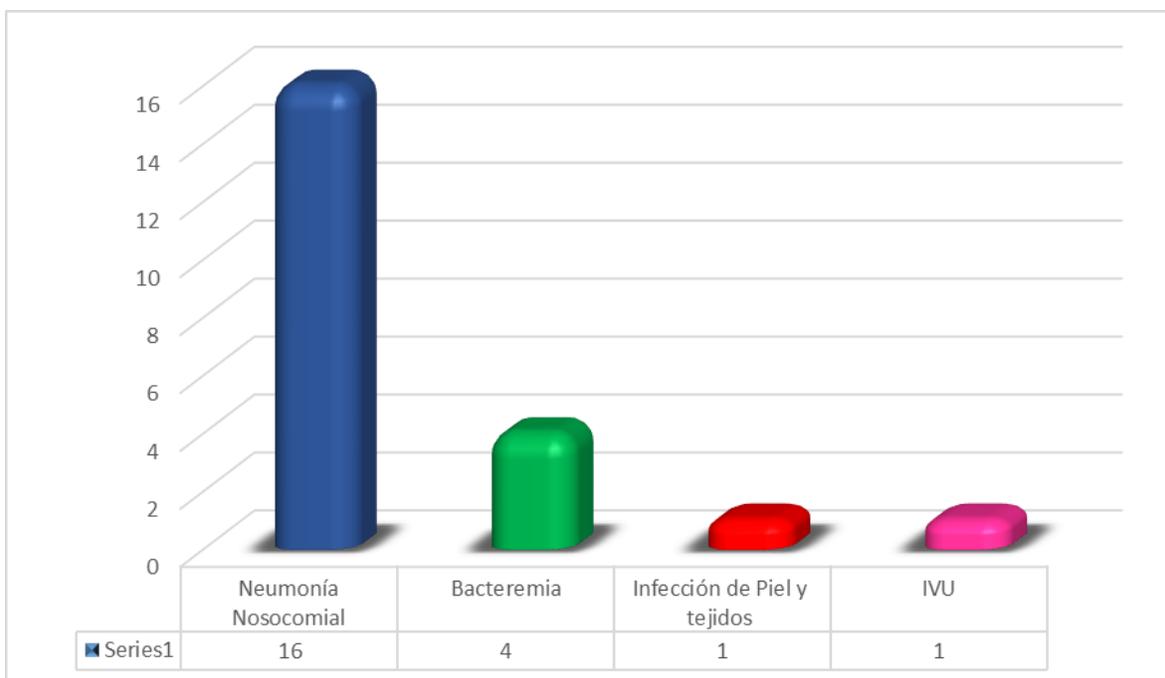
Los 46 aislamientos correspondieron a 22 pacientes con infección nosocomial por *Acinetobacter baumannii* multidrogosresistente, distribuidos por asignación directa 1:1 en cada grupo de tratamiento, de los cuales la mayoría fueron hombres con un porcentaje de 89.8% y 10.2% mujeres, sus edades oscilaron entre los 26 y 77 años de edad con un promedio de 52,5 años. **(Tabla 1)**

Características		n=22
	n	%
Sexo Masculino	19	89.8
	X ± DE	(Mínimo-máximo)
Edad en años	52.5 ± 15.68	(26-77)

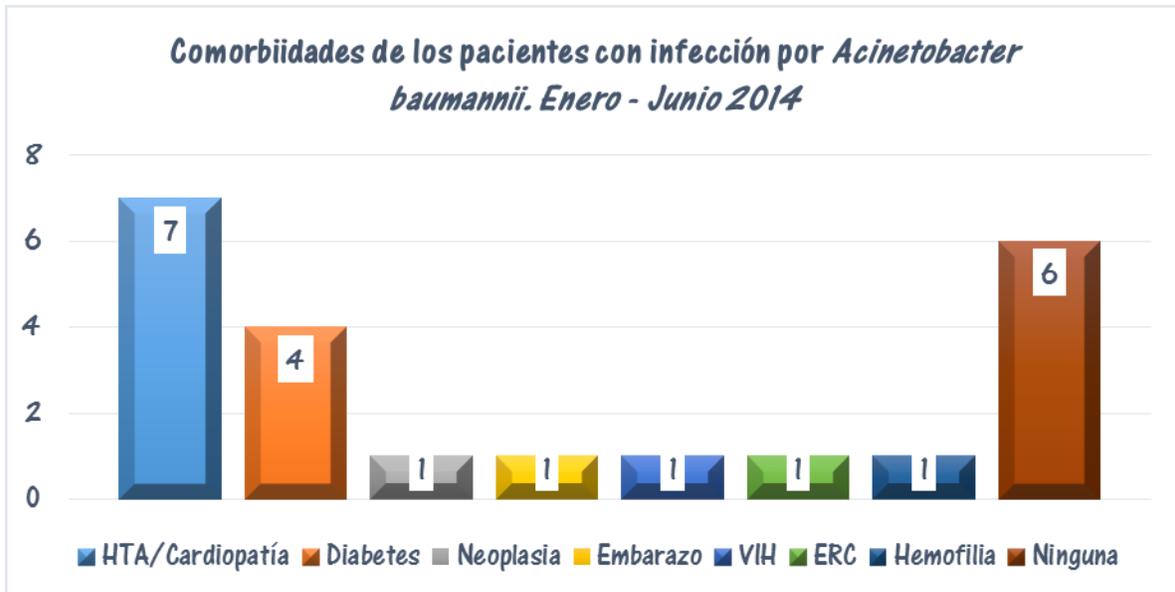
Tabla1. Características de los pacientes con infección nosocomial por *A. baumannii* en el Hospital General de México. Enero–Junio 2014

Los diagnósticos de infección secundarios a *Acinetobacter baumannii* fueron principalmente por Neumonía Nosocomial en el 72.7% de aislamientos, seguidos por bacteremia en el 18.2%. (Gráfica2)

En la gráfica 3 se observa que la comorbilidad más frecuentemente asociada a las infecciones nosocomiales por *A. baumannii* fue la Enfermedad Cardiovascular, seguida de la Diabetes

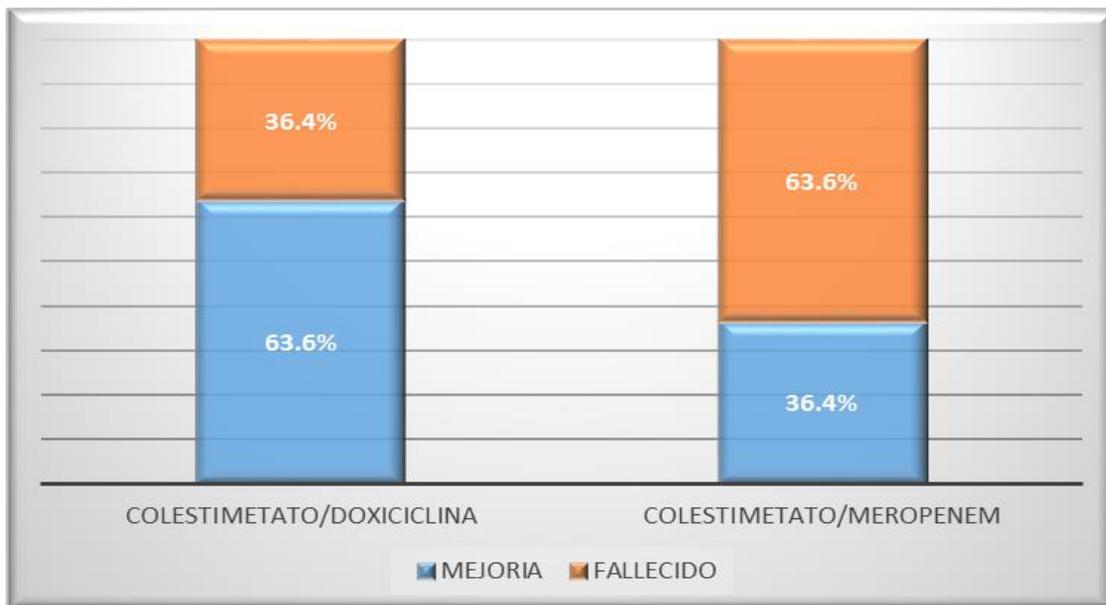


Gráfica2: Tipo de infección nosocomial por *A. baumannii* en el Hospital General de México. Enero–Junio 2014



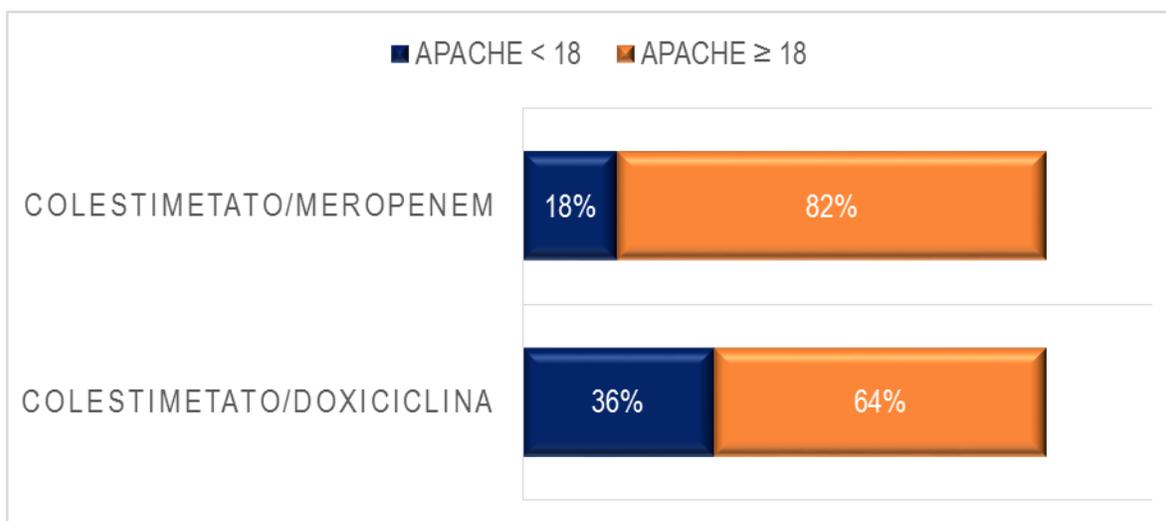
Gráfica 3: Comorbilidades de los pacientes con infección nosocomial por *A. baumannii* en el Hospital General de México. Enero–Junio 2014

De los 22 pacientes que fueron parte del estudio, 16 (72.7%) tenían un score APACHE II ≥ 18 , observándose una mortalidad global del 50%, la cual fue más frecuente en el grupo de Colestimetato de sodio/Meropenem en 7 pacientes (63.6%), en comparación con el grupo de Colestimetato de sodio/Doxiciclina, con una $p=0.2$. (Gráfica 4)



Gráfica 4: Evolución de los pacientes con infección nosocomial por *A. baumannii*/ esquema de tratamiento. Hospital General de México. Enero–Junio 2014

Al evaluar el SCORE de gravedad (APACHEII) con el esquema de tratamiento recibido, se observó que los pacientes que recibieron Colestimetato/Meropenem tenían en su mayoría (82%) un score APACHE II ≥ 18 puntos. (Gráfica 5)

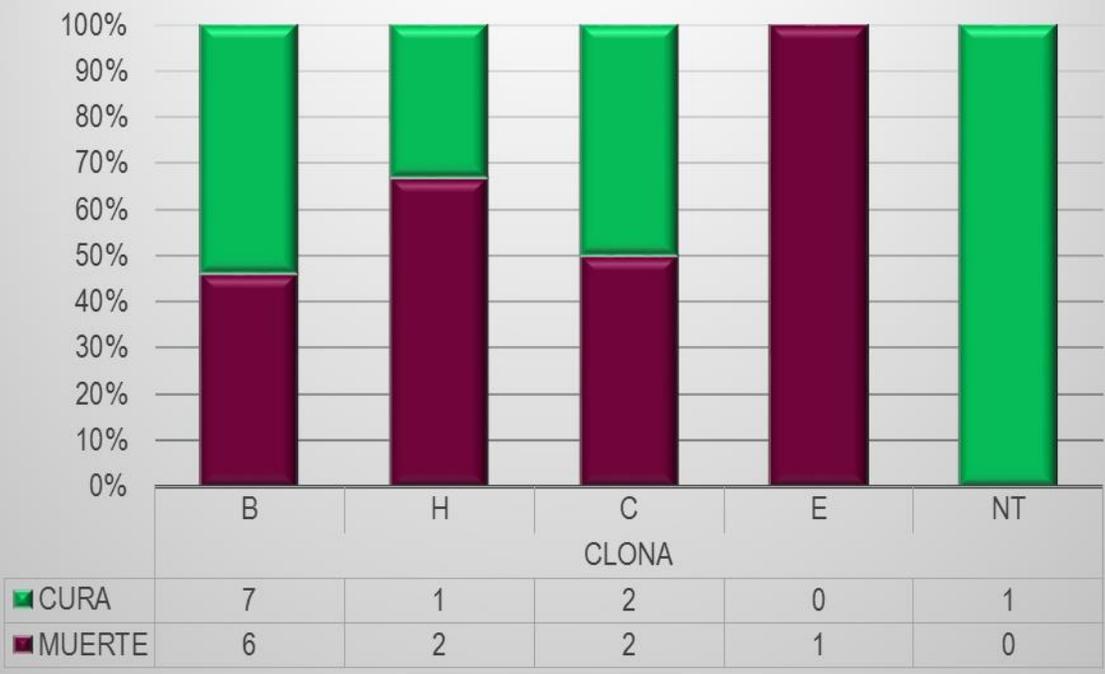


Gráfica 5: Score APACHEII y evolución de los pacientes con infección nosocomial por *A. baumannii*/ esquema de tratamiento. Hospital General de México. Enero–Junio 2014

Las cepas *A. baumannii* correspondientes a los 22 pacientes se identificaron como Clona B en su mayoría (59%), seguida de la clona C (18%), sin embargo no existió diferencia significativa al analizar la presencia de los diferentes tipos de clonas con la evolución de los pacientes (gráfica 6)

Los días de tratamiento dados a cada paciente fueron variados, 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 fueron de 14 días. A aquellos pacientes a quienes se dio menor número de días fue porque fallecieron en el transcurso del tratamiento.

Gráfica 6: Genotipificación PFGE de *A. baumannii* Y Evolución de pacientes. Hospital General de México. Enero–Junio 2014



***A. baumannii*: Acinetobacter baumannii**

PFGE: genotipificación a través de electroforesis de campos pulsados

DISCUSION

En este estudio se encontró que el principal diagnóstico infeccioso asociado a *A. baumannii* fué la Neumonía Nosocomial principalmente asociada a ventilación mecánica en el 72.7% 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.⁴⁴

Estudios previos 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 en el 32% de pacientes, seguida de Diabetes mellitus.

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 la mayoría de los pacientes (72.7%) de pacientes tuvieron Score mayor de 18 y su relación con la mortalidad no fue tan alta, a pesar de lo esperado, 19.8% (9 pacientes).⁶¹ En este estudio no se encontró diferencia significativa en la relación de mortalidad y score APACHE > 18 lo cual difiere del estudio realizado previamente en el mismo centro hospitalario pero en el que se utilizó un esquema antibiótico diferente⁵⁹

La genotipificación realizada a través de Electroforesis de campos pulsados (PFGE) de todas las cepas de los pacientes incluidos al estudio mostró que de los 4 tipos de clonas diferentes aisladas 2 de ellas las clonas B y C fueron las más predominantes, en especial la clona B 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.

En este estudio a los dos grupos se les administró combinación de dos antibióticos manteniendo Colestimetato de sodio, en vista de que los aislamientos por *A. baumannii* del Hospital General aun no muestran resistencia para este antibiótico, y con el fin de lograr sinergismo entre los antibióticos que permitiera disminuir los MIC de resistencias para lograr éxito de los tratamientos se utilizó Meropenem y Doxiciclina. 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

CONCLUSIONES

1. No hubo significancia estadística al comparar ambas estrategias de tratamiento en base a la mejoría clínica o la muerte. Sin embargo se observó mejor respuesta clínica en el grupo que se administró Colestimetato de sodio mas Doxiciclina
2. Colestimetato de sodio más Doxiciclina puede ser una opción útil en el manejo de infecciones nosocomiales por *A. baumannii*, en los pacientes que toleren la vía oral.
3. Las enfermedades cardiovasculares y la Diabetes fueron las comorbilidades mas frecuentes en los pacientes con infecciones nosocomiales por *A. baumannii*.

BIBLIOGRAFIA

1. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*. 2006;42:692-9.
2. Euzéby JP. List of prokaryotic names with standing in nomenclature—genus *Acinetobacter* [consultado 1/6/2006]. Disponible en: <http://www.bacterio.cict.fr/a/acinetobacter.html>
3. Lolans K, Rice TW, Munoz-Price LS, Quinn JP. Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2941.
4. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268.
5. Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; 41:848.
6. Rhomberg PR, Jones RN. Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57:207.
7. Tatman-Otkun M, Gürcan S, Ozer B, Shokrylanbaran N. Annual trends in antibiotic resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains and the effect of synergistic antibiotic combinations. *New Microbiol* 2004; 27:21.
8. Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:97.
9. Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65:414.
10. Mera RM, Miller LA, Amrine-Madsen H, Sahm DF. *Acinetobacter baumannii* 2002-2008: increase of carbapenem-associated multiclass resistance in the United States. *Microb Drug Resist* 2010; 16:209.
11. Pournaras S, Markogiannakis A, Ikonomidis A, et al. Outbreak of multiple clones of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates expressing OXA-58 carbapenemase in an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:557.
12. Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect* 2007; 65:204.
13. Manikal VM, Landman D, Saurina G, et al. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000; 31:101.
14. Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Emergence of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* recovered from blood cultures in Australia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:759.
15. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:148.
16. Lesho E, Wortmann G, Moran K, Craft D. Fatal *Acinetobacter baumannii* infection with discordant carbapenem susceptibility. *Clin Infect Dis* 2005; 41:758.

17. Corbella X, Montero A, Pujol M, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2000; 38:4086.
18. Linden PK, Paterson DL. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 43 Suppl 2:S89.
19. Horton J, Pankey GA. Polymyxin B, colistin, and sodium colistimethate. *Med Clin North Am* 1982; 66:135.
20. Halstead DC, Abid J, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and *Enterobacteriaceae* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *J Infect* 2007; 55:49.
21. Cai Y, Chai D, Wang R, et al. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:1607.
22. Li J, Nation RL, Owen RJ, et al. Antibiograms of multidrug-resistant clinical *Acinetobacter baumannii*: promising therapeutic options for treatment of infection with colistin-resistant strains. *Clin Infect Dis* 2007; 45:594.
23. Tacconelli E, Cataldo MA, De Pascale G, et al. Prediction models to identify hospitalized patients at risk of being colonized or infected with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* complex. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:1130.
24. Dizbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Hizek K. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis* 2010; 42:741.
25. Vitkauskienė A, Dambrauskienė A, Cerniauskiene K, et al. Risk factors and outcomes in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter* infection. *Scand J Infect Dis* 2013; 45:213.
26. Lemos EV, de la Hoz FP, Einarson TR, et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:416.
27. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; 43 Suppl 2:S43.
28. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:827.
29. Mugnier P, Poirel L, Pitout M, Nordmann P. Carbapenem-resistant and OXA-23-producing *Acinetobacter baumannii* isolates in the United Arab Emirates. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:879.
30. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43 Suppl 2:S49.
31. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352:380.
32. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline Efflux as a Mechanism for Nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2065.
33. Adams MD, Nickel GC, Bajaksouzian S, et al. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3628.
34. Superti SV, Martins Dde S, Caierão J, et al. Indications of carbapenem resistance evolution through heteroresistance as an intermediate stage in *Acinetobacter baumannii* after carbapenem administration. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009; 51:111.
35. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis* 2010; 51:79.
36. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachón J, et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis* 1996; 22:1026.

37. Smolyakov R, Borer A, Riesenber K, et al. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *J Hosp Infect* 2003; 54:32.
38. Jellison TK, Mckinnon PS, Rybak MJ. Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam. *Pharmacotherapy* 2001; 21:142.
39. Henwood CJ, Gatward T, Warner M, et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* in the UK, and in vitro evaluation of tigecycline (GAR-936). *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:479.
40. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, et al. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of acinetobacter ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1425.
41. Núñez ML, Martínez-Toldos MC, Bru M, et al. Appearance of resistance to meropenem during the treatment of a patient with meningitis by *Acinetobacter*. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:421.
42. Levin AS, Barone AA, Penço J, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1008.
43. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1111.
44. Florescu DF, Qiu F, McCartan MA, et al. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis* 2012; 54:670.
45. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10:R27.
46. Peleg AY, Potoski BA, Rea R, et al. *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection while receiving tigecycline: a cautionary report. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:128.
47. Seifert H, Stefanik D, Wisplinghoff H. Comparative in vitro activities of tigecycline and 11 other antimicrobial agents against 215 epidemiologically defined multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:1099.
48. Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:45.
49. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59:772.
50. Anthony KB, Fishman NO, Linkin DR, et al. Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant gram-negative organisms treated with tigecycline. *Clin Infect Dis* 2008; 46:567.
51. Lee YT, Tsao SM, Hsueh PR. Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32:1211.
52. Metan G, Alp E, Yildiz O, et al. Clinical experience with tigecycline in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections. *J Chemother* 2010; 22:110.

53. Curcio D, Fernández F, Vergara J, et al. Late onset ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: experience with tigecycline. *J Chemother* 2009; 21:58.
54. De Pascale G, Montini L, Pennisi MA, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care* 2014; 18:R90.
55. FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm> (Accessed on July 11, 2012).
56. Prasad P, Sun J, Danner RL, Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1699.
57. Kmeid JG, Youssef MM, Kanafani ZA, Kanj SS. Combination therapy for Gram-negative bacteria: what is the evidence? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11:1355.
58. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, et al. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005; 41:149.
59. Montero Riascos Leonardo. Tratamiento antimicrobiano de *Acinetobacter baumannii* multirresistente en el Hospital General De México. CEIDS.HGM. 2013
60. 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.
61. 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

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 número 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 Colestimetato de sodio a dosis de 2.5-5 mg/kg/dividido en 2 dosis + Doxiciclina 100 mg vía oral cada 12 horas y B para los pacientes a quienes se administre Colestimetato de sodio 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 y 10 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 y 10 días si es necesario 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.

Anexo 3.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

Mediante este documento lo estamos invitando a participar en un estudio sobre infecciones causadas por la bacteria *Acinetobacter baumannii* resistente a todos los antibióticos como el que usted tiene. Debido a que en el Hospital General de México se están presentando con mucha frecuencia infecciones por esta bacteria se hace necesario realizar estudios para determinar protocolos de manejo antibiótico empírico adecuado contra este germen multirresistente dentro de la institución que logre disminuir la muerte que se presenta por esta infección en todo el mundo la cual es muy alta.

Dentro de los procedimientos a llevarse a cabo en la investigación consiste en administrar medicamentos ya estudiados en el tratamiento de la bacteria llamada *Acinetobacter baumannii* que es resistente a todo tipo de antibióticos pero que al combinar antibióticos de muy amplia actividad puede combatir a la bacteria y matarla y así determinar con cuáles medicamentos pueden tener mejor respuesta el paciente, además proponer tratamientos que ayude al manejo adecuado y ágil en este tipo de infecciones de otros pacientes infectados y así ayudar a disminuir la muerte. Aunque el tratamiento de la bacteria *Acinetobacter baumannii* multirresistente es muy difícil los antibióticos aquí propuestos que se dan juntos ayudará a combatir la bacteria representando un menor costo para Usted.

Durante la duración de este proyecto se le asegura a usted o a su representante legal que se dará toda la información necesaria sobre los riesgos si los hubiere de ingresar al estudio si usted acepta y se le aclararán y responderán todas sus dudas. Además están en plena libertad de retirarse del estudio en cualquier momento sin que vaya esto en contra del tratamiento y cuidados necesarios que usted necesite por parte del personal de salud. Es decir que por ningún motivo se le negará la atención necesaria que usted requiera al igual que todos sus cuidados por el hecho de no querer participar o por retirarse del estudio.

En caso de aceptar ingresar al estudio hará que se guarde toda su confidencialidad y para su identificación solo se plasmará las iniciales del primer nombre y de sus apellidos. Osea que nadie fuera de la persona que recopila los datos de su paciente sabrá su identificación.

Para obtener el consentimiento de participación en el estudio se tendrá en cuenta a todos los pacientes con diagnóstico de infección de la bacteria *Acinetobacter baumannii* y posterior a explicarle a usted lo acá escrito en detalle y la necesidad de usar los datos de su expediente clínico se solicitará autorización por escrito de su participación o al familiar que firmo como su responsable quien firmará este consentimiento informado junto a dos (2) testigos.

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

Yo, _____ Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.

Se me informo que los gastos del estudio que se me realizará quedan cubiertos por parte de la institución que realiza el estudio y que yo no pagaré por dicho estudio.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado: “Tratamiento Antimicrobiano de *Acinetobacter baumannii* multirresistente en el Hospital General de México”

Nombre y firma del paciente o responsable legal

Nombre, y firma del testigo 1

Dirección

Relación que guarda con el paciente

Nombre, y firma del testigo 2

Dirección

Relación que guarda con el paciente

Dr. Cesar Rivera. Investigador responsable. Celular: 55192288824

Dra. Estela García Elvira. Presidenta Comisión Etica. Teléfono: 27892000 ext. 1330

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.