



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Mortalidad asociada a infección por *Acinetobacter
baumannii* multirresistente

TESIS

Que para obtener el título de
Médico Especialista en Medicina Interna

PRESENTA

Juan José Fonseca Mata

ASESOR DE TESIS

Dr. Cesar Rivera Benítez



Ciudad de México, Julio de 2016

Dr. Antonio Cruz Estrada

Médico Jefe de Servicio, Medicina Interna

Titular del curso de especialización en Medicina Interna

Hospital General de México. Doctor Eduardo Liceaga”

Dr. César Rivera Benítez

Medico Jefe de Servicio de Infectología

Profesor Titular del Curso Universitario de Infectología

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dr. Juan José Fonseca Mata

Autor de Tesis

Residente de Medicina Interna

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Agradecimientos

A mi prometida, por ser mi más grande inspiración, por su incondicional apoyo y tolerancia durante estos años de preparación.

A mi familia por formar a la persona que soy ahora, y por su apoyo incondicional durante todo este tiempo.

A mis compañeros que se convirtieron en maestros, amigos y familia.

A mis profesores que sin ellos todos los conocimientos serían en vano.

Al doctor Rivera, maestro, que sin su apoyo e inspiración esta fase final de mi preparación no habría sido posible.

Índice

Antecedentes.....	1
Resistencia microbiológica.....	1
Control de brotes.....	2
Péptidos como nuevos agentes terapéuticos.....	5
Administración continua de antibióticos.....	5
Terapia combinada.....	5
Planteamiento del problema.....	6
Justificación.....	7
Objetivo General.....	8
Objetivos específicos.....	8
Metodología.....	9
Variables.....	10
Procedimiento.....	16
Cronograma de actividades.....	16
Análisis estadístico.....	17
Aspectos éticos y de bioseguridad.....	17
Recursos disponibles.....	17
Anexos.....	18
Análisis de resultados.....	20
Mortalidad general.....	20
Mortalidad por género.....	20
Mortalidad por servicios médicos.....	22
Distribución de cultivos.....	24
Mortalidad asociada a cultivos específicos.....	25
Tiempo hasta el aislamiento.....	26
Tratamientos previos al aislamiento.....	27
Patrones de resistencia.....	36
Discusión.....	38
Conclusión.....	41
Referencias bibliográficas.....	42
Otros.....	45

Mortalidad asociada a infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente

Antecedentes

Epidemiología de bacterias Gram negativas; *Acinetobacter baumannii*

En las décadas previas la prevalencia de resistencias antimicrobianas, dentro de los factores de mayor importancia es el sobreuso de los antibióticos, además de la fácil transmisión entre personas de diferentes regiones de patógenos multirresistentes (1). Se han instaurado planes dirigidos a la prevención de infecciones y el control estricto de antibióticos. Una de las primeras decisiones a considerar al detectar una bacteria multirresistente es determinar si se trata de un proceso infeccioso o de una colonización, que no ameritaría tratamiento médico ya que solo aumenta la probabilidad de eventos adversos asociados al uso de antibióticos (2). A nivel mundial, las infecciones hospitalarias secundarias a *Acinetobacter baumannii* han aumentado en los últimos años, el tratamiento inicial, a base de carbapenémicos ha sido una de las opciones terapéuticas iniciales, sin embargo se ha visto un aumento de cepas resistentes a este grupo de antibióticos (3). Mostrando entre sus mecanismos de resistencia se han descrito varios tipos de carbapenemasas, más comúnmente OXA y metalo- β -lactamasas, bombas de eflujo, modificación estructural en las proteínas fijadoras de penicilinas y modificación de porinas (4) (5). En países latinoamericanos se ha reportado una resistencia a carbapenémicos mayor al 50% (9), y en México del 10% al 15% en el año 2004. En un estudio realizado en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México, dentro de los 1550 aislamientos microbiológicos, 550 correspondían a *A. baumannii*, de los cuales 74% fueron multirresistentes, con particular resistencia a fluoroquinolonas y cefalosporinas. Durante el periodo de estudio, la resistencia a carbapenémicos varió de 57% a 63% (10). *A. baumannii* se encuentra en varios reservorios naturales (suelo, carne, pescado, vegetales, etcétera) la colonización en personas sanas es rara pero puede variar del 1% al 32% (6). La infección comunitaria por este patógeno es poco común, y la presentación más común es neumonía, que generalmente se presenta en pacientes con comorbilidades previas como enfermedad pulmonar subyacente (7). Pero la gran mayoría de las infecciones asociadas a *A. baumannii* son en ambientes hospitalarios a través de las manos del personal de salud, material contaminado en el que puede sobrevivir por varios días. Se han identificado múltiples factores de riesgo para la colonización e infección por *A. baumannii* (8), entre los que se encuentran cirugía mayor, estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica invasiva prolongada, colocación de dispositivos invasivos, uso de antibióticos de amplio espectro.

La mortalidad asociada a infección por *A. baumannii* es alta en especial en procesos neumónicos, algunos reportes llegando hasta arriba del 60%, dentro de los factores de riesgo que se pueden asociar al aumento de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos se pueden enumerar que la causa de hospitalización sea asociada a trauma, escala SOFA mayor a 7 al momento del desarrollo de la neumonía, la presencia de choque séptico asociado, una relación PaO₂/FiO₂ menor a 250 mmHg, lesión renal aguda, y el retraso de tratamiento antimicrobiano específico. (27)

Resistencia antimicrobiana

Acinetobacter baumannii posee una gran capacidad adaptativa para generar y adquirir resistencias antimicrobianas, muchas veces siendo resistente a gran parte de los antibióticos utilizados en

infecciones por bacterias Gram negativas. Entre los mecanismos de resistencia se encuentran la producción de β – lactamasas, carbapenemasas, bombas de eflujo entre las más importantes.

En cuanto a las β – lactamasas, *A. baumannii* posee, de manera intrínseca oxacilinasas de clase D, perteneciente al grupo de OXA - 51 y una cefalosporinasa cromosómica AmpC no inducible (11). Las enzimas tipo OXA – 51 son capaces de hidrolizar penicilinas y carbapenémicos, a estos últimos en menor medida y no son activas contra cefalosporinas de amplio espectro (12). De tal manera, en la gran resistencia a β – lactámicos, se necesita modificación genética promovida por ISAba1, que actúa como promotor de la transcripción de genes de resistencia. (13) y de igual manera puede estar involucrado en la modulación de la expresión de genes involucrados en la resistencia a cefalosporinas y sulfonamida.

De manera regional en la zona de Asia-Pacífico y América Latina se han descrito metalo-carbapenemasas de la clase B de tipo VIM, IM y SIM que le confieren a *A. baumannii* una gran resistencia a carbapenémicos y a toda la familia de β – lactámicos (14), También se han descrito la expresión de una gran variedad de β – lactamasas (TEM, SHV, CTX – M, entre otras familias) brindando un mayor número de mecanismos de resistencia antimicrobiana (15).

La resistencia a aminoglucósidos ocurre gracias a modificadores enzimáticos (acetiltransferasas, nucleotidiltransferasas y fosfotransferasas). Estas enzimas modificadoras pueden estar presentes en una gran proporción de los aislamientos de *A. baumannii* hasta en un 95% de acuerdo con un estudio europeo de resistencia a aminoglucósidos (16). La expresión de estos genes lleva a diferentes grados de susceptibilidad a aminoglucósidos,

La resistencia enzimática puede ser aumentada secundaria a cambios estructurales en las membranas bacterianas, con disminución o supresión de canales o porinas que tienen la finalidad de la internalización de sustancias, en este caso antibióticos, a través de la membrana. *A. baumannii*, de manera intrínseca posee pocas porinas comparada con otras bacterias Gram negativas, lo que explica parcialmente su gran resistencia intrínseca (17).

Las bombas de eflujo son otro sistema que contribuyen a la multiresistencia bacteriana, se han identificado 2 sistemas en *A. baumannii*, AdeABC y AdeIJK. AdeABD confiere a *A. baumannii* resistencia a aminoglucósidos, β lactámicos, cloranfenicol, eritromicina y tetraciclinas, controladas genéticamente por la sobreexpresión del gen regulador adeR (18). AdeIJK favorece el componente anfílico y contribuye, junto con AbeABC, a la resistencia a tigeciclina. Otra familia de bombas de eflujo de la familia MATE, AbeM, se ha encontrado sobre expresada resultando en resistencia a quinolonas, gentamicina, kanamicina, eritromicina, cloranfenicol y trimetoprim (19). Otros sistemas descritos brindan resistencia a quinolonas, macrólidos y cloranfenicol (AbeS).

Entre otros mecanismos de resistencia se encuentra la regulación a la baja de proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs) dando resistencia a β – lactámicos; mutación en la ADN girasa y topoisomerasa IV, para resistencia a fluoroquinolonas, y hay modificaciones en el metabolismo de folatos aumentado la resistencia a trimetoprim.

La suma de los mecanismos de resistencia contribuyen en mayor o menor medida a la resistencia general de *Acinetobacter baumannii* y existe variación entre cepas aisladas; y en las cepas multiresistentes cuentan con sistemas redundantes hacia el mismo antimicrobiano (20)

Control de brotes

El aumento de la incidencia de infecciones por *Acinetobacter baumannii* se debe en gran medida a su capacidad de generar brotes (21), teniendo la capacidad para sobrevivir por tiempo prolongado

en superficies inanimadas y secas, (22), así como de generar *biofilm* en contacto con superficies de plástico o vidrio, de gran importancia en las infecciones asociadas a dispositivos invasivos, además de la capacidad de colonizar las células epiteliales humanas a través de fimbrias o cadenas de lipopolisacáridos (23). Múltiples factores de riesgo se han asociado con el aumento de probabilidad de infección por cepas resistentes de *A. baumannii* (24) entre los que se encuentran la ventilación mecánica invasiva, hospitalización prolongada, y estancia en unidades de cuidados intensivos, mayor exposición con pacientes colonizados en el ambiente hospitalario (25), mayor número de intervenciones quirúrgicas, receptor de productos sanguíneos, mayor gravedad de la enfermedad, y tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro en particular, cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos (26) y fluoroquinolonas (3).

Adicionalmente a las medidas generales de control para brotes de patógenos multirresistentes, la identificación de fuentes comunes de transmisión de *A. baumannii*, guía la implementación de medidas de control específicas (3). EL éxito en el control de un brote involucra la cooperación de todos los niveles del personal de salud, debiéndose prestar particular atención a la limpieza ambiental con desinfección adecuada en tiempo que alcance la esterilización de las superficies (28). Se debe hacer énfasis en la adherencia del personal de salud a los protocolos de lavado de manos siendo parte indispensable en el control de brotes. Y se debe de mencionar que para que las medidas de control sean efectivas estas deben estar en marcha durante un tiempo prolongado, y en algunos de los casos será necesario el cierre parcial o total de las instalaciones sanitarias.

Entre las clases de antimicrobianos potencialmente efectivos contra *A. baumannii* incluyen a sulbactam, monobactámicos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, gliciliclinas polimixinas y antibióticos con capacidad anti-Pseudomonas (penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos). Sin embargo la elección del antimicrobiano adecuado está limitada por el hecho que la tasa de resistencias de *A. baumannii* a la mayoría de estos agentes puede ser muy alta (3); dentro de los regímenes antibióticos que han mostrado eficacia contra la infección por *A. baumannii* se encuentran:

Carbapenémicos, en particular los anti-Pseudomonas del grupo 2 (meropenem e imipenem) han sido utilizados como tratamiento de elección en infecciones por *A. baumannii*. Sin embargo, la sensibilidad hacia imipenem en América Latina y la región Asia Pacífico es menor (60.6 a 69.2%) en comparación con los aislado de Europa y Norte América (85.9 – 88.6%) (29). Siendo notorio que las cepas resistentes a carbapenémicos, sólo excepcionalmente serán sensibles a otros β – lactámicos con capacidad anti-Pseudomonas y virtualmente todos los mecanismos de resistencia (carbapenemasas, metalo – β – lactamasas, bombas de eflujo, modificaciones en las proteínas de unión de penicilinas y modificación de porinas) se expresan en las cepas resistentes a carbapenémicos otorgándoles un alto nivel de resistencias.

Polimixinas: son polipéptidos catiónicos que interactúan con la capa de lipopolisacáridos de las bacterias Gram – negativas. Discontinuados por su toxicidad cerca de 1980, actualmente con baja tasa de resistencias. Para su uso clínico se cuenta con dos representantes (polimixina B y colistin). Colistin se encuentra en dos presentaciones, sulfato de colistin y colistimetato de sodio, éste último siendo un pro-fármaco que se utiliza de manera parenteral por su menor toxicidad (30). Las polimixinas tienen capacidad bactericida contra *A. baumannii* y las tasas de resistencias permanecen bajas aún en cepas multirresistentes y resistentes a carbapenémicos. Respuestas clínicas favorables se han observado en el uso de colistin intravenoso en combinación con otros agentes para el tratamiento de infecciones nosocomiales por *A. baumannii*, (31). La toxicidad de

las polimixinas que se ha reportado en estudios recientes han sido menores a los reportados en estudios previos. (32)

Siendo similar que otros antimicrobianos en la incidencia de nefrotoxicidad, reportados entre el 8 y 21%, otro probable efecto secundario es la neurotoxicidad que ha sido reportada de manera excepcional, junto con efectos secundarios respiratorios y meningitis química en su uso intratecal.

Sulbactam tiene actividad antimicrobiana intrínseca contra *A. baumannii* y es el agente con más actividad inhibitora de β – lactamasas (33). La combinación de sulbactam con penicilinas anti-Pseudomonas u otros β – lactámicos no parece influir en su capacidad antimicrobiana contra *A. baumannii*. (34). A pesar de que la actividad de sulbactam contra *A. baumannii* ha disminuido en los últimos años, aún es activo contra algunas cepas resistentes a carbapenémicos (35). En estudios humanos, la combinación sulbactam/ β – lactámico, ha mostrado eficacia similar a la terapéutica con imipenem en neumonía asociada a ventilador causada por *A. baumannii* (36). Y mostro mortalidad similar comparada con otros regímenes antibióticos en bacteremia por *A. baumannii*.

Tetraciclinas y glicilciclinas, han mostrado una alta actividad contra *A. baumannii*, en especial minociclina y doxiciclina. Minociclina muestra actividad contra cepas resistentes a tetraciclina y doxiciclina, esto pudiendo ser explicado al hecho de la bomba de eflujo específica para tetraciclina *tet(A)*, no confiere resistencia contra minociclina. Sin embargo hay poca evidencia del uso clínico de las tetraciclinas en la infección por *A. baumannii*. Las glicilciclinas, una nueva familia de antimicrobianos, relacionado a las tetraciclinas, tienen como representante a la tigeciclina, un derivado semi-sintético de la minociclina, con un mecanismo de acción similar a las tetraciclinas y que muestra actividad bacteriostática contra *A. baumannii*. (37). La tigeciclina tiene la capacidad de evadir el mecanismo más común de resistencia a las tetraciclinas, las bombas de eflujo *tet(A)* y *tet(B)* así como los mecanismos de protección ribosomal. El uso clínico de tigeciclina cada vez es mayor, predominantemente como parte de esquemas combinados para el tratamiento de diferentes tipos de infección (neumonía asociada a ventilador, bacteremia secundaria) en la mayoría de los casos con buen desenlace clínico. Se debe tener en consideración la expresión de bombas de eflujo multidroga, que afecta la actividad de tigeciclina (38).

Aminoglucósidos, han mostrado actividad antimicrobiana moderada contra *A. baumannii*. La susceptibilidad general para amikacina es aproximada del 60% y menor en cepas multidrogoresistentes, sin embargo, pueden mostrar actividad contra cepas aisladas resistentes a carbapenémicos (39). La aplicación clínica de los aminoglucósidos es escasa y generalmente como parte de esquemas de antibioticoterapia combinada.

Fluoroquinolonas tienen actividad moderada contra *A. baumannii*, 44% de sensibilidad de manera general para ciprofloxacino, sin embargo, para cepas multidrogoresistentes, y resistentes a carbapenémicos es baja, no hay evidencia del uso clínico de fluoroquinolonas en infecciones humanas (39).

Rifampicina, generalmente considerada un antimicrobiano útil contra bacterias Gram – positivas, sin embargo en modelos in vitro ha mostrado capacidad bactericida contra cepas multirresistentes de *A. baumannii*, mostrando ser tan efectiva como la monoterapia con imipenem y superior a la monoterapia con colistin (40). Sin embargo, en su uso de monoterapia presenta un desarrollo rápido

de resistencias, por lo que se requiere su uso en esquemas combinados, siendo el más prometedor su combinación con colistin (41).

Péptidos como nuevos agentes terapéuticos

Normalmente se componen de 10 a 48 aminoácidos, sin dominios terminales asociados a actividad biológica. Con pocas excepciones, los péptidos son moléculas catiónicas con más del 50% de aminoácidos hidrofóbicos. Péptidos con actividad antimicrobiana han sido aislados de una amplia variedad de especies de plantas y animales (42). Se unen a las regiones electronegativas de las membranas bacterianas por medio de interacciones electroestáticas y se plantea que ejercen su actividad antimicrobiana aumentando la permeabilidad de la membrana bacteriana (42). Algunos de los péptidos con actividad contra cepas multirresistentes de *A. baumannii* se encuentran aliteserina – 1c y su análogo, inicialmente aislado de la secreción estimulada por noradrenalina en la rana *Alytes obstetricans*, presenta actividad bactericida contra *A. baumannii* a concentraciones mínimas inhibitorias de 5 a 10 micro moles (43).

Buforina II es un péptido aislado del estómago del sapo *Bufo bufo gargarizans*, muestra gran actividad antimicrobiana, buenas tasas de supervivencia y reducción de los niveles plasmáticos de endotoxinas y citosinas en modelos animales (42).

B – defensina 2 humana; las defensinas son un grupo de péptidos catiónicos anfipáticos ricos en cadenas β , que expresan actividad antimicrobiana, probablemente alcanzada al crear poros en las membranas bacterianas. B – defensina 2 humana se expresa principalmente en el epitelio urinario y respiratorio humano (44).

Administración continua de antibióticos

Con la finalidad de optimizar el efecto de los antibióticos disponibles, se han establecido diferentes acercamientos para su administración. Uno de ellos es la administración continua de antibióticos con actividad tiempo-dependiente es superior a la administración intermitente. (45). La infusión continua de β – lactámicos tienen la habilidad de alcanzar concentraciones séricas arriba la concentración mínima inhibitoria por un mayor tiempo para organismos susceptibles, (aquellos con MIC entre 4 y 16 microgramos/mililitro).

Terapia combinada

El uso de combinaciones que incluyan carbapenémicos con otro agente antimicrobiano se ha estudiado con la finalidad de superar la resistencia de *A. baumannii* a los carbapenémicos. La combinación imipenem/sulbactam ha mostrado sinergia in vitro, sin embargo su utilidad clínica no está bien establecida (46). En modelos animales, la combinación imipenem/tobramicina es más efectiva que cada uno de ellos por separado en procesos neumónicos. En estudios anteriores, la combinación meropenem/colistin mostró resultados dispares, sin embargo se ha convertido en uno de los esquemas con mayor actividad y sinergismo in vivo contra cepas resistentes a carbapenémicos (47). La terapia combinada contra cepas multirresistentes de *A. baumannii* podrían ser de utilidad para alcanzar actividad sinérgica entre los agentes a los que la cepa es resistente con la finalidad de maximizar la actividad antimicrobiana en pacientes gravemente enfermos o para prevenir la aparición de resistencias durante el tratamiento antibiótico, en especial cuando las opciones terapéuticas son limitadas (3).

1.2 Planteamiento del problema:

Desde el inicio del uso de tratamiento antibiótico, se han encontrado bacterias resistentes a los mismos. Con el advenimiento de antibióticos de amplio espectro de cobertura, así como su utilización descontrolada dentro y fuera del ambiente hospitalario ha provocado el advenimiento de patógenos con capacidad de resistencia, intrínseca o adquirida a la gran mayoría de los antibióticos actuales.

Desde tiempo atrás, el aumento en la incidencia de bacterias Gram negativas multirresistentes ha sido uno de los problemas emergentes en el cuidado de la salud de los pacientes hospitalizados y en particular de aquellos que requieren manejo en unidades de cuidados intensivos, donde la necesidad de apoyo vital invasivo que limita las barreras corporales naturales, sometidos eventos quirúrgicos repetidos, uso de antibióticos de amplio espectro de manera empírica y largo tiempo de estancia hospitalaria; donde cada vez más las opciones antimicrobianas se ven limitadas por el desarrollo de bacterias con amplio espectro de resistencias.

Dentro de estas bacterias, ha cobrado gran importancia *Acinetobacter baumannii*, bacteria Gram negativa, cosmopolita, capaz de sobrevivir por tiempo prolongado en superficies inanimadas, con gran capacidad de colonización e infección en pacientes sometidos a cuidados intensivos que además posee, de manera intrínseca múltiples mecanismos de resistencia y que en ambientes cerrados es capaz de adquirir y expresar nuevas resistencias antimicrobianas. Durante mucho tiempo el uso de carbapenémicos fue de primera elección en el tratamiento de la infección por *A. baumannii*, sin embargo con el desarrollo de cepas con actividad de carbapenemasas, la necesidad de nuevas opciones terapéuticas se hace imperiosa. La utilización de antibióticos con otros mecanismos de acción y con actividad *in vitro* contra *A. baumannii* se han descrito, sin embargo, la utilidad clínica esta poco demostrada con excepción de pocos fármacos como las polimixinas, fármacos que se discontinuaron en su utilización en los 90's del siglo pasado y que han resurgido como una opción terapéutica en el tratamiento e infecciones por *A. baumannii* multirresistente, y en algunas ocasiones la única opción.

1.3 Justificación:

La mortalidad asociada a la infección por *A. baumannii* en procesos neumónicos asociados a la ventilación mecánica se ha reportado arriba del 60%, influyendo en esta tasa de mortalidad una gran cantidad de variables entre las que se encuentran el retraso en el tratamiento antibiótico apropiado.

La finalidad de este estudio es conocer la mortalidad asociada a la infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente en el Hospital General de México “Doctor Eduardo Liceaga”, así como describir los patrones de resistencias en los aislados en cualquier aislado microbiológico

1.4 Objetivo general:

- Describir la mortalidad asociada a la infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente en los aislamientos *in vitro* de pacientes hospitalizados en el Hospital General de México (HGM) de cualquier fuente biológica infectada.

1.5 Objetivos específicos

- Describir la incidencia de *Acinetobacter baumannii* multirresistente en aislado microbiológicos del Hospital General de México durante el año 2014.
- Identificar y clasificar el uso de antibióticos empíricos previos al aislamiento de *Acinetobacter baumannii* y su asociación a mortalidad.

1.6 Metodología:

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

Los cultivos de *Acinetobacter baumannii* fueron aislados de hemocultivos, cultivos de secreción bronquial, esputo cultivos, urocultivos, cultivos de herida obtenidos por isopado, cultivos de líquidos corporales (ascitis, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural) y otros fluidos corporales.

Los cultivos microbiológicos se realizaron en los medios de cultivo

Agar Columbia, un medio enriquecido para bacterias exigentes

Agar MacKonkey, un medio de cultivo específico para bacterias gram negativas y cepas que fermenten lactosa

Agar chocolate + PCX, medio selectivo para cepas exigentes

Medio CPS, medio cromogénico, que no tiñe *Acinetobacter baumannii*

Los cultivos con identificación de cepas positiva o sugerente de *A. baumannii*, se realizó identificación bacteriana por medio de espectrometría de masas por medio del sistema automatizado VITEK © MS

La identificación de sensibilidades antimicrobianas se realizó de manera automatizada por medio de placas con el sistema VITEK © 2.

La susceptibilidad bacteriana se realizó con los cortes de susceptibilidad de los sistemas internacionales de resistencias antimicrobianas CLSI y EUCAST

Se describirá en días el uso de tratamiento antibiótico, tanto empírico como específico

1.7 Población y tamaño de la muestra

Pacientes con cultivos positivos para *Acinetobacter baumannii* en hospitalización y unidades de cuidados intensivos del Hospital General de México en el año de enero a diciembre de 2014

1.8 Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos
- Edad: Mayores de 18 años.
- Aislamiento de *Acinetobacter baumannii* en cualquier muestra biológica
- Hospitalización en el periodo estudiado (enero a diciembre de 2014)
- Acceso a expediente clínico

1.9 Criterios de exclusión:

- Contaminación con colonización por *Acintebacter baumannii*
- No acceso a expediente clínico
- No evidencia de infección por *Acinetobacter baumannii* (colonización o contaminación)
- Cultivos negativos
- Muerte no relacionada a infección bacteriana por *Acinetobater baumannii*

1.10 Variables.

Variable	Tipo	Unidad	Definición operacional
Cultivo positivo para <i>Acinetobacter baumannii</i>	Cualitativa dicotómica	Si: 1 No: 0	Desarrollo positivo de aislado de <i>Acinetobacter baumannii</i>
Cultivo positivo para <i>Acinetobacter baumannii</i> en hemocultivo	Cualitativa dicotómica	Si: 1 No: 0	Examen de laboratorio para verificar si hay bacterias u otros microorganismos en una muestra de sangre
Cultivo positivo para <i>Acinetobacter baumannii</i> en cultivo de expectoración/bronquiales	Cualitativa dicotómica	Si: 1 No: 0	Examen de laboratorio para verificar si hay bacterias u otros microorganismos en una muestra de expectoración pulmonar u obtenido de secreción pulmonar
Cultivo positivo para <i>Acinetobacter baumannii</i> en cultivo de líquidos	Cualitativa dicotómica	Si: 1 No: 0	Examen de laboratorio para verificar si hay bacterias u otros microorganismos en una muestra de líquido corporal no orina, sangre, líquido cefalorraquídeo
Cultivo positivo para <i>Acinetobacter baumannii</i> en urocultivo	Cualitativa dicotómica	Si: 1 No: 0	Es un examen de laboratorio para analizar si hay bacterias u otros microbios en una muestra de orina.
Cultivo positivo para <i>Acinetobacter baumannii</i> en cultivo de herida	Cualitativa dicotómica	Si: 1 No: 0	Es un análisis que permite detectar gérmenes, como bacterias, hongos o virus, en una herida abierta o en un absceso.
Cultivo positivo para <i>Acinetobacter baumannii</i>	Cualitativa dicotómica	Si: 1 No: 0	Es un examen de laboratorio que se realiza para buscar bacterias, hongos y virus en el

en cultivo de líquido cefalorraquídeo			líquido normalmente transparente que circula en el espacio alrededor de la médula espinal.
Ampicilina/sulbactam	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Ampicilina	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Cefepime	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Ceftazidima	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Ceftriaxona	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Ciprofloxacino	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Gentamicina	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Imipenem	Cuantitativa	Concentración mínima	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los

		inhibitoria (CMI)	antibióticos contra microorganismos
Meropenem	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Moxifloxacino	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Nitrofurantoína	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Tigeciclina	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Tobramicina	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Trimetoprim/sulfametoxazol	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Aztreonam	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Cefixima	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los

			antibióticos contra microorganismos
Cloranfenicol	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Colistin	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Levofloxacin	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Piperacilina	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Tetraciclina	Cuantitativa	Concentración mínima inhibitoria (CMI)	El análisis de sensibilidad determina la efectividad de los antibióticos contra microorganismos
Edad	Cuantitativa continua	Años	Edad en años
Genero	Cualitativa dicotómica	H: 0 M: 1	Genero
Presión arterial sistólica	Cuantitativa Discreta	mmHg	Efecto de la presión que ejerce el corazón sobre la pared de los vasos sanguíneos
Uso de medicamentos vasopresores	Cualitativa dicotómica	Si: 1 No: 0	

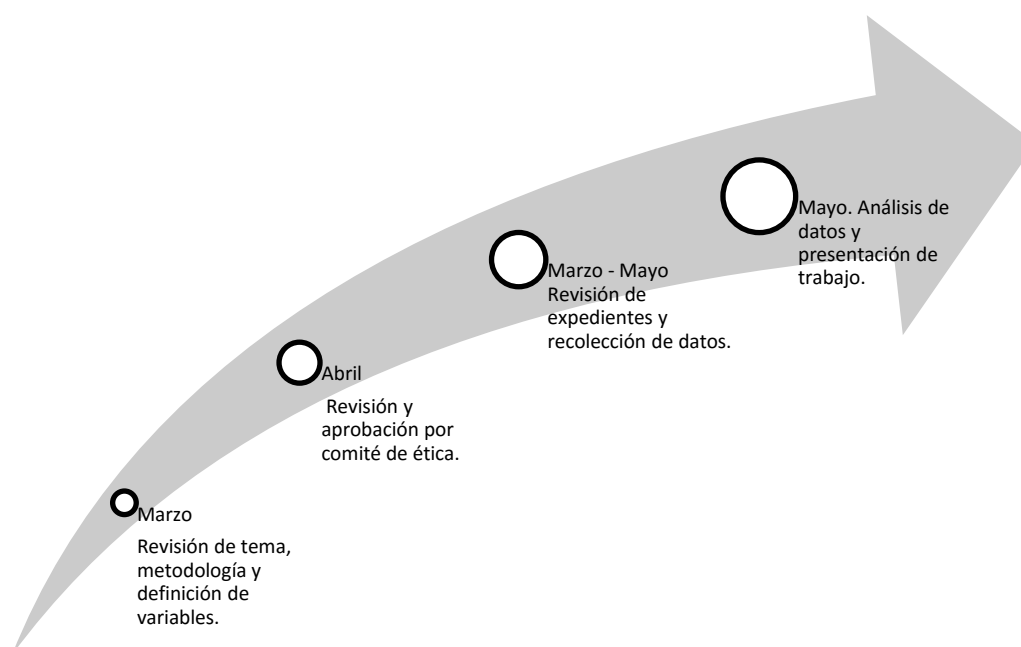
Temperatura corporal	Cuantitativa Continua	Grados centígrados	Elevación de temperatura medida en grados centígrados
Frecuencia cardiaca	Cualitativa discreta	Latidos por minuto	Latidos cardiacos en por unidad de tiempo
Glucosa	Cuantitativa continua	Mg /dl	Concentración de glucosa libre en sangre en ayuno.
pH arterial	Cuantitativa continua		Medida de acides o alcalinidad
Presión Parcial de Oxígeno	Cuantitativa continua	mmHg	Fracción de Oxígeno que viaja de forma disuelta
Fracción Inspirada de Oxígeno	Cuantitativa continua	Por ciento	Porcentaje del oxígeno en el aire inspirado
Urea	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica urea
Creatinina	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica creatinina
Na	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion Na en unidad de volumen de suero.
K	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion potasio en unidad de volumen de suero.
Cl	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion Cloro en unidad de volumen de suero.
Mg	Cuantitativa continua	mg/dL	Concentración del ion Magnesio en unidad de volumen de suero.
Ca	Cuantitativa continua	mg/dL	Concentración del ion calcio en unidad de volumen de suero.
Leucocitos totales	Cuantitativa continua	10 ³ /mcl	Número de células blancas totales en unidad de volumen.

Neutrófilos totales	Cuantitativa continua	10 ³ /mcl	Número de neutrófilos totales en unidad de volumen
Linfocitos totales	Cuantitativa continua	10 ³ /mcl	Número de linfocitos totales en unidad de volumen
Plaquetas	Cuantitativa continua	10 ³ /mcl	Número de plaquetas totales en unidad de volumen
Hemoglobina	Cuantitativa continua	mg/dl	
Eritrocitos	Cuantitativa continua	10 ³ /mcl	Número de eritrocitos totales en unidad de volumen
Bilirrubina total	Cuantitativa continua	Mg/dl	Pigmento resultado de la degradación de la bilirrubina

2. Procedimiento:

- Autorización de comités de ética y de investigación del comité de ética.
- Recolección de datos del expediente clínico.
- Analizar datos de frecuencia en paquetería estadística SPSS versión 20.

2.1 Cronograma de actividades.



3. Análisis estadístico.

Se realizará estadística descriptiva: se describirá la frecuencia de los fenotipos de *Acinetobacter baumannii* según su patrón de resistencias y susceptibilidades

Se expresara el porcentaje de resistencia para cada uno de los antibióticos del panel de antibiograma establecido

Se calculara escala SOFA al momento del aislamiento de *A baumannii*, y se calculara el promedio para cada tipo de muestra biológica

Se calculara la incidencia de mortalidad en el los casos comprobados de infección por *Acinetobacter baumannii*

Se expresara la porcentaje de utilización de antibióticos previos al aislamiento microbiológicos de *A. baumannii*

4. Aspectos éticos y de bioseguridad.

- Riesgos: no se realizaran procedimientos de ninguna clase a los pacientes.
- Beneficios: Se describirá el fenotipo de *Acinetobacter baumannii* predominante en el Hospital General de México, la mortalidad asociada a su aislamiento, y los antibióticos más comúnmente utilizados previos a su aislamiento
- Relevancia: Determinar el fenotipo de *Acinetobacter baumannii* predominante, el porcentaje de sensibilidades y resistencias a los tratamiento disponibles.
- No se realizarán pruebas físicas o de laboratorio a los sujetos, por tratarse de estudio retrospectivo, y solo se recabarán datos del expediente clínico.

5. Recursos disponibles:

- Humano. Alumno de posgrado en medicina interna y tutor.
- Materiales. No se solicitaran insumos.
- Otros. Acceso a expedientes clínicos.

Anexo 1: Hoja de captura de datos

Nombre

SOFA	
Ventilación mecánica (Si/No)	
Presión arterial (mmHg)	
Vasopresores (Si/No)	
Temperatura Corporal ©	
Glucosa (mg/dl)	
PaO2 (mmHg)	
FiO2 (%)	
Urea (mg/dl)	
Creatinina (mg/dl)	
Na (mmol/L)	
K (mmol/L)	
Cl(mmol/L)	
Mg (mg/dl)	
Ca (mg/dl)	
P (mg/dl)	
Leucocitos (x10e3/uL)	
Neutrófilos (x10e3/uL)	
Linfocitos (x10e3/uL)	
Plaquetas (x10e3/uL)	
Hemoglobina (g/dL)	
Eritrocitos (x10e6/uL)	
Bilirrubina total (mg/dL)	
Albumina (g/dL)	

ECU

Antibiograma para A. Baumannii	
Tipo de cultivo	
UFC/ml	
MIC	
Amp/sulbactam	
Ampicilina	
Cefepima	
Ceftazidima	
Ceftriaxona	
Ciprofloxacino	
Gentamicina	
Imipenem	
Meropenem	
Moxifloxacino	
Nitrofurantoína	
Tigeciclina	
Tobramicina	
Trimetoprim/Sulfa	
Aztreonam	
Cefixima	
Cloranfenicol	
Colistin	
Levofloxacino	
Piperacilina	

Fosfatasa Alcalina (UI/L)	
AST (UI/L)	
ALT (UI/L)	
DHL (UI/L)	
GGT (UI/L)	

Tetraciclina	
--------------	--

Sensible	S
Indeterminado	I
Resistente	R

Antibióticos empíricos

	Días de Aplicación
Abx(1)	
Abx(2)	
Abx(3)	
Abx(4)	
Abx(5)	

Anotaciones

Análisis de resultados

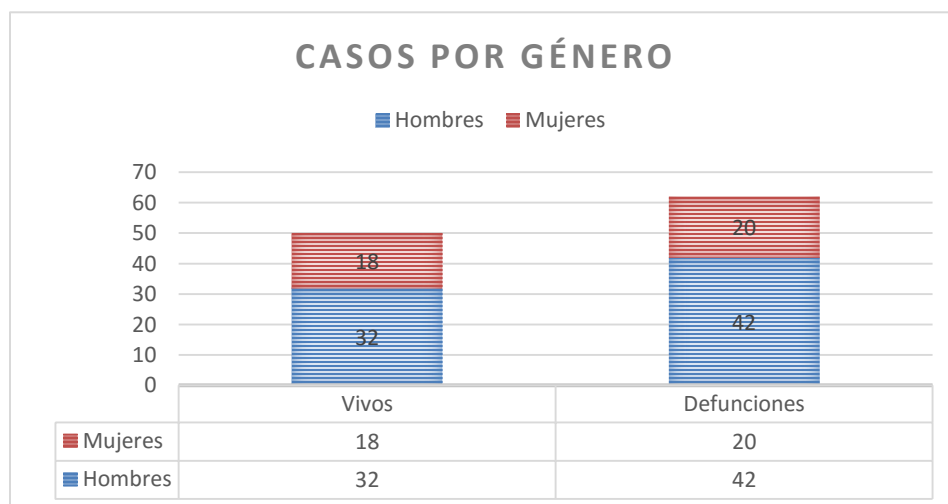
En el análisis de datos de este proyecto de tesis, se obtuvo información de 112 cultivos microbiológicos positivos para *Acinetobacter baumannii* en el periodo de enero a diciembre de 2014; como se describe en la Tabla 1, el resultado principal de este estudio se describen 62 eventos principales; mortalidad del 55.4%, tomando en cuenta cualquier tipo de cultivo, siendo predominante en aquellos en que se aisló el patógeno en cultivo de secreción bronquial, con 39 cultivos positivos representando el 62.9% de los cultivos positivos de pacientes que fallecieron y el 34.8% de todos los cultivos positivos, seguido de las muestras positivas en hemocultivos donde en los pacientes que fallecieron se reportaron 7 hemocultivos positivos, esto es 11.2% de los fallecimientos y el 6.2% de todos los cultivos positivos.

Tabla 1. Mortalidad general

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Fallecidos	62	55.4	55.4	55.4
	Vivos	50	44.6	44.6	100.0
	Total	112	100.0	100.0	

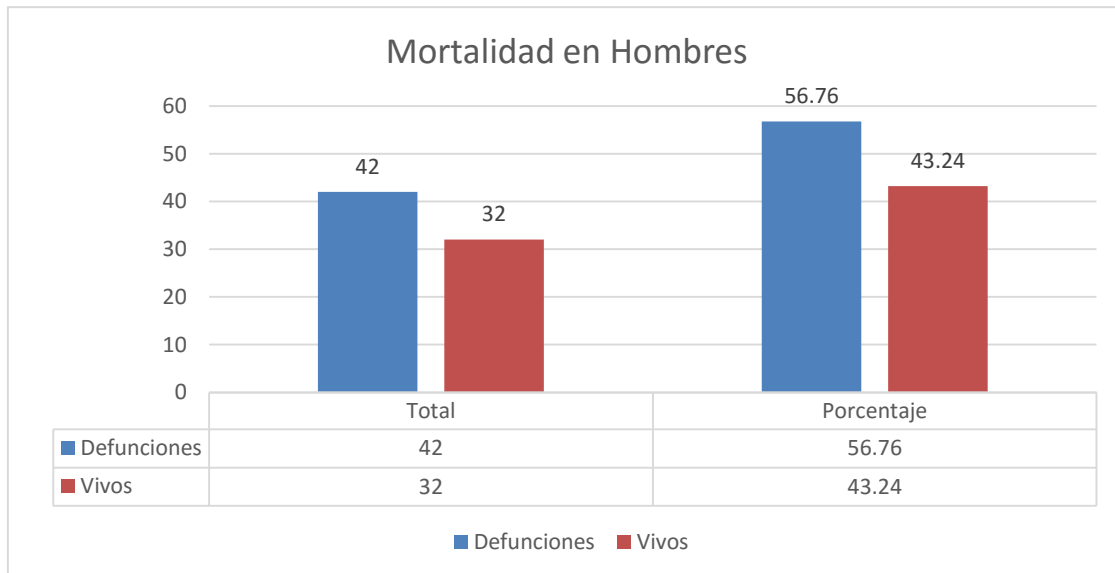
De los datos obtenidos en la revisión de expedientes clínicos solamente se pudo obtener el estado de ingreso a unidad de cuidados intensivos en 51 de los pacientes, el 45.5%, de los pacientes con cultivos positivos. De este porcentaje parcial, 32 pacientes estuvieron ingresados en algún momento de su estancia hospitalaria en unidad de cuidados intensivos (UCIs), representando el 62.7% de los pacientes que se obtuvo la información. De este subgrupo de pacientes, 31.2% (10 pacientes) fallecieron durante su hospitalización dentro o fuera de las UCIs.

Grafica 1. Mortalidad por género



En los datos analizados se reportaron en hombres, 74 casos positivos para aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, representando el 66.07% del total de casos y 38 casos en mujeres que representan el 33.92% de los casos positivos. (Gráfica 1)

De los 74 casos reportados en hombres, hubieron 42 defunciones (56.76%), y 32 pacientes vivos (43.24%). Los días de hospitalización promedio en estos pacientes antes del aislamiento de *A. baumannii* fueron de 13.2, días. (Gráfica 2)

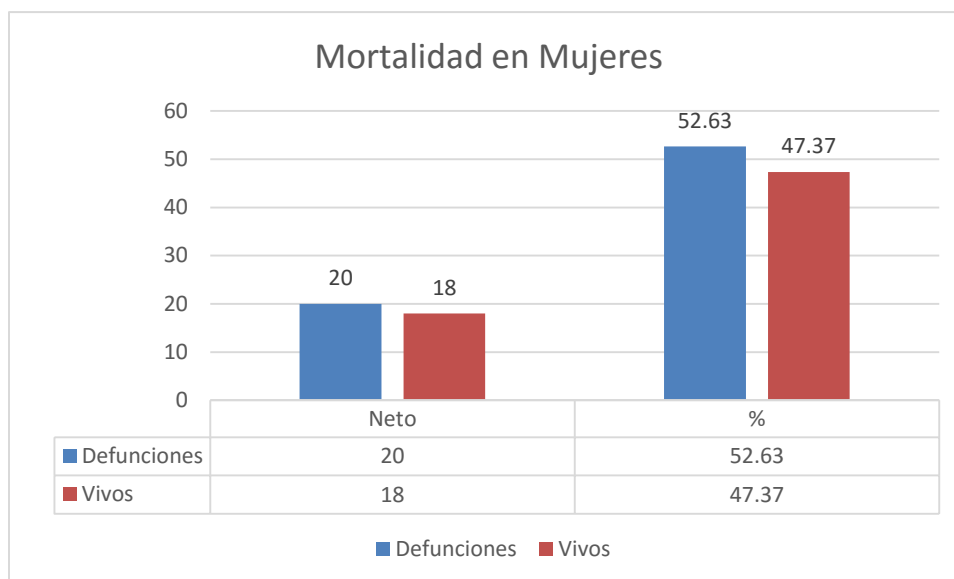


Gráfica 2. Mortalidad en hombres

La edad promedio en los pacientes hombres fue de 47.02 años de edad. Dentro de las comorbilidades que se presentaba y que se pudieron recabar de la revisión de expedientes, 7 pacientes no referían comorbilidades previas, 7 pacientes tenían el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. En 5 pacientes se reportó el diagnóstico de neoplasia de órgano sólido. 4 pacientes tenían diagnóstico previo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 2 enfermedad renal y enfermedad hepática e infección por VIH sin más especificaciones en 1 paciente respectivamente.

En el caso de las mujeres, como se describe en la gráfica 3, se reportaron 38 casos, siendo el 33.92% del total de los casos. En esta población se presentaron 20 defunciones (52.63%), y 18 pacientes sobrevivientes (47.37%). Los días promedio de hospitalización hasta el aislamiento fueron de 19.5 días.

La edad promedio de las pacientes fue de 45.8 años. Y las comorbilidades reportada fueron enfermedades neoplásicas en 3 pacientes, diabetes mellitus tipo 2 en 3 pacientes, enfermedad renal crónica en 2 pacientes, 1 paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 1 paciente con hipertensión arterial sistémica y 1 paciente que no se refería con ninguna patología previa.



Grafica 3. Mortalidad en mujeres

Mortalidad por servicios médicos

En la Tabla 2 se describe la mortalidad por servicio; donde en el servicio de Neumología aporta 28 defunciones, 45.1% del total de defunciones; el servicio de Medicina Interna con 1 defunciones (1.6%), Unidad de cuidados intensivos con 12 pacientes (19.35%), servicio de Infectología con 6 pacientes (9.6%), Oncología con 2 pacientes (3.2%), Neurología 3 defunciones (4.8%), Proctología 1 paciente (1.6%), Gastroenterología con 1 defunción (1.6%), Cirugía General con 1 paciente (1.6%), Ortopedia con 1 paciente (1.6%), Nefrología 1 defunción (1.6%), Hematología con 1 defunción (1.6%), Servicio de trasplante reportando 1 defunción (1.6%), En el servicio de pediatría se reportaron 2 defunciones (3.2%), Oftalmología con 1 paciente (1.6%).

Tabla 2. Mortalidad por servicio

Servicio	Numero	Porcentaje
Neumología	28	45.16
Medicina Interna	1	1.61
UCI	12	19.35
Infectología	6	9.68
Oncología	2	3.23
Neurología	3	4.84
Proctología	1	1.61

Gastroenterología	1	1.61
Cirugía General	1	1.61
Ortopedia	1	1.61
Nefrología	1	1.61
Hematología	1	1.61
Trasplante	1	1.61
Pediatría	2	3.23
Oftalmología	1	1.61
Total	62	100.00

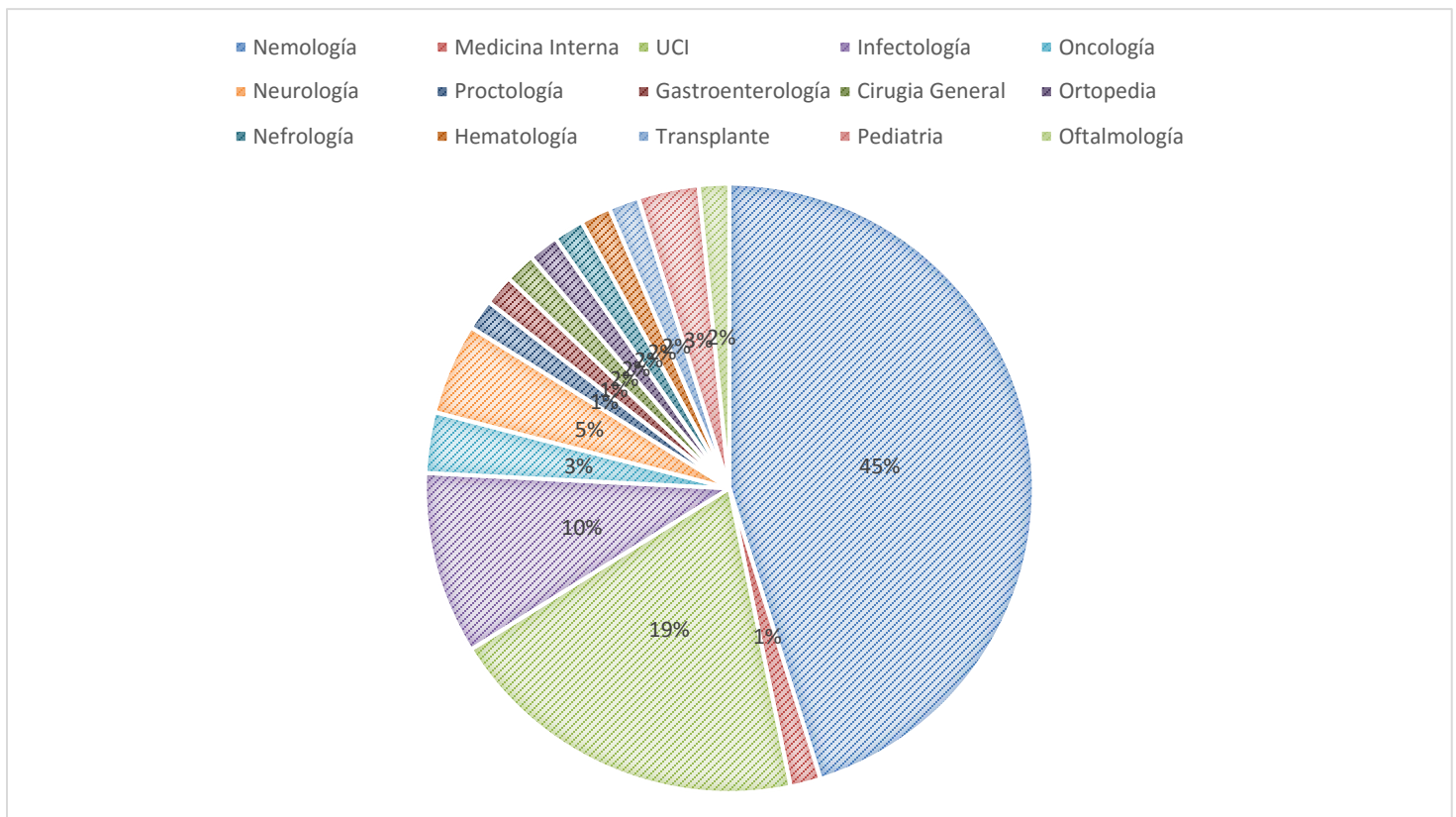


Grafico 4. Mortalidad por servicio

Distribución de cultivos

En cuanto a los cultivos positivos para *A. baumannii* se distribuyeron de la siguiente manera

Como se observa en la gráfica, los cultivos bronquiales, 52 cultivos positivos representando el 46.4% del total de cultivos positivos; cultivos de herida 20 positivos, el 17.9% del total, representan más de la mitad de todos los cultivos positivos; el resto de los cultivos se distribuyeron entre hemocultivos 16 positivos, 14.3% del total; 8 urocultivos positivos, representando el 7.1%; se reportan 7 cultivos de líquidos no especificados siendo el 6.3% de los cultivos; 4 cultivos de líquido cefalorraquídeo, el 3.6%; 3 cultivos positivos en esputo inducido, el 2.6%; 1 cultivo de exudado ocular, y 1 cultivo de punta de catéter venoso central, representando el 0.89% de los casos cada uno de éstos.

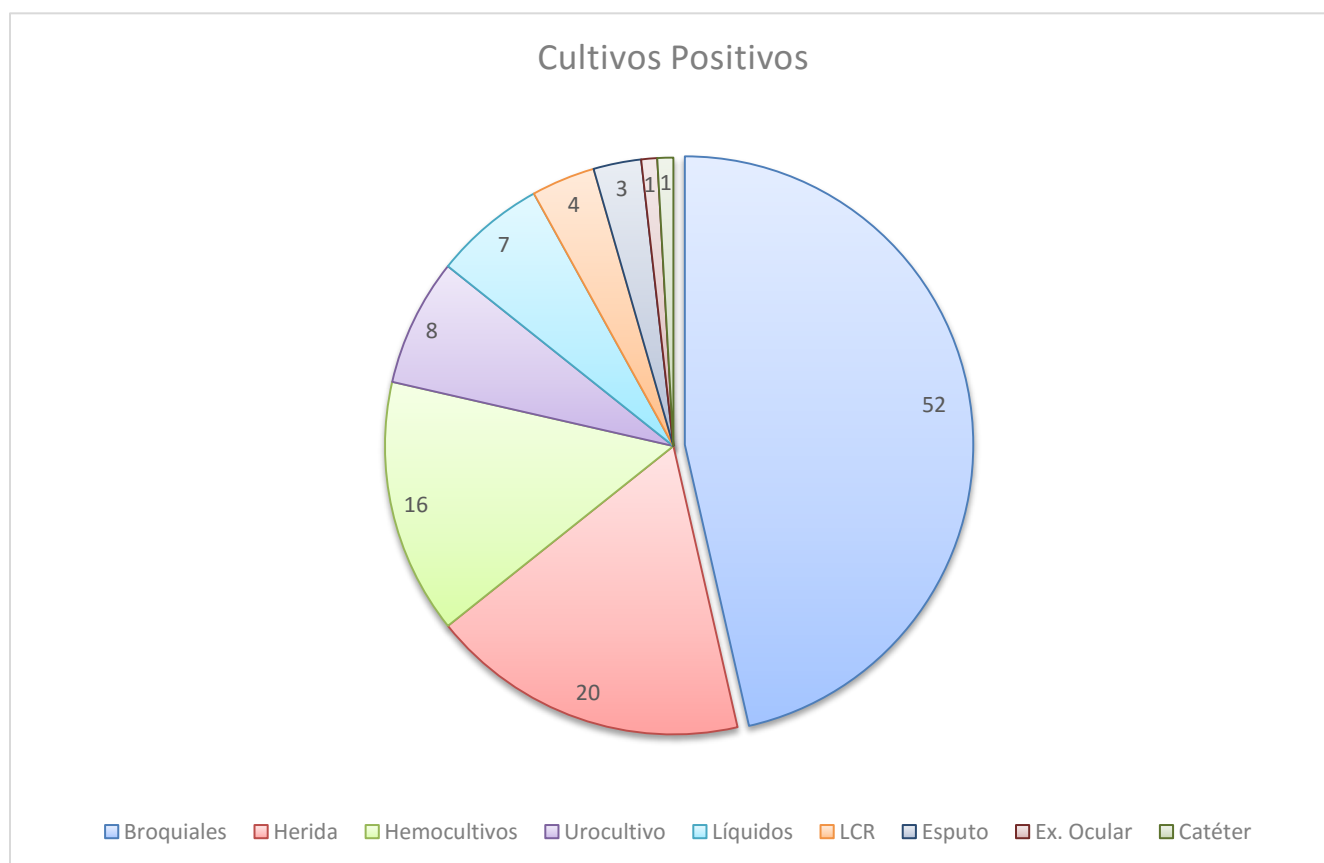


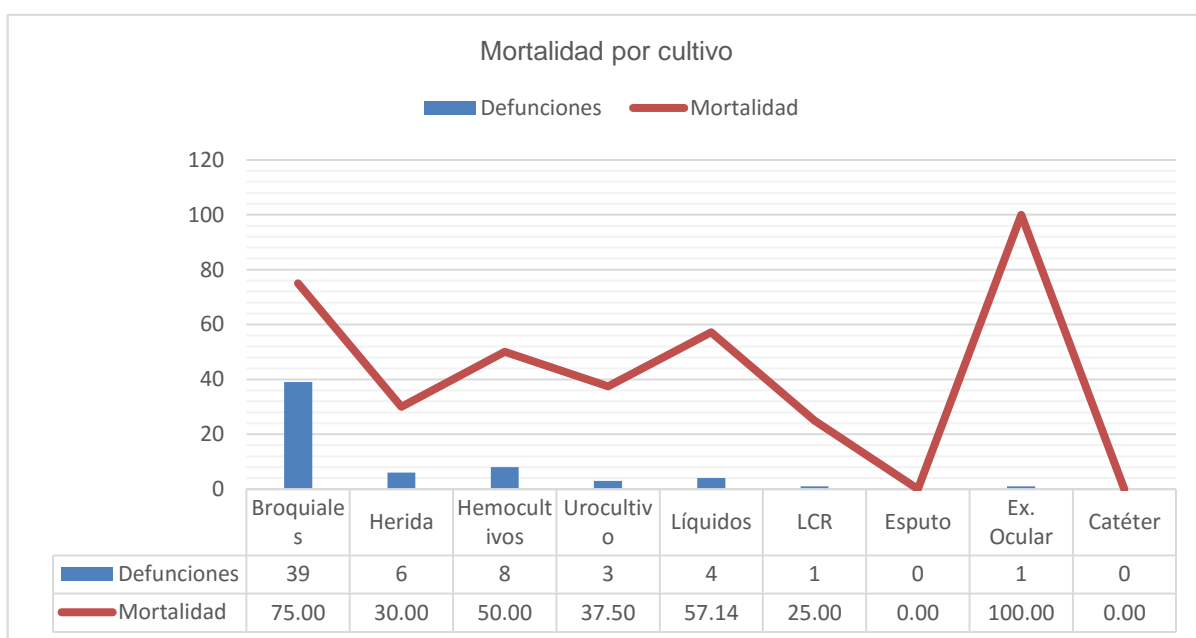
Gráfico 5. Distribución de cultivos positivos

Mortalidad asociada a cultivos específicos

En la tabla 3 se muestra la mortalidad asociada a cada tipo uno de los cultivos positivos; identificándose que de los 52 cultivos de exudado bronquial se presentó un mortalidad del 75%, los cultivos de herida tuvieron una mortalidad del 30%, hemocultivos del 30%, para urocultivo del 37.5%, los cultivos de líquidos no especificados tuvieron una mortalidad de 57.14%, los cultivos positivos en liquido cefalorraquídeo (4 cultivos) tuvieron una mortalidad asociada de 25%, el único caso de exudado ocular falleció (100%), y los cultivos de esputo inducido y punta de catéter su mortalidad fue de 0%.

Tabla 3. Mortalidad asociada a cultivos específicos

Cultivo	Positivos	Porcentaje	Vivos	Defunciones	Mortalidad
Bronquiales	52	46.43	13	39	75.00
Herida	20	17.86	14	6	30.00
Hemocultivos	16	14.29	8	8	50.00
Urocultivo	8	7.14	5	3	37.50
Líquidos	7	6.25	3	4	57.14
LCR	4	3.57	3	1	25.00
Esputo	3	2.68	3	0	0.00
Ex. Ocular	1	0.89	0	1	100.00
Catéter	1	0.89	1	0	0.00
Total	112	100	50	62	



Gráfica 6. Mortalidad asociada a cultivos específicos

Tiempo hasta el aislamiento

En cuanto a resultados secundarios, la distribución en el tiempo se muestra en la tabla 4 con un promedio desde el ingreso hospitalario hasta que se reportó el primer cultivo positivo para *A. baumannii* fue en promedio 14.95 días, con un tiempo mínimo de 2 días y un tiempo máximo de 114 días, con un error estándar de la media de 2.05 y desviación estándar de 16.18. Obteniendo estos datos de 62 expedientes a los que se tuvo acceso.

Tabla 4. Días hasta el cultivo positivo

N	Válidos	62
	Perdidos	50
Media		14.95
Error típ. de la media		2.055
Mediana		11.00
Moda		4
Desv. típ.		16.182
Varianza		261.850
Rango		112
Mínimo		2
Máximo		114

Tratamientos previos al aislamiento

El uso de tratamiento antibiótico empírico previo al aislamiento de *Acinetobacter baumannii* en los expedientes que se tuvo acceso; como primer fármaco se inició ceftriaxona en el 28.6% de los casos (14 casos), seguido por imipenem en 8 casos, representando el 16.3% de los casos y vancomicina en tercer lugar con 10.2% de los casos siendo utilizado en 5 casos como antibiótico empírico previo al aislamiento de *A. baumannii*, el resto de antibióticos empíricos oscilan entre 2% y 8.2% de utilización.

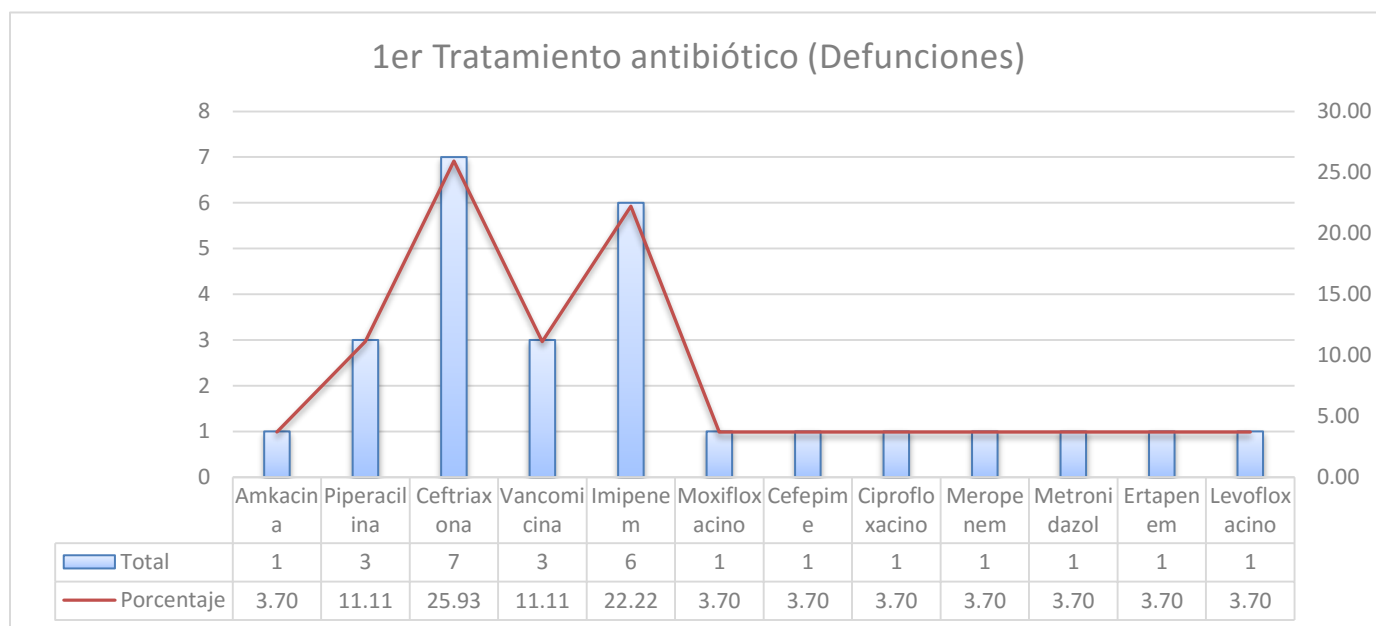
Tabla 5. Primer tratamiento empírico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Moxifloxacino	1	,9	2,0	2,0
	AMIKACINA	1	,9	2,0	4,1
	CEFALOTINA	2	1,8	4,1	8,2
	MEROPENEM	1	,9	2,0	10,2
	CEFTAZIDIMA	2	1,8	4,1	14,3
	CEFTRIAXONA	14	12,5	28,6	42,9
	CIPROFLOXACINO	2	1,8	4,1	46,9
	CLINDAMICINA	2	1,8	4,1	51,0
	METRONIDAZOL	2	1,8	4,1	55,1
	TMP SMX	1	,9	2,0	57,1
	IMIPENEM	8	7,1	16,3	73,5
	VANCOMICINA	5	4,5	10,2	83,7
	PIPERACILINA	4	3,6	8,2	91,8
	LEVOFLOXACINO	2	1,8	4,1	95,9
	CEFEPIME	1	,9	2,0	98,0
	ERTAPENEM	1	,9	2,0	100,0
	Total	49	43,8	100,0	
Perdidos	Sistema	63	56,3		
Total		112	100,0		

Haciendo la división del uso de antibióticos previos al aislamiento de *Acinetobacter baumannii*, con respecto en el destino final de los pacientes (vivo/defunción), se obtuvieron los siguientes datos.

En los pacientes que finalmente fallecieron; como primera opción antibiótica de manera empírica se utilizó ceftriaxona en el 25.9% de las veces (7 casos), seguido de imipenem con 22.2% de los

pacientes como primera elección de tratamiento antibiótico. Vancomicina y piperacilina/tazobactam, se utilizaron en el 11.1% de las ocasiones cada uno, el resto de los antibióticos iniciales fueron utilizados en el 3.7% de las veces. El tiempo promedio de aplicación del primer antibiótico fue de 7.1 días toando en cuenta a todos los esquemas aplicados.



Gráfica 7. Defunciones en el primer tratamiento antibiótico

En los pacientes sobrevivientes, el primer tratamiento antibiótico, de igual manera fue ceftriaxona, utilizado en el 31.8% de los casos (7 pacientes); en segundo lugar, el uso de clindamicina, cefalotina, vancomicina, imipenem y ceftazidima, todos ellos con el 9.09% de los casos.

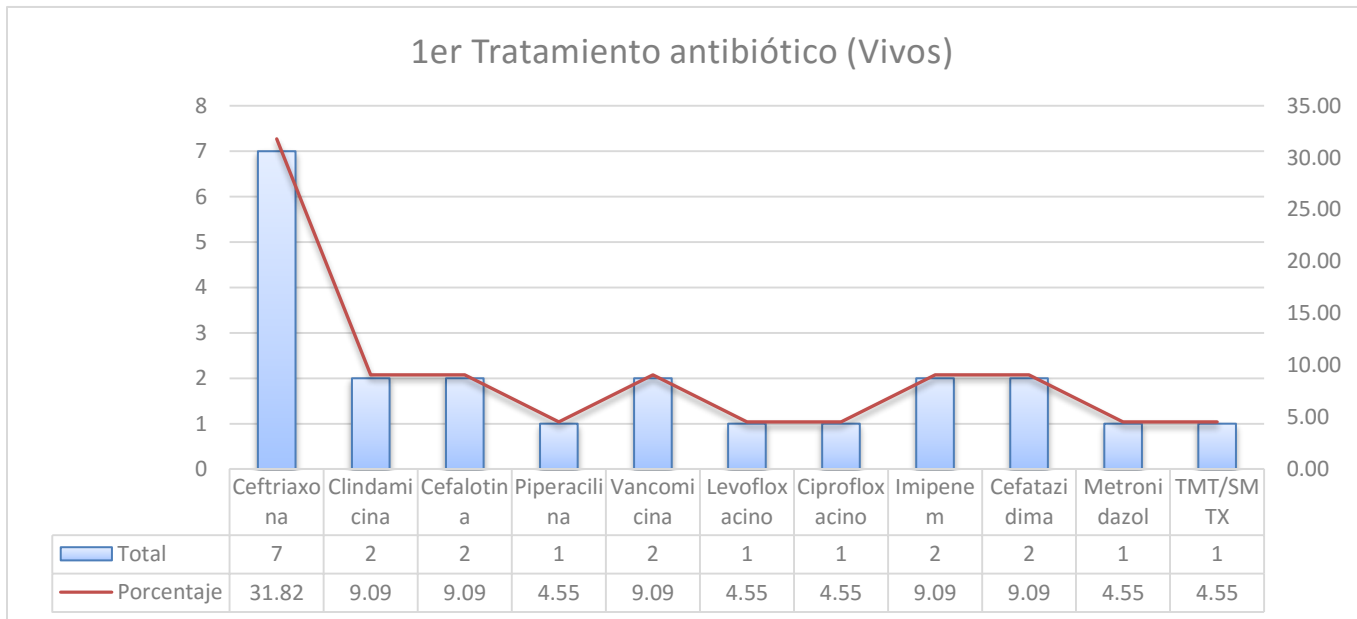


Grafico 8. Sobrevivientes en el 1er tratamiento antibiótico

El resto de los tratamientos antibióticos se utilizaron en el 4.5% de las ocasiones. El tiempo promedio de su aplicación fue de 8.1 días, considerando todos los tratamientos antibióticos.

En los pacientes registrados, el segundo antibiótico empleado de manera empírica fue vancomicina con un 23.3% de los casos, registrándose su uso en 10 pacientes antes del aislamiento de *A. baumannii*. Nuevamente es ceftriaxona, con el 14% de utilización como segundo tratamiento empírico en aquellos que no fue la primera elección, y en tercer lugar clindamicina y metronidazol con 11.6% de utilización como segundo antibiótico utilizado.

Tabla 6. Segundo Tratamiento empírico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AMIKACINA	3	2,7	7,0	7,0
	CEFTAZIDIMA	1	,9	2,3	9,3
	CEFTRIAXONA	6	5,4	14,0	23,3
	CIPROFLOXACINO	1	,9	2,3	25,6
	CLARITROMICINA	2	1,8	4,7	30,2
	CLINDAMICINA	5	4,5	11,6	41,9
	FLUCONAZOL	3	2,7	7,0	48,8
	GENTAMICINA	1	,9	2,3	51,2
	METRONIDAZOL	5	4,5	11,6	62,8
	IMIPENEM	2	1,8	4,7	67,4
	VANCOMICINA	10	8,9	23,3	90,7
	PIPERACILINA	1	,9	2,3	93,0
	ANFOTERICINA	1	,9	2,3	95,3
	CEFEPIME	2	1,8	4,7	100,0
	Total	43	38,4	100,0	
Perdidos	Sistema	69	61,6		
Total		112	100,0		

En la división del segundo tratamiento antibiótico (Gráfica 9), en los pacientes que fallecieron el uso de vancomicina predominó como segundo antibiótico, con un uso del 30.4% (7 casos), seguido de ceftriaxona con un 13.0%; posteriormente amikacina, fluconazol, clindamicina, cefepime y claritromicina con 8.7% de utilización para cada caso. El resto de los esquemas antibióticos fueron utilizados en el 4.35%. El tiempo promedio de utilización fue de 6.6 días considerando todos los tratamientos antibióticos.

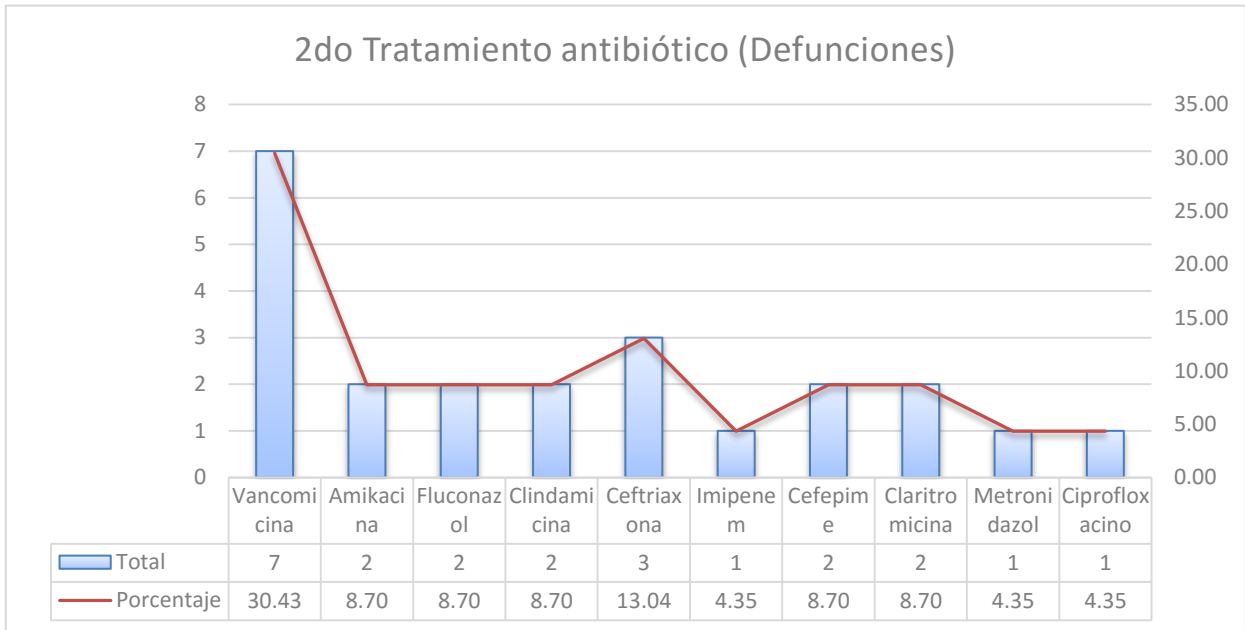


Grafico 9. Defunciones en 2do tratamiento antibiótico

En el grupo sobreviviente, el segundo antibiótico más frecuentemente utilizado fue metronidazol con el 20% de uso (4 casos), seguido de clindamicina, ceftriaxona y vancomicina con 15% de utilización y el resto de tratamientos con el 5% de uso (Gráfica 10); con un tiempo promedio de utilización de 8.05 días.

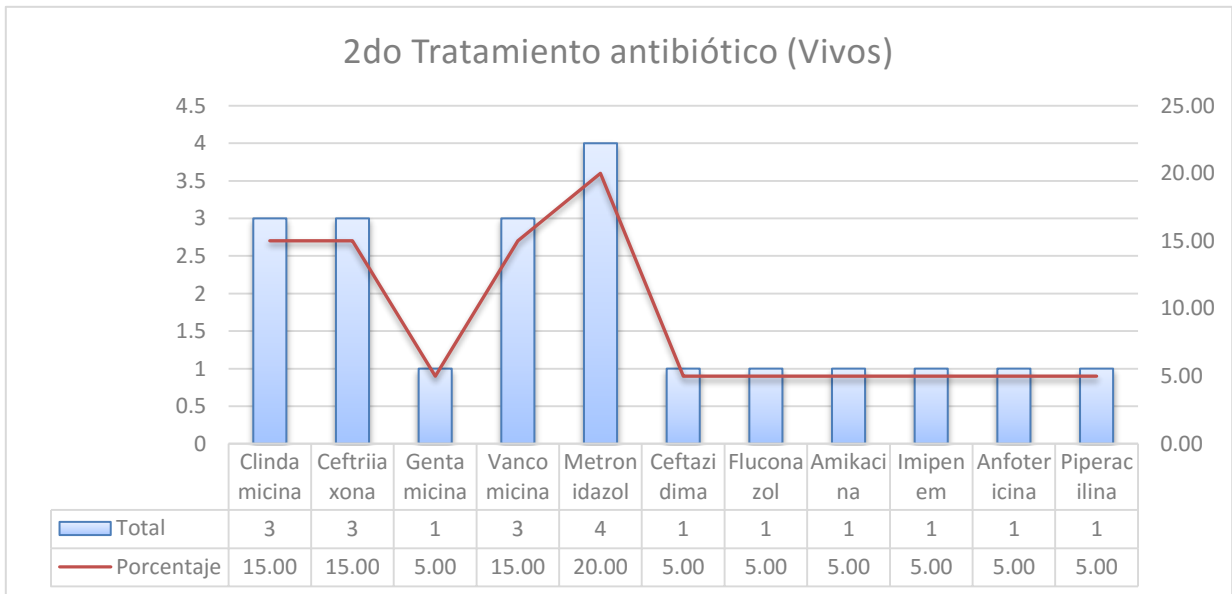


Grafico 10. Sobrevivientes 2do tratamiento antibiótico

En 26 registros, como se observa en la tabla 7, se requirió inicio de un tercer tratamiento antibiótico; de los cuales imipenem y piperacilina/tazobactam fueron los que predominaron con 19.2% para cada uno de ellos (5 pacientes cada uno), mientras metronidazol y vancomicina en el 7.7% de los casos (2 pacientes) en cada caso.

Tabla 7. Tercer tratamiento antibiótico

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Moxifloxacino	1	,9	3,8	3,8
	AMIKACINA	1	,9	3,8	7,7
	AMPICILINA	1	,9	3,8	11,5
	CEFTAZIDIMA	1	,9	3,8	15,4
	CLARITROMICINA	1	,9	3,8	19,2
	CLINDAMICINA	1	,9	3,8	23,1
	FLUCONAZOL	1	,9	3,8	26,9
	METRONIDAZOL	2	1,8	7,7	34,6
	TMP SMX	1	,9	3,8	38,5
	IMIPENEM	5	4,5	19,2	57,7
	VANCOMICINA	2	1,8	7,7	65,4
	PIPERACILINA	5	4,5	19,2	84,6
	COLISTIN	1	,9	3,8	88,5
	CEFEPIME	1	,9	3,8	92,3
	TIGECICLINA	1	,9	3,8	96,2
	ITRACONAZOL	1	,9	3,8	100,0
	Total	26	23,2	100,0	
Perdidos	Sistema	86	76,8		
Total		112	100,0		

La gráfica 11 muestra la distribución equitativa entre los 10 pacientes fallecidos que recibieron un tercer esquema antibiótico; el grupo que falleció recibió 10 esquemas descritos con el 10% de uso para cada uno. Con un tiempo promedio de aplicación de 7.1 días.

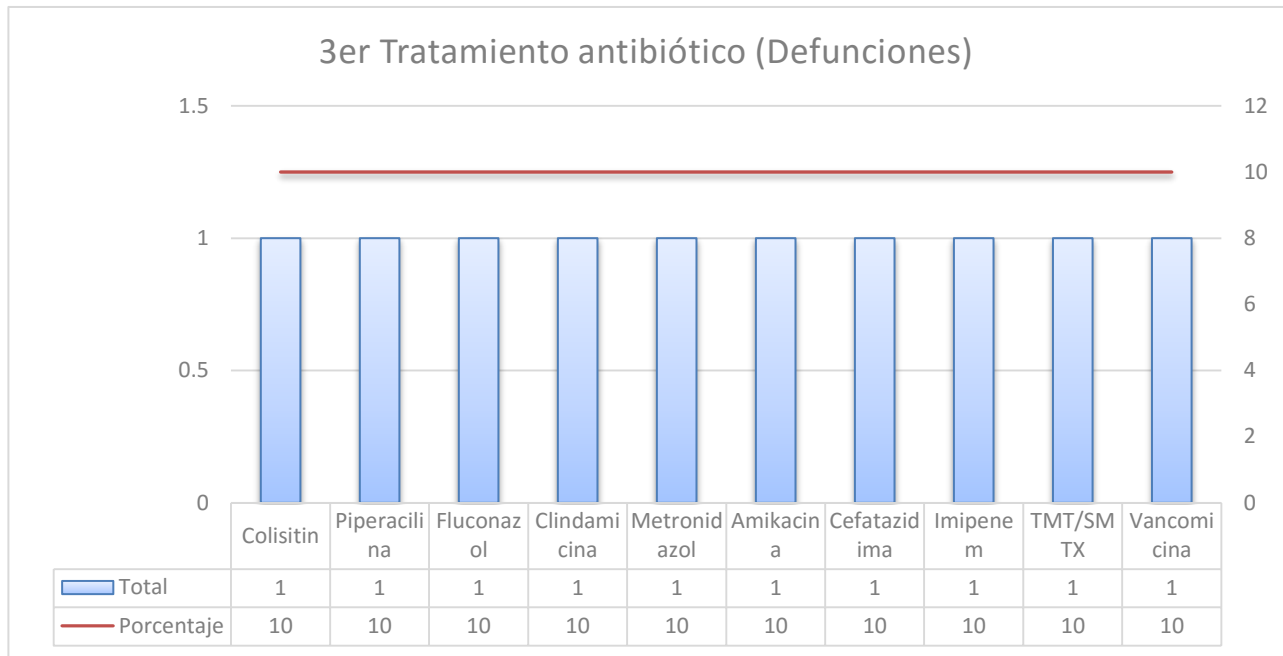
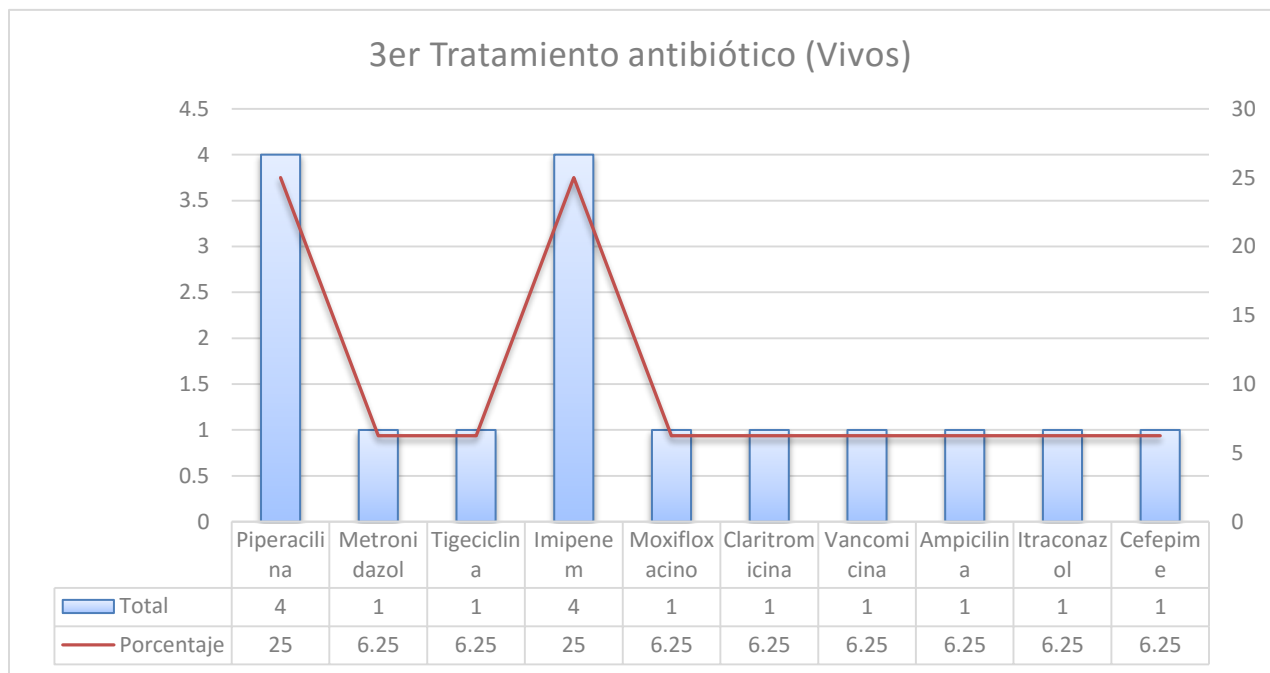


Grafico 11. Defunciones en 3er tratamiento antibiótico

En el subgrupo de sobrevivientes, los antibióticos más utilizados fueron piperacilina/tazobactam e imipenem, ambos con el 25% de utilización (4 casos), el resto de los esquema antibióticos se utilizaron en el 6.25% de los casos. El tiempo promedio de utilización fue de 7.6 días.

Grafico 12. Sobrevivientes en 3er tratamiento antibiótico

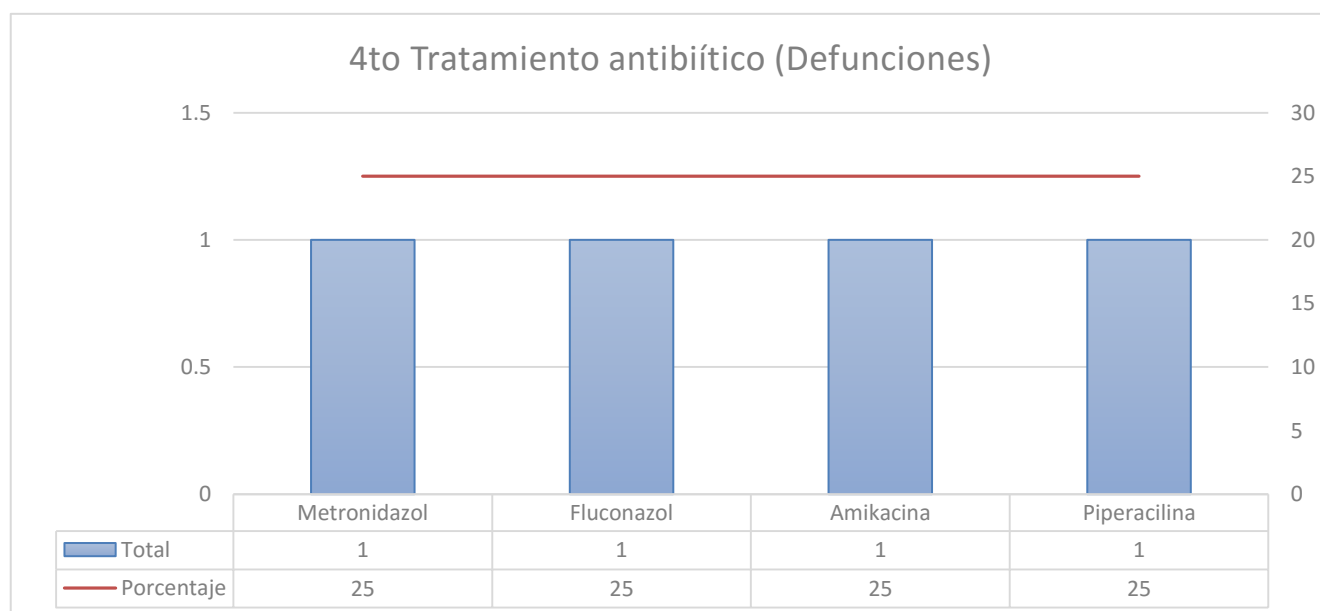


En 16 casos se indicó un cuarto tratamiento antibiótico (tabla 8), predominando en este caso piperacilina/tazobactam y fluconazol con 18.8% de los casos, 3 casos para cada antibiótico.

Tabla 8. Cuarto tratamiento antibiótico

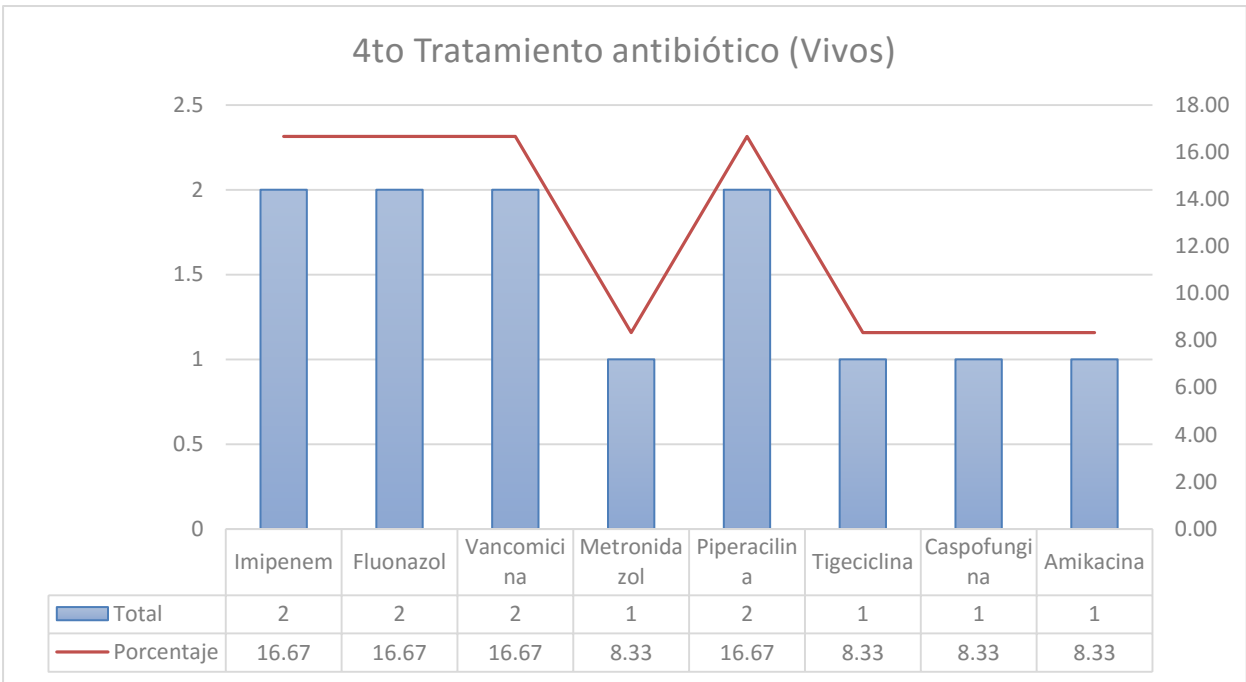
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AMIKACINA	2	1,8	12,5	12,5
	FLUCONAZOL	3	2,7	18,8	31,3
	METRONIDAZOL	2	1,8	12,5	43,8
	IMIPENEM	2	1,8	12,5	56,3
	VANCOMICINA	2	1,8	12,5	68,8
	PIPERACILINA	3	2,7	18,8	87,5
	TIGECICLINA	1	,9	6,3	93,8
	CASPOFUNGINA	1	,9	6,3	100,0
	Total	16	14,3	100,0	
Perdidos	Sistema	96	85,7		
Total		112	100,0		

En los pacientes que fallecieron, en los que se indicó un cuarto tratamiento antibiótico se distribuyó equitativamente entre 4 esquemas antibióticos (1 caso para cada antibiótico); en este grupo el promedio de aplicación de antibióticos fue de 3 días (Gráfica 13).



Gráfica13. Defunciones en 4to tratamiento antibiótico

En el grupo de sobrevivientes, los esquemas antibióticos fueron más variados, donde los antibióticos utilizados previo al aislamiento de *A. baumannii* fueron imipenem, fluconazol, vancomicina y piperacilina/tazobactam con el 16.67% para cada uno, el resto de los esquemas antibióticos (metronidazol, tigeciclina, caspofungina, amikacina) se utilizaron en el 8.33% de los casos. El tiempo promedio de utilización de los esquemas antibióticos fue de 8.3 días.



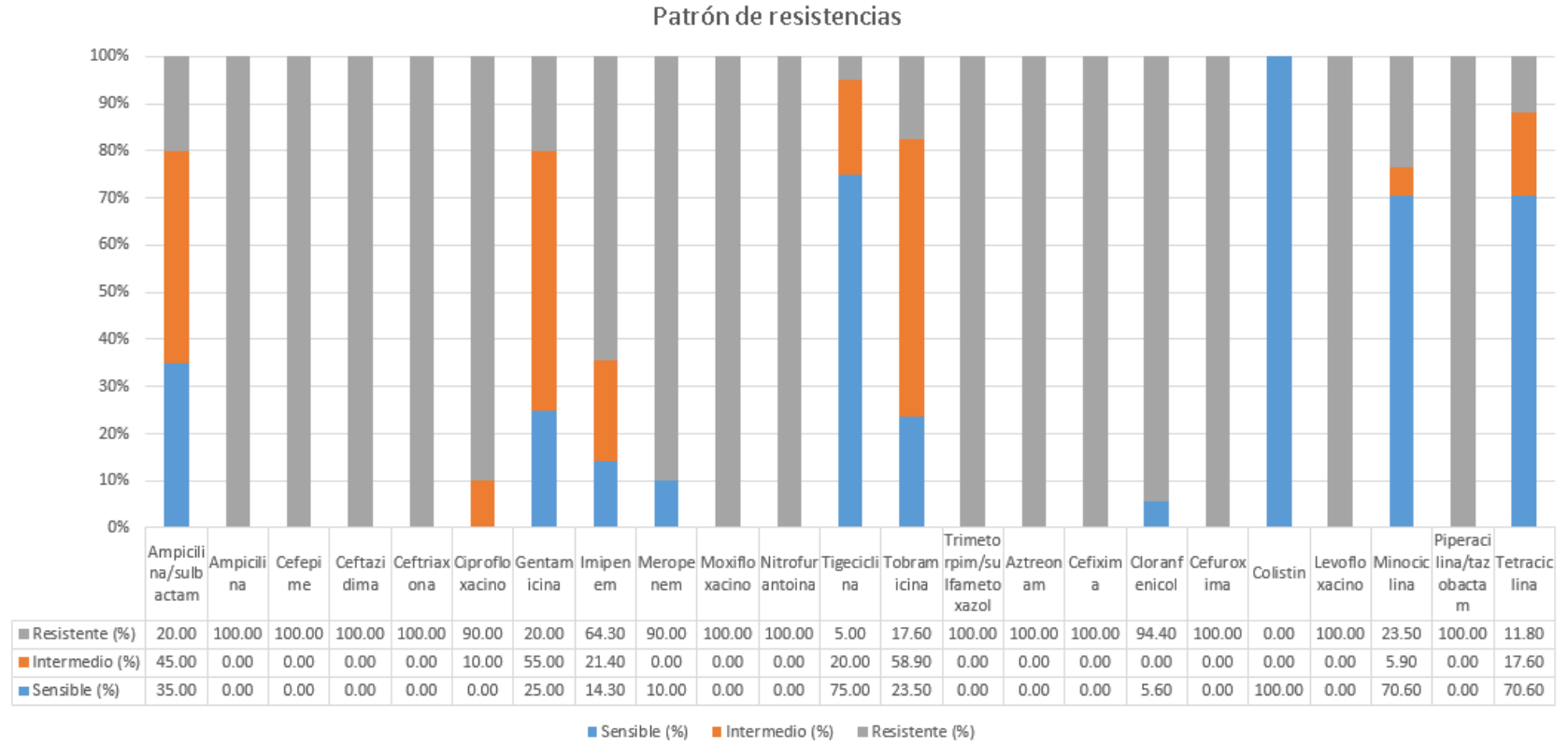
Grafica 14. Sobrevivientes en 4to tratamiento antibiótico

Patrones de resistencia

La tabla 9 muestra en resumen la información de los patrones de resistencia de todos los cultivos analizados con la siguiente distribución. La representación gráfica de estos patrones de resistencia se esquematizan en la gráfica 14, donde predomina los patrones de resistencia de la bacteria.

Tabla 9. Patrones de resistencia antibiótica

Antibiótico	Frecuencia (n)	Sensible (%)	Intermedio (%)	Resistente (%)
Ampicilina/sulbactam	20	35.00	45.00	20.00
Ampicilina	17	0.00	0.00	100.00
Cefepime	20	0.00	0.00	100.00
Ceftazidima	18	0.00	0.00	100.00
Ceftriaxona	20	0.00	0.00	100.00
Ciprofloxacino	20	0.00	10.00	90.00
Gentamicina	20	25.00	55.00	20.00
Imipenem	14	14.30	21.40	64.30
Meropenem	10	10.00	0.00	90.00
Moxifloxacino	20	0.00	0.00	100.00
Nitrofurantoína	20	0.00	0.00	100.00
Tigeciclina	20	75.00	20.00	5.00
Tobramicina	17	23.50	58.90	17.60
Trimetoprim/sulfametoxazol	20	0.00	0.00	100.00
Aztreonam	18	0.00	0.00	100.00
Cefixima	18	0.00	0.00	100.00
Cloranfenicol	18	5.60	0.00	94.40
Cefuroxima	18	0.00	0.00	100.00
Colistin	18	100.00	0.00	0.00
Levofloxacino	18	0.00	0.00	100.00
Minociclina	17	70.60	5.90	23.50
Piperacilina/tazobactam	9	0.00	0.00	100.00
Tetraciclina	17	70.60	17.60	11.80



Gráfica 15. Patrones de resistencia antibiótica



Discusión

En este estudio se intenta describir la mortalidad asociada a infección por *Acinetobacter baumannii* en el contexto de pacientes hospitalizados en el Hospital General de México “Doctor Eduardo Liceaga”, haciéndose una investigación retrospectiva en una base de datos de cultivos positivos desde enero hasta diciembre del año 2014. Lamentablemente no fue posible acceder a toda la información requerida para hacer una caracterización completa de la mortalidad aunada a la infección.

Sin embargo, los datos obtenidos muestran que la infección en nuestro hospital muestra una mortalidad similar a la descrita en la literatura, en nuestro estudio del 55.4% (tabla 1), generalizando todos los tipos de cultivos y en cualquier escenario clínico del paciente. Sin embargo, si se hacen subdivisiones por la fuente biológica donde se aisló al patógeno, se puede observar que, los cultivos obtenidos de secreciones bronquiales, que pudieran reflejar los pacientes con procesos neumónicos, tuvieron una mortalidad aumentada, llegando a 75%(tabla 3), mayor al 60% reportada en la literatura. Similar caso lo que ocurre con hemocultivos con una mortalidad de 50% y cultivos de líquidos del 57%; pudiendo representar estas situaciones de infección bacteriana diseminada.

En la mortalidad dividida por género (gráfica 1), se reportaron 74 casos positivos en hombres, el 66.07% del total de casos. En esta población, hubo 42 defunciones, 56.7% dentro de esta población y el 37.5% del total de la población. Algunas de las características demográficas recogidas en esta población se encuentra la edad promedio de 47.02 años; la comorbilidad más común fue diabetes mellitus tipo 2 (gráfica 2). En el caso de mujeres, se reportaron 38 casos, el 33.92% del total de casos con 20 defunciones, el 17.85% del total de los casos. En esta población la edad promedio fue de 45.8 años; las comorbilidades reportadas en esta población incluyeron diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades neoplásicas predominantemente (gráfica 3).

En cuanto a la mortalidad asociada a cada unidad médica (tabla 2), la mayoría de los cultivos positivos del estudio se reportaron en el servicio de Neumología, representando el 45.16% del total de cultivos positivos, siendo el mismo servicio con el mayor número de defunciones asociadas al patógeno. Otros servicios con alta incidencia de cultivos positivos fueron las Unidades de cuidados intensivos, y la unidad de Infectología, sitios donde, por sus características y la de sus pacientes, el uso de tratamiento antibióticos de amplio espectro puede ser parte de la explicación del mayor número de casos en dichos servicios. El resto de los casos se presenta de manera esporádica distribuidos en los demás servicios del Hospital General de México.

En cuanto a la positividad de los cultivos; el mayor porcentaje lo representó los cultivos bronquiales, con el 46.4% de los cultivos positivos, seguido de los cultivos de herida y hemocultivos con el 17.9% y 14.3% respectivamente. En cuanto a esta distribución se pudiera inferir que los cultivos positivos obtenidos de secreción bronquial y hemocultivos pudieran representar situaciones de procesos infecciosos más graves, lo que explicaría la mayor mortalidad asociada a estos tipos de cultivos, En cuanto a los cultivos de herida se debería valorar cada situación en particular dependiendo de las características clínicas del paciente para determinar si *Acinetobacter baumannii* puede ser la etiología infecciosa o simplemente contaminación de las heridas. El resto de los cultivos representan menos del 25% del total de cultivos, y su significancia se debe contextualizar en el estado clínico del paciente (gráfica3).

En cuanto al tiempo de cultivo; ya se ha descrito que la infección por *Acinetobacter baumannii* es más prevalente en las unidades de cuidados intensivos, sin embargo ya se encuentran cepas multirresistentes en pisos de hospitalización. Algunos de los factores de riesgo para la infección de este patógeno son la hospitalización prolongada y el uso de antibióticos que generalmente se asocia a ésta. En este estudio se encontró que el promedio de días de hospitalización desde el ingreso hasta el primer cultivo positivo fue de 14.9 días, con rangos que van desde 2 días como mínimo hasta 114 días (tabla 4). La interpretación de estos resultados puede ser complicada porque nos encontramos a que esta información fue obtenida solo de 62 registros a los que se tuvo acceso; y en particular en el caso del aislamiento a los 2 días no se refiere si el paciente en cuestión procedía de otra unidad hospitalaria. Sin embargo esta descripción concuerda con lo descrito previamente, que a mayor periodo de hospitalización mayor es el riesgo de infección por patógenos multirresistentes, en nuestro caso, *Acinetobacter baumannii*.

El otro factor de riesgo altamente relacionado con la aparición de patógenos resistentes es la administración de antibióticos previos, ya sea de manera empírica o guiada para patógenos diferentes a *Acinetobacter baumannii*. En nuestro estudio se encontró que como primer tratamiento antibiótico empírico, lo más prevalente fue el uso de antibióticos betalactámicos, principalmente ceftriaxona, en el 28.6% de los casos, y en conjunto los betalactámicos utilizados, representaron el 63.2% de los antibióticos empíricos de primera elección, distribuyéndose entre cefalosporinas de primera, tercera y cuarta generación, así como antibióticos carbapenémicos (tabla 5).

En la subdivisión de la población dependiendo de su destino final, en las defunciones los betalactámicos predominan como primer tratamiento, ceftriaxona el 25.9% e imipenem en el 22.2% de las veces; piperacilina/tazobactam y vancomicina fueron los siguientes en frecuencia de utilización con el 11.1% de las veces cada uno (gráfica 7); 7.1 días fue el promedio de administración. De igual manera, en los sobrevivientes ceftriaxona fue el primer antibiótico en el 31.8% de las ocasiones (gráfica 8); los días promedio de aplicación de antibióticos fue de 8.1 días en esta subpoblación.

En la segunda elección de tratamiento, persisten los betalactámicos como grupo predominando, sin embargo cabe mencionar la utilización de antibióticos glucopeptidos, en nuestro medio vancomicina, como segundo fármaco, ya sea de manera aislada o en combinación con un betalactámico, faltando describir en este estudio si se utilizó de manera empírica o dirigida contra patógenos aislados previos al aislamiento de *A. baumannii* (tabla 6).

En los pacientes fallecidos la vancomicina es, de manera aislada, el antibiótico más utilizado en el 30.4% de las veces, el segundo en administración fue ceftriaxona con el 13% de las ocasiones junto con otros antibióticos descritos (gráfica 9). En su conjunto, el promedio de tiempo de administración fue de 6.6 días. En los pacientes sobrevivientes, el principal antibiótico fue metronidazol con el 30% de los casos, seguido por ceftriaxona, clindamicina y vancomicina con el 15% (gráfica 10); con un tiempo promedio de aplicación de 8.05%.

Conforme el progreso en el uso de tratamiento antibiótico, en el tercer y cuarto antibióticos utilizados se encuentran nuevamente betalactámicos en este caso carbapenémicos con el 19.2% como tercero (tabla 7) y piperacilina/tazobactam en el 18.8% como cuarto antibiótico (tabla 8).

Los antibióticos utilizados como tercer tratamiento antibiótico en los pacientes que fallecieron se distribuyeron de manera equitativa entre los 10 antibióticos descritos (gráfica 11). Tuvieron una duración de administración promedio de 7.1 días. En los pacientes que sobrevivieron, los betalactámicos de amplio espectro predomina en su utilización, con piperacilina/tazobactam (25%) e imipenem (25%) siendo los representantes (gráfica 12); en este grupo, el tiempo de administración promedio fue de 7.6 días.

En el cuarto esquema antibiótico en la población fallecida se distribuyó entre los 4 antibióticos descritos y por un tiempo promedio de 3 días hasta el fallecimiento del paciente (gráfica 13). En los sobrevivientes, los antibióticos más utilizados fueron imipenem, piperacilina/tazobactam, vancomicina y fluconazol con el 16.6% de administración para cada uno de ellos (gráfica 14), hasta el cultivo de *A. baumannii*.

En cuanto a los patrones de resistencia a antibióticos (tabla 9, gráfica 15)), las cepas aisladas en 2014, muestran resistencias extendidas, a un gran número de antibióticos utilizados en nuestro medio. Siendo del 100% para los betalactámicos, ampicilina, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, aztreonam, cefixima, cefuroxima, piperacilina/tazobactam; 100% para quinolonas, ciprofloxacino, moxifloxacino. Siendo altamente prevalente para carbapenémicos con 64.3% para imipenem y 90% para meropenem. Patrones de resistencia que se repiten a lo largo de los antibiogramas consultados. Desde el 2014 se observa una sensibilidad del 100% para colistin, siendo, actualmente de las pocas opciones terapéuticas el contexto de infección por *Acinetobacter baumannii*, de igual manera mostrando sensibilidad para el grupo de las tetraciclinas, minociclina, y tetraciclina, sin embargo su uso clínico en el contexto de infecciones graves es controvertido.

Conclusión

El aumento de bacterias multirresistentes en los últimos años ha sido un problema en ascenso, explicado en parte al uso extendido de antibióticos de amplio espectro y la falta de control efectivo de las fuentes de infección, lo que provoca presión selectiva sobre estas bacterias. *Acinetobacter baumannii* se presente desde ya hace algunos años, como un problema de salud en las unidades hospitalarias, inicialmente dentro de las unidades de cuidados intensivos, y actualmente en áreas hospitalarias no críticas donde se encuentran aislamientos de bacterias multirresistentes que empeoran el pronóstico de los pacientes. En este estudio se observa una mortalidad elevada en la infección por *A. baumannii*, en algunos casos mayor a la descrita en la bibliografía consultada, siendo predominante en unidades de cuidados neumológicos y cuidados intensivos.

En la mayoría de los casos que reportamos, los pacientes recibieron cursos de tratamientos empíricos de amplio espectro previo al aislamiento de *A. baumannii*, probablemente guiados por el aislamiento de otra especie bacteriana, que escapa al análisis primario de este trabajo y mayores descripciones se tendrán que realizar.

El control de las infecciones por bacterias multirresistentes en nuestro caso *A. baumannii*, debe de ir mas haya de antimicrobianos nuevos y con mayor potencia antibacteriana, que si bien son pilar importante en el manejo, debe también enfocarse en el manejo integral del paciente infectado, la prevención de la infección y, una vez presentada, su extensión con las medidas de aislamiento adecuadas; el control adecuado del foco infeccioso, la toma oportuna de muestra microbiológicas guiadas por las características clínicas de los pacientes, la administración adecuada y orientada de tratamientos empíricos, su desescalamiento cuando las condiciones clínicas y paraclínicas del paciente lo ameriten, favorecer las altas de hospitalización tempranas y evitar la presión selectiva sobre bacterias con gran capacidad de generar resistencias con programas institucionales de control de administración de antibióticos (*stewardship*) y guías locales que orienten el tratamiento antibiótico inicial.

Acinetobacter baumannii multirresistente es una bacteria del ámbito hospitalario, que ha salido de las Unidades de Cuidados intensivos y se ha instalado en las salas de hospitalización, es una muestra de lo que ya se ha descrito como parte del fin de la era de los antibióticos. Actualmente las opciones terapéuticas contra *A. baumannii* multirresistente son escasas; por esta razón se debe dar prioridad a medidas no antibióticas para el control y aún más importante la prevención de la colonización y posterior infección por la bacteria multirresistente

REFERENCIAS.

1. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013;13(12):1057–98
2. Boyle Dp, Zembower TR, Epidemiology and Management of Emerging Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Extended-Spectrum b-Lactamases and Beyond. *Urol Clin N Am* 42 (2015) 493–505
3. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008;8(12):751–62
4. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H, et al. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5(12):939–51
5. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006;43(Suppl 2):S49–56
6. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, et al. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol* 1997;35(11): 2819–25
7. Falagas ME, Karveli EA, Kelesidis I, et al. Community- acquired *Acinetobacter* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(12):857–68
8. Playford EG, Craig JC, Iredell JR, et al. Carbapenem- resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect* 2007; 65(3):204–11
9. Rhomberg P, Jones R, Sader H, Fritsche T: Antimicrobial resistance rates and clonality results from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) programme: report of year five (2003). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49: 273– 281
10. Garza-Gonzalez E, Llaca_díaz JM, Bosques-Padilla FJ, Gonzalez GM, Prevalence of Multidrug-Resistant Bacteria at a Tertiary-Care Teaching Hospital in Mexico: Special Focus on *Acinetobacter baumannii*, *Chemotherapy* 2010; 56:275–279
11. Alsultan AA, Hamouda A, Evans BA, Amyes SG. *Acinetobacter baumannii*: emergence of four strains with novel blaOXA-51-like genes in patients with diabetes mellitus. *J Chemother* 2009;21:290–5.
12. Héritier C, Poirel L, Fournier PE, Claverie JM, Raoult D, Nordmann P. Characterization of the naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4174–9
13. Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, et al. The role of ISAbal in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett* 2006;258:72–7
14. Fritsche TR, Sader HS, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Emerging metallo-lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 2005;15(Suppl 4):S276–8
15. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:538–82
16. Nemec A, Dolzani L, Brisse S, van den Broek P, Dijkshoorn L. Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones. *J Med Microbiol* 2004;53:1233–40

17. Sato K, Nakae T. Outer membrane permeability of *Acinetobacter calcoaceticus* and its implication in antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:35–45
18. Marchand I, Damier-Piolle L, Courvalin P, Lambert T. Expression of the RND-type efflux pump AdeABC in *Acinetobacter baumannii* is regulated by the AdeRS two-component system. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3298–304
19. Su XZ, Chen J, Mizushima T, Kuroda T, Tsuchiya T. AbeM, anH⁺-coupled *Acinetobacter baumannii* multidrug efflux pump belonging to the MATE family of transporters. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4362–4
20. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents* 35 (2010) 219–226
21. van den Broek PJ, Arends J, Bernards AT, et al. Epidemiology of multiple acinetobacter outbreaks in the Netherlands during the period 1999–2001. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 837–43
22. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 130
23. Lee HW, Koh YM, Kim J, et al. Capacity of multidrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* to form biofilm and adhere to epithelial cell surfaces. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 49–54
24. Simor AE, Lee M, Vearncombe M, et al. An outbreak due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* in a burn unit: risk factors for acquisition and management. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 261–67.
25. D'Agata EM, Thayer V, Schaffner W. An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: the importance of cross-transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 588–91
26. del Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, et al. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 540–46
27. Chaari A, Mnif B, Bahlou M, Mahjoibi F, Chtara K, Turki O, Gharbi N, Chelly H, Hammami A, Bouaziz M: *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis factors. *International Journal of Infectious Diseases* 17 (2013) e1225–e1228
28. Martro E, Hernandez A, Ariza J, et al. Assessment of *Acinetobacter baumannii* susceptibility to antiseptics and disinfectants. *J Hosp Infect* 2003; 55: 39–46
29. Reinert RR, Low DE, Rossi F, Zhang X, Wattal C, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/ Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the in vitro activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1018–29
30. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1333–41
31. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3136–46
32. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10: R27
33. Rafailidis PI, Ioannidou EN, Falagas ME. Ampicillin/sulbactam: current status in severe bacterial infections. *Drugs* 2007; 67: 1829–49

34. Corbella X, Ariza J, Ardanuy C, et al. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 793–802
35. Go ES, Urban C, Burns J, et al. Clinical and molecular epidemiology of acinetobacter infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet* 1994; 344: 1329–32
36. Wood GC, Hanes SD, Croce MA, Fabian TC, Boucher BA. Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of acinetobacter ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1425–30
37. Song JY, Kee SY, Hwang IS, et al. In vitro activities of carbapenem/ sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 317–22
38. Peleg AY, Adams J, Paterson DL. Tigecycline efflux as a mechanism for nonsusceptibility in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2065–69
39. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001–2004). *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 315–21
40. Montero A, Ariza J, Corbella X, Domenech A, Cabellos C, Ayats J, et al. Efficacy of colistin versus β -lactams, aminoglycosides, and rifampin as monotherapy in a mouse model of pneumonia caused by multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1946–52
41. Tripodi MF, Durante-Mangoni E, Fortunato R, Utili R, Zarrilli R. Comparative activities of colistin, rifampicin, imipenem and sulbactam/ampicillin alone or in combination against epidemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing OXA-58 carbapenemases. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:537–40
42. Cirioni O, Silvestri C, Ghiselli R, Orlando F, Riva A, Gabrielli E, et al. Therapeutic efficacy of buforin II and rifampin in a rat model of *Acinetobacter baumannii* sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:1403–7
43. Conlon JM, Ahmed E, Pal T, Sonnevend A. Potent and rapid bactericidal action of alyteserin-1c and its [E4K] analog against multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *Peptides* 2010;31:1806–10
44. Pazgier M, Hoover DM, Yang D, Lu W, Lubkowski J. Human α -defensins. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:1294–313
45. Kasiakou SK, Lawrence KR, Choulis N, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibacterials with time-dependent action: a systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Drugs* 2005;65:2499–511
46. Lee NY, Wang CL, Chuang YC, et al. Combination carbapenemsulbactam therapy for critically ill patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: four case reports and an in vitro combination synergy study. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1506–11
47. Yoon J, Urban C, Terzian C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple synergistic activities of polymyxin B, imipenem, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 753–57

LISTA DE COTEJO

Nombre del Proyecto

Nombre del Investigador Principal

Unidad/Servicio al que pertenece

No. de Proyecto (Se agregara en la recepción de la Dirección de Investigación)

	Nombre del Documento	Marcar con una x si está completo.	Marcar por recepción en D.I.
1	Carta de presentación del proyecto por el Investigador Principal		
2	Carta de Autorización por el jefe de Servicio/Unidad y Vo.Bo. por Coordinador de Investigación		
3	Carta de participación de otro servicio/unidad en el proyecto. (En caso de que aplique)		
4	Carta compromiso del investigador principal		
5	Proyecto y resumen estructurado en medio impreso y digital.		
6	Hoja de Recolección de datos		
7	<ul style="list-style-type: none"> • Consentimiento Informado (En caso que el proyecto de investigación lo requiera). <ul style="list-style-type: none"> ○ Deberá estar membretado con la Unidad o Servicio correspondiente. ○ Paginación completa del documento. ○ Título del proyecto en cada hoja. ○ Datos completos del Investigador Responsable. ○ Datos completos del presidente del Comité de Ética ○ Zona de Firma del Investigador principal, paciente y dos testigos. • Anexos 		
8	Carta de no conflicto de interés / declaración de conflicto de interes		
9	Carta de Información de Requerimientos		
	Proyectos patrocinados por la Industria farmacéutica		
10	Carta de información e intención al Director General		
11	Copia de la carta de invitación al investigador o grupo de investigadores		
12	Copia de la carta de aceptación del investigador principal		
13	Copia del recibo de pago para sometimiento de proyectos a Comités		

F2 PDI-12 Rev. 9

Vo.Bo.

- l. Nombre de Coordinador de Investigación
Unidad o Servicio al que pertenece.**

Mayo 2015
Sello de Recepción
De la Dirección de Investigación 23

- I. **Título de la investigación.** Mortalidad asociada a infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente
- II. **Institución.** Hospital General de México, O.D.
- III. **Servicios.** Servicio de Infectología, Hospital General de México
- IV. **Unidad:** 405
- V. **Tipo de investigación.** Epidemiológica.
- VI. **Tipo de financiamiento.** Recursos existentes en el Hospital.
- VII. **Derechos de autor o patente:** No se espera obtener alguno.
- VIII. **Declaración de autoría:** Dr. Cesar Rivera Benitez
- IX. **Investigadores:**

Investigador principal:

Nombre: Dr. Cesar Rivera Benitez

Jefe de servicio de Infectología

Nombramiento universitario:

R.F.C.: RIBC511231 QB8

Teléfono: 50043855

Correo electrónico: rivera.cesar85@gmail.com

Firma:

Investigador coordinador:

Nombre: Dr. Juan José Fonseca Mata

Alumno de la residencia de especialidad de Medicina Interna

Nombramiento universitario

RFC: FOMJ870908 BQ4

Teléfono. 5551055446

Correo electrónico: juanjo.fonseca.m@gmail.com

Firma:

Fechas:

- a. **Presentación del protocolo:** Abril 2016
- b. **Probable inicio:** Mayo 2016
- c. **Probable terminación:** Mayo 2016

Dr. Cesar Rivera Benítez

Investigador Principal

Dra. Maria Luisa Hernandez Medel

Coordinador de Investigación

CARTA DE PRESENTACIÓN DEL PROYECTO

Abril de 2016

Dr. Guillermo Melendez Mier

Encargado del Despacho de los Asuntos de la Dirección de Investigación

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Presente

Como Investigador principal presento a Ud. el protocolo titulado “Mortalidad asociada a infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente” y la relación de documentos respectivos (carta de información y consentimiento informado, enmiendas, eventos adversos, etc.) para ser sometidos a evaluación por los Comités de Investigación, Ética y en caso necesario Bioseguridad. El protocolo y la carta de consentimiento se encuentran apegados a la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación; y a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre las Buenas Prácticas Clínicas (GCP).

El protocolo ahora presentado resulta de la iniciativa de un servidor y su grupo de colaboradores, y será llevado a cabo en este centro hospitalario.

Además de su servidor Dr. Cesar Rivera Benítez, el equipo de trabajo en esta institución estará integrado por la Dr. Fonseca Mata Juan José y la Dra. Laura Patricia Whittall García

Finalmente, ratifico a Ud. mi conocimiento e intención de apegarme a los reglamentos y normas científicas, éticas y administrativas vigentes en nuestra institución.

Atentamente

Dr. Cesar Rivera Benítez

Investigador Principal

Servicio de Medicina Interna
Carta de autorización por el Jefe de Servicio.
Abril de 2016

Dr. Guillermo Melendez Mier

Encargado del Despacho de los Asuntos de la Dirección de Investigación

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Presente

Hago de su conocimiento que estoy de acuerdo en que el Dr. Juan José Fonseca Mata conduzca el protocolo titulado “Mortalidad asociada a infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente” en el Servicio de Infectología Unidad 405, en el entendimiento que no interferirá con las actividades habituales del mismo.

Además, el Coordinador de investigación del servicio ha evaluado la metodología y estadística del protocolo anteriormente mencionado, con la certeza de tener un proyecto de investigación de calidad. El coordinador periódicamente recibirá información por parte del investigador en relación al desarrollo del proyecto de investigación, situación presupuestal (reporte técnico parcial, anual y final) y la producción científica derivada del mismo.

Como jefe de ésta unidad/este servicio y junto con el coordinador de investigación, nos comprometemos a otorgar las facilidades necesarias para el desarrollo del proyecto y vigilar que éste se lleve conforme a la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación, las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y los Criterios para el Manejo de Recursos Externos destinados al Financiamiento de Proyectos Específicos de Investigación, Docencia y otras Actividades Académicas o Asistenciales.

Atentamente,

Dr. Cesar Rivera Benítez

Jefe de Servicio Infectología

Dra. Maria Luisa Hernández Medel

Coordinador de Investigación

Ciudad de México Abril de 2016

CARTA COMPROMISO

TITULO DEL PROYECTO

Mortalidad asociada a infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Cesar Rivera Benitez

Como investigador principal del proyecto me comprometo a cumplir con los siguientes lineamientos que establece la Dirección de Investigación:

- . Entregar por escrito la fecha de inicio real del proyecto de investigación.
- . Entregar por escrito cada 12 meses a partir de la fecha en que se aprobó el proyecto, el avance del mismo según lo dicta la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que para tal efecto establece la Secretaría de Salud. De no presentar los avances del proyecto en dos periodos consecutivos, el mismo será cancelado automáticamente por la Dirección de Investigación.
- . Informar por escrito el reporte de término o de cancelación del proyecto.
- . Si el proyecto genera algún artículo científico, capítulo de libro, libro o presentación en congreso deberé informarlo por escrito haciendo la citación en formato Vancouver.
- . En caso de que origine una Tesis indicar grado, título, autor y tutores, universidad, fecha de presentación, fecha de obtención del grado y publicación.

El proyecto de investigación con el título "Mortalidad asociada a infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente", para obtener el grado de Especialista en Medicina Interna del Doctor Juan José Fonseca Mata, como autor principal y Tutor el Doctor Cesar Rivera Benítez, con fecha de presentación en abril de 2016 y publicación en Junio de 2016

Supervisar que el proyecto se lleve a cabo en estricto apego al protocolo autorizado por las Comisiones de Ética e Investigación.

- . Permitir y responder adecuadamente en tiempo y forma a las auditorias que se realicen por parte de la Dirección de Investigación.

NOMBRE Y FIRMA INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Cesar Rivera Benítez

Ciudad de México Abril de 2016

DECLARACION DE NO CONFLICTO DE INTERESES

De acuerdo al artículo 63 de la Ley General de Salud en materia de Investigación y al capítulo 7 numeral 4.5 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, declaro bajo protesta de decir la verdad que durante el tiempo en que me encuentre desarrollando las funciones asignadas en el Proyecto “Mortalidad asociada a infección por *Acinetobacter baumannii*”, me comprometo en todo momento a actuar bajo los más estrictos principios de ética, para lo cual me apegaré a lo siguiente:

En el desarrollo de mis funciones tendré acceso a cierta información perteneciente a temas científicos y académicos, así como datos personales de los participantes, tal información es de carácter confidencial. En este sentido, declaro que:

1. Cumpliré con mis funciones exclusivamente en el cargo que me encuentre.
2. No tengo ninguna situación de conflicto de interés real, potencial o evidente, incluyendo ningún interés financiero, personal, familiar u otro tipo en, y otra relación con el patrocinador, que:
 - a. Puede tener un interés comercial atribuido en obtener el acceso a cualquier información confidencial obtenida de la investigación.
 - b. Puede tener un interés personal o familiar, en el resultado de la opinión técnica y ética, pero no limitado a terceros como los fabricantes de insumos para la salud.
3. Hago constar que me conduzco por los principios generales de legalidad, honradez, lealtad, eficiencia, imparcialidad, independencia, integridad, confidencialidad y competencia técnica. El cumplimiento de estos principios garantiza la adecuada emisión de mi opinión técnica y ética solicitada.
4. Al advertir alguna situación de conflicto de interés real, potencial o evidente lo comunicaré al Presidente o Secretario del Comité de Ética en Investigación.
5. Declaro que no estoy sujeto a ninguna influencia directa por algún fabricante, comerciante o persona moral mercantil de los procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios y actividades a realizar en el desarrollo del proyecto de investigación.

En todo momento me conduciré con responsabilidad, honestidad y profesionalismo en el desarrollo de mis actos. Por la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento, a sabiendas de las responsabilidades legales en las que pudiera ocurrir por un mal manejo y desempeño en la honestidad y profesionalismo en el desarrollo de mi trabajo.

ATENTAMENTE

Nombre Dr. Cesar Rivera Benitez

Firma

Institución a la que pertenece: Hospital General de México

Fecha: Abril de 2016

Cargo a desempeñar: investigador Principal

Nombre: Dr. Juan José Fonseca Mata

Firma

Institución a la que pertenece: Hospital General de México

Fecha: Abril de 2016

Cargo a desempeñar: investigador Coordinador

Nombre: Dra. Laura Patricia Whittall García

Firma

Institución a la que pertenece: Hospital General de México

Fecha: Abril de 2016

Cargo a desempeñar: investigador Asociado

RESUMEN ESTRUCTURADO

TITULO: Mortalidad asociada a infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente ”

En las décadas previas la prevalencia de resistencias antimicrobianas, dentro de los factores de mayor importancia es el sobreuso de los antibióticos, además de la fácil transmisión entre personas de diferentes regiones de patógenos multirresistentes (1). Se han instaurado planes dirigidos a la prevención de infecciones y el control estricto de antibióticos. Una de las primeras decisiones a considerar al detectar una bacteria multirresistente es determinar si se trata de un proceso infeccioso o de una colonización, que no ameritaría tratamiento médico ya que solo aumenta la probabilidad de eventos adversos asociados al uso de antibióticos (2). A nivel mundial, las infecciones hospitalarias secundarias a *Acinetobacter baumannii* han aumentado en los últimos años, el tratamiento inicial, a base de carbapenémicos ha sido una de las opciones terapéuticas iniciales, sin embargo se ha visto un aumento de cepas resistentes a este grupo de antibióticos (3). *Acinetobacter baumannii* posee una gran capacidad adaptativa para generar y adquirir resistencias antimicrobianas, muchas veces siendo resistente a gran parte de los antibióticos utilizados en infecciones por bacterias Gram negativas. Entre los mecanismos de resistencia se encuentran la producción de β – lactamasas, carbapenemasas, bombas de eflujo entre las más importantes. En cuanto a las β – lactamasas, *A. baumannii* posee, de manera intrínseca oxacilinasas de clase D, perteneciente al grupo de OXA - 51 y una cefalosporinasa cromosómica AmpC no inducible (11). Las enzimas tipo OXA – 51 son capaces de hidrolizar penicilinas y carbapenémicos, a estos últimos en menor medida y no son activas contra cefalosporinas de amplio espectro (12). De tal manera, en la gran resistencia a β – lactámicos, se necesita modificación genética promovida por ISAba1, que actúa como promotor de la transcripción de genes de resistencia. (13) y de igual manera puede estar involucrado en la modulación de la expresión de genes involucrados en la resistencia a cefalosporinas y sulfonamida. Las bombas de eflujo son otro sistema que contribuyen a la multirresistencia bacteriana, se han identificado 2 sistemas en *A. baumannii*, que le confieren resistencia a aminoglucósidos, β lactámicos, cloranfenicol, eritromicina y tetraciclinas, controladas genéticamente por la sobreexpresión del gen regulador *adeR* (18). Otra familia de bombas de eflujo de la familia MATE, *AbeM*, se ha encontrada sobre expresada resultando en resistencia a quinolonas, gentamicina, kanamicina, eritromicina, cloranfenicol y trimetoprim (19). Otros sistemas descritos brindan resistencia a quinolonas, macrólidos y cloranfenicol (*AbeS*). Entre otros mecanismos de resistencia se encuentra la regulación a la baja de proteínas ligadoras de penicilinas (PBPs) dando resistencia a β – lactámicos; mutación en la ADN girasa y topoisomerasa IV, dando resistencia a fluoroquinolonas, hay modificaciones en el metabolismo de folatos aumentado la resistencia a trimetoprim. La suma de los mecanismos de resistencia contribuyen en mayor o menor medida a la resistencia general de *Acinetobacter baumannii* y existe variación entre cepas aisladas; y en las cepas multirresistentes cuentan con sistemas redundantes hacia el mismo antimicrobiano (20)

Adicionalmente a las medidas generales de control para brotes de patógenos multirresistentes, la identificación de fuentes comunes de transmisión de *A. baumannii*, guía la implementación de medidas de control específicas (27). EL éxito en el control de un brote involucra la cooperación de todos los niveles del personal de salud, debiéndose prestar particular atención a la limpieza ambiental con desinfección adecuada en tiempo que alcance la esterilización de las superficies (28). Se debe hacer énfasis en la adherencia del personal de salud a los protocolos de lavado de manos siendo parte indispensable en el control de brotes. Y se debe de mencionar que para que las medidas de control sean efectivas estas deben estar en marcha durante un tiempo prolongado, y en algunos de los casos será necesario el cierre parcial o total de las instalaciones sanitarias. Entre las clases de antimicrobianos potencialmente efectivos contra *A. baumannii* incluyen a sulbactam, monobactámicos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, gliciliclinas polimixinas y antibióticos con capacidad anti-*Pseudomonas* (penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos). Sin embargo la elección del antimicrobiano adecuado está limitada por el hecho que la tasa de resistencias de *A. baumannii* a la mayoría de estos agentes puede ser muy alta (27).

Objetivo: Describir la mortalidad asociada a infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente, su incidencia y prevalencia en una unidad hospitalaria de tercer nivel.

Hipótesis: No aplica al ser un estudio descriptivo, retrospectivo.

Justificación: El aumento en la incidencia de *Acinetobacter baumannii* multirresistente a nivel mundial y en particular el aumento en el Hospital General de México ha incrementado la morbi – mortalidad por lo que se instauran tratamientos empíricos y su posterior escalamiento a tratamientos específicos; por lo que es necesario conocer la mortalidad asociada a *A. baumannii*.

Análisis estadístico: Cálculo de frecuencias absolutas, relativas, prevalencias. Se empleará estadística descriptiva para las variables de estudio. Se calculará medias y desviación estándar para variables cuantitativas y proporciones para variables cualitativas.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*, multirresistencia, antibiótico, mortalidad,