



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”
SERVICIO DE INFECTOLOGÍA**

**COMPARACIÓN DE EFICACIA CLÍNICA ENTRE TIGECICLINA A DOSIS
ALTAS MAS COLISTINA Y COLISTINA MAS MEROPENEM, ESTUDIO
PROSPECTIVO EN SEPSIS POR A. BAUMANNII XDR EN EL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO.**

T E S I S D E P O S G R A D O

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA**

P R E S E N T A :

**LUIS ALBERTO TÉLLEZ BACA
ASESOR DE TESIS**

**DRA. MANUELITA ZAVALA PINEDA
MÈDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA
U-405 HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.**

Ciudad de México, Julio de 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**



DR LUIS ALBERTO TÉLLEZ BACA
RESIDENTE DE INFECTOLOGÍA

TUTOR DE TESIS:
DRA MANUELITA ZAVALA PINEDA
ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

DR. CESAR RIVERA BENÍTEZ
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGÍA:

CIUDAD DE MEXICO. JULIO - 2016

CONTENIDO

Abreviaturas	5
Resumen	6
INTRODUCCIÓN	8
Marco de referencia y Antecedentes	8
Planteamiento del problema	12
Justificación	13
Objetivos	14
Objetivo General	14
Objetivos Específicos	14
Hipótesis	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
Tipo de Estudio	16
Población de estudio y Tamaño de la muestra	17
Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación	17
Variables y Escalas de Medición	18
Recolección de Datos y Análisis de Resultados	21
Implicaciones Éticas del Estudio	22
Relevancia y expectativas	23
Recursos	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	35

I. Consentimiento Informado (Anexo 5)	31
II. Cronograma de actividades	14

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Demografía de la población	28
Tabla 2. Sitio mas frecuente de aislamiento	29
Tabla 3. Demografía de la población por grupos	29
Tabla 4. Resumen de resultados	30

LISTA DE FIGURAS

Anexo 1. Criterios diagnósticos de infección por <i>A. baumannii</i>	34
Anexo 2. Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica II	35
Anexo 3. Puntuación Simplificada Aguda Fisiológica II	36
Anexo 4. Procedimiento	37
Anexo 6. Grupos de combinación de antimicrobianos	41
Anexo 7. Hoja de captura de datos	42
Anexo 8. Índice de Charlson	43
Anexo 9. Índice de Gravedad de Bacteriemia de Pittsburgh	44
Anexo 10. Índice de gravedad de neumonía	45

ABREVIATURAS

°C	Grados centígrados
ATS	American Thoracic Society
céls./mm ³	Células por milímetro cúbico
CI	Consentimiento informado
CMS	Colestimetato de Sodio
DM	Diabetes mellitus
EA	Eventos adversos
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
HGM	Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, O.D.
IACS	Infecciones asociadas al cuidado de la salud
IV	Intravenosa
MI	Medicina interna
mg	Miligramos
NAC	Neumonía adquirida en la comunidad
NAV	Neumonía Asociada a Ventilación
OD	Organismo descentralizado
PSI	Índice de gravedad de la neumonía
resp./min.	Respiraciones por minuto
UTI	Unidad de terapia intensiva
VIH/SIDA	Virus de la inmunodeficiencia humana/Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
VO	Vía oral

RESUMEN

ANTECEDENTES. La infección por *Acinetobacter baumannii* con resistencia extendida a antibióticos (XDR por sus siglas en inglés) a nivel hospitalario traduce mayor mortalidad. En México las cepas productoras de oxacilinasas son las más frecuentes, con resistencia extendida incluidos carbapenémicos. Múltiples estrategias para el uso de antimicrobianos han sido evaluadas in vitro, pero han obtenido poco éxito en estudios clínicos. Antimicrobianos viejos han sido nuevamente estudiados, obteniendo nuevos conocimientos en su farmacocinética y farmacodinamia, evaluados a mayores dosis, con adecuada seguridad y eficacia.

OBJETIVOS. Comparar la eficacia clínica entre Tigeciclina a dosis altas mas colestimetato de sodio y meropenem mas colestimetato de sodio en infecciones graves por *A. baumannii* XDR, en el Hospital General de México (HGM). Como objetivos secundarios, mortalidad, erradicación microbiológica, falla al tratamiento, eventos adversos, y complicaciones relacionadas a antimicrobianos.

METODOLOGÍA. Estudio prospectivo, comparativo, longitudinal, aleatorizado, abierto, monocéntrico, en el HGM. Pacientes, adultos mayores de 17 años con diagnóstico de Infección por *A. baumannii* XDR, confirmada clínica y microbiológicamente, con resistencia extendida a antibióticos a nivel pulmonar, abdominal, aparato urinario, tejidos blandos o bacteriemia. Una vez formulado el diagnóstico, se aleatorizaron a recibir cualquier combinación antibiótica. El proyecto fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética del HGM.

RESULTADOS. Se incluyó un total de 35 pacientes, que ingresaron a los diferentes servicios del Hospital General de México, con diagnóstico agregado de sepsis por *Acinetobacter baumannii* XDR. La edad promedio fue 49.3 ± 14.4 años (20-79 años) de los cuales el 63% (22) correspondieron al sexo masculino. La infección mas frecuente fue la neumonía asociada a ventilador 71.4% (25) seguida de neumonía nosocomial 8.5% (3), infección intraabdominal 5.7% (2), infección de tejidos blandos 5.7% (2), bacteriemia 2.9% (1), empiema 2.9% (1), derrame pleural complicado 2.9% (1). El 60% (21) falleció relacionado a la infección y el 40% (14) fueron egresados por mejoría. Se encontró mayor mortalidad estadísticamente significativa en el grupo de Meropenem + CMS en 78.3% (18) comparado con 25% (3) del grupo de Tigeciclina + CMS ($p=0.002$). Se asocio mayor tasa de egreso por mejoría estadísticamente significativa en el 75% (9) del grupo de Tigeciclina comparado con 21.7% (5) de Meropenem ($p=0.002$). Tigeciclina a dosis altas + CMS fue

superior en alcanzar cura clínica a los 7 días 62.5% (5) comparado con 37.5% (3) del grupo de Meropenem + CMS y a los 21 días 66.7% (2) vs (33.3%) (1) respectivamente. Falla al tratamiento fue menor en el grupo de Tigeciclina 65.6% vs 81.2% $p=0.009$. En erradicación microbiológica, eventos adversos, estancia hospitalaria, duración del tratamiento y coinfecciones no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES. Nuestra comparación de la terapia basada en tigeciclina dosis altas en combinación con CMS con la terapia base de Meropenem mas CMS para los pacientes con sepsis por *A. baumannii* XDR indica que es un régimen bien tolerado, barato y se demostró eficacia clínica comparable con la terapia estándar.

Palabras clave. Acinetobacter baumannii, colistin, tigeciclina, mortalidad, resistencia a antibioticos.

INTRODUCCIÓN

***Acinetobacter baumannii*: panorama global.**

A nivel hospitalario, *Acinetobacter sp.*, es motivo de estudio y preocupación ante su creciente incidencia y asociación con mortalidad.¹ Caracterizado como coccobacilo aeróbico estricto, es resistente a factores ambientales adversos, y con capacidad para adquirir múltiples mecanismos de resistencia a antibióticos.²⁻³⁻⁴

El Sistema de Vigilancia Nacional de infecciones nosocomiales implicó a *Acinetobacter species* en 7% de las neumonías nosocomiales y en 2% para bacteriemias asociadas a catéter, infección de herida quirúrgica e infecciones urinarias, en las unidades de cuidados intensivos (UCI) de los Estados Unidos de América en el 2003.⁵ En el estudio SENTRY realizado del 2009 al 2011, *Acinetobacter species* se asoció a 7% de las infecciones en UCI en Estados Unidos y Europa.⁶ La infección por *Acinetobacter* es factor de riesgo independiente de muerte que, aunados a comorbilidades así como a elecciones incorrectas de antibióticos en el manejo inicial, alcanza tasas de mortalidad del 30-75%.¹⁻⁷⁻⁸

Mecanismos de resistencia en México. El estudio SENTRY reportó en América Latina resistencia de cepas aisladas de *A. baumannii* a imipenem de 14% en 2004.⁶ También el estudio Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MISTYC), demostró en América Latina, el incremento en la resistencia a meropenem de 5.9% en 1998 a 28.6% en 2005.⁹ En México, se reportó la disminución sostenida de susceptibilidad a imipenem en cepas aisladas en el Hospital Civil de Guadalajara (HCG), de 88.2% en el año 1999 a 13.9% en 2011; y disminución en susceptibilidad a meropenem de 91.7% en 1999 a 11.8% en 2011.¹⁰ La alta resistencia a carbapenémicos, resulta de la asociación entre carbapenemasas de clase D y otros mecanismos de resistencia, incluidos la pérdida de porinas, y sobreexpresión de bombas de flujo. Grupos frecuentemente descritos de beta-lactamasas de clase D que hidrolizan carbapenémicos, corresponden a OXA-23, OXA-27, y OXA-49.⁴ Y últimamente, nuevas clases han sido reportadas en EUA y México, incluyen OXA-235, OXA-236, y OXA 237.⁴⁻¹¹

Alcántar-Curiel y cols. en el Hospital Civil de Guadalajara, determinaron los mecanismos moleculares de resistencia a carbapenémicos de *A. baumannii*. El

78.3% fue positivo para metallo-betalactamasas, de los cuales el 84% fue resistente a meropenem, el 71% a imipenem. El 14.5% expresaron fenotipo de bomba de flujo para meropenem y el 31.6% para imipenem en aislamientos resistentes.¹² Tamayo-Legorreta y cols, analizaron infecciones nosocomiales por *A. baumannii*, resistentes a imipenem en 2 hospitales en México, en los cuales OXA-51 fue identificada en todos los aislamientos, seguido por OXA-239 y OXA-58.¹³ Bocanegra-Ibarias y cols, determinaron las características clínicas y epidemiología molecular de *A. baumannii* en un hospital de Nuevo León México, encontrando una mortalidad de 14.5%. Los niveles de resistencia fueron de 50.7% para imipenem, 35.5% para meropenem, de 0.66% para colisitín, ninguno de los aislamientos fue resistente a tigeciclina. Todos los aislamientos fueron positivos para gen blaOXA-51; el 25.7% para los genes blaOXA-24 y blaOXA-72; el 28.3% para blaOXA-58, asociados con resistencia a imipenem ($p < 0.001$).¹⁴

Esquemas de antibióticos actuales para *Acinetobacter baumannii*.

Polimixinas. Disponibles para su uso clínico están la polimixina B y la polimixina E (colistin); en la última década, el conocimiento de su farmacocinética se ha incrementado considerablemente. Administrado en su forma inactiva, colistimetato de sodio (CMS por sus siglas) sufre una hidrólisis rápida a colistin sin embargo hay estudios que puntualizan que la administración intravenosa de CMS alcanza concentraciones inapropiadamente bajas en el plasma, lo cual se ha asociado con mayor mortalidad (OR 0.81; 95% CI: 0.68-0.96). La eficacia de colistin en infecciones graves causadas por *A. baumannii* alcanza tasas de curación en rangos del 25 al 75%.¹⁵ Plachouras y cols, recientemente determinaron la necesidad de la dosis de carga de colistin para alcanzar rápidamente concentraciones séricas apropiadas. Esta debe ser administrada en todos los pacientes incluidos aquellos con falla renal.¹⁶⁻¹⁷ Una dosis de 1 millón UI corresponde aproximadamente a 30mg de actividad de base de colistina (CBA por sus siglas en inglés), y aproximadamente 80mg de CMS. Artículos publicados recientemente recomiendan estandarizar la terminología expresando dosis de Actividad base de colistina (CBA).¹⁸ Garonzik y cols, han reportado los resultados del estudio multicéntrico más largo hasta ahora de farmacocinética de CMS y colistin en

pacientes críticamente enfermos. La dosis de CMS se expresó como actividad de base de colistina (CBA); 150 mg CBA es equivalente a aproximadamente 5 millones de unidades (MU) de CMS y aproximadamente 400 mg de sodio CMS. Fue evidente que la administración de CMS por arriba del límite actualmente aprobado (300mg CBA/d) fue incapaz de alcanzar una concentración plasmática de 2mg/L, dato importante ya que está demostrado que la susceptibilidad actual en punto de corte de *A. baumannii* es de <2mg/L; y de acuerdo a estudios actuales de análisis de farmacocinética el riesgo de nefrotoxicidad en pacientes críticos incrementa con concentraciones plasmáticas de colistin que excedan 2.5 - 3 mg/L. En este estudio es donde se desarrolla el algoritmo actual para calcular la dosis de carga y mantenimiento de CMS, basado en la actividad base de colistina, en quienes requieran, o no, terapia de remplazo renal. El algoritmo se basa en el peso corporal como covariable y en el volumen de distribución de CMS. Esta propuesta por Garonzik y cols, fue el primer régimen basado científicamente para dosificar CMS/colistin.¹⁸⁻¹⁹ En México contamos con la presentación de Colestimetato de sodio, mezcla equivalente a 150mg de colistina base COLMESDANT.®

Tigeciclina. Activo in vitro para *A. baumannii*; a dosis estándar para cepas con MIC ≤ 2 puede ser insuficiente. Se ha demostrado en pequeñas series no comparativas, los malos resultados clínicos y microbiológicos con tigeciclina para bacteriemia por CRAB susceptible a tigeciclina, en pacientes graves.²⁰ Cheng y cols, publicaron un estudio prospectivo observacional, de bacteriemia por *A. baumannii* con resistencia extendida a antimicrobianos, en los que se utilizaron terapias de combinación de colistin-carbapenémico o colistin- tigeciclina, en las primeras 48h de diagnóstico. El objetivo primario era medir la mortalidad a 14 días, reportando una mortalidad cruda intrahospitalaria mayor en el grupo de colistin-tigeciclina 35% comparada con 15% del grupo de colistin-carbapenémico, destacando que el grupo de tigeciclina que mostro exceso de la mortalidad estaba restringido a MICs altas >2mg/L para tigeciclina y se utilizaron dosis estándar de 100mg de carga seguido de 50mg cada 12 horas de mantenimiento. Por último, no todos los pacientes recibieron uniformemente dosis de carga de colistin, y en el

análisis univariado se mostro que mas pacientes del grupo colistin carbapenémicos recibieron dosis de carga comparado con el grupo de tigeciclina, por lo tanto, se hace difícil atribuir la tendencia de mejoría en mortalidad a colistin mas carbapenémicos.²¹ Basado en el índice de área bajo la curva de concentración plasmática entre la concentración mínima inhibitoria de Tigeciclina (AUC/MIC por sus siglas en inglés) como el principal determinante de actividad antimicrobiana, algunos autores han propuesto y probado el incremento de las dosis para el tratamiento de infecciones graves por bacterias MDR.²² Ya se tiene experiencia clínica con dosis superiores a 100mg al día que sugieren que la doble dosis es útil con adecuada tolerancia y seguridad.²³⁻²⁴ Recientemente De Pascale et al. Utilizaron un régimen a altas dosis (200mg de carga seguido de 100mg cada 12), en 46 pacientes, críticamente enfermos con infecciones predominantemente secundarias a CRAB (bla oxa-58, bla oxa-23) y *Klebsiella pneumoniae*. Reportado en el subgrupo con neumonía asociada a ventilador, que el porcentaje de curación clínica y la erradicación microbiológica fue mayor cuando tigeciclina fue usada a dosis altas (57.5 vs 33.3; p=0.05 y 57.1% vs 30.4% p=0.07, respectivamente). No hubo diferencias en mortalidad entre ambos grupos. Y en el análisis de regresión logística, el uso de dosis altas de tigeciclina fue el único predictor independiente de cura clínica (OR 6.25, 95% CI 1.59, 24.57). Reportando eventos adversos similares en ambos grupos.²⁵

Colistin mas Carbapenémicos Esta combinación ha reportado en estudios previos una tasa de éxito clínico de hasta un 76% en pacientes con infección por *A. baumannii* pos trasplantados.²⁶⁻²⁷

Colistin mas Tigeciclina Esta combinación ha sido probada en estudios previos con tasas de éxito clínico variables de 48 a 77%.²⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El HGM “Dr. Eduardo Liceaga”, O.D., es un hospital de tercer nivel. Al 30 de junio del 2012 su capacidad física era de 937 camas censables y 258 no censables, con un total de 1,195 camas. Otorga atención en más de 40 especialidades a población nacional, predominantemente de nivel socioeconómico bajo. El servicio de Infectología consta de 1 pabellon y se encarga de la autorización de antibioticos de amplio espectro para el resto de las especialidades. Includos los pacientes críticos con infecciones nosocomiales, de acuerdo a las estadísticas del servicio de infectología del HGM, *A. baumannii* es el cuarto agente infeccioso aislado mas frecuente, y se ha asociado a alta mortalidad. Para abril del 2015, las sensibilidades de *A. baumannii* son: a ampicilina subactam 50%, cefalosporinas de 3ra y 4ta, 0%, gentamicina 30%, quinolonas 7%, carbapenémicos 10%, minociclina 83%, tetraciclinas 79%, tigeciclina 86%, colistina 100%. (datos locales del HGM no publicados).

En el HGM se han realizado dos trabajos de tesis (aún no publicados), por el servicio de infectología que reportan predominio de resistencias mediadas por carbapenemasas específicamente OXA23, lo que nos da pauta a buscar opciones alternas a carbapenemicos, y se ha demostrado la mayor respuesta a tetraciclinas específicamente a Doxiciclina-colistin vs Meropenem-colistina en pacientes con APACHE >18. Sin embargo doxiciclina unicamente esta en presentación oral y se desconoce su farmacocinética en pacientes críticos. Por lo anterior, surgen las siguientes preguntas de investigación:

¿Tigeciclina a dosis altas en combinación con colistina es superior en eficacia clínica a la terapia habitual de colistina mas meropenem en infecciones por *A. baumannii* con resistencia extendida a antimicrobianos (XDR), con impacto positivo en la mortalidad en el HGM?

JUSTIFICACIÓN

A. baumannii XDR es causante de infección nosocomial grave, caracterizada por su alto nivel de resistencia a antimicrobianos, que en los últimos años ha incrementado su incidencia así como ha adquirido resistencia a casi todos los antibióticos disponibles.

De acuerdo a las estadísticas locales del Hospital General de México, *A. baumannii XDR*, ocupa los primeros lugares como agente infeccioso nosocomial, y una de las principales causas de mortalidad intrahospitalaria.

El nuevo conocimiento sobre la farmacocinética y farmacodinamia de medicamentos con actividad *in vitro* para *A. baumannii*, ha motivado a la realización de nuevos estudios comparativos, con dosis ajustadas, sin embargo faltan estudios prospectivos aleatorizados que demuestren un impacto positivo en la mortalidad en el tratamiento de infecciones por *A. baumannii XDR*.

En México y específicamente en el Hospital General de México el principal mecanismo de resistencia de *A. baumannii XDR* son las carbapenemasas, y fenotípicamente se ha conservado una sensibilidad completa a Tigeciclina y Colistina; por lo que terapias alternativas a carbapenémicos que han sido implementados en países desarrollados, requieren ser probadas en estudios clínicos en nuestra población, a dosis ajustadas de acuerdo a la evidencia actual, y probar su eficacia clínica, su impacto en la mortalidad y la asociación con efectos adversos.

OBJETIVOS

General

Comparación de Tigeciclina a dosis altas mas colestimetato de sodio y meropenem mas colestimetato de sodio en infecciones graves por *A. baumannii* XDR, en el Hospital General de México (HGM).

Primarios

Comparar la eficacia clínica de la terapia combinada de Tigeciclina a dosis altas mas Colestimetato de sodio y Meropenem mas Colestimetato de sodio en infecciones graves por *A. baumannii* XDR, en el Hospital General de México (HGM).

Secundarios

Determinar erradicación microbiológica, mortalidad, costos, falla al tratamiento, eventos adversos, reingreso y estancia en UCI y complicaciones relacionadas a antimicrobianos.

HIPÓTESIS

1. La combinación con Tigeciclina a dosis de 200mg de inducción y 100mg de mantenimiento + colestimetato de sodio a dosis calculada en actividad base de colistina, mediante algoritmo, tiene mayor eficacia clínica y mejora la mortalidad, comparado con la terapia conveccional de Meropenem + colestimetato de sodio, en el tratamiento de infecciones graves por *A. baumannii* XDR en el Hospital General de México.
2. La utilización de Tigeciclina a dosis altas mas CMS, no presenta diferencia significativa en la incidencia de eventos adversos y/o complicaciones asociadas a antibióticos comparada con terapia convencional.
3. No hay un incremento significativo de los costos de estancia hospitalaria en pacientes que utilizaron Tigeciclina-Colistin comparados con los que utilizaron terapia convencional en pacientes infectados con *A. baumannii* XDR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño del estudio: Estudio prospectivo, comparativo, longitudinal, aleatorizado, abierto.

Lugar: Servicios de terapia intensiva y áreas clínicas del HGM.

Muestra: Pacientes adultos, con infección por *A. baumannii* con resistencia extendida a antimicrobianos (XDR) que incluyen los aislamientos categorizados como multidrogoresistente (MDR) o pandrogoresistente (PDR) a nivel pulmonar, abdominal, infección urinaria, tejidos blandos o bacteriemia hospitalizados en las diferentes áreas clínicas o quirúrgicas del Hospital General de México. Considerando estudios previos, las tasas de erradicación fueron 25% al 75% en regímenes similares cuando se utiliza como tratamiento de primera línea. Suponiendo una tasa de erradicación promedio de 50%, un α -error de 0,05, se requeriría un β -error de 0.20 y el margen de equivalencia de -10%, al menos 102 participantes (30 sujetos en cada grupo) en el ensayo de no inferioridad, y empleando la fórmula:

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 (s_1^2 + s_0^2)}{(\mu_1 - \mu_0)^2}$$

Considerando,

$$Z\alpha = 1.64$$

$$Z\beta = 0.84$$

$$S_1 = 7.25$$

$$S_0 = 11.5$$

$$\mu_1 = 75$$

$$\mu_0 = 70$$

$$d = 0.20$$

En donde la sustitución de los valores sería:

$$n = \frac{(1.64 + 0.84)^2 (7.25^2 + 11.5^2)}{(75-70)^2}$$

$$n = \frac{6.1504 \times 184.8125}{25}$$

$$n = \frac{1,136.6708}{25}$$

$$n = 15$$

Calculando dos grupos y una pérdida potencial del 20%, se requieren 30 casos para el estudio.

Población de estudio: Pacientes adultos (≥ 18 años), inmunocompetentes hospitalizados con el diagnóstico de infección por *A. baumannii* (Anexo 1) con resistencia extendida a antimicrobianos (XDR), que incluyen los aislamientos categorizados como multidrogorresistente (MDR) y pandrogorresistentes (PDR), con criterios de gravedad por índices de predicción de mortalidad (APACHE II, y SAPS II, por sus siglas en inglés), (Anexo 2 y 3), bajo tratamiento antibiótico intravenoso de acuerdo a las guías de práctica clínica Internacionales, en pacientes hospitalizados en el HGM.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes >18 años, cualquier género con infección por *A. baumannii* (Anexo 1), establecida por signos y síntomas clínicos nuevos, persistentes o progresivos, confirmados con aislamiento microbiológico, de acuerdo a las guías mundiales actuales.
2. Gravedad establecida por APACHE II y SAPS II (Anexo 2 y 3).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con inmunocompromiso grave, [neutropenia <500 céls./ μL , uso de inmunosupresores, virus de la inmunodeficiencia adquirida humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA)].
2. ≥ 2 de los siguientes: muerte inminente, embarazo, falta de correlación clínica y microbiológica o diagnósticos alternativos.
3. Pacientes con descompensación aguda de comorbilidades crónicas como ICC, síndrome urémico, descompensación de diabetes (estado hiperosmolar y/o cetoacidosis diabética), insuficiencia hepática crónica clasificada como Child C y/o descompensación aguda y síndrome confusional agudo.
4. Pacientes con comorbilidades agudas como síndrome isquémico coronario agudo, EVC y/o falla hepática aguda.

Procedimiento (Anexo 4)

1. Detección de casos potencialmente reclutables con diagnóstico confirmado de Infección por *A. baumannii* (criterios de inclusión/exclusión).
2. Invitación a participar y firma del consentimiento informado (Anexo 5).
3. Aleatorización para una de las 2 combinaciones de antibiótico. (Anexo 6)
4. Registro de fecha y hora de primera dosis de antibiótico IV (Anexo 7).
5. Seguimiento de evolución clínica y desarrollo de complicaciones.
6. Visita diaria por investigador, para el registro de cambio y/o ajuste de antibiótico, desarrollo de EA y/o complicaciones, desde su ingreso hasta el egreso hospitalario y consignación en el formato de captura. (Anexo 7)

Variables

Dependientes. Curación clínica, mortalidad a los 30 días, tasa de falla al tratamiento, estancia hospitalaria, duración de terapia antibiótica, falla multiorgánica, costos.

7. **Independientes.** Edad, género, comorbilidades previas, antibióticos recibidos en los últimos 3 meses, índice de Charlson (Anexo 8), APACHE II (Anexo 2), SAPS II (Anexo 3), Índice de bacteriemia de Pitt (Anexo 9), Índice de gravedad de Neumonía (PSI) (Anexo 10), cuenta leucocitaria, cuenta plaquetaria, Índice de Kirby y EA asociados al tratamiento.

Definición operacional de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	VALORES DE VARIABLE
VARIABLES DEMOGRÁFICAS			
Caso	Número consecutivo de caso	Cualitativa nominal	1-100
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que ingresa al protocolo de estudio	Cuantitativo	Años
Expediente	Número asignado por el hospital	Cualitativa nominal	Numérico
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Nominal	Hombre (H) o Mujer (M)
Ingreso a hospitalización	Fecha en el que el paciente ingresa al HGM	Discontinua	Especificar Día/mes/año
Hospitalización previa	Antecedente de hospitalización en los 90 días previos a su ingreso.	Discontinua	Especificar Día/mes/año
Días de estancia	Días durante la hospitalización	Discontinua	Numerico
VARIABLES DE RIESGO PARA FALLA AL TRATAMIENTO			
Comorbilidades	Todas las enfermedades presentes al momento del ingreso del paciente al protocolo.	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Factores de riesgo para falla al tratamiento	Circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de falla al tratamiento	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
VARIABLES CLÍNICAS			
Disnea	Dificultad respiratoria	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Dolor pleurítico	Dolor torácico caracterizado por aumentar con el movimiento respiratorio	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Estertores pulmonares	Ruidos anormales del ciclo respiratorio	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Sibilancias	Ruidos agudos y silbantes anormales del ciclo respiratorio	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Fiebre	Incremento de la temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Hipotermia	Disminución de la temperatura corporal $\leq 36^{\circ}\text{C}$	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Frecuencia cardíaca	Latidos cardíacos en un minuto	Cuantitativa continua	Latidos/minuto
Frecuencia respiratoria	Respiraciones en un minuto	Cuantitativa continua	Respiraciones/minuto
Infiltrados radiológicos	Opacidad radiográfica de ocupación alveolar	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Leucocitosis	Leucocitos $> 11,999$ céls./mm ³	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Leucopenia	Leucocitos $< 4,000$ céls./mm ³	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Polipnea	Frecuencia respiratoria > 24 resp./min.	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Presión arterial sistólica	Presión registrada durante la sístole	Cuantitativa Discontinua	mmHg
Tos productiva	Tos con producción de expectoración	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Saturación por pulsoximetría	Saturación arterial de oxígeno registrado por pulsoximetría	Cuantitativa continua	Porcentaje
PaO ₂	Presión de oxígeno en sangre arterial	Cuantitativa continua	mmHg
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno	Cuantitativa continua	%
Procalcitonina	Reactante de fase aguda, marcador de infección de etiología bacteriana	Cuantitativa continua	ng/ml
Estado mental basal	Nivel de conciencia previo a la neumonía por escala de Glasgow	Cualitativa nominal	3-15
Hipoxemia crónica	Condición pulmonar con disminución de PaO ₂ < 60 o SaO ₂ $< 90\%$ con el paciente estable.	Cuantitativa continua	mmHg o Porcentaje

Bacteriemia	Presencia de bacterias en el torrente circulatorio demostrada mediante hemocultivo.	Cualitativa nominal	Especificar presente/ausente
APACHE II	Puntaje de clasificación de gravedad de enfermedades	Cualitativa nominal	0-71 puntos
SAPS II	Puntaje de predicción clínica de mortalidad en enfermedades	Cuantitativa continua	0-163 puntos
Índice de Gravedad de Bacteriemia de Pittsburgh	Puntaje de clasificación de gravedad de bacteriemia	Cuantitativa continua	0-14 puntos
Índice de Charlson	Puntaje multivariable indicador de comorbilidad y sobrevida a 10 años	Cuantitativa continua	0-30 puntos
PSI	Puntaje de predicción clínica de mortalidad en neumonía	Cuantitativa continua	0-395 puntos
Gravedad de la neumonía	Evaluación de la neumonía por el PSI	Cuantitativa Discontinua	Puntaje
VARIABLES DE RESULTADOS			
Estancia hospitalaria	Días desde el ingreso del paciente al servicio de urgencias hasta el día de su egreso.	Discontinua nominal	Días
Estancia prolongada	Días totales de estancia hospitalaria, mayor o igual a 15 días	Discontinua nominal	Especificar Si ó No
Duración de terapia antibiótica IV	Días de administración del antibiótico en solución inyectable, primera dosis por vía IV hasta el inicio del antibiótico en tableta VO	Discontinua nominal	Días
Mortalidad a 30 días	Número de fallecimientos dentro de los primeros 30 días posteriores a su ingreso hospitalario.	Discontinua nominal	Numérica
Erradicación Microbiológica	Definido como la ausencia del patógeno original, en un cultivo subsecuente recolectado del sitio original.	Discontinua Nominal	Especificar Si ó No
Tasa de re-ingreso a UTI	Pacientes con requerimiento de nueva hospitalización en UTI por causa relacionada a la intervención	Cuantitativa continua	Porcentaje
Falla al tratamiento	Definido como falta o retraso en la mejoría clínica con presencia de cualquiera de los siguientes: Temperatura >37.8°C Frecuencia respiratoria ≥24 resp./min. Presión arterial sistólica ≤90 mmHg, Requerimiento de vasopresores Presencia de exacerbación de comorbilidades (p.ej. ICC, EPOC, etc.)	Continua Cuantitativa	Numérica
Complicaciones por infecciones intraabdominales	Situación de agravamiento o desarrollo de patología intercurrente relacionado con la infección intraabdominal.	Cualitativa Nominal	Especificar Si ó No
Complicaciones por neumonía	Situación de agravamiento o desarrollo de patología intercurrente relacionado con la neumonía.	Cualitativa Nominal	Especificar Si ó No
Complicaciones por bacteriemia	Situación de agravamiento o desarrollo de patología intercurrente relacionado con la bacteriemia.	Cualitativa Nominal	Especificar Si ó No
EA asociado al tratamiento	Síntoma, signo o alteración de laboratorio que aparecen inmediatamente después a aplicación del tratamiento establecido	Cualitativa Nominal	Especificar Si ó No
EA serio	Definido como cualquier EA asociado a tratamiento que ponga en riesgo la vida del paciente.	Cualitativa Nominal	Especificar Si ó No
Egreso de UCI	Fecha en el que el paciente es egresado de la UCI	Discontinua nominal	Especificar Día/mes/año

Cronograma de actividades

Actividades	2015				2016					
	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Revisión bibliográfica	✓									
Redacción del marco teórico	✓									
Elaboración del protocolo		✓								
Sometimiento a los Comités de Investigación y de Ética del HGM			✓							
Enrolamiento de pacientes y realización de la maniobra			✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Análisis de resultados									✓	
Elaboración de discusiones										✓
Finalización de proyecto										✓

Análisis estadístico

Estadística descriptiva. Frecuencias, proporciones y tasas. Medidas de tendencia central (media aritmética, mediana) y de dispersión (desviación estándar e intervalo intercuartilar, en su caso).

Estadística inferencial. Prueba t de Student para muestras independientes para variables paramétricas (estancia hospitalaria, duración de la terapia IV) y prueba χ^2 para variables no paramétricas (necesidad de re-admisión, falla al tratamiento, mortalidad a los 30 días, satisfacción de los pacientes). Se realizó regresión logística múltiple por pasos hacia adelante con los factores de riesgo identificados en el análisis bivariado con una significancia de 0.20 para encontrar los asociados con estancia prolongada.

Significancia estadística: Pre-fijada en menos del 5%.

Paquete estadístico: SPSS v. 13 (SPSS®, Chicago, Ill, USA).

Aspectos éticos y de bioseguridad: De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría III Investigación con riesgo mayor al mínimo para el sujeto de investigación.

El procedimiento de combinación de antibióticos, basadas en nuevos conocimientos sobre su farmacocinética y farmacodinamia, servirán para tener nuevas opciones de tratamiento para *Acinetobacter baumannii*, que es resistente a casi todos los antibióticos disponibles.

- Beneficios. Ofrecer una mejor terapéutica para el enfermo. Y a futuro poder ofrecer mejores tratamientos a enfermos con este mismo germen.
- Riesgos. Puede suceder que en 1 de cada 10 enfermos, falla al tratamiento y muerte. El seguimiento diario, permitirá el ajuste al tratamiento habitual.

El fármaco novedoso a probar es la tigeciclina, de la cual a continuación describimos sus riesgos:

La administración de tigeciclina a dosis alta conlleva el riesgo de reacciones gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea esto sucede en 2 de cada 10 pacientes, y/o complicaciones más graves como lesión en hígado como trastornos en la coagulación, y elevación de bilirrubinas, que se presenta en 5 de cada 100 pacientes.

La administración de colistina conlleva riesgo de reacciones neurológicas como mareo, dolor de cabeza, calambres y debilidad esto en 7 de cada 100 pacientes, así como complicaciones más graves como lesión renal con frecuencia de 3 a 6 de cada 100 pacientes.

La administración de meropenem lleva el riesgo de reacciones gastrointestinales como náusea, diarrea y estreñimiento esto en 1 de cada 100 pacientes, alteración en la función hepática en 1 de cada 100 pacientes.

El investigador será responsable de la conducción del estudio en su sitio. El investigador asegurará que el estudio se realice de acuerdo con el proyecto y con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, así como con la Nota de la Conferencia Internacional de Armonización (CIA) para la Guía

sobre Buenas Prácticas Clínicas (BPC) (Tópico E6 de la CIA, 1996) y requisitos regulativos aplicables. El proyecto de investigación se someterá a los Comités de Investigación y Ética del HGM.

El proyecto fue aprobado por los Comités de Investigación y de Comité de Ética, con clave de registro DI/15/405/03/077 y numero de oficio DI/01/399/15.

Relevancia y expectativas. Con el presente estudio se pretende identificar la estrategia antibiótica, de acuerdo a los conocimientos renovados en farmacocinética y farmacodinamia, que tengan mayor impacto en la mortalidad para infecciones graves por *A. baumannii* XDR, con enfoque a nuevas combinaciones que estan siendo probados a nivel mundial, y que no demuestren inferioridad a la terapia estandar, sin presentar complicaciones propias de los antibioticos. Con los resultados del estudio, aumentará la evidencia que existe en los hospitales de primer mundo, en la determinación de nuevas estrategias de combinacion de antibioticos con actividad para optimizar el manejo de las infecciones por *A. baumannii* XDR con impacto en la mortalidad y costos. Los resultados de este estudio identificaran las combinaciones de antimicrobianos con mayor utilidad, y se evaluaran de forma prospectiva lo cual no se ha evaluado en estudios anteriores. Se pretende cmparar la eficacia clínica de tigeciclina a dosis asltas, asi como su impacto en mortalidad en infecciones graves por *A. baumannii*. Las propuestas de acuerdo a los resultados de este estudio, son: Identificar otras combinaciones de antimicrobianos útiles como estrategia de tratamiento, que permita la reducción de la mortalidad en pacientes con infecciones graves por *A. baumannii*. Promover el uso de alternativas en el manejo de *A. baumannii*, con seguridad y eficacia. Los resultados serán presentados a nivel institucional, y a nivel nacional en los congresos de Infectología y de terapia intensiva. De forma institucionalista se pretende publicar en la Revista Médica del Hospital General de México.

Recursos

Humanos:

El investigador responsable y coordinador (Dra. Manuelita Zavala) fue el encargado del diseño del proyecto y responsable de coordinar la captura de la información, escritura del artículo y el envío a publicación.

Los investigadores asociados realizaron las siguientes actividades:

Dra. María Luisa Hernandez encargada de autorizar el antibiótico y dar seguimiento a los pacientes incluidos en el estudio. Análisis estadístico.

Dr. Alberto Téllez es el encargado de autorizar el antibiótico y seguimiento a los pacientes incluidos, así como capturar la información y vaciarla a la base de datos.

Dra. Dulce María Arreguín encargada de autorizar el antibiótico y dar seguimiento a los pacientes incluidos en el estudio. Análisis estadístico.

Dra. Silvia Martínez encargada de autorizar el antibiótico y dar seguimiento a los pacientes incluidos en el estudio.

Dr. Margarito Santos encargado de autorizar el antibiótico y dar seguimiento a los pacientes incluidos en el estudio.

El Dr. Cesar Rivera en calidad de jefe de servicio, brindó la autorización para la utilización de las diferentes estrategias terapéuticas basadas en la literatura actual.

Recursos necesarios: Se solicitaran recursos federales para cualquiera de los siguientes:

Cultivos de Bronquiales (1): 275 pesos/día, máximo 4 = 1,100 pesos.

Cultivos de Punta catéter (1): 275 pesos/día, máximo 4 = 1,100 pesos.

Urocultivo (1): 275 pesos/día, máximo 4 = 1,100 pesos.

Cultivos de líquidos (1): 275 pesos/día, máximo 4 = 1,100 pesos.

Cultivos de Herida (1): 275 pesos/día, máximo 4 = 1,100 pesos.

Hemocultivos (2): 1000 pesos/día, máximo 4 = 4,000 pesos.

Cultivos de secreciones (1): 486 pesos/día, máximo 4 = 1,944 pesos.

*Cuotas calculadas en nivel 6.

RESULTADOS.

Se incluyó una corte total de 35 pacientes, que ingresaron a los diferentes servicios del Hospital General de México, con diagnóstico agregado de sepsis por *Acinetobacter baumannii* XDR. La edad promedio fue 49.3 ± 14.4 años (20-79 años) de los cuales el 63% (22) correspondieron al sexo masculino y el 37% (13) fueron del sexo femenino. El 45.7% (16) de los pacientes tenían historia de tabaquismo y alcoholismo, el 34% tenía antecedente de diabetes, y de estos el 40% presentaba daño microangiopático. El 100 % recibió antibióticos previos al diagnóstico, 100% beta-lactámicos: 60% (21) recibió cefalosporina de 3ra generación, 20% (7) recibió imipenem, 14% (5) recibió piperacilina/tazobactam y el 6% (2) recibió cefalosporina de 4ta generación. El 77.1% (27) estaban con ventilación mecánica, 60% (21) con bacteriemia y 91.4% presentaba falla orgánica al momento de inclusión al estudio. El promedio de Índice de Charlson fue de 3.34 ± 1.9 puntos (0-8 puntos), APACHE II 20.2 ± 5.3 puntos (10-36 puntos), SAPS II 50.3 ± 16.5 puntos (23-85) y Pitt Bacteremia Score 4.57 ± 2.1 puntos (0-8 puntos). Los datos descriptivos de la muestra se presentan en la [tabla 1](#).

La infección mas frecuente fue la neumonía asociada a ventilador 71.4% (25) seguida de neumonía nosocomial 8.5% (3), infección intraabdominal 5.7% (2), infección de tejidos blandos 5.7% (2), bacteriemia 2.9% (1), empiema 2.9% (1), derrame pleural complicado 2.9% (1). *Acinetobacter baumannii* se aisló al momento del diagnóstico por orden de frecuencia en cultivo de secreciones bronquiales 65.7% (23), liquido pleural 11.4% (4), simultáneamente en bronquiales y hemocultivo en 8.6% (3), hemocultivo 5.7% (2), Herida 5.7% (2) y liquido peritoneal 2.9% (1). Durante el seguimiento el 28.6% (10) de los pacientes se diagnosticó bacteriemia en base a ≥ 1 hemocultivo positivo para *A. baumannii* XDR. Los sitios de infección mas frecuentes se muestran en la [tabla 2](#).

Todos los pacientes tuvieron seguimiento a partir del diagnóstico de sepsis por *Acinetobacter baumannii* XDR, y se les otorgo de forma aleatoria no balanceada, esquemas de Tigeciclina a dosis altas + CMS o Meropenem + CMS, con la consideración de casos de falla se cambiaba a esquema habitual Meropenem +

CMS. El 65.7% (23) recibió Meropenem + CMS y 34.3% (12) recibieron Tigeciclina + CMS. Los datos descriptivos por grupo de la muestra se presentan en la tabla 3.

DESCENLACE.

El 60% (21) falleció relacionado a la infección y el 40% (14) fueron egresados por mejoría. Se encontró mayor mortalidad estadísticamente significativa en el grupo de Meropenem + CMS en 78.3% (18) comparado con 25% (3) del grupo de Tigeciclina + CMS ($p=0.002$). Se asocio mayor tasa de egreso por mejoría estadísticamente significativa en el 75% (9) del grupo de Tigeciclina + CMS comparado con 21.7% (5) de Meropenem + CMS ($p=0.002$). Resumen en Tabla 4.

RESPUESTA CLINICA.

El 42.8% (15) presentaron cura clínica durante el seguimiento. El 53.3 % (8) presento cura clínica a los 7 días de tratamiento, 26.6% (4) a los 14 días y 20% (3) a los 21 días. Tigeciclina a dosis altas + CMS fue superior en alcanzar cura clínica a los 7 días 62.5% (5) comparado con 37.5% (3) del grupo de Meropenem + CMS y a los 21 días 66.7% (2) vs (33.3%) (1) respectivamente con diferencia estadísticamente significativa $p=0.047$. El 57.2% (20) presento falla terapéutica, con incidencia menor de falla con Tigeciclina + CMS en 15% (3) vs 85% (17) que fallo a Meropenem + CMS lo cual fue estadísticamente significativo $p=0.009$. Resumen en Tabla 4.

ERRADICACIÓN MICROBIOLÓGICA.

El 65.7% (23) tuvieron erradicación microbiológica; el 78.2% (18) erradicaron a los 7 días, 17.3% (4) a los 14 días, solo 1 paciente tuvo erradicación microbiológica a los 21 días. Se encontró mayor erradicación microbiológica con Meropenem + CMS comparado con el grupo de Tigeciclina + CMS al día 7 (43.4% vs 34%), al día 14 (75% vs 25%) y solo 1 paciente a los 21 días del grupo de meropenem, sin demostrarse diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Resumen en Tabla 4.

EVENTOS ADVERSOS.

Eventos adversos relacionados con la administración de antibiótico se observaron en 28.6% (10) de los pacientes, lesión renal aguda 28.6% (10) flebitis en 20% (7), diarrea 2.9% (1). Reportándose con mayor frecuencia en el grupo de Tigeciclina + CMS en 41.7% (5) vs 21.7% (5) del grupo Meropenem + CMS sin tener significancia estadística $p=0.258$. Resumen en Tabla 4.

COINFECCIONES.

El 54.3% (19) de los pacientes incluidos en el estudio presento coinfección durante el seguimiento; con mayor frecuencia de coinfección en el grupo de Meropenem + CMS en 78.9% (15) vs 21.1% (4) del grupo de Tigeciclina + CMS, sin presentar significancia estadística $p=0.090$. El patógeno mas frecuentemente aislado en coinfección fue Klebsiella en 17.1% (6), seguido de P. aeruginosa en 8.6% (3), Enterococo 8.6% (3), E. coli 2.9% (1), S. aureus 2.9% (1), S. viridans 2.9% (1), C. difficile 2.9% (1), E. cloacae 2.9% (1), S. epidermidis 2.9% (1), C. albicans 2.9% (1). Los sitios de nuevo aislamiento fueron hemocultivo en 20% (7), bronquiales 14.3% (5), Herida 5.7% (2), Urocultivo 2.9% (1), Punta de catéter 2.9% (1), líquidos 2.9% (1). Resumen en Tabla 4.

ESTANCIA HOSPITALARIA Y DURACIÓN DE ANTIMICROBIANOS.

La estancia hospitalaria fue de 28.4 ± 12.2 días (10-63 días). El 94.2% (33) pacientes tuvieron estancia prolongada (>15 días). La estancia en el grupo de Meropenem + CMS fue de 28.1 ± 12.7 días (12-63 días) y del grupo de Tigeciclina + CMS fue de 28.9 ± 11.9 días (10-51 días), sin diferencia estadísticamente significativa $p=0.86$. La duración promedio de los antimicrobianos fue de 11.7 ± 6.1 días (2-24 días), de los cuales la duración promedio del esquema con Tigeciclina + CMS fue de 13.1 ± 14.1 días (4-24 días), comparado con 11 ± 10.5 días (2-23 días), de Meropenem + CMS. Resumen en Tabla 4.

Tabla 1. Demografía de la población (n=35).

CARACTERÍSTICA	TOTAL PACIENTES #(DE)	PACIENTES MASCULINO / FEMENINO #(%)		P
Demográficas				
Edad (años)	49.3 (14.4)	50.9 (11.9)	46.6 (18.1)	0.45
Historia médica				
Tabaquismo	16 (45.7%) (0.5)	15 (93.8%)	1 (6.2%)	0.001
Alcoholismo	16 (45.7%) (0.5)	15 (93.8%)	1 (6.2%)	0.001
Diabetes microangiopatía	14 (40.0%) (0.4)	10 (71.4%)	4 (28.6%)	0.48
Ventilación Mecánica	27 (77.1%) (0.4)	15 (55.6%)	12 (44.4%)	0.10
Bacteriemia	21 (60.0%) (1.0)	14 (63.6%)	8 (36.4%)	1.00
Falla Orgánica	32 (91.4%) (0.2)	21 (65.6%)	11 (34.4%)	0.54
Estancia (días)	28.43 (12.28)	28.3 (14.1)	28.5 (8.7)	0.96
Antibiótico (días)	11.77 (6.1)	11.55 (6.0)	12.15 (6.4)	0.78
Escalas Pronósticas				
Índice Charlson	3.34 (1.9)	3.86 (1.8)	2.46 (1.6)	0.34
APACHE II	20.2 (5.3)	18.3 (3.4)	23.3 (6.5)	0.19
SAPS II	50.3 (16.5)	80.8 (76.0)	56.3 (75.1)	24.4
Pitt Bacteremia Score	4.57 (2.1)	4.8 (4.0)	4.1 (3.5)	0.63

Tabla 2. Sitios mas frecuentes de aislamiento.

TIPO DE CULTIVO	FRECUENCIA (%)
BRONQUIALES	23 (65.7%)
LIQUIDO PLEURAL	4 (11.4%)
BRONQUIALES Y HEMOCULTIVO	3 (8.6%)
HEMOCULTIVO	2 (5.7%)
HERIDA	13.1 (6.1%)
LIQUIDO PERITONEAL	20.0 (7.2%)
TOTAL	56.5 (65.6%)

Tabla 3. Demografía de la población por grupos.

VARIABLE	TIGECICLINA + CMS #(DE)	MEROPENEM + CMS #(DE)	p
Pacientes	12 (34.28)	23 (65.71)	
Edad	49.0 ± 11.6	49.4 ± 15.9	0.947
Índice de Charlson	2.92 (1.8)	3.57 (1.9)	0.348
Estancia (Días)	28.9 (11.9)	28.1 (12.7)	0.868
Antibiótico (Días)	13.1 (6.1)	11.0 (6.1)	0.338
APACHE II	20.0 (7.2)	20.2 (4.2)	0.939
SAPS II	56.5 (65.6)	79.3 (81.2)	0.439
PITT BACTEREMIA SCORE	3.2 (1.6)	5.2 (2.04)	0.492
KIRBY	195.9 (125.7)	166.7 (122.8)	0.513

Tabla 4. Comparación de la eficacia clínica entre Tigeciclina a dosis altas + CMS y Meropenem + CMS en sepsis por *A. baumannii* XDR.

VARIABLE	TIGECICLINA + CMS	MEROPENEM + CMS	p
Pacientes	12 (34.28)	23 (65.71)	
Desenlace			0.002
Alta por Mejoría	9 (75%)	5 (21.7%)	
Defunción	3 (25%)	18 (78.3%)	
Cura clínica	No. (%) /Acumulado	No. (%) /Acumulado	0.047
Sin cura clínica	3 (15%) / 3	17 (85%) /17	
A los 7 días	5 (62.5%) / 5	3 (37.5%) / 3	
A los 14 días	2 (50%) / 7	2 (50%) / 5	
A los 21 días	2 (66.7%) / 9	1 (33.3%) / 6	
Erradicación Microbiológica	No. (%) /Acumulado	No. (%) /Acumulado	0.581
Sin erradicación	3 (25%) / 3	9 (75%) / 9	
A los 7 días	8 (44.4%) / 8	10 (55.6%) / 10	
A los 14 días	1 (25%) / 9	3 (75%) / 13	
A los 21 días	0 / 9	1 (100%) / 14	
Efectos Adversos	5 (41.7%)	5 (21.7%)	0.258
Falla al Tratamiento	4 (65.6%)	18 (81.2%)	0.009
Coinfecciones	4 (21.1%)	15 (78.9%)	0.090
Estancia Hospitalaria	28.9 ± 11.9	28.1 ± 12.7	0.868
Duración del Tratamiento	13.1 ± 14.1	11 ± 10.5	0.785

DISCUSIÓN.

El presente estudio comparo la eficacia clínica de Tigeciclina a dosis altas en combinación con CMS, con la terapia estándar Meropenem mas CMS, demostrándose que el esquema de Tigeciclina impacta de forma estadísticamente significativa en menor mortalidad, mayor respuesta clínica a los 7 y 21 días de tratamiento y menor incidencia de falla al tratamiento. Importante destacar la menor tasa de erradicación microbiológica comparada con la terapia estándar que no fue estadísticamente significativa, y en eventos adversos asociados a la administración de antibióticos, estancia hospitalaria, duración del tratamiento y coinfecciones no se encontró diferencia estadísticamente significativa en nuestra cohorte, en contraste con la literatura actual en cuanto a mayor tasa de superinfecciones durante el tratamiento con tigeciclina así como mayor mortalidad y tendencia a mayor estancia hospitalaria, en donde no se incluyen estudios controlados aleatorizados y presentan alta heterogeneidad en la población estudiada así como la inclusión de un estudio con tigeciclina a dosis altas.²⁹ La homogeneidad de nuestra población entre los grupos en este estudio reforzó los resultados de los análisis de comparación. Utilizamos APACHEII como herramienta bien validada para medir la gravedad, y que se ha correlacionado a mayor puntuación de APACHE II, es más pobre es la respuesta clínica y mayor es la mortalidad en pacientes en estado crítico; y que sumado con SAPS II, Pitt Bacteremia Score y Charlson mejora su rendimiento pronóstico.³⁰ Encontramos un impacto positivo en el desenlace, con el uso de tigeciclina a dosis altas mas CMS, en nuestra cohorte, que en contraste a la literatura actual donde estudios publicados que compararon tigeciclina + colistin con colistin + carbapenémicos o sulbactam no documentaron evidencia significativa en la mortalidad mensual.³¹ En el estudio realizado por Jean y cols. se reportó que la terapia basada en tigeciclina tuvo un beneficio significativo en la mejora del estado de supervivencia de los pacientes (14,29% frente a 64,29%).³²

En neumonía nosocomial y bacteriemia que son las presentaciones mas frecuentes de *A. baumannii* XDR existe gran preocupación en los médicos

clínicos, dado que tigeciclina alcanza concentraciones subóptimas en suero y en el líquido de revestimiento epitelial.³³ Y las revisiones sistemáticas que no están a favor con los regímenes basados en tigeciclina para el tratamiento de infecciones por *A baumannii* XDR no incluyen o son pocos los estudios que utilizan dosis altas de tigeciclina, por lo que no responden a la pregunta si la terapia combinada con dosis altas de tigeciclina es más efectiva.²⁹ En nuestra cohorte el diagnóstico más frecuente fue neumonía asociada a ventilador con mayor frecuencia de aislamientos bronquiales, y adecuada respuesta clínica lo que respalda los estudios que demuestran mejores desenlaces al incrementar la dosis de tigeciclina.³⁴

CONCLUSIÓN.

Nuestra comparación de la terapia basada en tigeciclina dosis altas en combinación con CMS con la terapia base de Meropenem mas CMS para los pacientes con sepsis por *A. baumannii XDR* indica que es un régimen bien tolerado, barato y se demostró eficacia clínica comparable con la terapia estándar. Sin embargo, es importante destacar la menor tasa de erradicación microbiológica así como el incremento en incidencia de superinfecciones, lo que puede tener relación con la alta mortalidad en estos pacientes. Sin embargo, considerando la alarmante emergencia de *A. baumannii XDR* y las pocas opciones terapéuticas, el rol de tigeciclina deberá continuar siendo evaluado con estudios clínicos mejor diseñados.

ANEXOS.

Anexo 1. Criterios diagnósticos de infección por *A. baumannii*.

Radiografía torácica con infiltrados radiológicos, tomografía sugerentes de neumonía más uno o más de los siguientes criterios:

- Tos reciente con expectoración
- Disnea
- Polipnea (>24 resp./min.)
- Dolor pleurítico
- Estertores
- Matidez
- Sibilancias
- Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermia ($\leq 36^{\circ}\text{C}$)
- Leucocitos $> 12,000$ céls./mm³
- Leucocitos $< 4,000$ céls./mm³

Anexo 2. Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica II para predecir la mortalidad hospitalaria (APACHE II, por sus siglas en inglés).

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango bajo				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temperatura rectal (axial +0.5°C)	≥ 41	39-40.9°		38,5-38,9°	36-35,9°	34-35,9°	32-33,9°	30-31,9°	≤29,9°	
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49	
Frecuencia Cardíaca (respuesta ventricular)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39	
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5	
Oxigenación: elegir a o b										
a. si FiO2 ≥0,5 anotar PA-aO2	≥ 500	350-499	200-349		<200					
b. si FiO2 < 0,5 anotar PaO2					> 70	61-70		55-60	≤55	
*Ph arterial (preferido)	≥ 7.7	7.6-7.59		7,5-7,49	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7.15	
*HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥ 52	41-51.9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15	
Na+ sérico (mEq/l)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110	
K+ sérico (mEq/l)	≥ 7	6-6.9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5	
*Creatinina sérica (md/dl)	≥ 3.5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6			
*Doble puntuación en caso de fallo renal agudo										
Hematocrito (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20	
Leucocitos (total/mm3 en miles)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1	
Escala de Glasgow										
Puntuación=15- Glasgow actual										
A. APS (Acute Physiology Score) Total: suma de las 12 variables individuales										
B. Puntuación por edad (≤ 44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 4 puntos; >75 = 6 puntos)										
C. Puntuación por enfermedad crónica										
Puntuación APACHE II (suma de A+B+C)										

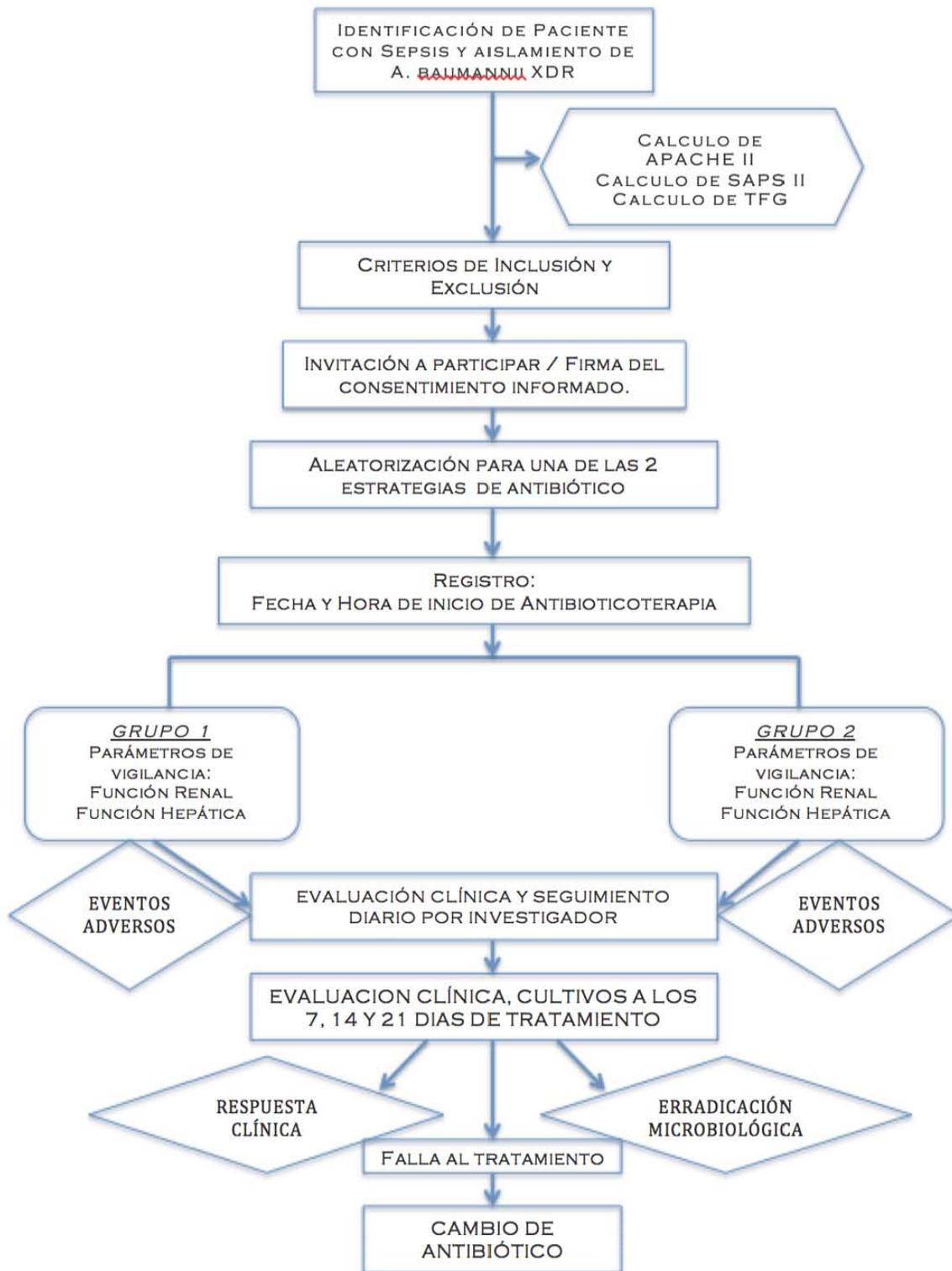
PUNTUACIÓN	MORTALIDAD (%)
0 - 4 puntos:	4 %
5 - 9 puntos:	8 %
10 - 14 puntos:	15 %
15 - 19 puntos:	25 %
20 - 24 puntos:	40 %
25 - 29 puntos:	55 %
30 - 34 puntos:	75 %
>34 puntos:	85 %

Anexo 3. Puntuación Simplificada Aguda Fisiológica II para predecir la mortalidad hospitalaria (SAPS II, por sus siglas en inglés).

		SCORE SAPS II						
Edad			0	7	12	15	16	18
			<40	40 - 59	60 - 69	70 - 74	75 - 79	>80
Pulso	11	2	0	4	7			
	<40	40 - 69	70 - 119	120 - 159	>160			
TA sistólica	13	5	0	2				
	<70	70 - 99	100 - 199	>200				
Temperatura °C			0	2				
			<39	>39				
Pa O2 mmHg/FiO2				6	9	11		
				>200	100 - 199	<100		
Diuresis c/24 hrs	11	4	0					
	500	500 - 999	1000					
BUN mg/dL			0	6	10			
			<28	28 - 83	>84			
Leucocitos 10 ³ /L		12	0	3				
		<1.0	10 - 19.9	>20				
Potasio mM/L		3	0	3				
		<3	3 - 4.9	>5				
Sodio mM/L		5	0	1				
		<125	125 - 144	>145				
Bicarbonato mEq/L	6	3	0					
	<15	15 - 19	>20					
Bilirrubinas mg/dL			0	4	9			
			<4.0	4 - 5.9	>6			
EG			0	5	7	13	26	
			14 - 15	11 - 13	9 - 10	6 - 8	<6	
Enfermedad Crónica				9	10	17		
				Ca Mets	Neo Hem	SIDA		
Tipo de Admisión			0	6	8			
			C. Prog	C Médica	C. Urg			

NOTA. Logit= -7.7631 + 0.0737 (SAPS II) + 0.9971 ln (SAPS II) + 1=

ANEXO 4. Procedimiento.



Anexo 5. Carta de consentimiento informado.

□



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.
DR. EDUARDO LICEAGA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



“COMPARACIÓN DE EFICACIA CLÍNICA ENTRE TIGECICLINA A DOSIS ALTAS

MAS COLISTINA Y COLISTINA MAS MEROPENEM. Estudio prospectivo en Sepsis por *A. baumannii* XDR”

A través de este documento se le está invitando a usted como familiar responsable y a su paciente a formar parte de un proyecto de investigación. Se brindará a usted toda la información correspondiente al proyecto. Este proyecto corresponde a un tipo de investigación, con riesgo mayor al mínimo y se llevará a cabo en las unidades de Terapia Intensiva (Neurología, Oncología, Terapia Central, Neumología e Infectología) y Pabellón de Infectología del Hospital General de México.

- **Objetivo del estudio.** Identificar si la combinación de antibióticos Tigeciclina mas Colistina es igual o mas efectiva que la combinación Colistina mas Meropenem, para el tratamiento de infecciones por la bacteria *Acinetobacter baumannii* multirresistente, identificada en su familiar, que es paciente en la terapia intensiva de _____, que logre disminuir la posibilidad de muerte, con menos efectos secundarios y/o complicaciones, y su importancia en gastos.

- **Justificación.** La comparación de dos combinaciones de antibióticos en pacientes con infección por la bacteria *A. baumannii*, para demostrar mejor eficacia clínica, con menos efectos secundarios, complicaciones y reducción de costos. En los últimos años se conoce mejor el funcionamiento de los antibióticos, y gracias a nuevos estudios, se ha demostrado que al aumentar la dosis, logran ser igual de efectivos o incluso superiores comparados con los que regularmente se utilizan.

- **Procedimiento.** Una vez determinado que la infección en su familiar, es causada por la bacteria *Acinetobacter baumannii*, pasara a formar parte de uno de los dos siguientes grupos al azar: al grupo **A** le daremos los antibióticos Meropenem + ~~Colistina~~, al grupo **B** le daremos los antibióticos Tigeciclina + ~~Colistina~~. Una vez iniciado el tratamiento se dara seguimiento diario para vigilar la evolución clínica, la presencia de eventos secundarios y/o complicaciones asociadas al tratamiento, si hubiera falla al mismo, y si así fuera el caso, se realizara cambio al tratamiento habitual que son los ~~antibióticos~~ meropenem + ~~colistina~~. La decisión de otras intervenciones diagnósticas y de tratamiento serán tomadas por el equipo médico a su cargo.

- **Propósito.** Estos procedimientos de combinación de antibióticos, basadas en nuevos conocimientos sobre su funcionamiento, serviran para tener nuevas opciones para eliminar a la bacteria *Acinetobacter baumannii*, que es resistente a casi todos los antibióticos disponibles, con la posibilidad de un mejor resultado para su enfermo.

- **Beneficios.** Sera ofrecerle un mejor tratamiento para su enfermo. Y a futuro poder ofrecer mejores tratamientos a enfermos con este mismo germen.

- **Los riesgos.** Puede suceder que en 1 de cada 10 enfermos, el paciente no mejore, o empeore e incluso pueda fallecer, por lo que el seguimiento diario, nos permitirá cambiar al tratamiento habitual para evitar que suceda esta complicación.

El fármaco novedoso a probar es la tigeciclina, de la cual a continuación describimos sus riesgos.



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.
DR. EDUARDO LICEAGA



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“COMPARACIÓN DE EFICACIA CLÍNICA ENTRE TIGECICLINA A DOSIS ALTAS.

MAS COLISTINA Y COLISTINA MAS MEROPENEM. Estudio prospectivo en Sepsis por *A. baumannii* XDR”

La administración de tigeciclina a dosis alta conlleva el riesgo de reacciones gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea esto sucede en 2 de cada 10 pacientes, y/o complicaciones más graves como lesión en hígado como trastornos en la coagulación, y elevación de bilirrubinas, que se presenta en 5 de cada 100 pacientes.

La administración de colistina conlleva riesgo de reacciones neurológicas como mareo, dolor de cabeza, calambres y debilidad esto en 7 de cada 100 pacientes, así como complicaciones más graves como lesión renal con frecuencia de 3 a 6 de cada 10 pacientes.

La administración de meropenem lleva el riesgo de reacciones gastrointestinales como náusea, diarrea y estreñimiento esto en 1 de cada 100 pacientes, alteración en la función hepática en 1 de cada 100 pacientes.

- **Procedimientos alternativos.** La mejor alternativa demostrada hasta el momento es la combinación de meropenem + colistin con mejoría variable de 3 a 7 de cada 10 pacientes en infecciones producidas por la bacteria *Acinetobacter baumannii*.

- **Garantía de información.** Durante la investigación tiene la libertad de realizar cualquier pregunta y expresar sus inquietudes y los responsables lo atenderán con gusto. El médico responsable del proyecto es Dr. Luis Alberto Téllez Baca, disponible las 24 horas, en el celular 55-3149-6198, y en el pabellón 405 de Infectología, a quien usted podrá acudir a cualquier hora y día para cualquier aclaración. También está disponible el coordinador de la investigación, el Dra. Manuelita Zavala Pineda, en el 2789-2000 Ext. 1368 y en el 04455-14836599 en la Unidad de Infectología a quien Usted podrá acudir, también puede dirigirse a la Dra. Estela García Elvira, Jefa del Comité de Ética al teléfono 2789-000 Ext. 1330 responsable de que sus derechos sean respetados.

- **Libertad de consentimiento.** Si usted no desea que su familiar participe en este estudio, tiene la libertad de negarse sin que ello altere o cambie su atención médica, sus cuidados y su tratamiento. Usted como familiar responsable también tiene la libertad de retirar a su familiar del proyecto en el momento en que lo decida, sin mediar explicación alguna.

- **Confidencialidad.** En caso de que Usted acepte participar en este estudio se le garantiza que sus datos serán manejados confidencialmente por parte de los médicos responsables del proyecto, esto significa que los datos que identifican al paciente no serán dados a conocer públicamente.

- **Información.** Se le garantiza que usted estará informado de los resultados del proyecto, si usted así lo desea, aunque esto pueda afectar su decisión de continuar en el estudio.

- **Disponibilidad de tratamiento.** En caso de sufrir alguna complicación derivada del uso de las combinaciones de antibióticos, el hospital cubrirá los gastos derivados de la misma.



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.
DR. EDUARDO LICEAGA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



“COMPARACIÓN DE EFICACIA CLÍNICA ENTRE TIGECICLINA A DOSIS ALTAS

MAS COLISTINA Y COLISTINA MAS MEROPENEM. Estudio prospectivo en Sepsis por *A. baumannii* XDR”

- **Costo.** Participar en este estudio no representa para usted ningún costo extra, ni recibirá ningún tipo de pago por participar en este estudio.

- **Comité de Ética.** Este estudio ha sido revisado y evaluado por el comité de ética institucional, lo cual garantiza que se respeten sus derechos como paciente y se garantice su atención médica con calidad y calidez. Este documento se firma por duplicado y usted obtendrá una copia del mismo.

- **Proceso para obtener el consentimiento.** Los investigadores detectarán a los pacientes con infección por *A. baumannii*, candidatos a participar en el estudio. Después se invitará a los pacientes o en caso de que presenten disminución en la competencia para decidir, se invitará a los familiares a que sus pacientes participen en el proyecto, explicando ampliamente su desarrollo. Se les entregará esta carta y, si aceptan firmándola, se seguirá al paciente en forma continua, durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, hasta su hospitalización a cargo de infectología (una vez egresados de la terapia intensiva), y se realizará revisión diaria, hasta su egreso hospitalario.

- **Medidas para mantener la confidencialidad.** Se le asignará un número consecutivo a cada paciente, esto es, no se anotará el nombre del paciente en las hojas de captura de la información.

Por lo cual, yo, como familiar del paciente acepto participar en esta investigación

Iniciales del familiar	Firma	Dirección
_____	_____	_____

PRIMER TESTIGO

Nombre	Firma	Dirección	Parentesco
_____	_____	_____	_____

SEGUNDO TESTIGO

Nombre	Firma	Dirección	Parentesco
_____	_____	_____	_____

Obtuvo el consentimiento:

Firma

Nombre

México D.F. a _____ de _____ del 20____.

GRUPOS	ESPECIFICACIONES
<p>A. Meropenem 2g intravenoso cada 8 horas + Colistin dosis de impregnacion y cada 12 horas.</p>	<p>Dosis de Meropenem: <i>dosis estandar para el tratamiento de A. baumannii. Con ajuste de acuerdo a filtrado glomerular</i> Dosis de Colistin: <i>calculada por algoritmo en base a actividad, a peso y filtrado glomerular.</i></p>
<p>B. Tigeciclina 200mg dosis unica seguido de 100mg cada 12 horas + Colistin dosis de impregnacion y cada 12 horas (<i>calculada por algoritmo en base a actividad, a peso y filtrado glomerular</i>).</p>	<p>Dosis de Tigeciclina: <i>dosis altas probadas in vitro y en estudios clínicos previos para el tratamiento de A. baumannii.</i> Dosis de Colistin: <i>calculada por algoritmo en base a actividad, a peso y filtrado glomerular.</i></p>

Anexo 7. Hoja de captura.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS						
Caso		Expediente		Nivel Socioeconom.		Cama
Nombre				Género		Edad
Tipo de cultivo		Folio de cultivo		Ingreso UCI		Grupo de estudio
Diagnósticos				Sitio de Infección		Ingreso Infectología
Diagnóstico Infectológico		Servicio de Procedencia		Fecha antibiótico		Hora antibiótico
COMORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO PARA FALLA AL TRATAMIENTO						
Infarto de miocardio		Enfermedad Vascular Perif.		Patología de Tej Conect		Esteroides
Ventilación Mec.		EVC		Enfermedad Ulcerosa		Quimioterapia
Inmunosupresión		Ca metastásico		Ca no metastásico		Ca hematol.
IRC		Insuf. Resp. Cr.		IMC >40		ICC NYHA IV
Cirrosis		Demencia		DM con daño organico		DM
EVALUACIÓN CLÍNICA						
Diagnóstico Clínico			Pittsburgh Bacteremia Score			
Diagnóstico Microbiológico			Leucocitos >12,000 o <4000 céls./mm ³			
Índice de Charlson			Infiltrados radiológicos			
Bacteriemia	*Especifique			Oximetria de pulso		
Hemocultivos			Procalcitonina			
Sitio de cultivo			SAPS II			
Índice de Kirby			PSI			
Falla organica SI/NO	**Especifique			APACHE II		
A. BAUMANNII PERFIL DE RESISTENCIA**						
Imipenem			Ampicilina Sulbactam			
Meropenem			Colistin			
Aminoglicosidos			Cefalosporinas de 3ra			
Tigeciclina			Quinolonas			
BITÁCORA DE LA ESTRATEGIA						
DIA 7		DIA 14		DIA 21		
CULTIVO		CULTIVO		CULTIVO		
APACHE II		APACHE II		APACHE II		
SAPS II		SAPS II		SAPS II		
PITT BACT SCORE		PITT BACT SCORE		PITT BACT SCORE		
LEUCOCITOS		LEUCOCITOS		LEUCOCITOS		
FIEBRE		FIEBRE		FIEBRE		
FALLA A TRATAMIENTO		FALLA A TRATAMIENTO		FALLA A TRATAMIENTO		
*ESPECIFIQUE SI / No						
** ESPECIFIQUE organo y marcador de falla (ej. Creatinina, PFH, etc)						
**REPORTE MIC Y RESISTENCIA (R), INTERMEDIO (I), SENSIBLE (S)						

Anexo 8. Índice de Charlson. Componentes y puntuación.

Comorbilidad	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Afección hepática benigna	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada o severa	2
Diabetes con afección orgánica	2
Cáncer	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Metástasis	6
SIDA	6

Anexo 9. Índice de Gravedad de Bacteriemia de Pittsburgh

TEMPERATURA	
<35°C	2 puntos
35.1-36	1 punto
36.1-38.9°C	0 puntos
39-39.9°C	1 punto
≥40°C	2 puntos
TENSION ARTERIAL	
Caida de 30mmHg en TAS o de 20mmHg en TAD	2 puntos
Drogas vasoactivas	2 puntos
TAS <90mmHg	2 puntos
VENTILACION MECANICA	2 puntos
PARADA CARDIACA	4 puntos
ESTATUS MENTAL	
Alerta	0 puntos
Desorientado	1 punto
Estuporoso	2 puntos
Coma	4 puntos

*** Mayor de 4 puntos = Enfermedad grave.**

Anexo 10. Índice de gravedad de neumonía (PSI, por sus siglas en inglés).

VARIABLE	VALOR	PUNTOS
Sexo	Masculino	0
	Femenino	-10
Factores demográficos	Edad	1 por año
	Residente de asilo o casa-hogar	10
Comorbilidades	Enfermedad neoplásica	30
	Enfermedad hepática	20
	Insuficiencia cardíaca congestiva	10
	Enfermedad vascular cerebral	10
	Enfermedad renal	10
Hallazgos al examen físico	Alteración del estado de alerta	20
	Frecuencia respiratoria ≥ 30 resp./min.	20
	Presión arterial sistólica < 90 mm Hg	20
	Temperatura $< 35^{\circ}\text{C}$ o $\geq 40^{\circ}\text{C}$	15
	Pulso ≥ 125 /min.	10
Hallazgos de laboratorio e imagen	pHa < 7.35	30
	Nitrógeno ureico sanguíneo ≥ 30 mg/dL	20
	Sodio < 130 mEq/L	20
	Glucosa ≥ 250 mg/dL	10
	Hematocrito $< 30\%$	10
	PaO ₂ < 60 mm Hg o SaO ₂ $< 90\%$	10
	Derrame pleural	10

0-50 puntos: Clase I 0.1% Mortalidad
 51-70 puntos: Clase II 0.6% Mortalidad = Hospitalización
 71-90 puntos: Clase III 0.9% Mortalidad = Hospitalización
 91-130 puntos: Clase IV 9.3% Mortalidad = Hospitalización
 131-395 puntos: Clase I 27.0% Mortalidad = Hospitalización

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehrad B. Antimicrobial resistance in hospital-acquired gram-negative bacterial infections. *Chest* 2015;147:1413-21.
2. Jung J. Acinetobacter species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99:2533-48.
3. Garnacho-Montero J. Multiresistant Acinetobacter baumannii infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:332-9.
4. Potron A. Emerging broad-spectrum resistance in Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45:568-585.
5. Gaynes R. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005;41:848-54.
6. Sader HS. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78:443-8.
7. Lee YT. Bacteremic nosocomial pneumonia caused by Acinetobacter baumannii and Acinetobacter nosocomialis: a single or two distinct clinical entities?. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:640-5.
8. Lee YT. Impact of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with Acinetobacter baumannii bacteremia: relation to severity of infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55:209-15.
9. Perez F. Global challenge of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51:3471-84.
10. Morfín-Otero R. Acinetobacter baumannii infections in a tertiary care hospital in Mexico over the past 13 years. *Chemotherapy*. 2013;59:57-65.
11. Higgins PG. OXA-235, a novel class D β -lactamase involved in resistance to carbapenems in Acinetobacter baumannii. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57:2121-6.
12. Alcántar-Curiel MD. Molecular mechanisms associated with nosocomial carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in Mexico. *Arch Med Res*. 2014;45:553-60.

13. Tamayo-Legorreta EM. Identification of OXA-23 carbapenemases: novel variant OXA-239 in *Acinetobacter baumannii* ST758 clinical isolates in Mexico. *New Microbes New Infect.* 2014;2:173-4.
14. Bocanegra-Ibarias P. Genetic characterisation of drug resistance and clonal dynamics of *Acinetobacter baumannii* in a hospital setting in Mexico. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:309-13.
15. Garnacho-Montero J. Optimum treatment strategies for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:769-77.
16. Plachouras D. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulphonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with Gram-negative bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3430-6.
17. Karven M. Colistin methanesulfonate and colistin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:668-71.
18. Landersdorfer CB. Colistin: how should it be dosed for the critically ill? *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36:126-35.
19. Garonzik SM. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3284-94.
20. Liou BH. Efficacy of tigecycline for secondary *Acinetobacter* bacteremia and factors associated with treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3637-3640
21. Cheng A. Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: A Multicenter Prospective Observational Study. *Crit Care Med* 2015;43:1194-1204.
22. Barbour A. Clinical pharmacokinetics y pharmacodynamics of tigecycline. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:575-584.
23. Cunha BA. Multidrug resistant Gram-negative bacilli causing urinary tract infections clinical considerations. *J Chemother* 2011;23:171-174.
24. Ramirez J. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastin for treatment fo hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013.57:1756-1762.
25. De Pascale G. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care* 2014;18:R90.

26. Balkan II. Comparison of colistin monotherapy and non-colistin combinations in the treatment of multi-drug resistant *Acinetobacter* spp. bloodstream infections: a multicenter retrospective analysis. *Indian J Pharmacol.* 2015;47:95-100.
27. Shields RK. Epidemiology, Clinical Characteristics and Outcomes of Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections among Solid Organ Transplant Recipients. *PLoS One.* 2012; 7: e52349.
28. Falagas ME. Tetracyclines for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:455-60.
29. Ni W. Tigecycline treatment experience against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2016 Feb;47(2):107-16.
30. Florescu DF. What is the efficacy and safety of colistin for the treatment of ventilator-associated pneumonia? A systematic review and meta-regression. *Clin Infect Dis* 2012;54:670–80.
31. Lee YT. Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:1211–20. Erratum in: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1063.
32. Jean SS. Comparison of the clinical efficacy between tigecycline plus extended-infusion imipenem and sulbactam plus imipenem against ventilator-associated pneumonia with pneumonic extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia, and correlation of clinical efficacy with in vitro synergy tests. *J Microbiol Immunol Infect* 2015. [Aug 14, Epub ahead of print].
33. Giamarellou H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of tigecycline. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7:1459–70.
34. De Pascale G. Appropriate Tigecycline Use for Extensively Drug-Resistant Infections: The Standard Dose May Not Be Enough!. *Crit Care Med.* 2015 Nov;43(11):e533-4.