



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

Facultad de Medicina



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

**Impacto del uso de colistina en infecciones por *Acinetobacter baumannii*
y *Pseudomonas aeruginosa* extensamente drogoresistentes en un
hospital de tercer nivel en México.**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA

Dra. Mónica Alejandra Delgado Ramírez

TUTORES DE TESIS

Dr. Alfredo Ponce De León Garduño

Dra. Alethse De la Torre Rosas

MÉXICO D.F.

AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

“IMPACTO DEL USO DE COLISTINA EN INFECCIONES POR *ACINETOBACTER BAUMANNII* Y *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EXTENSAMENTE DROGORESISTENTES EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO.”

INF-640-12/12-1

ALUMNO

DRA. MÓNICA ALEJANDRA DELGADO RAMÍREZ

TUTORES DE TESIS

DR. ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO

DRA. ALETHSE DE LA TORRE ROSAS

Dr. Luis Federico. Uscanga Domínguez
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

Dr. Guillermo M. Ruiz-Palacios y Santos
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño
TUTOR DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

Dra. Alethse De la Torre Rosas
TUTOR DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

AGRADECIMIENTOS

A Dios, mis padres, hermanos y amigos.

DEDICATORIA

A mi esposo.

INDICE

	Pág.
I. Introducción	7
II. Marco teórico	
a. Patogenicidad de <i>Acinetobacter baumannii</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
b. Definición de microorganismos drogo-resistentes	9
c. Manejo terapéutico de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter baumannii</i> XDR	10
d. Efectos adversos de colistina	12
III. Planteamiento del problema	14
IV. Justificación	15
V. Hipótesis	16
VI. Objetivos	17
VII. Material, pacientes y métodos	
a. Diseño	18
b. Universo de trabajo	18
c. Descripción de variables	19
d. Operacionalización de variables	25
e. Definición de variables	27
f. Selección de muestra	30
g. Procedimientos	32
h. Consideraciones éticas	34
i. Análisis estadístico	35
VIII. Resultados	
a. Características basales en la población general	34
b. Procedimientos invasivos y antibióticos recibidos durante la hospitalización	38
c. Infección por microorganismo XDR	40
d. Susceptibilidad antimicrobiana	41

e.	Tratamiento antimicrobiano para infección por bacteria XDR	42
f.	Desenlace de la infección por bacteria XDR	43
g.	Factores asociados a mortalidad	44
h.	Factores asociados a curación de la infección y erradicación de la bacteria XDR	45
i.	Nefrotoxicidad	46
j.	Otras complicaciones	48
k.	Análisis multivariado	48
IX.	Discusión	
i.	Mortalidad	50
ii.	Curación	51
iii.	Nefrotoxicidad	53
iv.	Susceptibilidad antimicrobinana	55
v.	Limitaciones y sesgos	56
X.	Conclusiones	58
XI.	Anexos	
i.	Anexo1	59
ii.	Figuras	63
iii.	Tablas	69
iv.	Glosario	83
XII.	Bibliografía	98

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos años las infecciones por bacilos gram-negativos multi-drogo resistentes (MDR) han tomado importancia por el incremento en su incidencia y una elevada mortalidad. *Pseudomonas aeruginosa* es responsable del 10 al 15% de las infecciones nosocomiales a nivel mundial y las ocasionadas por cepas MDR, tienen una mortalidad que varía del 30 al 75%. (1,2)

Acinetobacter baumannii y *Pseudomonas aeruginosa* poseen una resistencia natural y una gran capacidad para adquirir y acumular nuevos mecanismos de resistencia a múltiples grupos de antimicrobianos. La prevalencia de cepas resistentes va en aumento a nivel mundial. En Estados Unidos, se reportó un aumento en la tasa de resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter baumannii*, de 9% en 1995 a 40% en 2004. (1)

II. MARCO TEÓRICO

a. Patogenicidad de *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*

En un estudio de México de septiembre de 1998 a junio de 2002, se describieron los patrones de susceptibilidad por difusión en disco de 441 aislados clínicos de hemocultivos de *Pseudomonas aeruginosa* y 171 de *Acinetobacter* spp. En *P. aeruginosa*, la resistencia a imipenem varió entre 8 y 17%, con una tendencia al incremento a lo largo del estudio, igualmente para ciprofloxacino, cuya resistencia varió entre 8 y 22%. En *Acinetobacter* spp, la resistencia a amikacina fue entre 29 y 36%, a ceftazidima entre 20 y 32%, a imipenem entre 1 y 8%, a ciprofloxacino entre 31 y 35% y a piperacilina/tazobactam entre 18 y 29%. (3)

Otro reporte mexicano más reciente de 2 hospitales en la ciudad de Guadalajara, estudió la resistencia en bacilos gramnegativos (BGN) nosocomiales de 2005 a 2010, encontrando un 12.8% de resistencia a carbapenémicos (imipenem y meropenem) en cepas de *P. aeruginosa*. *Acinetobacter baumannii* resultó resistente a imipenem en 36.4%, meropenem 37.4%, polimixina B 1.5% y colistina 1.4%. La resistencia reportada de esta bacteria a ceftazidima fue en el 73% de los aislados, a ciprofloxacino 81%, amikacina y gentamicina 64%. Con esto queda sentada la emergencia de resistencia a carbapenémicos y otras opciones terapéuticas, excepto polimixinas. (4)

Se ha observado que los costos en salud se elevan por infecciones nosocomiales secundarias a estos microorganismos resistentes, pues se relacionan a mayor morbilidad, una estancia hospitalaria prolongada, y

opciones terapéuticas de mayor precio. Asimismo, en estas infecciones se ha observado una mayor mortalidad, que va del 26 al 68% en pacientes graves. (5)

Los brotes por este tipo de bacterias, se deben a cepas altamente relacionadas o indistinguibles entre sí, lo que sugiere la transmisión a partir de una fuente común o entre los pacientes. El surgimiento de la resistencia ocurre en el contexto de la presión selectiva de antibióticos de amplio espectro, generalmente carbapenémicos o cefalosporinas de tercera generación. Los brotes documentados en grupos de militares posiblemente se deban a autoinoculación de individuos previamente colonizados, a contaminación del suelo o agua locales, o se han asociado al cuidado de la salud por la atención en hospitales. (5)

Estas bacterias tienen la capacidad de sobrevivir periodos prolongados en el ambiente hospitalario, lo que contribuye a su habilidad para causar brotes. Conjuntamente la colonización prolongada de los pacientes contribuye a la endemidad que sigue a un brote. (5)

b. Definición de microorganismos drogo-resistentes

No existe un consenso internacional para definir a los microorganismos drogo-resistentes. Recientemente se publicó una propuesta internacional de expertos de Europa y EUA publicada en 2012 que distingue 3 categorías: multi-drogo resistente (MDR), extensamente-drogo resistente (XDR) y pan-drogo resistente o PDR. (6).

Para definir resistencia bacteriana adquirida inicialmente se determinaron las categorías de antibióticos según los documentos y puntos de corte de Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), European Committee on

Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) y Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. Se consideró la susceptibilidad intermedia como resistencia. Se definieron como extensamente drogo-resistente si el microorganismo es susceptible al menos a 1 agente de 1 o 2 categorías de los antibióticos para cada microorganismo. (6)

c. Manejo terapéutico de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* XDR

La emergencia de beta lactamasas que hidrolizan carbapenémicos, limita la utilidad de estos antibióticos. Además en una gran proporción, los microorganismos productores de carbapenemasas, son resistentes a quinolonas (hasta 98%) y a aminoglucósidos 50%. Las opciones terapéuticas para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* son escasas, entre ellas se encuentran las polimixinas (colistina y polimixina B), tigeciclina, ampicilina/sulbactam, y fosfomicina intravenosa. Sin embargo también se ha descrito resistencia a estos. (7)

La **colistina** (también llamada Polimixina E), es un detergente catiónico que tiene excelente actividad in vitro contra especies de bacilos gram-negativos, incluyendo *A. baumannii* y *P. aeruginosa* XDR. Su mecanismo de acción no está del todo esclarecido, pero se piensa interactúa con los fosfolípidos de las membranas celulares, ocasionando incremento de la permeabilidad de la pared celular y muerte de la bacteria (8).

Hasta hace algunos años, el uso de la colistina se limitaba a pacientes con fibrosis quística mediante nebulización para colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. Recientemente se han publicado estudios que evalúan su uso

vía intravenosa como terapia de rescate en neumonía asociada a ventilador o asociada a cuidados de la salud por bacterias MDR (9,10,11)

La colistina se ha utilizado sola o en combinación con otros antimicrobianos, como carbapenémicos y rifampicina. Falagas en 1996 publicó un estudio retrospectivo de 71 pacientes en el que infecciones de diversos tipos se trataban con colistina en monoterapia Vs colistina y meropenem; se observó una respuesta clínica del 85.7% vs 68.4%, con mortalidad de 0% Vs 37% y nefrotoxicidad de 0% Vs 7%. Sin diferencia en respuesta clínica o nefrotoxicidad, pero significativamente una mayor sobrevida en los pacientes tratados con monoterapia a base de colistina. (12)

Un estudio retrospectivo con 258 pacientes con infecciones por bacilos gram-negativos (BGN) MDR en distintos sitios, tratados con colistina en monoterapia comparada con colistina combinada con meropenem, ampicilina/sulbactam (A/S) o piperacilina/tazobactam (P/T), muestra una respuesta clínica favorable tanto en monoterapia como en combinación con meropenem. Noventa por ciento de los pacientes con colistina en monoterapia, 83% de los pacientes con colistina y meropenem, y 55% de los pacientes con colistina y P/T o A/S presentaron respuesta clínica. (13)

Pintado en su análisis retrospectivo de 60 pacientes con infecciones nosocomiales, encontró una respuesta a colistina del 71.1% en infecciones por *Acinetobacter* sp. y *P. aeruginosa* XDR; específicamente para neumonía, la respuesta fue del 69%. Cabe destacar que en este estudio, el tratamiento combinado con colistina más aminoglucósidos o carbapenémicos tuvo la misma respuesta que con colistina administrada como monoterapia. (14).

En un estudio estudio prospectivo de 23 pacientes con infección por *P. aeruginosa* XDR, Linden, encontró que colistina sola comparada con colistina combinada con amikacina o beta-lactámico antipseudomonas, tienen la misma respuesta clínica (60 vs 62%). Sólo 14 pacientes con respuesta favorable al tratamiento con colistina. (15).

Para BGN, la evidencia clínica disponible no respalda el uso rutinario de terapia antimicrobiana combinada para su tratamiento. Sin embargo existen estudios por ejemplo con *A. baumannii* resistente a carbapenémicos, como un retrospectivo de 33 pacientes en el que se muestra que la terapia con tigeciclina sola tiene una tasa de falla clínica del 100% en comparación con 32% de tigeciclina y aminoglucósido combinados. (7, 16)

d. Efectos adversos de colistina

La dosis recomendada de colistina para adultos con función renal normal es de 2.5 a 5 mg/kg/día, dividida en dos o más dosis. En casos de falla renal se administra a 2 millones de unidades al día

El más común de sus efectos adversos es la **nefrotoxicidad**, que se presenta con una incidencia del 7.4 al 45% de los pacientes, variación secundaria a la diversidad en los criterios para definir nefrotoxicidad. El deterioro de la función renal se ha asociado al uso de aminoglucósidos, falla renal previa, hipoalbuminemia, uso de antiinflamatorios no esteroideos y el uso de medio de contraste para estudios de imagen. Otros efectos adversos son neurotoxicidad y broncoespasmo, cuando se administra nebulizada. (11,17)

En los pacientes críticamente enfermos con falla renal preexistente, la colistina utilizada a una dosis ajustada, es efectiva. Esto se demostró en un

estudio de casos y controles prospectivo en el que se estudiaron 94 pacientes de terapia intensiva en Turquía; todos los pacientes tenían infecciones por *A. baumannii* o *P. aeruginosa* XDR y recibieron colistina. Los casos eran 39 pacientes con falla renal crónica y los controles sin la misma. En los pacientes que completaron el tratamiento con colistina, no hubo diferencia en el porcentaje de cura bacteriológica entre los pacientes con falla renal y sin falla renal (87% vs 95%), ni diferencias en mortalidad (44 y 42%). La falla renal se presentó en 23.6% del grupo control. La administración concomitante de otros nefrotóxicos y la dosis total de colistina no afectaron el desarrollo de nefropatía. (18)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro hospital, al igual que en otros centros a nivel mundial, la creciente incidencia de infecciones por *A. baumannii* y *P. aeruginosa* extensamente-drogo resistentes (XDR), ha obligado al empleo de terapias de rescate como la colistina para su tratamiento.

La experiencia con colistina es limitada y está basada en estudios retrospectivos y series de casos pequeñas, que describen tasas de éxito variables. En un estudio mexicano, se estudiaron 15 pacientes tratados con colistina infectados por *P. aeruginosa* MDR, siendo pulmón el sitio de infección en 53% de los casos. Observaron mejoría clínica en 80% de los pacientes y 12% presentaron deterioro de la función renal. (11)

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, la experiencia reciente con microorganismos resistentes deriva de un brote de *A. baumannii* MDR, definido como no susceptible a 3 o más grupos de antibióticos. Se estudiaron 20 casos de marzo a julio de 2011, que recibieron colistina sola o en combinación con otros antibióticos. Fue un estudio de casos y controles con el objetivo de identificar los factores de riesgo para infección y/o colonización por *A. baumannii* MDR. El 75% de los pacientes se encontró en áreas de cuidados críticos, siendo las infecciones más frecuentes neumonías (50%) y bacteremias (20%). El 25% de los sujetos era portador de VIH estadio 3, todos con neumonía. La mortalidad global fue del 45% y se encontró una asociación positiva entre el uso previo de carbapenémicos con infección por *A. baumannii* MDR (RM de 9.6, IC 95% 1.10-84.9, p=0.04). (19)

IV. JUSTIFICACIÓN

Se desconoce el impacto de la colistina sobre la mortalidad y la tasa de curación de los pacientes con infecciones por *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* XDR en nuestro hospital, por lo que consideramos es necesario evaluar la utilidad del tratamiento para estas infecciones.

V. HIPOTESIS

Hipótesis nula

El empleo de colistina sola o en combinación con otros antibióticos no tiene efecto sobre la mortalidad o la tasa de respuesta de los pacientes con infecciones por *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* XDR en nuestro hospital, en comparación con esquemas de antibióticos sin colistina.

Hipótesis alterna

El empleo de colistina sola o en combinación con otros antibióticos disminuye la mortalidad y aumenta la tasa de respuesta de los pacientes con infecciones por *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa* XDR en nuestro hospital, en comparación con esquemas de antibióticos sin colistina.

VI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar la mortalidad y la tasa de curación de pacientes tratados con una combinación de antibióticos que incluye colistina contra los no tratados con colistina, para infección por *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la tasa de curación de la infección y erradicación del germen por grupo de infección en los pacientes que recibieron colistina.
2. Comparar la mortalidad y tasa de curación entre monoterapia con colistina y terapia combinada con colistina y otro antibiótico.
3. Identificar la asociación del uso de colistina intravenosa con nefrotoxicidad y neurotoxicidad o broncoespasmo por la administración nebulizada.
4. Determinar si la presencia de bacteremia por *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR o la superinfección con otras bacterias, aumentan la mortalidad.
5. Conocer los factores de riesgo asociados a mortalidad por grupo de infección.

VII. MATERIAL, PACIENTES Y METODOS:

a) Diseño

Estudio retrolectivo de casos y controles.

b) Universo de trabajo

Pacientes adultos hospitalizados en cualquier área del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, con infecciones documentadas por *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR de enero de 2009 a diciembre de 2011.

Para la identificación y sensibilidad de la bacteria se empleó el sistema semiautomatizado Vitek 2 y la susceptibilidad a antimicrobianos de la bacteria se corroboró mediante técnica microdilución en caldo.

Para *Pseudomonas aeruginosa* los antibióticos a valorar incluyeron 8 categorías: Aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina), Carbapenémicos anti-*pseudomonas* (imipenem, meropenem, doripenem), Cefalosporinas anti-*pseudomonas* (ceftazidima y cefepime), fluoroquinolonas anti-*pseudomonas* (levofloxacino y ciprofloxacino), Penicilinas anti-*pseudomonas* con inhibidor de beta-lactamasa (ticarcilina con ácido clavulánico y Piperacilina con tazobactam), Monobactams (Aztreonam), Fosfomicina y Polimixinas (colistina y polimixina B).

En el caso de *Acinetobacter baumannii* fueron las siguientes 9 categorías de antibióticos: los mismos aminoglucósidos, carbapenémicos, fluoroquinolonas, Penicilinas anti-*pseudomonas* con inhibidor de beta-lactamasa y polimixinas usados para *P. aeruginosa*. Solamente se agregaron las cefalosporinas de amplio espectro

(cefotaxima y ceftriaxona además de ceftazidima y cefepime), ampicilina/sulbactam, trimetoprim con sulfametoxazol, las tetraciclinas y Polimixinas.

Se definió como extensamente drogo-resistente si el microorganismo es susceptible solamente a 1 o 2 categorías de los antibióticos para cada microorganismo. Es decir, una cepa de *P. aeruginosa* debe ser resistente a 7 u 8 categorías de antibióticos y *A. baumannii* resistente a 8 o 9 categorías para que sean catalogados como XDR. Se definió como probablemente drogo-resistente aquella bacteria que resultara resistente a todos los grupos de antimicrobianos probados. No hubo posibilidades de encontrar bacterias pandrogo-resistentes puesto que en ninguno de los casos se realizó prueba de susceptibilidad antimicrobiana a todos los grupos de antibióticos.

c) Descripción de variables:

i) Dependiente:

DESENLACES

- Muerte por cualquier causa.
- Muerte atribuible a la infección.
- Fecha del fallecimiento.
- Lugar del fallecimiento.
- Curación de la infección por *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR.
- Erradicación de *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR del sitio de infección.

ii) Independientes:

DATOS GENERALES

- Edad.
- Género.
- Peso.
- Talla.
- Índice de masa corporal.
- Procedencia del paciente.
- Fecha de ingreso.
- Fecha de egreso.

ENFERMEDADES BASALES

- Alcoholismo.
- Diabetes mellitus.
- Hipertensión arterial sistémica.
- Obesidad.
- Infección por virus de inmunodeficiencia adquirida.
- Falla renal basal.
- Hepatopatía.
- Neoplasias hematológicas.
- Neoplasias sólidas.
- Enfermedades reumáticas.
- Enfermedad coronaria.
- Infarto de miocardio.
- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Arritmia.

- Aneurisma vascular periférico.
- Demencia.
- Enfermedad cerebrovascular, con o sin hemiplejía.
- Enfermedad tromboembólica.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Índice de comorbilidad de Charlson al ingreso.

LABORATORIO

- Leucocitos en sangre.
- Porcentaje de neutrófilos en sangre.
- Porcentaje de linfocitos en sangre.
- Hematocrito.
- Hemoglobina en sangre.
- Plaquetas en sangre.
- Velocidad de sedimentación globular.
- Proteína C reactiva.
- Creatinina sérica.
- Glucosa sérica.
- Aspartato aminotransferasa en suero.
- Alanina aminotransferasa en suero.
- Bilirrubina total en suero.
- Albúmina sérica.

GASOMETRÍA ARTERIAL:

- pH.
- $paCO_2$.
- paO_2 .

- FiO_2 .
- HCO_3 .
- Saturación arterial de O_2 .
- Lactato.

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

- pH.
- leucocitos.
- Glucosa.
- Índice glucosa LCR/ glucosa sérica.
- Proteínas.

ALTERACIONES EN ESTUDIOS DE IMAGEN

- Infiltrados en radiografía de tórax.
- Infiltrados en tomografía de tórax.
- Colecciones en tomografía de abdomen.

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

- Sonda nasogástrica u orogástrica.
- Sonda vesical.
- Catéter de arteria pulmonar.
- Catéter venoso central (CVC).
- Uso de CVC para nutrición parenteral total.
- Endoscopia.
- Intubación con ventilación mecánica invasiva.
- Maniobras de reclutamiento alveolar.
- Modalidad de ventilación Continuous Positive Airway Pressure (CPAP).

- Modalidad de ventilación Bilevel Positive Airway Pressure (BPAP).
- Traqueostomía.

DATOS CLÍNICOS AL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.

- Cambios clínicos en secreciones bronquiales y/o síntomas respiratorios, como tos, disnea, taquipnea, sibilancias, y estertores.
- Síntomas/signos de IVU.
- Alteraciones neurológicas, como cefalea, rigidez de nuca, confusión, y convulsiones.
- Fiebre.
- Hipotensión arterial.
- Relación presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno (PAFI) al ingreso y el menor.
- Presión positiva espiratoria final (PEEP) máximo.
- Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) máxima.
- Paro respiratorio.
- Paro cardíaco.
- Falla cardíaca aguda.
- Uso de norepinefrina u otra amina vasoactiva.
- Días para defervescer después de iniciado el antibiótico.
- Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.
- Sepsis.
- Choque séptico.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Encefalopatía hepática.

- Complicaciones neurológicas.

ADMINISTRACIÓN DE OTROS ANTIBIÓTICOS

- Penicilina
- Amoxicilina/clavulanato
- Ampicilina/sulbactam
- Ceftriaxona
- Piperacilina/Tazobactam
- Meropenem
- Imipenem
- Amikacina nebulizada o intravenosa
- Rifampicina
- Vancomicina
- Linezolid
- Daptomicina
- Levofloxacino o moxifloxacino
- Anfotericina
- Fluconazol
- Equinocandina

INFECCIÓN PRIMARIA

- Fecha del diagnóstico y sitio de infección.

Bacteriemia asociada a catéter.

Neumonía nosocomial.

Neumonía asociada a ventilador.

Neumonía asociada a los cuidados de la salud.

Sepsis abdominal.

Meningitis.

Infección de úlceras por decúbito (tejidos blandos y/o hueso)

Infección de vías urinarias.

- Sensibilidad a colistina, Vía de administración de colistina, dosis de colistina intravenosa y nebulizada, duración del tratamiento con colistina, intervalo de tiempo en la dosificación de colistina.
- Monoterapia colistina, Terapia combinada colistina con otro antibiótico.
- Coinfección con otros gérmenes en el mismo sitio de la infección por la bacteria XDR o en otro órgano.

EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON COLISTINA

- Falla renal aguda, Uso de medio de contraste intravenoso, Empleo de otros nefrotóxicos, Requerimiento de hemodiálisis, Broncoespasmo, Rigidez de pared torácica, Uso de broncodilatadores, y Neuropatía.

d) Operacionalización de las variables

Variables dependientes

- o Muerte por cualquier causa valorada a 30 días del diagnóstico:
Se definió como muerte no relacionada a la infección a la ocurrida después de un episodio de sepsis que fue resuelto con el esquema de antibióticos utilizado, y/o cuando fue debida a causas distintas a la infección. Se señaló si el paciente falleció o sobrevivió a los 30 días de la infección mediante la documentación presente en el expediente. Se especificó la fecha y si el fallecimiento del paciente ocurrió en el hospital o posterior al egreso.

- Muerte atribuible o relacionada a la infección por *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR, si esta trajo como consecuencia la insuficiencia o un mayor deterioro de los órganos y sistemas del paciente, o no pudo ser resuelta con el tratamiento establecido. Se especificó la fecha y si el fallecimiento del paciente ocurrió en el hospital o posterior al egreso. Los datos se obtuvieron del expediente.
- Fecha del fallecimiento: se especificó día, mes y año del deceso y se registró si fue durante internamiento o posterior al egreso del paciente.
- Lugar del fallecimiento: sitio en el que ocurrió el deceso, dentro del hospital o en otro sitio (casa u otro hospital).
- Curación de la infección: Remisión después del tratamiento de los datos clínicos, de laboratorio o gabinete originados por la infección. Se definió dependiendo de cada grupo de infección.
- Curación de las bacteremias: precisó la normalización de los leucocitos en sangre, la presión arterial y defervescencia del paciente. Se requirió la negativización de los hemocultivos si se tomaron, pero se consideró curada si hubo mejoría clínica del paciente aunque no existieran cultivos de control.
- Curación en las neumonías, precisó de la normalización de la cuenta leucocitaria, la temperatura corporal, los parámetros ventilatorios (PEEP y FIO₂), las secreciones bronquiales, y mejoría en la saturación de oxígeno. No fue indispensable la erradicación del

germen causal en muestras respiratorias, ni la desaparición de las imágenes sugestivas de neumonía.

- Meningitis curada se definió como negativización de los cultivos, mejoría del estado neurológico y normalización de los parámetros del líquido cefalorraquídeo.
- Curación de infección de vías urinarias, se definió con la desaparición de la fiebre, alteraciones en el examen general de orina, leucocitosis y/o síntomas urinarios, sin ser indispensable la erradicación del germen causal.
- Erradicación del microorganismo: obtención de cultivos negativos del sitio donde previamente se aisló *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR. Se valoró con base a los resultados de los cultivos de muestras del sitio original de infección. La evaluación fue al momento de suspender el tratamiento con colistina y/o al alta del hospital.

Variables independientes

- Microorganismo extensamente drogo-resistente (XDR): si es susceptible al menos a 1 agente de 1 o máximo 2 categorías de los antibióticos para cada microorganismo.
- El resto de las variables independientes se mencionan en el glosario incluido en anexos.

e) Definición de variables

VARIABLES CUANTITATIVAS DISCRETAS

- Se tomaron como cuantitativas discretas las siguientes variables: edad del paciente en años, índice de masa corporal, fechas de

ingreso y egreso, Índice de comorbilidad de Charlson, Escala de APACHE II, estudios de laboratorio como leucocitos en sangre y LCR, porcentaje de neutrófilos y linfocitos en sangre, hematocrito, plaquetas, velocidad de sedimentación globular, glucosa sérica y en LCR, proteínas en LCR, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, bilirrubina total, albúmina sérica, $p\text{aCO}_2$, $p\text{AO}_2$, FiO_2 y HCO_3 en sangre arterial) También fueron clasificadas como discretas la saturación de O_2 arterial, la relación presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno, la presión positiva espiratoria final, la fracción inspirada de oxígeno, el número de días para defervescer después de iniciado el antibiótico, la fecha del diagnóstico de la infección por el microorganismo MDR, la duración del tratamiento con colistina en días, y el intervalo de tiempo en la dosificación de colistina en horas.

VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS

Se consideraron en este grupo las siguientes variables: la talla del paciente medida en metros, peso del paciente medido en kilogramos, los estudios de laboratorio como hemoglobina, proteína C reactiva, Creatinina sérica, pH arterial y del LCR, el lactato, índice de glucosa LCR/sérica, y la dosis de colistina.

VARIABLES CUALITATIVAS NOMINALES

- Fueron nominales las siguientes variables: el lugar de procedencia del paciente, el microorganismo XDR que infecta al paciente, el sitio de infección, y la vía de administración de colistina.

VARIABLES CUALITATIVAS ORDINALES

- El estadio de la infección por VIH (estadios CDC) y el grado de falla renal aguda (clasificación RIFLE), fueron variables de este grupo.

VARIABLES CUALITATIVAS DICOTÓMICAS

- Se consideró dicotomizar las siguientes variables cualitativas: el género femenino o masculino, en todas las enfermedades basales se especificó su presencia o ausencia (alcoholismo, diabetes mellitus, complicaciones crónicas de la diabetes, hipertensión arterial, obesidad, infección por VIH, consumo de inmunosupresores, falla renal basal, enfermedades genitourinarias, gastrointestinales, reumáticas, coronaria, hepatopatías, neoplasias hematológicas o sólidas, infarto de miocardio, arritmia, aneurismas vasculares, demencia, enfermedad cerebrovascular, tromboembolia y EPOC).
- También se dicotomizó según la presencia o ausencia las siguientes: las alteraciones en los estudios de imagen, los procedimientos invasivos, cambio en las secreciones bronquiales, presencia de signos o síntomas respiratorios, urinarios, neurológicos, cambio en las úlceras por decúbito, fiebre, hipotensión arterial, paro respiratorio o cardíaco, falla cardíaca aguda, uso de aminas vasoactivas, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, sepsis, choque séptico, coagulación intravascular diseminada, encefalopatía hepática, complicaciones neurológicas y administración de antibióticos (cada uno por separado), coinfección con otros microorganismos, empleo de nefrotóxicos, requerimiento de hemodiálisis, broncoespasmo, rigidez de la pared torácica, alteración de estudios de neuroconducción y parestesias.

- La susceptibilidad a colistina se definió como sensible o resistente y terapia con colistina se dividió en combinada o monoterapia.

f) Selección de la muestra

CASOS

- Definición casos: Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en cualquier área del INCMNSZ de abril a diciembre de 2011 con infección documentada por *A. baumannii* o *P. aeruginosa* XDR a partir de muestras clínicas, y que fueron tratados con colistina sola o en combinación con otros antibióticos.
- Tamaño de la muestra de casos: Todos los pacientes con tratamiento a base de colistina de abril a diciembre de 2011 por infección con *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR
- Criterios de inclusión para casos:
 - o Pacientes que hubieran utilizado colistina por infección por *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR de abril a diciembre de 2011.
- Criterios de exclusión para casos:
 - o Quienes hubieran utilizado colistina de manera empírica para tratar infección sin aislado microbiológico de *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR.
 - o Pacientes en quienes se haya obtenido un aislado microbiológico de *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR, sin tratarse de una infección, es decir, que se encontraran colonizados por el microorganismo.

- Mujeres embarazadas
- Criterios de eliminación para casos:
 - Pacientes con pérdida de seguimiento o datos incompletos en el expediente para su estudio.

CONTROLES

- Definición de controles: Pacientes del INCMNSZ con infección por *A. baumannii* o *P. aeruginosa* XDR diagnosticada a partir de muestras clínicas, que recibieron antibióticos distintos a colistina, de enero de 2009 a diciembre de 2011.
- Criterios de inclusión para controles:
 - Se incluyeron pacientes con infección por *A. baumannii* o *P. aeruginosa* XDR diagnosticada a partir de muestras clínicas, que recibieron antibióticos distintos a colistina, de enero de 2009 a diciembre de 2011.
- Criterios de exclusión para controles:
 - Pacientes en quienes se hubiera obtenido un aislado microbiológico de *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR, sin tratarse de una infección, es decir, que se encontraran colonizados por el microorganismo.
 - Pacientes tratados con colistina.
- Criterios de eliminación para controles:
 - Pacientes con pérdida de seguimiento o datos incompletos en el expediente para su estudio.
- Pareamiento de controles
 - Se especificó dos controles por cada caso, que se parearon por:

Microorganismo XDR

Sitio de infección

Severidad de la enfermedad medida por índice de comorbilidad de Charlson.

g) Procedimiento

El protocolo fue aceptado por el comité de investigación del hospital, con la clave de proyecto INF-640-12/12-1. Una vez ocurrido esto, se procedió a solicitar a la Farmacia del Instituto la base de datos de los pacientes que utilizaron colistina en el periodo de enero de 2007 a diciembre de 2011. Se realizó una revisión retrospectiva de todos los cultivos de *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* XDR pertenecientes a pacientes hospitalizados, que recibieron colistina según el informe de la Farmacia en el periodo comentado para constituir el grupo de casos

Se excluyeron a 3 pacientes en cuyo expediente no constaba la administración de alguna dosis de colistina; 5 pacientes sin cultivo con bacteria XDR, es decir, que recibieron tratamiento empírico; 1 paciente sin expediente; 1 caso no infectado (colonizado), 1 caso por *Pseudomonas putida*, 1 caso en el que la información acerca del desenlace era incompleta. Restaron entonces con 18 pacientes infectados con *P. aeruginosa* XDR, 29 pacientes infectados con *A. baumannii* XDR y 1 paciente que cursó con 2 infecciones por separado, una de cada uno de los microorganismos previos. Se excluyeron del estudio 2 pacientes del grupo de *A. baumannii* que no lograron ser pareados (Figura 1).

Para la selección de los pacientes controles, se obtuvo la lista de pacientes infectados por *Acinetobacter baumannii* XDR y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR del Laboratorio de Microbiología, así como el sitio de aislamiento, el antibiograma corroborado por método de microdilución en caldo, y los cultivos subsecuentes. Inicialmente se planeó buscar en los cultivos XDR de cada microorganismo durante los años 2009 y 2010; sin embargo para *A. baumannii* el número fue insuficiente y se amplió el periodo de inclusión hasta 2007. Ver tabla 1.

Se localizaron 69 aislados de *A. baumannii* XDR en los años 2007 a 2011; de estos contaban con criterios de inclusión 29 pacientes para conformar el grupo de casos que habían empleado colistina en el 2011 en su tratamiento y del resto se buscaron los controles pareados por microorganismo, incluyendo algunos *A. baumannii*-calcoaceticus, sitio de infección e índice de severidad por Charlson modificado. Inicialmente se había proyectado contar con 2 controles por cada caso, sin embargo el pareamiento se realizó 1 a 1 por la escasez de pacientes controles. Se eliminaron a 2 pacientes por no encontrar un paciente control con los criterios de pareamiento mencionados. Ver figura 2.

Para los controles de infecciones *P. aeruginosa* XDR, se localizaron 218 pacientes en los años 2009 a 2011; de estos contaban con criterios de inclusión 19 pacientes para conformar el grupo de casos que habían empleado colistina en el 2011 según el informe de la farmacia y del resto se parearon 2 controles por cada caso pareados por microorganismo, sitio de infección e índice de severidad por Charlson modificado. Ver tabla 1 y figura 2.

En el estudio de la nefrotoxicidad asociada a antibioticoterapia, para obtener el promedio de creatinina, MDRD, la variación de creatinina y MDRD, y los días de antibióticos se excluyó a los pacientes que ya tenían terapia sustitutiva de la función renal antes del inicio del tratamiento antibiótico.

Una vez creada la lista del grupo de pacientes a incluir en el estudio se buscó la información en el expediente clínico (físico y electrónico), y se llenó el instrumento de captura (anexo 1). Posteriormente se vació esta información en una base de datos Excel y se realizó el análisis mediante el programa STATA.

h) Consideraciones éticas

Dado que fue un estudio retrolectivo con información obtenida en el expediente clínico y electrónico, no se requirió consentimiento informado de los pacientes participantes en la investigación.

La información de los pacientes fue manejada de manera confidencial en todo momento. Con este fin se asignó un número a cada paciente para no utilizar su nombre.

i) Análisis estadístico

Análisis descriptivo

Se obtuvo la frecuencia en la que se presentaron los factores de riesgo para infección por microorganismos XDR en el grupo de casos y el de controles, presentándose en porcentaje.

La medida de asociación a emplear fue la Razón de Momios (RM), con un intervalo de confianza 95% (IC 95%) y las variables asociadas

significativamente al desenlace primario fueron incluidas en el Análisis Multivariado.

Marco teórico

Se analizaron las diferencias en mortalidad entre los pacientes con infección por organismos XDR tratados con colistina y los tratados con otros antibióticos; posteriormente se investigó si la asociación que resulta entre mortalidad y tratamiento, se ve influida por alguna de las variables independientes (ver anexo 2).

Limitaciones y Sesgos

Fue un estudio retrolectivo y tiene la desventaja de que el expediente, que se utilizó como el instrumento primario para la recolección de los datos, y no está elaborado con este fin. Esto podría dar una diferencia entre los casos y los controles, sesgando los resultados del estudio.

La selección de los controles tiene la ventaja de que fueron elegidos de la misma población del hospital de donde surgieron los casos, sin embargo no fueron simultáneos.

La definición de las bacterias extensamente drogo-resistentes no representó un sesgo porque la determinación de las susceptibilidades antimicrobianas se realizó mediante las mismas técnicas en el laboratorio de microbiología del 2007 al 2011.

La medición del desenlace primario, mortalidad, fue fácil de determinar, por lo que no condicionó un sesgo entre los casos y los controles.

VIII. RESULTADOS

a. Características basales en la población general

La población general tuvo edad promedio de 52.7 años (rango de 17 a 92), 58 pacientes son hombres y 55 mujeres. La distribución de géneros entre casos y controles presentó una diferencia que es estadísticamente significativa, pues el género femenino se asoció a una menor RM de ser caso con OR 0.42, $p=0.0255$. Dentro del grupo en general, el IMC promedió 28.6 (rango 14.3 a 115.6), sin diferencias entre casos y controles. (Tabla 2).

En cuanto a la estancia hospitalaria en UTI y urgencias (camillas u hospitalización), no hubo diferencia entre casos y controles. Los pacientes del grupo de casos estuvieron más tiempo en piso ($p=0.0163$). La población general tuvo una estancia en UTI promedio de 34.9 días, en piso 34.9 días, en hospitalización de urgencias 15.4 días y en camillas de urgencias 2.2 días. No se observaron diferencias entre casos y controles por lugar de procedencia al ingreso del paciente. (Tabla 2).

Al comparar las comorbilidades basales entre casos y controles, en el análisis univariado, no existieron diferencias excepto en depuración baja de creatinina y hepatopatía. La depuración baja de creatinina (menos 60ml/min por MDRD), varió en la distribución de las frecuencias entre casos y controles de manera significativa observándose en los casos un 3.27 OR ($p=0.0056$). De igual forma la presencia de hepatopatía, fue más frecuente en los casos $p=0.0477$, con OR 4.68. Estas variables fueron incluidas en el análisis multivariado (Tabla 2).

La población en general padecía algún tipo de inmunocompromiso, además de enfermedad renal crónica y hepatopatía, que consistió en infección por

VIH en 8 pacientes (7.1%), enfermedades reumáticas en 18 pacientes (16.1%), neoplasias hematológicas 14 pacientes (12.4%), neoplasias sólidas 20 pacientes (17.7%), DM2 25 (22.1%); todas las anteriores enfermedades no variaron en frecuencias al comparar el grupo de casos con el de controles. (Tabla 2).

La albúmina inicial en el grupo en general fue en promedio 2.1 (desviación estándar, DE 0.7), mayor en los casos, que tuvieron en promedio 2.4g/dL, en comparación con los controles, en promedio 1.8g/dL; esta variación fue significativa con un OR 2.67 ($p=0.0006$) de los casos para tener albúmina inicial mayor que los controles. Esta misma observación ocurrió con la albúmina final con OR 2.09 ($p=0.0262$). Ver tabla 2.

Los controles tuvieron menor riesgo de tener hemoglobina final baja (OR 0.78, $p=0.0198$) en comparación con los casos. Además se observó una tendencia del lactato inicial a ser menor en los casos (OR 0.64, $p=0.0372$). La creatinina inicial no difirió en ambos grupos, pero la creatinina al final del tratamiento fue mayor para los casos (OR 1.80, $p=0.0014$). El resto de los laboratorios tomados al inicio y al final del tratamiento, no presentó diferencias entre casos y controles (Tabla 2).

En cuanto a los marcadores inflamatorios, se tomó VSG al inicio y final del tratamiento a 37 pacientes de la población general; sin diferencias entre casos y controles; la PCR se determinó en 20 pacientes al inicio, con la misma distribución en casos y controles. Sin embargo al final del tratamiento antimicrobiano se solicitó PCR en mayor proporción en los casos que en los controles (40.4 Vs 6.1%), lo que resultó significativo con OR 10.52 ($p=0.0001$). El nivel de procalcitonina se determinó en más casos

que en los controles, tanto al inicio (11 Vs 2%, $p=0.0009$) como al final (18 Vs 4%, $p=0.0001$) del tratamiento antimicrobiano. (Datos no mostrados).

No hubo variación en la distribución de los pacientes con infección por *A. baumannii* o *P. aeruginosa* entre casos y controles ($p=0.0736$). El promedio del índice de Charlson ajustado en los 113 pacientes estudiados fue 3.8 en promedio, con una DE de 2.5; para los controles Charlson ajustado tuvo una media de 2.7 (DE 2.5) y los casos una media de 3.9 (DE 2.5), sin observarse diferencias entre estos grupos ($p=0.6700$). Ver tabla 2.

b. Procedimientos invasivos y antibióticos recibidos durante la hospitalización

No se observaron diferencias entre casos y controles en cuanto a si se empleó durante la hospitalización sonda nasogástrica, sonda vesical, catéter venoso central, nutrición parenteral, ventilación mecánica invasiva y no invasiva, endoscopias o broncoscopias. En cuanto a la duración de cada uno de los anteriores no se existieron variaciones entre casos y controles, excepto para la duración total de la ventilación mecánica no invasiva, que se usó menos días en los casos (OR 0.43, $p=0.0401$). Hubo tendencia de realizar más endoscopias en los casos, sin llegar a ser significativo, con OR 2.38 y $p=0.0620$. Ver Tabla 3.

En otros procedimientos realizados, se encontró una tendencia para la colocación de sonda endopleural mayor en los casos (OR 2.70, $p=0.0683$) y una tendencia para colocación de línea arterial con mayor frecuencia en los casos (OR 2.58, $p=0.0681$) en comparación con los controles. El número de cirugías distintas a traqueostomía fue en promedio en controles 2.4 (DE 3.9) y en controles 3.4 (DE 4.8), sin diferencias significativas. Tampoco se

observaron diferencias en la frecuencia del resto de los procedimientos entre casos y controles. (Tabla 4).

En la población general, la duración total del tratamiento antes del cultivo positivo con la bacteria XDR con imipenem promedió 8 días, con meropenem 9 días y piperacilina con tazobactam 7 días. El uso de los antibióticos y su duración en toda la hospitalización y los días previos al cultivo por el microorganismo XDR se muestran en la tabla 5.

En las infecciones de los casos se utilizó con mayor frecuencia, en comparación con los controles, los siguientes antibióticos: amikacina nebulizada 34% Vs 13.6% (OR 3.27, $p=0.0103$), rifampicina 34% Vs 13.6 (OR 3.27, $p=0.0103$) y equinocandinas 46.8 Vs 21.2% (OR 3.2, $p=0.0042$).

Tabla 5.

La duración de la antibioticoterapia con meropenem fue mayor en los casos, con 24.5 días totales Vs 17.2 (OR 1.03, $p=0.0323$). De igual forma, el uso de trimetoprim con sulfametoxazol fue más prolongado durante toda la hospitalización en los casos, comparada con los controles (19.1 Vs 8.6 días, OR 1.10, $p=0.0120$). También lo usaron más días previo al cultivo el grupo de casos (OR 1.16, $p=0.0036$). Ver tabla 5.

Los antibióticos con menor uso en los casos que en los controles, con significancia estadística, fueron: tigeciclina (2.1 Vs 18.2 %, OR 0.0087, $p=0.0087$), oseltamivir (14.9 Vs 33.3 %, OR 0.35, $p=0.0277$), ciprofloxacino (14.9 Vs 39.4 %, OR 0.27, $p=0.0049$) y ceftazidima (6.4 Vs 25.8 %, OR 0.197, IC 95% 0.05-0.75, $p=0.0081$). Sólo la piperacilina/tazobactam tuvo una menor duración total en los casos en comparación con los controles, 19.1 Vs 12.8 (OR 1.00, $p=0.0467$). Ver tabla 5.

c. Infección por microorganismo XDR

La distribución de infecciones en la población general se muestra en la figura 4. No hubo diferencias significativas entre los casos y los controles.

En cuanto a la clínica de la infección primaria al momento del diagnóstico, se observó que la evolución de la fiebre fue la misma para casos y controles, sin embargo hubo con más frecuencia taquicardia (OR 3.58, $p=0.0262$) y choque (OR 2.28, $p=0.0419$) al momento del diagnóstico en los casos en comparación con los controles. De igual forma, los casos con más frecuencia utilizaron norepinefrina al diagnóstico que los controles (46.8 Vs 30.3%), esto sin significancia estadística. En los controles, la saturación de oxígeno, determinada para quienes se encontraban intubados, fue menor para casos que para controles (90.9 Vs 96.1%, con OR 0.95, $p=0.0491$). Ver tabla 6.

En los casos de neumonía y sepsis abdominal, se evaluó el resultado de radiografía de tórax, tomografía de tórax y de abdomen en busca de infiltrados neumónicos (ausentes, unilaterales o bilaterales) y/o colecciones abdominales (presentes o ausentes). Se observaron en radiografía de tórax y tomografía de abdomen en la misma frecuencia los hallazgos para casos y controles. En los pacientes de casos y controles, en la tomografía de tórax se encontró con mayor frecuencia ausencia infiltrados (OR 2.1, $p=0.0322$).

Tabla 6.

Se tomó cultivo de control en 66 pacientes de manera global, sin variación para casos y controles. En cuanto al resultado del cultivo de control, se observó diferencia en frecuencias, con una mayor probabilidad de negativizar en el grupo de colistina, con 77.4 Vs 37.1 % (OR 5.8, $p=0.0011$).

Los pacientes controles persistieron con cultivos positivos en un 62.9%. El tiempo que tardó en negativizar el cultivo en los 37 pacientes de la población general en quienes el cultivo de control se tomó y este negativizó, fueron 22 días en promedio (DE 47.5), con una tendencia a negativizar más rápido en los casos (13.3 días promedio), en comparación con los controles (38.1 días promedio), sin resultar diferencia significativa ($p=0.1297$). Datos no mostrados.

De los 113 pacientes en la población general, el 24.1% presentó una infección posterior a la primaria durante a hospitalización, por la misma bacteria XDR de la infección primaria. Esta segunda infección presentó la misma distribución para casos y para controles.

d. Susceptibilidad antimicrobiana

La susceptibilidad antimicrobiana arrojada por el sistema semiautomatizado, se corroboró en el 92.9% de los aislados por técnica de microdilución en caldo, para determinar la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). Resultaron probablemente pandrogo-resistentes 8 microorganismos de los 113 pacientes estudiados en la población general. Resultaron resistentes tanto a imipenem como meropenem el 91.6% de las bacterias analizadas; sólo a uno de los 2 carbapenémicos en 8.4%. No se realizó susceptibilidad a doripenem. Ver tabla 7.

En cuanto al patrón de resistencia antimicrobiana, los microorganismos no tuvieron diferencia en la resistencia para imipenem entre casos y controles, sin embargo para meropenem las bacterias son resistentes con mayor frecuencia en los casos (OR 7.33, $p=0.0007$). Igualmente se observó resistencia en mayor proporción en los casos que en los ciprofloxacino OR

6.84 (IC 95% 1.77-26.39, $p=0.0012$), levofloxacino (OR 6.84, $p=0.0009$), cefepime (OR 3.92, $p=0.0087$), ceftazidima (OR 5.62, $p=0.0162$) y Piperacilina/tazobactam (OR 10.43, $p=0.0001$). El resto de los antibióticos probados no mostró diferencias en la distribución del patrón de resistencia. Ver tabla 7.

Los casos tuvieron menor resistencia a gentamicina comparados con los controles (66.7% Vs 40.4%, OR 0.34, $p=0.0059$). En cuanto a colistina hubo 1 caso de sensibilidad intermedia en un control de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, el resto de los aislamientos fueron susceptibles. Tabla 7.

e. Tratamiento antimicrobiano para infección por bacteria XDR

En la población en general, se utilizó monoterapia con cualquier antimicrobiano en 31% y terapia combinada en el resto. La duración del tratamiento antibiótico en general fue de 15.6 días, misma distribución para casos y controles.

En los pacientes en general que utilizaron colistina intravenosa (47 casos), la dosis diaria promedio de colistina IV fue 237.8mg/día (DE 72.4 y un rango de 150 a 300mg) y la dosis diaria por kilogramo de peso promedió 3.7mg/kg/día (DE 1.5 y rango 1.0 a 7.5); la duración promedio del tratamiento para todas las infecciones fue de 18.2 días (DE 1 a 61); el intervalo de administración de colistina promedió 15.6hrs (DE 7.5, con un rango 6 a 36), el 87.2% de los pacientes la recibieron cada 12 horas o más. Siete pacientes recibieron dosis posterior a sesión de hemodiálisis de colistina, en promedio 66.4mg por dosis (DE 29.4, máximo de 80mg). Se utilizó colistina nebulizada en 9 pacientes con neumonías asociadas a

ventilador, con promedio de duración de 14.7 días (DE de 8.9, rango 6 a 30), la dosis diaria fue de 208.3mg/día (DE 62, rango 150 a 300), un intervalo de horas entre cada dosis en promedio de 9.3 horas (DE 2.6, rango 6 a 12), con una dosis diaria por kilogramo de peso de 3.1 mg/kg/día (DE 1.1, rango 1.7 a 4.4).

Los pacientes que recibieron terapia con colistina y otros antibióticos (45/47) utilizaron las combinaciones que se observan en la figura 5.

La monoterapia con antibióticos distintos a colistina se utilizó en la población general en 33 pacientes dentro del grupo de controles, con la siguiente distribución: 42.4% con carbapenémico, 39.4% pacientes con tigeciclina, 12.1% con P/T, 3.0% con ciprofloxacino y 3.0% con ceftazidima.

La terapia combinada con otros antibióticos distintos a colistina se usó en 33 pacientes con las combinaciones que se observan en la figura 6.

f. Desenlace de la infección por bacteria XDR

Un total de 38 pacientes (33.6%) en la población general murió dentro del mes posterior al cultivo con el microorganismo XDR, con la misma distribución para casos 42.6% y para controles 27.3% ($p=0.090$). De los 38 pacientes que fallecieron, en 29 de ellos (76.3%) la infección por la bacteria XDR se relacionó con la muerte. Ver tabla 8.

Presentaron curación clínica de la infección 74 pacientes (65.5%), igual para casos y controles (57.5 y 71.2%, $p=0.129$) y a 29 (56.9%) pacientes se les erradicó el microorganismo XDR, tomando en cuenta que a sólo 51 pacientes se les tomó cultivo de control (misma distribución en casos y controles 69.3 Vs 44%, $p=0.069$). En 55.8% de la población general, el microorganismo XDR se acompañó de otro aislado en el mismo sitio de la

infección primaria (superinfección), sin diferencias para casos y controles (p=0.490).

g. Factores asociados a mortalidad

Fueron significativas las asociaciones de características basales y mortalidad de la población general, solamente para índice de Charlson ajustado (OR 1.33, p=0.002), depuración de creatinina baja (OR 2.81, p=0.0162), neoplasia hematológica (OR 6.34, p=0.0015), y arritmia cardiaca (OR 5.42, p=0.0111). La edad no se asoció a mortalidad (OR.02, p=0.063). Sin embargo si fue clara una tendencia, por cada año que la edad aumenta, el riesgo de muerte se eleva 2%. Tabla 9.

Los procedimientos realizados durante la hospitalización, que se asociaron a mayor mortalidad en la población general fueron ventilación mecánica invasiva (OR 4.00, p=0.0129) y realización de broncoscopias (OR 2.78, 0.0222). La punción percutánea de abscesos y colecciones fue un factor protector para mortalidad en la población general (OR 0.14, p=0.0362). Ver tabla 9.

La mortalidad por microorganismo XDR fue distinta con significancia estadística, siendo menor en las infecciones por *P. aeruginosa* en comparación con *A. baumannii* (OR 0.30, p=0.0045). Por sitio de infección, la mortalidad de la población general fue mayor en los pacientes con neumonía asociada a ventilador (71.1%), resultando una asociación estadísticamente significativa (OR 3.30, 0 0.0045). La bacteremia (primaria o asociada a catéter) no fue un factor de riesgo para mortalidad (OR 0.90, p=0.8420). El resto de las infecciones tampoco se asociaron a mayor mortalidad. Ver tabla 9. El desarrollo de bacteremia secundaria a la

infección por el microorganismo XDR nos e asoció a un aumento de la mortalidad (OR 1.10, $p=0.08869$)

En cuanto a los datos clínicos al diagnóstico, se asociaron a mayor mortalidad en la población general los siguientes: coagulación intravascular diseminada (OR 12.17, 0.0002), presencia de SIRA (OR 10.34, $p=0.0001$), choque (9.94, 0.0001), uso de aminas vasoactivas (OR 5.43, $p=0.0001$), sepsis (OR 4.5, $p=0.0393$), intubación endotraqueal o ventilación mecánica invasiva (OR 3.76, $p=0.0019$), e hipotensión (OR 3.56, $p=0.0029$). Los pacientes que tuvieron infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax presentaron mayor mortalidad (OR 2.01, $P=0.0047$). La falla renal aguda no se asoció a mortalidad ($p=0.0954$). Ver tabla 9.

En la población general, la mortalidad de los pacientes según el tratamiento antimicrobiano que recibieron fue: monoterapia con colistina 100% (2/2), colistina en combinación con diferentes antibióticos 40% (18/45), monoterapia con un antimicrobiano distinto a colistina fue 18% (6/33), y con la combinación de antibióticos distintos a colistina 36% (12/33).

h. Factores asociados a curación de la infección y erradicación de la bacteria XDR

Dentro de las características basales de los pacientes, la obesidad se asoció a una mayor frecuencia de curación de la infección ($p=0.001$). La depuración de creatinina menor de 60ml/min, se asoció a una disminución en la curación de la infección ($p=0.0237$), al igual que una neoplasia hematológica ($p=0.0020$) y la presencia de arritmia cardíaca ($p=0.0138$). Ver tabla 10.

Al asociar la tasa de curación con el microorganismo causal de la infección, se observó que las infecciones por *A. baumannii* presentaron menor tasa de curación que *P. aeruginosa* (40.5 Vs 59.5%, OR 2.93, $p=0.0086$). Al analizar los procedimientos invasivos y su asociación a la curación de la infección, se observó una menor curación la ventilación mecánica invasiva ($p=0.0333$) y realización de broncoscopias (0.0306), mientras que la punción percutánea aumentó la curación (OR 7.35, $p=0.013$). La curación resultó también mayor en las neumonías asociadas a ventilador, en comparación con el resto de las infecciones, siendo OR 3.30 ($p=0.0045$). Ver tabla 10.

De los datos clínicos al diagnóstico que se relacionaron a menor curación de la infección resultaron significativos hipotensión ($p=0.0060$), uso de aminos vasoactivas (0.0001), choque ($p=0.000$), SIRA ($p=0.0001$), CID ($p=0.0003$), ventilación mecánica invasiva al momento del diagnóstico ($p=0.0011$) y ausencia de infiltrados en la radiografía de tórax ($p=0.0018$). En cambio, aumenta la probabilidad de curación de la infección la erradicación del germen XDR (OR 3.33, $p=0.0408$). Ver tabla 10.

La erradicación del microorganismo XDR fue mayor si la infección es NAV en comparación con el resto de las infecciones, con OR 3.30 ($p=0.0045$). Más pacientes con curación clínica de la infección presentaron erradicación de la bacteria XDR, con OR 3.33 ($p=0.0408$). La erradicación disminuyó si la infección se acompañaba de datos clínicos al diagnóstico (OR 0.2 $p=0.0151$). Datos no mostrados.

i. **Nefrotoxicidad**

La creatinina inicial fue en promedio 1.0 para controles y 1.15 para casos, sin diferencias entre los grupos ($p=0.3364$). La tasa de filtración glomerular

calculada por la fórmula MDRD de igual manera resultó similar entre los grupos, siendo 109.4ml/min en controles y 112ml/min en casos ($p=0.8704$). Los pacientes con terapia sustitutiva de la función renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal) previa al inicio de la terapia antimicrobiana fueron 9 en el grupo de controles y 10 en los casos, sin diferencias en la distribución. A estos pacientes no se les incluyó para determinar la presencia de falla renal aguda. Tabla 11.

En cuanto a la presencia de falla renal definida por RIFLE, se observó una diferencia en la falla renal en los casos en comparación con los controles, con OR 4.01 ($p=0.0005$), con aumento de creatinina en los casos de 2.3 veces contra 1.3 veces en los controles (OR 2.32, $p=0.0001$) y descenso del valor de MDRD en promedio para casos de 45.7ml/min en comparación con 18.3 en los controles ($p=0.0001$). Tabla 11.

Los valores de creatinina sérica al final del tratamiento fueron mayores en los casos que los de los controles (con medias de 1.7 Vs 1.0, OR 1.80, $p=0.0014$), a la par de la tasa de filtrado glomerular determinada por MDRD, que fue al final de tratamiento menor en los casos que en los controles (48.3 Vs 54.3ml/min, $p=0.0015$). Tabla 11.

Además la falla renal fue más severa en los casos que en los controles, siendo estadio "F" en el 30% de los casos (que es el más severo) y 85.7% estadio "R" en los controles (el más leve), esto con significancia estadística OR 3.96 ($p=0.0002$). Tabla 11.

Requirieron hemodiálisis urgente durante el tratamiento antimicrobiano 7 pacientes en toda la población, 3 controles y 4 casos, sin diferencias entre

los grupos. El valor de albúmina sérica no se asoció a falla renal aguda, con OR .02, $p=0.938$.

No se observaron diferencias en la frecuencia de falla renal aguda entre casos y controles con respecto a la administración de vancomicina, amikacina y anfotericina. Tampoco existió asociación del uso de medio de contraste con la falla renal aguda durante el tratamiento antibiótico. Ver tabla 11.

j. Otras complicaciones

Otras complicaciones en la población general fueron 8 casos de colitis por *Clostridium difficile* y 7 pacientes con neuropatía, sin diferencias entre casos y controles. A cerca de la neuropatía, la mayoría de los casos corroborados por velocidades de conducción nerviosa se consideraron del tipo del paciente crítico, y no fue posible asociarla de manera directa con la administración de colistina.

Además 28 pacientes sufrieron diversas complicaciones, como úlcera sacra, neumotórax, colecciones o abscesos, enfisema subcutáneo y sangrado de cavidad abdominal, resultando en conjunto diferente su distribución, más en casos que en controles (34.0% Vs 9.1%, OR 5.6, $p=0.001$).

En cuanto a broncoespasmo, de los 9 pacientes que recibieron colistina nebulizada, solamente uno presentó broncoespasmo detectado por clínica, 2 disminución de la distensibilidad dinámica y 1 requirió uso de broncodilatadores.

k. Análisis multivariado

Con relación al desenlace de mortalidad, después de realizar el análisis multivariado por regresión logística y comparando los modelos mediante

LRT, las variables que permanecieron asociadas de manera significativa fueron SIRA y neoplasia hematológica con OR de 11.0 y 28.7 respectivamente; hubo tendencia a mayor mortalidad con la presencia de choque y el uso de aminas. El modelo final se muestra en la Tabla 12.

El desenlace de curación, posterior al análisis multivariado también por regresión logística y comparando modelos mediante LRT, permanecieron asociados a una disminución de la curación de la infección la presencia de SIRA, choque, neoplaisa hematológica y arritmia cardiaca. Ver tabla 13.

IX. DISCUSIÓN

La población general, es un grupo homogéneo en cuanto a las características basales, excepto el predominio del género masculino, la mayor prevalencia de depuración de creatinina baja y hepatopatía en los casos. Esto puede implicar que existe similitud en comorbilidades y estado clínico al diagnóstico. Esto da solidez al estudio y a las conclusiones que de él deriven.

Cabe destacar la baja proporción de pacientes que cuentan con marcadores inflamatorios para guiar la terapéutica antimicrobiana, hablando específicamente de VSG y PCR. Este comentario no aplica para procalcitonina, que se utilizó más en casos que en controles seguramente porque los casos son todos del 2011 cuando ya se encontraba disponible la prueba en nuestro hospital, y los controles son predominantemente de los años 2007 a 2010, cuando no se contaba con esta prueba.

i. Mortalidad

Se observó una mortalidad de 27% en los controles y 43% en los casos, sin diferencia significativa, pero con una tendencia a ser mayor en los pacientes que recibieron colistina. Esto podría corresponder a los valores de mortalidad conocidos para bacterias MDR o XDR, que van de 24 a 62% para infecciones por *A. baumannii* y del 24 al 74% en el caso de *P. aeruginosa*. (10)

Los factores asociados a mortalidad fueron en nuestra población un valor de Charlson elevado, depuración de creatinina baja, neoplasia hematológica, arritmia cardíaca, ventilación mecánica invasiva, broncoscopias, neumonía asociada a ventilador, hipotensión, uso de norepinefrina, SIRA, sepsis,

choque, CID, y la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax. Otros autores han encontrado similares factores que influyen sobre la mortalidad de las infecciones, como APACHE II elevado, mayor edad y variación de la creatinina sérica (18). En nuestro estudio, la punción percutánea de abscesos es un factor protector para mortalidad; esto seguramente en relación al control del foco infeccioso.

La mortalidad fue menor en las infecciones por *P. aeruginosa* en comparación con *A. baumannii*; otros autores han puntualizado un desenlace desfavorable para *A. baumannii* en mayor proporción que para *P. aeruginosa* (no significativa). (13) Esto es explicado probablemente porque una parte de los pacientes infectados con *A. baumannii* formaron parte del brote en nuestro hospital del 2011, con una cepa de mayor virulencia.

No existieron en nuestro estudio diferencias en el desenlace con el uso de las distintas monoterapias o combinaciones antimicrobianas. Esto contrasta con lo escrito por Falagas para *A. baumannii*, quien observó que el deterioro clínico o muerte fue observado en menor proporción en pacientes que recibieron colistina combinada con meropenem, en comparación con una terapia combinada distinta. La colistina en monoterapia para infecciones por *A. baumannii*, se asocia de manera no significativa a cura en 85% de los pacientes, con deterioro o muerte en el 13%. Sin embargo, no se recomienda administrar colistina en monoterapia por el riesgo de surgimiento de resistencia. (13)

ii. **Curación**

En el presente estudio, se obtuvo curación clínica de la infección 66% de los pacientes, igual para casos y controles. Este último dato va a la par de las

observaciones de diversos estudios (10). Se puede considerar, para nuestro instituto, que los tratamientos utilizados en los casos y en los controles son igualmente efectivos.

La respuesta clínica en las distintas series varía del 57 al 83.3% bajo tratamiento con colistina, variación que se debe a la diversidad de poblaciones e infecciones estudiadas. Falagas, en su cohorte retrospectiva, observó que las combinaciones de colistina con carbapenémicos resultan en mayor mejoría clínica o cura, en comparación con colistina combinada con piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam, u otros agentes. (13,18)

Los factores que disminuyeron la probabilidad de curación de la infección en nuestra población fueron: Depuración de creatinina baja, neoplasia hematológica, arritmia cardíaca e indicadores de gravedad como choque, SIRA, CID, que correlacionan con lo reportado previamente. De manera similar, se ha reportado una asociación entre cura y la elevación de la creatinina sérica durante el tratamiento y una edad mayor. (13) La punción percutánea de un absceso y la erradicación del germen XDR se asociaron a mayor curación de la infección.

Las infecciones por *A. baumannii*, en comparación con *P. aeruginosa*, se asoció a mayor tasa de curación. Esto se ha observado en estudios que comparan la curación entre ambos gérmenes tratados con colistina, con buena respuesta clínica 73% de las infecciones por *A. baumannii* en comparación con 37% de *P. aeruginosa*. (18)

En el presente trabajo se observó que la neumonía asociada a ventilador cura con menor frecuencia que el resto de las infecciones. Esto contrasta con lo reportado por Falagas en una cohorte de 7 años en el que la

neumonía curó más con colistina inclusive que bacteremias y sepsis abdominales. (13).

iii. Nefrotoxicidad y otros efectos adversos

La nefrotoxicidad definida por RIFLE, observada en el grupo de pacientes que recibió colistina fue de 65%, cifra que supera por mucho las reportadas en la literatura, observándose 4 veces más en los casos que en los controles. Se ha observado en estudios previos que la nefrotoxicidad va en relación a la dosis acumulada de colistina (18, 20)

No existió asociación del uso de medio de contraste, los 7 días previos al tratamiento con colistina o durante el mismo, con falla renal aguda en nuestros pacientes; en un estudio que determinó nefrotoxicidad por RIFLE, se observó una asociación con la administración de medio de contraste intravenoso (33 Vs 0%, $p=0.002$). (21)

La falla renal no se asoció a un aumento en la mortalidad. De igual manera, reportes de estudios previos no han encontrado asociación entre el desarrollo de nefropatía durante el tratamiento con colistina y la mortalidad en infecciones por *A. baumannii* y *P. aeruginosa* (22)

No se observó asociación con el uso de antibióticos con nefrotoxicidad reconocida como vancomicina, amikacina y anfotericina; lo mismo se ha encontrado en otros estudios con respecto al uso de otros agentes nefrotóxicos como anfotericina, aciclovir y vancomicina. Otras publicaciones en cambio relacionan la nefrotoxicidad con el uso de quinolonas y aminoglicósidos en el mes previo al uso de colistina. (22, 23)

La albúmina inicial fue mayor en los casos que los controles, la hipoalbuminemia se ha considerado por otros autores como factor de riesgo

asociado a falla renal en pacientes que usan colistina; en nuestro estudio, tanto los casos como los controles tenían una albúmina inicial promedio menor a 3.2g/dL, que es el punto de corte de otros estudios. No se evaluó en nuestros pacientes el uso de inhibidores de calcineurina que ocasiona vasoconstricción renal o con antiinflamatorios no esteroideos, que también se asocian a nefropatía. (22)

Recientemente un estudio probó que la colistina es eficaz independientemente de que la dosis se ajuste para pacientes con falla renal. En contraste hay evidencia de que la disminución de la dosis diaria por ajuste según falla renal se asocia a mayor mortalidad, reportándola de 38.6% en pacientes que usaron 3 millones de UI de colistina al día, 27.8% en los que recibieron 6 millones de UI, y 21.7% si recibieron 9 millones de UI. (13, 22)

Otras complicaciones en el presente estudio incluyeron 8 casos de colitis por *Clostridium difficile*, que en general ha ido en aumento a nivel mundial a la par de las resistencias bacteriana y el uso de antibióticos de amplio espectro. No hay evidencia que ligue el uso de colistina con la enfermedad por *C. difficile* y en nuestro estudio no se encontró dicha asociación.

Solamente un paciente de los que recibieron colistina nebulizada se reportó con hipotensión en cada ocasión que se le administró el antibiótico por esta vía; aunque no se puede establecer una relación causal, existen reportes previos de hipotensión asociada a la administración de colistina nebulizada. (24)

Siete pacientes, 14.9% de los que usaron colistina intravenosa, presentaron neuropatía corroborada por estudios de neurofisiología o parestesias

distales reportadas por los pacientes, sin diferencias entre casos y controles. Sin embargo, la mayoría de los casos se diagnosticaron como neuropatía del paciente crítico sin lograr discernir el efecto de la colistina en los casos. Hay reportes de incidencias más bajas de neurotoxicidad, 3.5% (18). No hubo asociaciones entre el uso de colistina y otros datos de toxicidad neurológica como convulsiones estado mental alterado, diplopía o ataxia, posiblemente a que no fueron evaluados de manera rutinaria, defecto inherente a los estudios retrospectivos.

De igual manera, el broncoespasmo se presentó en un muy bajo porcentaje, en comparación con reportes previos. Esto posiblemente se deba también a un subregistro en las notas médicas.

iv. Susceptibilidad antimicrobiana

En cuanto a resistencia antimicrobiana para *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, los casos mostraron mayor resistencia a amikacina (60%), fluoroquinolonas (94%), ceftazidima (96%), piperacilina/tazobactam (89%) y a carbapenémicos (meropenem 94% e imipenem 85%). Es conocida la elevada frecuencia de co-resistencias a otros grupos de antibióticos en bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas; se ha reportado resistencia para fluoroquinolonas en 98% y para aminoglucósidos de 50% en estos microorganismos (13).

Todos los casos son pacientes con bacterias aisladas en el año 2011. De los 66 pacientes incluidos en el grupo de controles, 52 (79%) son de los años 2007 a 2010. En estos aislados se observó menores tasas de resistencia que las mencionadas en los antibióticos en comparación con los

de 2011. Esto nos da una idea clara de que las resistencias van en aumento en nuestro hospital.

Solamente 1 de las bacterias probadas para colistina en nuestro estudio, resultó con sensibilidad intermedia; el resto fueron sensibles. Esto corresponde con el bajo porcentaje de resistencia a colistina (1.5%) reportado por un grupo mexicano de investigadores (4, 25).

Es interesante una observación del comportamiento epidemiológico en nuestro instituto, con aumento abrupto en la incidencia de infecciones por *Acinetobacter baumannii* XDR en 2011 asociado a un brote. Se encontraron 2 cepas de *A. baumannii* XDR en 2007, 10 en 2008, 8 en 2009, 7 en 2010 y 63 en 2011, que fue el año en el que se presentó el brote intrahospitalario por esta bacteria. Esto según los datos arrojados por el sistema automatizado y siguiendo los lineamientos de la propuesta internacional de expertos para la definición de bacterias XDR (6).

v. Limitaciones y sesgos del estudio

Dentro de las debilidades de nuestro estudio, están las inherentes a los retrospectivos, incluyendo el uso del expediente clínico que en algunos casos tiene información incompleta. El pareamiento por microorganismo, sitio de aislamiento y Charlson pudiera no ser el más estricto, pues por ejemplo, existen otros índices de severidad de la enfermedad más exactos pero que no fueron posibles realizar debido a las características retrolectivas del estudio.

Es probable que algunos casos de colonización por las bacterias hayan sido tratadas como infecciones. En algunos casos, los pacientes fueron tratados con colistina a pesar de ser sensibles a otros antimicrobianos con buena

actividad corroborada por CMI, que en teoría pudieron haber sido tratados con estos últimos.

Otra salvedad es que la determinación de susceptibilidad antimicrobiana en nuestro laboratorio no se realiza para todos los antibióticos activos contra *Pseudomonas aeruginosa* y *A. baumannii*, inclusive hasta fechas recientes se realiza CMI de colistina por técnica de microdilución en caldo.

No fue posible excluir otras causas de falla renal en los pacientes críticos hospitalizados en terapia intensiva, que conforman la mayoría de la muestra. No se siguió a los pacientes que desarrollaron falla renal para averiguar cuántos de ellos recuperaban la función renal basal, reportado hasta en 42% de los casos (22).

Sin embargo las fortalezas del estudio superan a los posibles sesgos, por lo que consideramos que aporta información objetiva que pudiese ser de utilidad para estudios posteriores que evalúen costo-efectividad del tratamiento de pacientes con microorganismos XDR.

X. CONCLUSIONES

1. Se observó una mortalidad de 27% en los pacientes con antibióticos distintos a colistina y 43% en los pacientes que utilizaron colistina.
2. Ni la presencia de bacteremia secundaria al microorganismo XDR y ni la superinfección por otros microorganismos aumentan la mortalidad.
3. La tasa de curación encontrada fue 71.2% en los controles, y 57.5% en los casos, sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos.
4. La neumonía asociada a ventilador por *A. baumannii* XDR o *P. aeruginosa* XDR se asoció a un aumento en la tasa de curación de la infección y erradicación de la bacteria. El resto de las infecciones no presentaron asociación con curación o erradicación.
5. La mortalidad, tasa de curación y erradicación, no variaron en los casos con respecto a los controles.
6. La mortalidad y tasa de curación no variaron entre monoterapia con colistina u otro antibiótico y terapia combinada con colistina o combinación de otros antibióticos.
7. La nefrotoxicidad se observó 4 veces más frecuentemente y en un mayor grado de severidad en los pacientes que utilizaron colistina intravenosa sola o en combinación, en comparación de los que recibieron otros antibióticos.
8. No hubo asociación en neurotoxicidad o broncoespasmo entre los pacientes que utilizaron colistina y los controles.

XI. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Impacto del uso de colistina en infecciones por *Acinetobacter baumannii* Y *Pseudomonas aeruginosa* extensamente resistentes en un hospital de tercer nivel en México.

DATOS GENERALES	
Paciente <input type="text"/>	Iniciales: _____ Registro: _____ Edad (años): _____
Género: Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/>	Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____
Procedencia: Hospital Público <input type="checkbox"/> Hospital Privado <input type="checkbox"/>	Especificar: _____ Casa <input type="checkbox"/> Otro sitio: _____
Fecha de ingreso: Urgencias: _____	UTI/Pisito: _____ Piso: _____ Fecha egreso: _____

ENFERMEDADES BASALES	
Alcoholismo	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Diabetes mellitus	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Complicaciones crónicas: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>
Hipertensión arterial sistémica	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Obesidad (IMC >30)	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
VIH	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Estadio: 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/>
Consumo de inmunosupresores	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Enfermedad renal DC < 60ml/min	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Enfermedades del tracto genitourinario	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Tracto gastrointestinal, páncreas, biliar	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Hepatopatía	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Neoplasias hematológicas	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Neoplasia sólida	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____ Metástasis Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>
Enfermedades reumáticas	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Enfermedad coronaria	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Infarto de miocardio	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Insuficiencia cardíaca congestiva	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Arritmia	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Aneurisma vascular periférico	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Demencia	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
Enfermedad cerebrovascular	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: hemiplejía Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>
Enfermedad tromboembólica	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
EPOC	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/> Especificar: _____
APACHE II al ingreso:	Índice de comorbilidad de Charlson al ingreso:
Otros padecimientos: _____	

LABORATORIO Y GABINETE					
VARIABLE	AL DIAGNÓSTICO	DESENLACE	VARIABLE	AL dx	DESENLACE
FECHA					
Hemoglobina g/dl			GASOMETRIA VENOSA		
Hematocrito %			PO2 con FiO2		
Leucocitos/mm ³			pCO2		
Neutrófilos %			HCO3		
Linfocitos %			pH		
Plaquetas/mm ³			Saturación O2		
Creatinina mg/dl			Lactato		
Glucosa mg/dL			LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO		
Albúmina sérica g/dL			pH		
ALT/TGP U/L			Leucocitos/c		
AST/TGO U/L			Glucosa / sérica		
Bilirrubina Total mg/dL			Proteínas mg/dL		
VSG mm/hr			EXAMEN GENERAL DE ORINA		
PCR mg/dL			Leucocitos		
Procalcitonina			Nitritos		
VIH	CD4		Esterasa leucoc.		
(últimos valores)	CV				
Otros					
Infiltrados en la radiografía de tórax		Fecha:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>	Unilaterales <input type="checkbox"/>	
			Bilaterales <input type="checkbox"/>		
Infiltrados en la Tomografía de tórax		Fecha:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>	Unilaterales <input type="checkbox"/>	
			Bilaterales <input type="checkbox"/>		
Colecciones en la Tomografía de abdomen		Fecha:	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>		

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS					
SNG, SNE, SOG	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Inicio:	Término:	Nº de días:	
Sonda vesical	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Inicio:	Término:	Nº de días:	
Catéter arteria pulmonar	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Inicio:	Término:	Nº de días:	
Catéter venoso central	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Inicio:	Término:	Nº de días:	
Uso CVC para NPT	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Inicio:	Término:	Nº de días:	
Intubación con VMI	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Inicio:	Término:	Nº de días:	
Vent Mecánica no invasiva	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Inicio:	Término:	Nº de días:	
Reclutamiento alveolar	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Complicaciones		
Endoscopia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Fecha:			
Broncoscopia	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Fecha:			
Traqueostomía	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Fecha:			
Otros procedimientos			Cirugías		

INFECCION PRIMARIA	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR <input type="checkbox"/>	<i>Acinetobacter baumannii</i> XDR <input type="checkbox"/> Tipo de muestra:

Fecha:						
Fechas con mismo cultivo:						
Colistina IV	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Inicio:	Término:	Días:	
			Dosis:	Intervalo:		
Colistina inhalada	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Inicio:	Término:	Días:	
			Dosis:	Intervalo:		
INDICACION DE RECIBIR EL TRATAMIENTO CON COLISTINA						
Bacteriemia	Asociada a catéter	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Sepsis abdominal	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	Primaria			Meningitis	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Neumonía	Nosocomial	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Infección de úlceras por decúbito	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	Asociada a ventilador	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Infección de vías urinarias	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
	Asociada cuidados salud	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			
Otra infección						

DATOS CLINICOS AL DIAGNOSTICO Y EVOLUCION DE LA INFECCION PRIMARIA							
NEUMONÍA Síntomas respiratorios	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>	Tos <input type="checkbox"/>	Disnea <input type="checkbox"/>	Taquipnea <input type="checkbox"/>	
				Sibilancias <input type="checkbox"/>	Estertores <input type="checkbox"/>	Cambio secreciones bronquiales <input type="checkbox"/>	
				Otros:			
IVU Síntomas/signos	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>	Especificar:			
MENINGITIS Alteraciones neurológicas	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>	Cefalea <input type="checkbox"/>	Rigidez de nuca <input type="checkbox"/>		
				Confusión <input type="checkbox"/>	Convulsiones <input type="checkbox"/>	Otros	
				Especificar:			
Cambios úlceras por decúbito	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>	Especificar:			
Fiebre > o = 38	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>	Último día fiebre:	Días para devescer (con tx):		
Hipotensión <90/60mmHg	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>	SIRA	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
Uso de norepinefrina/otra amina	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>	Sepsis	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
FC >90	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>	Choque séptico	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
FR >20	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>	CID	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
Relación SpO2/FiO2 al dx				Otras complicaciones			
FiO2 inicial y máxima							
PEEP inicial y máximo							
Falla cardíaca aguda	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>				
Paro respiratorio	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>				
Paro cardíaco	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>				

EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO					
Creatinina sérica	Inicial Fecha:	Depuración de Creatinina MDRD	Inicial Fecha:	Falla renal aguda	Si <input type="checkbox"/>
	Mayor Fecha:		Menor Fecha:		No <input type="checkbox"/>
Uso de medio de contraste intravenoso			Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
Requirió HD			Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
Otros nefrotóxicos					
Colistina nebulizada	Broncoespasmo		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
	Rigidez de pared torácica		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>
	Uso de broncodilatadores		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>

Neuropatía		Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	ND <input type="checkbox"/>			
OTROS ANTIBIÓTICOS ADMINISTRADOS							
ANTIBIÓTICO				INICIO	TÉRMINO	DÍAS	COMENTARIOS
Piperacilina/Tazo	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Ertapenem	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Imipenem	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Meropenem	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Amikacina neb	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Amikacina IV	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Rifampicina	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Ampi/sulbactam	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Vancomicina	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Metronidazol	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Anfotericina	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Equinocandina	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
Ceftriaxona	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
TMP/SMX	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					
claritromicina	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>					

OTRAS INFECCIONES DURANTE LA HOSPITALIZACION			
Infección		Fecha	Aislado y antibiograma
Bacteremia asociada a catéter	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Neumonía nosocomial	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Neumonía asociada a ventilador	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Sepsis abdominal	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Infección de úlceras por decúbito	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Infección urinaria	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Otra infección			

DESENLACES			
Sobrevida a 30 días	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>		
Curación de la infección	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>		
Erradicación del germen	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>		
Muerte en hospital			Fecha:
Relacionada a la infección	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>		Especificar:
No relacionada a la infección	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>		Especificar:
Muerte posterior al egreso			Fecha:
Relacionada a la infección	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>		Especificar:
No relacionada a la infección	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ND <input type="checkbox"/>		Especificar:

FIGURA 1. Flujograma para obtención de pacientes casos

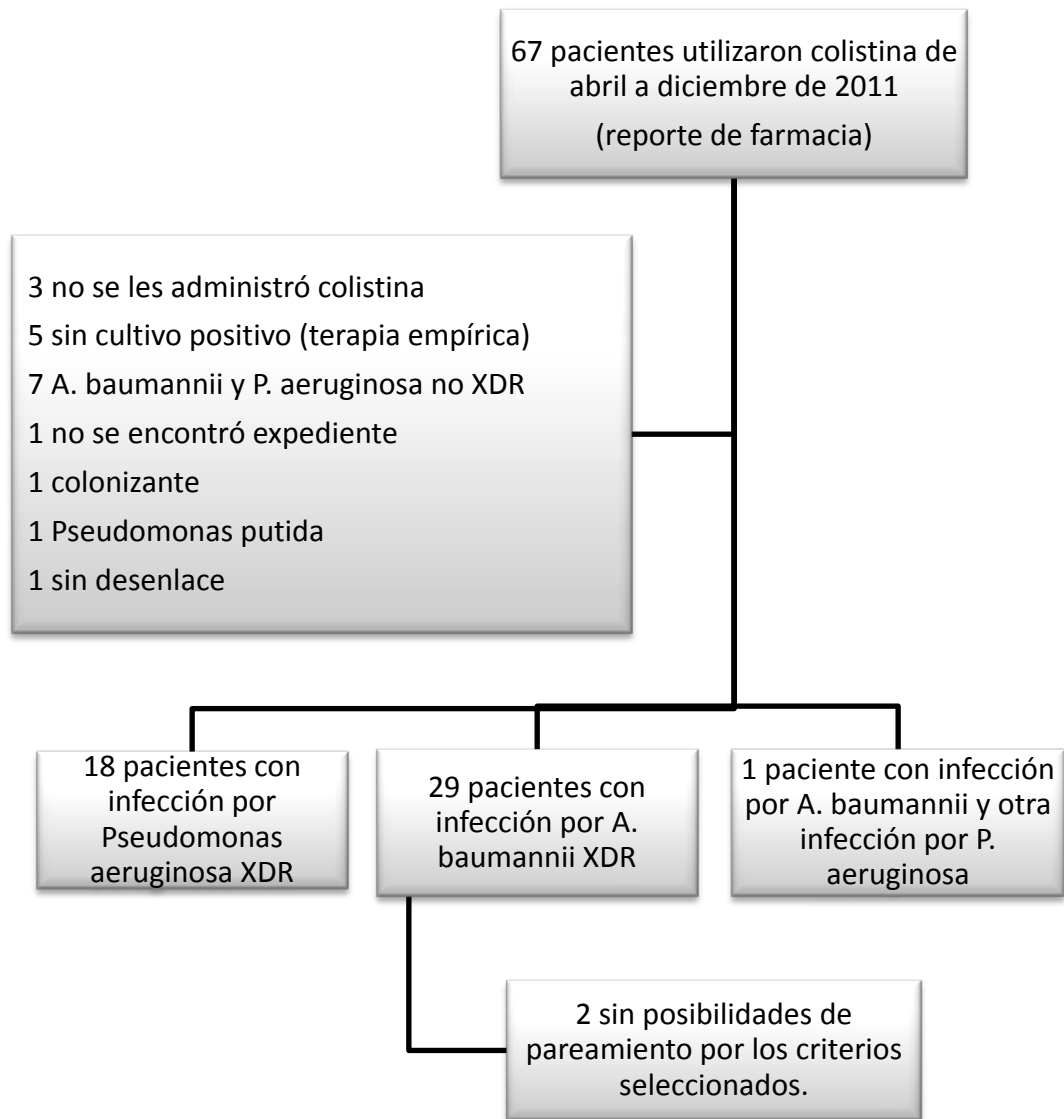
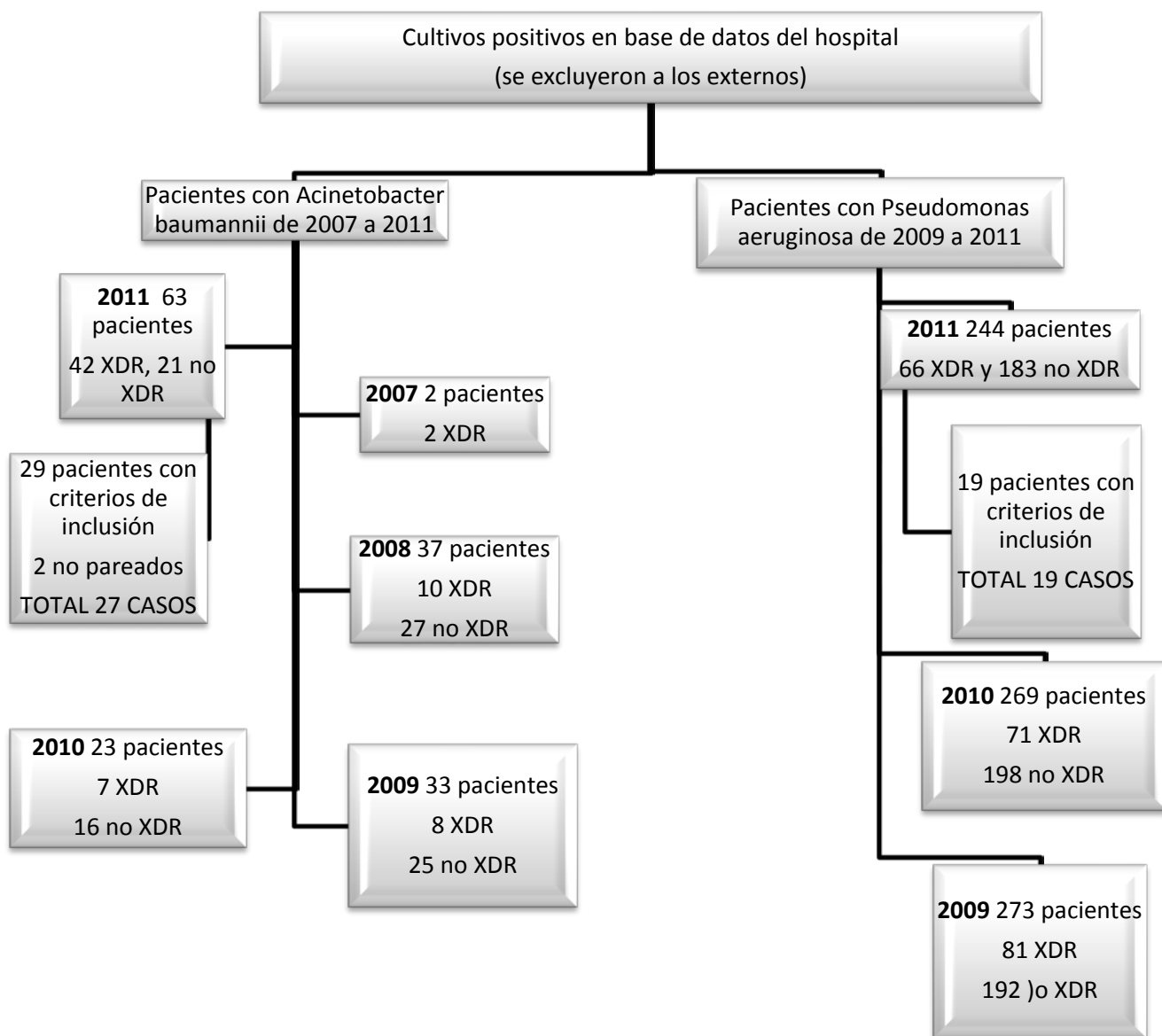


FIGURA 2. Flujograma para obtención de pacientes controles.



FUGURA 3. Marco teórico para análisis.

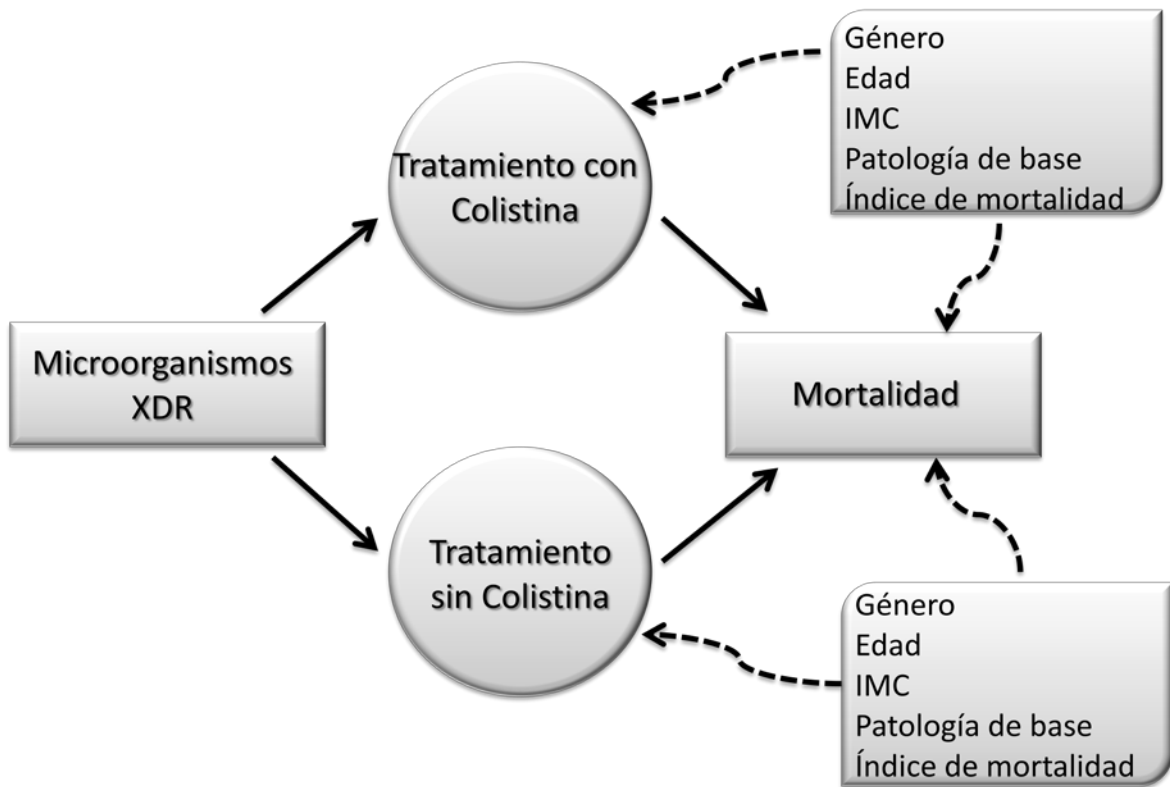


FIGURA 4. Tipos de Infección primaria en la población general

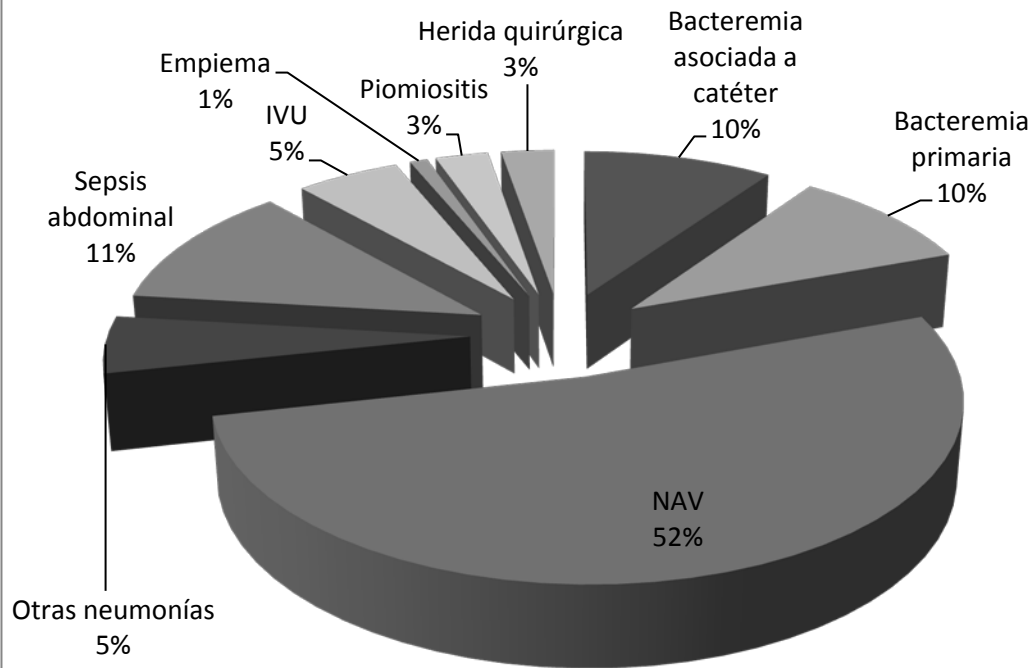


FIGURA 5. Combinaciones de colistina con otros antibióticos (CASOS)

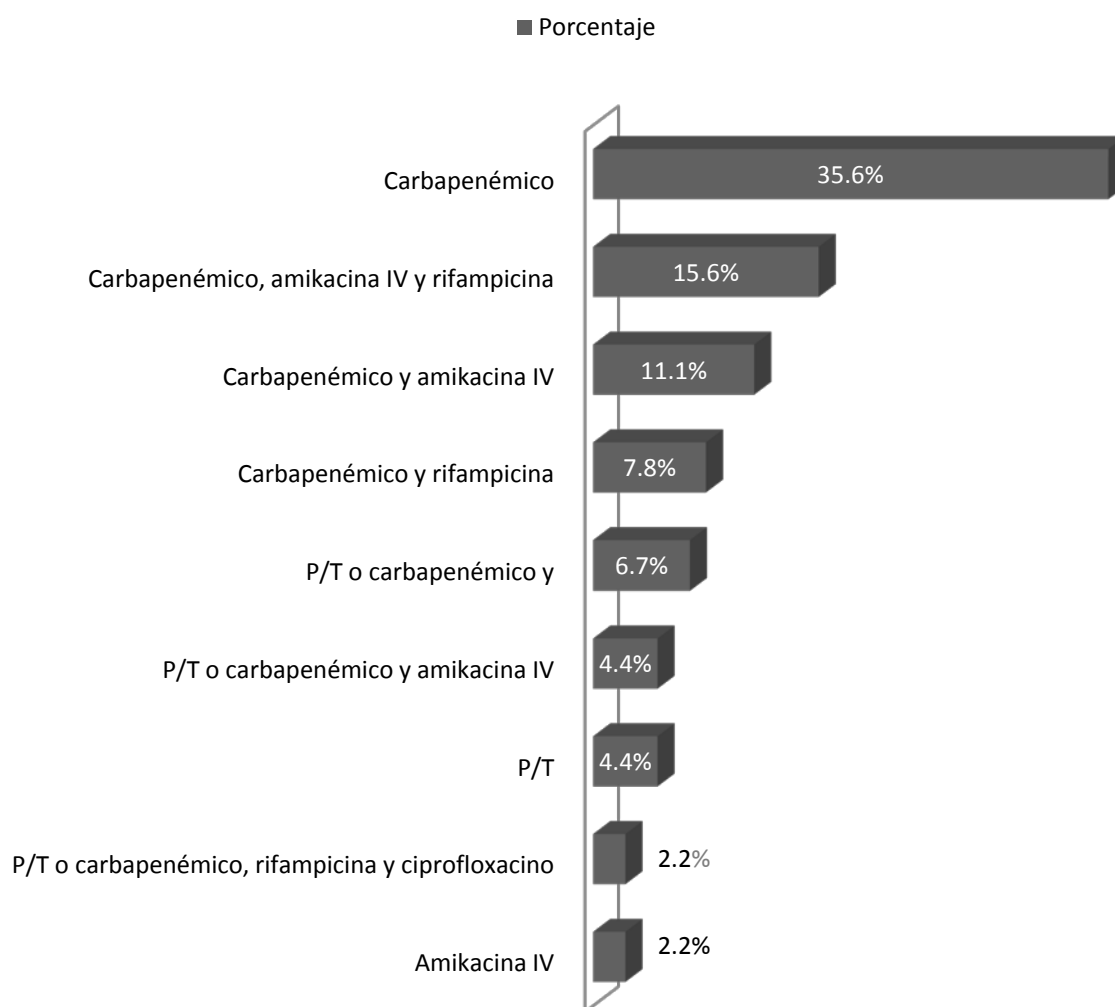


FIGURA 6. Combinaciones de antibióticos distintos a colistina (CONTROLES)

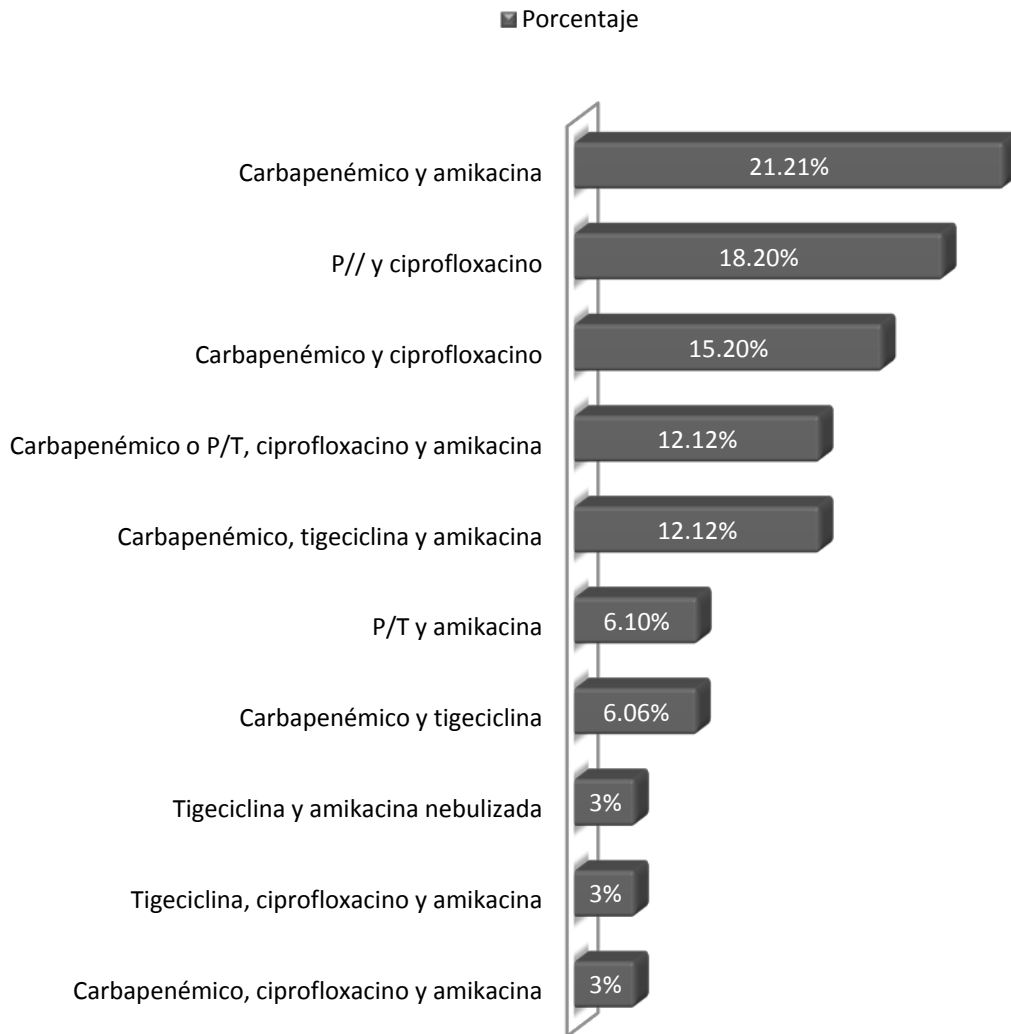


TABLA 1. Distribución anual de pacientes según la infección por la bacteria XDR

Año de la infección primaria	Casos		Controles	
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2007	0	0	8	1
2008	0	0	6	2
2009	0	0	3	13
2010	0	0	4	15
2011	28	19	7	7
Total	28	19	28	38

Comentario: El pareamiento en *Acinetobacter baumannii* se realizó 1:1 y para *Pseudomonas aeruginosa* 1:2. En el año 2007 se incluye un paciente del 2005 que se buscó con fines de lograr un pareamiento adecuado.

TABLA 2. Características basales de los pacientes

Característica	n	Población general n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	Control n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	Casos n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	p Chi2	OR (IC)	p>ch2	
Edad en años (media, DE)	113	52.7 (17.8)	51.4 (17.6)	54 (18.2)	0.363	1.01 (0.99-1.03)	0.3639	
Género masculino	113	58 (51.3)	28 (42.4)	30 (63.8)	0.025	0.42 (0.19-0.92)	0.0255	
Género femenino	113	55 (48.7)	38 (57.6)	17 (36.2)				
IMC (media, DE)	113	28.6 (13.6)	28.2 (10.3)	29.3 (17.4)	0.368	1.01 (0.99-1.03)	0.6830	
Procedencia	104				0.212	0.72 (0.46-0.1.13)	0.1489	
Hospital público		25 (24.0)	12 (18.8)	13 (32.5)				
Hospital privado		5 (4.8)	3 (4.7)	2 (5.0)				
Casa		73 (70.2)	49 (76.6)	24 (60.0)				
Otro		1 (1.0)	0 (0)	1 (2.5)				
Áreas de estancia	113							
UTI		64 (56.6)	35 (53.0)	29 (61.7)	0.359	1.43 (0.66-3.07)	0.3614	
Piso		97 (85.8)	58 (87.9)	39 (83.0)	0.461	0.67 (0.23-1.96)	0.4635	
Urgencias hospitalizac.		41 (36.3)	25 (37.9)	16 (34.0)	0.676	0.85 (0.39-1.86)	0.0773	
Urgencias camillas		52 (46)	31 (47.0)	21 (44.7)	0.810	0.091 (0.43-1.94)	0.8107	
Días de estancia (media, DE)	113							
UTI		64	34.9 (29.9)	38.3 (34.8)	30.9 (22.5)	0.589	0.99 (0.98-1.01)	0.3292
Piso		99	32.9 (31.1)	26.6 (24.7)	41.8 (36.8)	0.023	1.02 (1.00-1.03)	0.0163
Urgencias hosp.		40	15.4 (17.5)	16.2 (19.2)	13.9 (14.9)	0.900	0.99 (0.96-1.03)	0.6786
Urgencias camillas		51	2.2 (3.0)	2.1 (2.8)	2.5 (3.3)	0.743	1.04 (0.86-1.25)	0.6825
Consumo de alcohol	111	50 (44.6)	26 (39.4)	24 (52.2)	0.313	1.31 (0.66-2.59)	0.4380	
Diabetes	113	25 (22.1)	16 (24.2)	9 (19.2)	0.520	0.74 (0.29-1.87)	0.5221	
Complicaciones DM	25	8 (32)	7 (43.8)	1 (11.1)	0.093	0.16 (0.01-1.95)	0.0999	
HAS	113	35 (31)	18 (27.3)	17 (36.2)	0.313	1.51 (0.67-3.40)	0.3155	
Obesidad	113	20 (17.7)	14 (21.2)	6 (12.8)	0.246	0.54 (0.19-1.56)	0.2484	
HIV	113	8 (7.1)	4 (6.1)	4 (8.5)	0.617	1.44 (0.34-6.13)	0.6183	
DC <60ml/min (MDRD)	112	32 (28.6)	12 (18.5)	20 (42.6)	0.005	3.27 (1.35-7.95)	0.0056	
Hepatopatía	113	8 (7.1)	2 (3.0)	6 (12.8)	0.047	4.68 (0.87-25.25)	0.0477	
Hematológico	113	14 (12.4)	7 (10.6)	7 (14.9)	0.495	1.48 (0.48-4.56)	0.4972	
Neo solida	113	20 (17.7)	14 (21.2)	6 (12.8)	0.246	0.54 (0.19-1.56)	0.2484	
Metástasis	20	4 (20)	3 (21.4)	1 (16.7)	0.807	0.73 (0.06-9.55)	0.8120	
Reumatológico	112	18 (16.1)	12 (18.2)	6 (13.0)	0.466	0.68 (0.23-1.97)	0.4684	
Cardiopatía Isquémica	113	11 (9.7)	4 (6.1)	7 (14.9)	0.118	2.71 (0.73-10.06)	0.1201	
ICC	113	12 (10.6)	9 (13.6)	3 (6.4)	0.217	0.43 (0.11-1.72)	0.2194	
Arritmia	113	10 (8.9)	4 (6.1)	6 (12.8)	0.216	2.27 (0.59-8.66)	0.2181	
Aneurisma	113	1 (0.9)	0 (0)	1 (2.1)	0.234	NC	0.2360	
Demencia	113	1 (8.9)	0 (0)	1 (2.1)	0.234	NC	0.2360	
EVC	113	8 (7.1)	3 (4.6)	5 (10.6)	0.213	2.50 (0.56-11.21)	0.2153	
TE	113	10 (8.9)	4 (6.1)	6 (12.8)	0.216	2.26 (0.59-8.66)	0.2181	
Neumopatía	113	23 (20.4)	17 (25.8)	6 (12.8)	0.091	0.42 (0.15-1.19)	0.0924	
EAP	113	7 (6.2)	6 (9.1)	1 (2.1)	0.130	0.22 (0.02-1.93)	0.1319	
Hemoglobina inicial	112	9.3 (2.0)	9.6 (2.2)	9.0 (1.4)	0.224	0.85 (0.71-1.04)	0.1113	
Hemoglobina final	109	9.3 (1.8)	9.7 (2.1)	8.8 (1.3)	0.009	0.78 (0.63-0.96)	0.0198	
Leucocitos iniciales	112	14,062.6 (36,889.1)	16,324.4 (47,730.2)	0,817.4 (6,918.2)	0.491	1.00 (1.00-1.01)	0.4370	
Leucocitos finales	109	12,492.2 (39,353.6)	14,405.5 (51,259.3)	9,771.1 (5132.1)	0.020	1.00 (1.00-1.01)	0.5450	
Creatinina inicial	104	1.1 (0.8)	1.0 (0.7)	1.15 (1.0)	0.526	1.27 (0.78-2.07)	0.3364	
Creatinina final	110	1.3 (1.0)	1.0 (0.9)	1.7 (1.1)	0.001	1.80 (1.26-2.60)	0.0014	
Albúmina inicial	91	2.1 (0.7)	1.8 (0.7)	2.4 (0.6)	0.001	2.67 (1.53-4.68)	0.0006	
Albúmina final	73	2.2 (0.7)	2.0 (0.8)	2.4 (0.6)	0.022	2.09 (1.09-4.02)	0.0262	
Lactato inicial	81	1.91 (1.0)	2.1 (1.2)	1.6 (0.8)	0.059	0.64 (0.42-0.97)	0.0372	

Lactato final	63	2.5 (2.3)	2.7 (2.2)	2.3 (2.3)	0.030	0.92 (0.74-1.14)	0.4425
A.baumannii	56	56 (49.6)	28 (42.4)	28 (59.6)	0.072	0.50 (0.23-1.08)	0.0736
<i>P. aeruginosa</i>	57	57 (50.4)	38 (57.6)	19 (40.4)			
Charlson ajustado (media, DE)	113	3.8 (2.5)	3.7 (2.5)	3.9 (2.5)	0.635	1.03 (0.89-1.20)	0.6700

DE, desviación estándar; IMC, índice de masa corporal; UTI, unidad de terapia intensiva; DM, diabetes mellitus; Complicaciones DM, complicaciones crónicas de diabetes mellitus, HAS, hipertensión arterial sistémica; ICC, Insuficiencia Cardíaca Congestiva; VIH, virus de inmunodeficiencia adquirida; EVC, enfermedad cerebrovascular; TE, Tromboembolia; EAP, enfermedad ácido-péptica; NC, Dato no calculable.

TABLA 3. Procedimientos, sondas y catéteres utilizados durante la hospitalización

Característica	n	Población general n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	Rango	Control n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	Casos n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	p Chi2	OR (IC)	p>ch2
Uso de SNG	112	81 (72.3)		48 (72.7)	33 (71.4)	0.908	0.95 (0.41-2.21)	0.9089
Días totales	67	36.7 (26.1)	3-117	37.8 (29.6)	35.3 (20.8)	0.874	1.00 (0.98-1.02)	0.6970
Días antes del cultivo	70	16.9 (16.8))	0-81	16.4 (16.4)	17.5 (17.6)	0.745	1.00 (0.98-1.03)	0.7788
Uso de sonda vesical	112	103 (92)		59 (89.4)	44 (95.7)	0.231	2.61 (0.51-13.42)	0.2328
Días totales	82	41.2 (32.5)	2-158	42.7 (37.2)	39.2 (25.3)	0.739	1.00 (0.98-1.01)	0.6347
Días antes del cultivo	91	17.5 (19.1)	0-106	18.4 (20.4)	16.3 (17.6)	0.746	0.99 (0.971-1.02)	0.5933
Uso de CVC	113	109 (96.5)		65 (98.5)	44 (93.6)	0.168	0.23 (0.02-2.31)	0.1694
Días totales	98	52 (35.8)	2-168	48.6 (35.1)	57.5 (36.9)	0.185	1.01 (1.00-1.02)	0.2339
Días antes del cultivo	103	22.3 (24.8)	0-129	20.6 (21.6)	24.9 (29.1)	0.528	1.01 (0.99-1.02)	0.3885
Uso de NPT	113	37 (32.7)		22 (33.3)	15 (31.9)	0.874	0.94 (0.42-2.09)	0.8747
Días totales	34	21.6 (17.6)	1-67	18.8 (13.4)	26.1 (22.8)	0.645	1.02 (0.98-1.07)	0.2348
Días antes del cultivo	36	11.3 (16.8)	0-67	7.3 (11.4)	16.9 (22.3)	0.209	1.03 (0.99-1.08)	0.1093
Uso de VMI	113	85 (75.2)		47 (71.2)	38 (80.9)	0.242	1.71 (0.69-4.24)	0.2442
Días totales	81	29.3 (23.8)	1-119	31.8 (26.8)	26.1 (19.4)	0.540	0.99 (0.97-1.01)	0.2832
Días antes del cultivo	83	14.6 (15.6)	0-85	14.8 (15.1)	14.3 (16.3)	0.697	1.00 (0.97-1.03)	0.8877
Uso de VMNI	112	13 (11.6)		9 (13.6)	4 (8.7)	0.422	0.60 (0.17-2.11)	0.4240
Días totales	14	2 (1.4)	1-5	2.6 (1.4)	1 (0)	0.026	0.43 (0.19-0.96)	0.0401
Días antes del cultivo	14	1.4 (1.3)	0-4	1.9 (1.3)	0.4 (0.5)	0.027	0.40 (0.17-0.94)	0.0367
Endoscopia	113	24 (21.2)		10 (15.2)	14 (29.8)	0.061	2.38 (0.93-6.07)	0.0620
Días totales	24	1.3 (0.6)	1-3	1.1 (0.3)	1.36 (0.7)	0.417	2.01 (0.53-7.62)	0.3070
Días antes del cultivo	24	0.6 (0.6)	0-2	0.8 (0.6)	0.5 (0.7)	0.228	0.49 (0.14-1.71)	0.2627
Broncoscopia	113	27 (23.9)		13 (19.7)	14 (29.8)	0.215	1.73 (0.72-4.17)	0.2171
Número total	27	1.15 (0.4)	1-2	1 (0)	1.3 (0.5)	0.040	NC	0.0405
Sólo antes del cultivo	27	0.6 (0.6)	0-2	0.4 (0.5)	0.7 (0.7)	0.231	2.23 (0.69-7.26)	0.1814

SNG, sonda asogástrica, CV, catéter venoso central, NPT, nutrición parenteral total; VMI, ventilación mecánica invasiva; VMNI ventilación mecánica no invasiva; NC, no calculable.

Tabla 4. Otros procedimientos realizados durante la hospitalización

Característica	n	Población general n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	Control n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	Casos n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	p Chi2	OR (IC)	p>ch2			
Traqueostomía	112	35 (31.3)	20 (30.8)	15 (31.9)	0.897	1.05 (0.47-2.38)	0.8977			
SEP	113	16 (14.2)	6 (9.1)	10 (21.3)	0.067	2.70 (0.89-8.23)	0.0683			
Mahurkar	113	17 (15.0)	7 (10.6)	10 (21.3)	0.118	2.28 (0.78-6.61)	0.1195			
Línea arterial	113	18 (15.9)	7 (10.6)	11 (23.4)	0.067	2.58 (0.90-7.39)	0.0681			
Toracostomía	113	6 (5.3)	2 (3.0)	4 (8.5)	0.200	2.98 (0.5-17.33)	0.2024			
Gastrostomía	113	9 (8)	6 (9.1)	3 (6.4)	0.600	0.68 (0.16-2.90)	0.6019			
Punción percutánea	113	13 (11.5)	9 (13.6)	4 (8.5)	0.400	0.59 (0.17-2.06)	0.4021			
Marcapasos epicárdico	22	1 (4.6)	0 (0)	1 (9.1)	0.551	0.83 (0.63-1.09)	0.1796			
CPRE	22	3 (13.6)	2 (18.2)	1 (9.1)						
ECOTT	22	5 (22.7)	1 (9.1)	4 (36.4)						
Plasmaféresis	22	1 (4.6)	1 (9.1)	0 (0)						
Coronariografía	22	2 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)						
Toracoscopia	22	1 (4.6)	0 (0)	1 (9.1)						
Catéter doble J	22	3 (13.6)	2 (18.2)	1 (9.1)						
Cola de pato	22	1 (4.6)	0 (0)	1 (9.1)						
Nefrostomías	22	3 (13.6)	2 (18.2)	1 (9.1)						
Biopsia renal	22	1 (4.6)	1 (9.1)	0 (0)						
Revisión VVP	22	1 (4.6)	1 (9.1)	0 (0)						
Cirugías	112	60 (53.6)	34(52.3)	26 (55.3)				0.752	1.29 (0.53-2.41)	0.7536
Número de cirugías	61	2.8 (4.3)	2.4 (3.9)	3.4 (4.8)				0.067	1.05 (0.94-1.19)	0.3755

SEP, sonda endopleural, CPRE, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; ECOTT ecocardiograma transtorácico; VVP, Válvula ventriculo-peritoneal; Cirugías, incluye todas excepto traqueostomía que se menciona aparte.

TABLA 5. Antibióticos recibidos durante la hospitalización

Característica	n	Población general n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	Rango	Control n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	Casos n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	p	OR (IC)	p>ch2
P/T	113	85 (75.2)		49 (74.2)	36 (76.6)	0.775	1.14 (0.47-2.73)	0.7762
Días totales	84	16.5 (14.4)	1-54	19.1 (15.3)	12.8 (12.3)	0.019	1.00 (0.94-1.00)	0.0467
Días antes del cultivo	85	7.1 (8.6)	0-53	6.9 (7.6)	7.3 (9.9)	0.093	1.01 (0.96-1.06)	0.8206
Ertapenem	113	31 (27.4)		15 (22.7)	16 (34.0)	0.184	1.75 (0.75-4.08)	0.1859
Días totales	31	8.1 (6.8)	1-24	10.5 (8.4)	5.8 (3.9)	0.197	0.90 (0.81-1.00)	0.0553
Días antes del cultivo	31	5.4 (4.9)	0-18	5.8 (5.8)	5 (4.0)	0.967	0.97 (0.84-1.12)	0.6508
Imipenem	113	56 (49.6)		34 (51.5)	22 (46.8)	0.622	0.82 (0.39-1.76)	0.6234
Días totales	56	22.5 (20.9)	1-93	22.5 (20.6)	22.4 (21.8)	0.893	1.00 (0.97-1.03)	0.9873
Días antes del cultivo	56	8.4 (12.0)	0-62	8.9 (14)	7.5(8.5)	0.618	0.99 (0.95-1.03)	0.6520
Meropenem	113	76 (67.3)		43 (65.2)	33 (70.2)	0.572	1.26 (0.56-2.83)	0.5737
Días totales	75	20.4 (14.6)	1-54	17.2 (15.5)	24.5 (12.5)	0.007	1.03 (1.00-1.07)	0.0323
Días antes del cultivo	76	9.0 (9.8)	0-43	8.3 (9.3)	10 (10.4)	0.616	1.02 (0.97-1.07)	0.4669
Amikacina nebulizada	113	25 (22.1)		9 (13.6)	16 (34.0)	0.010	3.27 (1.25-8.53)	0.0103
Días totales	26	13.3 (9.3)	0-32	12.3 (12.3)	14 (7.1)	0.267	1.02 (0.94-1.11)	0.6491
Días antes del cultivo	26	0.7 (2.3)	0-11	0.4 (1.3)	0.8 (2.8)	0.849	1.08 (0.77-1.53)	0.6535
Amikacina IV	113	87 (76.99)		54 (81.22)	33 (70.21)	0.149	0.52 (0.21-1.28)	0.1504
Días totales	87	9.1 (9.2)	1-36	10.6 (9.7)	6.8 (7.9)	0.038	0.96 (0.91-1.00)	0.0639
Días antes del cultivo	87	3.3 (4.4)	0-27	3.9 (5)	2.2 (3.1)	0.043	0.91 (0.83-1.01)	0.0668
Rifampicina	113	25 (22.1)		9 (13.6)	16 (34.0)	0.010	3.27 (1.25-8.53)	0.0103
Días totales	25	21.8 (19.2)	3-75	23.8 (22.5)	20.7 (17.8)	0.932	0.99 (0.95-1.03)	0.6992
Días antes del cultivo	25	1.6 (5.3)	0-23	4.4 (8.3)	0 (0)	0.187	0.85 (0.73-1.00)	0.0435
Vancomicina	113	97 (85.8)		55 (83.3)	42 (89.4)	0.365	1.68 (0.54-5.25)	0.3671
Días totales	97	17.6 (14.5)	1-82	16.7 (16.2)	18.7 (12)	0.133	1.01 (0.98-1.04)	0.5097
Días antes del cultivo	97	9.7 (11.5)	0-62	9.7 (12.8)	9.7 (9.6)	0.509	1.00 (0.97-1.04)	0.9956
Metronidazol	113	65 (57.5)		37 (56.1)	28 (59.6)	0.710	1.16 (0.54-2.48)	0.7108
Días totales	65	9.1 (6.9)	1-39	9.1 (7.5)	9.1 (6.1)	0.671	1.00 (0.93-1.07)	0.9839
Días antes del cultivo	65	3.6 (6.3)	0-39	4.4 (7.5)	2.5 (4.1)	0.100	0.95 (0.88-1.03)	0.2179
Anfotericina	113	28 (24.8)		19 (28.8)	9 (19.2)	0.242	0.58 (0.24-1.46)	0.2442
Días totales	28	15.4 (9.9)	2-41	15.5 (11)	15.1 (7.6)	0.863	1.00 (0.92-1.08)	0.9281
Días antes del cultivo	28	8.7 (9.4)	0-36	9.6 (10.3)	6.9 (7.4)	0.621	0.97 (0.89-1.06)	0.4805
Equinocandinas	113	36 (31.9)		14 (21.2)	22 (46.8)	0.004	3.27 (1.39-7.71)	0.0042
Días totales	36	15.4 (11.9)	1-42	15.4 (13.3)	15.3 (11.3)	0.745	1.00 (0.94-1.06)	0.9873
Días antes del cultivo	36	6.9 (10.0)	0-36	7.4 (11.1)	6.6 (9.5)	0.284	0.99 (0.92-1.06)	0.8067
Ceftriaxona	113	37 (32.7)		26 (39.4)	11 (23.4)	0.074	0.47 (0.20-1.10)	0.0755
Días totales	37	3.7 (3.3)	1-13	3.7 (3.4)	3.6 (3.2)	0.959	0.99 (0.80-1.24)	0.9619
Días antes del cultivo	37	3.4 (3.3)	0-13	3.3 (3.4)	3.6 (3.2)	0.670	1.03 (0.84-1.28)	0.7567
TMP/SMX	113	26 (23.0)		16 (24.2)	10 (21.3)	0.712	0.84 (0.34-2.08)	0.7132
Días totales	26	12.6 (10.4)	1-46	8.6 (7.5)	19.1 (11.4)	0.010	1.10 (1.02-1.19)	0.0120
Días antes del cultivo	26	5.7 (7.7)	0-25	2.25 (3.5)	11.3 (9.4)	0.012	1.16 (1.05-1.29)	0.0036
Clarithromicina	113	32 (28.3)		23 (34.9)	9 (19.2)	0.068	0.44 (0.18-1.09)	0.0691
Días totales	32	9.3 (8.0)	1-44	8.2 (5.2)	12.2 (12.8)	0.658	1.06 (0.97-1.17)	0.2047
Días antes del cultivo	32	6.8 (5.9)	0-27	5.6 (4.4)	9.9 (8.2)	0.158	1.13 (0.99-1.29)	0.0650
Moxifloxacino	113	38 (33.6)		23 (34.9)	15 (31.9)	0.745	0.88 (0.39-1.95)	0.7460
Días totales	38	11.2 (12.7)	1-59	9.2 (11.8)	14.4 (13.9)	0.053	1.03 (0.98-1.09)	0.2161
Días antes del cultivo	38	3.9 (4.8)	0-16	4.1 (4.9)	3.7 (4.7)	0.786	0.98 (0.96-1.13)	0.7903
Línezolid	113	24 (21.2)		10 (15.2)	14 (29.8)	0.061	2.38 (0.93-6.07)	0.0620
Días totales	24	16.1 (9.6)	4-48	15.6 (7.5)	16.5 (11.2)	0.953	1.01 (0.93-1.10)	0.8217
Días antes del cultivo	24	7.1 (10.8)	0-48	5.5 (6.5)	8.2 (13.1)	0.927	1.02 (0.95-1.10)	0.5429
Oseltamivir	113	29 (25.7)		22 (33.3)	7 (14.9)	0.027	0.35 (0.13-0.93)	0.0277
Días totales	29	5.7 (3.33)	1-12	5.3 (3.5)	6 (2.9)	0.738	1.03 (0.80-1.33)	0.8017
Días antes del cultivo	29	4.6 (3.4)	0-10	4.5 (3.4)	5 (3.9)	0.757	1.04 (0.81-1.33)	0.7382
Fluconazol	113	41 (36.3)		25 (37.9)	16 (34.0)	0.676	0.85 (0.39-1.86)	0.6773
Días totales	41	13 (13.8)	1-67	10.4 (11)	17.1 (17)	0.079	1.04 (0.99-1.08)	0.1268
Días antes del cultivo	41	4.7 (9.8)	0-56	3.7 (5.9)	6.4 (13.9)	0.909	1.03 (0.96-1.10)	0.3892

Tigeciclina	113	13 (11.5)		12 (18.2)	1 (2.1)	0.008	0.098 (0.01-0.84)	0.0087
Días totales	13	22.3 (13.1)	4-57	22.3 (13.7)	22 (13.7)	0.893	1.00 (0.85-1.17)	0.9805
Días antes del cultivo	13	1.7 (6.1)	0-22	0 (0)	22 (22)	0.001	NC	<0.005
Ganciclovir	113	6 (5.31)		2 (3.03)	4 (8.5)	0.200	2.98 (0.51-17.33)	0.2024
Días totales	6	16.2 (11.5)	3-34	11.5 (7.1)	18.5 (14.1)	0.814	1.05 (0.91-1.22)	0.4813
Días antes del cultivo	6	9.5 (5.3)	3-18	8 (4.2)	10.3 (6.2)	0.814	1.08 (0.79-1.49)	0.6228
Ciprofloxacino	113	33 (29.2)		26 (39.4)	7 (14.9)	0.005	0.27 (0.10-0.72)	0.0049
Días totales	33	17.2 (19.4)	1-103	19 (21.2)	10.3 (8.7)	0.300	0.98 (0.94-1.02)	0.2917
Días antes del cultivo	33	2.3 (9.1)	2-21	2.8 (10.2)	0.4 (0.8)	0.378	0.97 (0.89-1.06)	0.5305
Ceftazidima	113	20 (17.7)		17 (25.8)	3 (6.4)	0.008	0.197 (0.051-0.751)	0.0081
Días totales	20	6.2 (7.8)	1-34	5.7 (8)	8.7 (7.1)	0.452	1.05 (0.90-1.23)	0.5442
Días antes del cultivo	20	3.8 (5.7)	0-21	3.5 (5.4)	5 (8.7)	0.701	0.05 (0.84-1.30)	0.6814

P/T piperacilina con tazobactam; IV, intravenoso; TMP/SMX trimetoprim con sulfametoxazol; NC, no calculable.

TABLA 6. Datos clínicos al diagnóstico

Característica	n	Población general n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	Control n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	Casos n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	p Chi2	OR (IC)	p>ch2
Síntomas de infección	113	66 (58.4)	36 (54.6)	30 (63.8)	0.324	1.47 (0.68-3.19)	0.3258
Fiebre	113	89 (78.8)	51 (77.3)	38 (80.9)	0.647	1.24 (0.49-3.15)	0.6481
Remitió fiebre	88	76 (86.4)	46 (90.2)	30 (81.1)	0.200	2.23 (0.82-6.02)	0.1143
Días para defervescer	87	6.7 (8.8)	5.7 (7.1)	8.2 (10.7)	0.340	1.03 (0.98-1.08)	0.1997
Remitió antes del tratamiento	88	10 (11.4)	5 (9.8)	5 (13.5)	0.200	2.23 (0.82-6.02)	0.200
No remitió la fiebre	88	2 (2.27)	0 (0)	2 (5.4)			
Hipotensión	113	61 (54)	34 (51.5)	27 (57.5)	0.533	1.27 (0.60-2.71)	0.5347
Uso de norepinefrina	113	42 (37.2)	20 (30.3)	22 (46.8)	0.074	2.02 (0.92-4.47)	0.0748
Taquicardia	111	91 (82)	48 (75)	43 (91.5)	0.026	3.58 (1.08-11.93)	0.0262
SIRA	109	17 (15.6)	9 (13.6)	8 (18.6)	0.485	1.25 (0.51-4.13)	0.4867
Sepsis	113	96 (85)	56 (84.9)	40 (85.1)	0.970	.02 (0.36-2.92)	0.9700
Choque	112	38 (3.9)	17 (26.2)	21 (44.7)	0.041	2.28 (1.01-5.16)	0.0419
CID	111	11 (9.9)	6 (9.2)	5 (10.9)	0.776	1.20 (0.34-4.22)	0.7769
Intubado al diagnóstico	113	60 (53.1)	32 (48.5)	28 (59.6)	0.244	1.56 (0.73-3.36)	0.2464
Saturación oxígeno inicial	60	93.7 (10.5)	96.2 (2.9)	90.9 (14.6)	0.383	0.95 (0.91-1.00)	0.0491
PAFI inicial	60	215.9 (48.5)	225.2 (32.1)	205.3 (61.1)	0.078	0.99 (0.98-1.00)	0.1113
FiO2 inicial	60	0.47 (0.2)	0.4 (0.1)	0.5 (0.2)	0.529	17.1 (0.53-547.14)	0.1087
FiO2 Máxima	59	0.52 (0.6)	0.5 (0.8)	0.6 (0.3)	0.963	1.36 (0.62-2.99)	0.4435
PEEP inicial	59	7.5 (2.6)	7.2 (2.8)	7.8 (2.3)	0.133	1.10 (0.90-1.34)	0.3500
PEEP Máxima	59	9.9 (3.9)	9.8 (3.9)	9.9 (4.0)	0.982	1.00 (0.88-1.14)	0.9651
Rx tórax sin infiltrados	113	56 (49.6)	33 (5)	23 (48.9)	0.169	1.25 (0.78-1.98)	0.3556
Rx torax con infiltrados unilaterales	113	32 (28.3)	22 (33.3)	10 (21.3)			
Rx torax con infiltrados bilaterales	113	25 (22.1)	11 (16.7)	14 (29.79)			
TAC torax sin infiltrados	113	94 (83.2)	58 (87.9)	36 (76.6)	0.049	2.1 (1.07-4.14)	0.0322
TAC tórax infiltrado unilateral	113	12 (10.6)	7 (10.6)	5 (10.6)			
TAC tórax infiltrado bilaterales	113	7 (6.19)	1 (1.5)	6 (12.8)			
TAC abdomen colecciones	113	23 (20.4)	13 (19.7)	10 (21.3)	0.837	1.01 (0.43-2.79)	0.8379

TABLA 7. Patrón de resistencia antimicrobiana

Característica	n	Población general n (%)	Control n (%)	Casos n (%)	p Chi2	OR (IC)	p>ch2
XDR corroborado por CMI	113	105 (92.2)	60 (90.9)	45 (95.7)	0.323	2.25 (0.43-11.84)	0.3254
Probable PDR	113	8 (7.08)	3 (4.6)	5 (10.6)	0.213	2.5 (0.56-11.21)	0.2153
Resistente a carbapenémicos	113	109 (96.5)	62 (93.9)	47 (100)	0.086	NC	0.0871
Resistente a IMI y MRP	107	98 (91.6)	53 (88.3)	45 (95.7)	0.170	0.34 (0.07-1.74)	0.1724
Resistente a IMI o MRP	107	9 (8.41)	7 (11.7)	2 (4.3)			
Amikacina	113	58 (51.3)	30 (45.5)	28 (59.6)	0.139	1.77 (0.82-3.81)	0.1406
Gentamicina	113	63 (55.8)	44 (66.7)	19 (40.4)	0.006	0.34 (0.151-0.76)	0.0059
Cefepime	113	87 (77.0)	45 (68.2)	42 (89.4)	0.008	3.92 (1.30-11.79)	0.0087
Ceftazidima	112	97 (86.6)	52 (80)	45 (95.7)	0.016	5.62 (1.15-27.59)	0.0162
Ceftriaxona	111	110 (99.1)	64 (100)	46 (97.8)	0.241	NC	0.2432
P/T	112	71 (63.4)	29 (44.6)	42 (89.4)	0.001	10.43 (3.19-34.1)	0.0001
T/C	86	85 (98.8)	45 (100)	41 (100)	0.337	NC	0.0038
Imipenem	110	90 (81.8)	50 (79.7)	40 (85.1)	0.440	1.49 (0.54-4.10)	0.4420
Meropenem	113	88 (77.9)	44 (66.7)	44 (93.6)	0.001	7.33 (1.89-28.39)	0.0007
Ciprofloxacino	113	89 (78.8)	45 (68.2)	44 (93.6)	0.001	6.84 (1.77-26.39)	0.0012
Levofloxacino	98	74 (75.5)	36 (63.2)	38 (92.7)	0.001	7.39 (1.86-29.40)	0.0009
Trimetoprim/sulfametoxazol	113	106 (93.8)	60 (90.9)	46 (97.9)	0.130	4.6 (0.52-40.83)	0.1319
Tigeciclina	63	29 (46.0)	5 (31.3)	24 (51.1)	0.170	2.30 (0.67-7.85)	0.1730
Fosfomicina	24	20 (83.3)	3 (60)	17 (89.5)	0.116	5.67 (0.47-68.65)	0.1235
Aztreonam	17	8 (47.1)	7 (43.8)	1 (100)	0.274	NC	0.2888

XDR, externamente drogo-resistente; CMI, concentración mínima inhibitoria; PDR, pandrogoresistente; IMI, imipenem; MRP, meropenem; NC, no cuantificable; P/T piperacilina con tazobactam; T/C ticarcilina con ácido clavulánico

TABLA 8. Desenlace

Característica	n	Población general n (%)	Control n (%)	Casos n (%)	p Chi2	OR (IC)	p>ch2
Superinfeccion	113	63 (55.8)	35 (53.0)	28 (59.6)	0.490	1.31 (0.61-2.80)	0.4919
Muerte	113	38 (33.6)	18 (27.3)	20 (42.6)	0.090	1.98 (0.88-4.42)	0.0916
Curación	113	74 (65.5)	47 (71.2)	27 (57.5)	0.129	0.55 (0.25-1.21)	0.1310
Erradicación	51	29 (56.9)	11 (44)	18 (69.3)	0.069	2.86 (0.86-9.49)	0.0717
Muerte relacionada a infección primaria	38	29 (76.3)	13 (72.2)	16 (80)	0.573	1.54 (0.33-7.11)	0.5785

TABLA 9. Factores asociados a mortalidad

Característica	n	Población general n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	Mortalidad n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	p Chi2	OR (IC)	p>ch2
Obesidad	113	20 (26.7)	0 (0)	0.001	NC	0.0001
DC <60ml/min (MDRD)	112	32 (28.6)	16 (43.2)	0.016	2.81 (1.16-6.78)	0.0162
Hepatopatía	113	8 (7.1)	5 (13.2)	0.730	3.64 (0.79-16.59)	0.0742
Neoplasia Hematológica	113	14 (12.4)	10 (26.3)	0.001	6.34 (1.72-23.38)	0.0015
Neoplasia sólida	113	20 (17.7)	10 (26.3)	0.088	2.32 (0.85-6.31)	0.0890
Arritmia cardíaca	113	10 (8.9)	7 (18.4)	0.011	5.42 (1.25-23.47)	0.0111
Evento cerebrovascular	113	8 (7.08)	5 (13.2)	0.073	3.63 (0.80-16.59)	0.0742
Charlson	113	3.8 (2.5)	4.9 (2.5)	0.025	1.30 (1.12-1.53)	0.0009
A.baumannii	113	56 (49.6)	26 (68.4)	0.004	0.31 (0.13-0.73)	0.0045
P. aeruginosa	113	57 (50.4)	12 (31.6)			
Ventilación mecánica invasiva	113	85 (75.2)	34 (89.8)	0.012	4.00 (1.23-13.05)	0.0129
Broncoscopias	113	27 (23.9)	14 (36.8)	0.022	2.78 (1.11-6.95)	0.0222
Sonda endopleural	113	16 (14.2)	8 (21.1)	0.035	2.23 (0.75-6.62)	0.1364
Punción percutánea	113	13 (11.5)	1 (2.6)	0.035	0.14 (0.02-1.20)	0.0362
Cirugías	112	60 (53.6)	15 (40.5)	0.052	0.45 (0.20-1.03)	0.0532
Neumonía asociada a ventilador	113	59 (52.2)	27 (71.1)	0.004	3.30 (1.38-7.90)	0.0045
Bacteremia (primaria o de catéter)	113	22 (19.5)	7 (18.4)	0.841	0.90 (0.33-2.46)	0.8420
Síntomas y signos de infección	113	66 (58.4)	24 (63.2)	0.466	1.35 (0.60-3.02)	0.4678
Remitió fiebre	88	76 (86.4)	27 (90)	0.038	1.07 (0.38-3.00)	0.9045
Remitió antes de antibiótico	88	10 (11.4)	1 (3.3)			
No remitió la fiebre	88	2 (2.3)	2 (6.7)			
Hipotensión	113	61 (54)	28 (73.7)	0.003	3.56 (1.46-8.71)	0.0029
Uso de norepinefrina	113	42 (37.2)	24 (63.2)	0.001	5.43 (2.16-13.62)	0.0001
Taquicardia	111	91 (82)	33 (86.8)	0.336	1.71 (0.56-5.17)	0.3386
SIRA	109	17 (15.6)	13 (37.1)	0.001	10.34 (2.70-39.55)	0.0001
Sepsis	113	96 (85)	36 (94.7)	0.038	4.5 (0.94-21.61)	0.0393
Choque	112	38 (3.9)	25 (67.6)	0.001	9.94 (3.45-28.59)	0.0001
Coagulación intravascular diseminada	111	11 (9.9)	9 (25)	0.001	12.17 (2.20-67.26)	0.0002
Intubado al diagnóstico	113	60 (53.1)	28 (73.7)	0.002	3.76 (1.53-9.24)	0.0019
Rx tórax sin infiltrados	113	56 (49.6)	14 (36.8)	0.006	2.01 (1.24-3.27)	0.0047
Rx tórax infiltrados unilaterales	113	32 (28.3)	9 (23.7)			
Rx tórax infiltrados bilaterales	113	25 (22.1)	15 (39.5)			
Insuficiencia renal aguda	112	51 (45.5)	21 (56.8)	0.094	1.97 (0.87-4.43)	0.0954
Probable Ppandrogro-resistente	113	8 (7.1)	2 (2.3)	0.592	0.64 (0.13-3.36)	0.5937
Resistente a carbapenémicos	113	109 (96.5)	37 (97.4)	0.710	1.54 (0.15-15.52)	0.7112

TABLA 10. Factores asociados a curación

Característica	n	Población general n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	Curación n (%) cualitativas media y DE cuantitativas	p Chi2	OR (IC)	p>ch2
Obesidad	113	20 (17.7)	20 (27)	0.001	NC	0.0004
VIH	113	8 (7.1)	4 (5.4)	0.339	0.50 (0.12-2.15)	0.3413
DC <60ml/min (MDRD)	112	32 (28.6)	16 (21.6)	0.023	0.38 (0.16-0.91)	0.0237
Hepatopatía	113	8 (7.1)	3 (4.1)	0.084	0.29 (0.06-1.31)	0.0855
Neoplasia Hematológica	113	14 (12.4)	4 (5.4)	0.002	0.17 (0.05-0.61)	0.0020
Neoplasia solida	113	20 (17.7)	11 (14.9)	0.277	0.58 (0.22-1.57)	0.2790
Arritmia	113	10 (8.9)	3 (4.1)	0.013	0.19 (0.04-0.83)	0.0138
Neumopatía	113	23 (20.4)	19 (25.7)	0.053	3.02 (0.92-9.87)	0.0540
A. baumannii		56 (49.6)	30 (40.5)	0.008	2.93 (1.26-6.81)	0.0086
P. aeruginosa		57 (50.4)	44 (59.5)			
Ventilación mecánica invasiva	113	85 (75.2)	51 (68.9)	0.033	0.33 (0.11-0.97)	0.0333
Broncoscopia (número)	113	27 (23.9)	13 (17.6)	0.030	0.38 (0.15-0.95)	0.0306
Punción percutánea	113	13 (11.5)	12 (16.2)	0.031	7.35 (0.87-62)	0.0313
Cirugías	112	60 (53.6)	44 (59.5)	0.081	2.02 (0.90-4.53)	0.0826
Neumonía asociada a ventilador	113	59 (52.2)	27 (71.1)	0.004	3.30 (1.38-7.90)	0.0045
Bacteremia (primaria y de catéter)	113	22 (19.5)	7 (18.4)	0.841	0.90 (0.33-2.46)	0.8420
Remitió fiebre	88	76 (86.4)	49 (84.5)	0.038	0.94 (0.33-2.64)	0.9045
Remitió antes de antibiótico	88	10 (11.4)	9 (15.5)			
No remitió la fiebre	88	2 (2.27)	0 (0)			
Hipotensión	113	61 (54)	33 (44.6)	0.006	0.32 (0.13-0.75)	0.0060
Uso de aminas	113	42 (37.2)	18 (24.3)	0.001	0.20 (0.08-0.50)	0.0001
Taquicardia	111	91 (82)	58 (79.5)	0.336	0.59 (0.19-1.77)	0.3386
SIRA	109	17 (15.6)	4 (5.5)	0.001	0.10 (0.03-0.39)	0.0001
Sepsis	113	96 (85)	60 (81)	0.113	0.36 (0.09-1.36)	0.1141
Choque	112	38 (3.9)	13 (17.6)	0.001	0.12 (0.04-0.31)	0.0001
CID	111	11 (9.9)	2 (2.7)	0.001	0.09 (0.02-0.47)	0.0003
Intubado al diagnóstico	113	60 (53.1)	31 (41.9)	0.001	0.25 (0.10-0.61)	0.0011
Rx tórax sin infiltrados	113	56 (49.6)	42 (56.8)	0.002	0.46 (0.29-0.75)	0.0018
Rx tórax infiltrados unilaterales	113	32 (28.3)	23 (31)			
Rx tórax infiltrados bilaterales	113	25 (22.1)	9 (12.2)			
Insuficiencia renal aguda	112	51 (45.5)	30 (40.5)	0.139	0.55 (0.25-1.23)	0.1403
Erradicación	51	29 (56.9)	19 (70.4)	0.039	3.33 (0.98-11.28)	0.0408

TABLA 11. Nefrotoxicidad

Característica	n	Población general n (%)	Rango	Control n (%)	Casos n (%)	p Chi2	OR (IC)	p>ch2
TSFR previa al inicio de terapia antimicrobiana	113	19 (16.8)	-	9 (13.)	10 (21.3)	0.284	1.71 (0.63-4.66)	0.2866
HD urgente	19	7 (36.8)	-	3 (33.3)	4 (40)	0.956	0.83 (0.21-3.31)	0.7956
HD previa al ingreso	19	10 (52.6)	-	5 (55.6)	5 (50)			
DP previo al ingreso	19	2 (10.5)	-	1 (11.1)	1 (10)			
Creatinina inicial	104	1.1 (0.8)	0.23-4.87	1.0 (0.7)	1.15 (1.0)	0.526	1.27 (0.78-2.07)	0.3364
Creatinina mayor	103	1.5 (1.1)	0.3-6.37	1.2 (1.0)	2.02 (1.2)	0.001	1.82 (1.29-2.58)	0.0007
Creatinina final	110	1.3 (1.0)	0.19-6.37	1.0 (0.9)	1.7 (1.1)	0.001	1.80 (1.26-2.60)	0.0014
Días a creatinina mayor	102	8.3 (9.2)	0-61	6.1 (7)	11.8 (11.0)	0.001	1.07 (1.02-1.12)	0.0024
Veces de aumento Creatinina	101	1.7 (1.1)	1-9.3	1.3 (0.3)	2.3 (1.5)	0.001	2.32 (1.61-3.35)	0.0001
MDRD inicial	102	110.4 (78.7)	13-394	109.4 (70)	112 (91.5)	0.719	1.00 (1.00-1.01)	0.8704
MDRD menor	103	73.4 (54.5)	9-265	87.3 (54.3)	52.5 (48.3)	0.001	0.99 (0.98-1.00)	0.0015
Disminución de MDRD	102	29.0 (25.7)	0-93	18.3 (16.8)	45.7 (28.3)	0.001	0.96 (0.94-0.97)	0.0001
Insuficiencia renal aguda	112	51 (45.5)	-	21 (31.8)	30 (65.2)	0.001	4.01 (1.72-9.39)	0.0005
Clasificación R de RIFLE	51	28 (54.9)	-	18 (85.7)	10 (33.3)	0.001	3.96 (1.93- 8.15)	0.0002
Clasificación I de RIFLE	51	14 (27.5)	-	3 (14.3)	11 (36.7)			
Clasificación F de RIFLE	51	9 (17.7)	-	0	9 (30)			
Medio de contraste (MC)	113	59 (52.2)	-	38 (57.6)	21 (44.7)	0.176	0.60 (0.28-1.28)	0.1781
Veces de aplicación de MC	59	1.5 (0.7)	1-3	1.3 (0.7)	1.7 (0.7)	0.045	1.93 (0.90-4.12)	0.0894
Amikacina > 2 días	112	70 (62.5)	-	43 (66.2)	27 (57.5)	0.348	0.69 (0.32-1.51)	0.3497
Vancomicina > 2 días	113	92 (81.4)	-	50 (75.8)	42 (89.4)	0.067	2.69 (0.89-8.2)	0.0681
Anfotericina >2 días	113	25 (22.1)	-	17 (25.8)	8 (17.0)	0.270	0.59 (0.23-1.53)	0.2723

HD urgente, hemodiálisis urgente realizada en hospitalización antes de terapia antimicrobiana.

Días a creatinina mayor, número de días desde el inicio de la terapia antimicrobiana hasta el día en el que se recabó el valor mayor de creatinina.

Medio de contraste, se tomaron en cuenta las administraciones de medio de contraste los 7 días antes de iniciar con la terapéutica antimicrobiana o durante esta.

Los 3 antibióticos enlistados se utilizaron al menos 2 días para ser incluidos.

Tabla 12. Análisis multivariado en relación a mortalidad.

Variable	OR	IC	p
SIRA	11.00	1.88-64.33	0.008
Choque	3.69	0.88-15.50	0.075
Neoplasia hematológica	28.70	4.19-196.63	0.001
Uso de aminos	4.33	0.96-19.47	0.056
Depuración de creatinina baja	3.44	0.85-13.77	0.081
Charlson	1.08	0.76-1.-53	0.670
Edad	1.04	0.99-1.09	0.097
Género	0.63	0.19-2.15	0.461

Tabla 13. Análisis multivariado en relación a curación de la infección.

Variable	OR	IC	p
SIRA	0.14	0.03-0.72	0.019
Choque	0.10	0.03-0.32	0.001
Neoplasia hematológica	0.10	0.02-0.46	0.003
Arritmia cardíaca	0.09	0.01-0.54	0.009

GLOSARIO

Operacionalización de las variables

Variables independientes

DATOS BASALES

- Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la persona en años cumplidos al momento del diagnóstico de la infección.
- Género: sexo del paciente, hombre o mujer.
- Peso: kilogramos de peso del paciente consignado en el expediente.
- Talla: estatura en metros del paciente consignada en el expediente.
- Índice de masa corporal: producto de dividir el peso del individuo en kilogramos entre la talla en metros elevada al cuadrado.
- Procedencia del paciente: lugar de donde viene el paciente al momento de recibirse en urgencias (ya sea consulta externa, hospital de referencia, domicilio, entre otros).
- Fecha de ingreso: día en el que ingresó el paciente a urgencias, u otra área de hospitalización.
- Fecha de egreso: día en el que se dio de alta al paciente del hospital.

COMORBILIDADES BASALES

- Alcoholismo: consumo de cualquier cantidad de alcohol activa hasta el ingreso del paciente al hospital.
- Diabetes mellitus: definida por glucosa sérica $>126\text{mg/dL}$, curva de tolerancia oral a la glucosa con valor sérico de glucosa $>200\text{mg/dL}$ a las 2 horas, hemoglobina glucosilada (HbA1C) mayor o igual a 6.5% o consumo de hipoglucemiantes orales o insulina. Por los datos

consignados en el expediente se precisó si existían complicaciones crónicas de la diabetes mellitus.

- Hipertensión arterial sistémica: diagnóstico sentado en el expediente con presiones arteriales sistólicas mayor o igual a 140 y diastólica mayor o igual a 90, o uso de medicamentos anti-hipertensivos.
- Obesidad: definida por índice de masa corporal mayor de 30. Obesidad ausente si el valor es de 29 o menor y presente si es 30 o mayor.
- Infección por virus de inmunodeficiencia adquirida: prueba serológica positiva (ELISA o Western Blot) o presencia de carga viral detectable. Se clasificó según los estadios de CDC (Centers for Disease Control and Prevention publicados en MMWR 2008) en estadio 1 si el paciente está asintomático con >500 células CD4/mm³ o porcentaje $>29\%$, estadio 2 si existe cualquier síntoma y 200 a 499 células CD4/mm³ o un porcentaje de 14 al 28%, estadio 3 si el paciente tiene enfermedad alguna definitoria del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o <200 células CD4/mm³ o $<14\%$ de la cuenta linfocitaria.
- Falla renal basal: tasa de filtrado glomerular <60 ml/min por MDRD.
- Hepatopatía: presencia de hepatitis crónica de cualquier etiología, enfermedades colestásicas primarias o secundarias, cirrosis en cualquiera de sus grados según clasificación Child Pugh, o alguna otra hepatopatía especificada en el expediente.
- Neoplasias hematológicas: linfoma o leucemia, aguda o crónica, diagnosticada y tratada por el servicio de hematología. Se tomaron los datos del expediente.

- Neoplasias sólidas: tumor sólido identificado por histopatología, con o sin la presencia de metástasis a distancia. Se tomaron los datos del expediente.
- Enfermedades reumáticas: presencia de alguna enfermedad del tejido conectivo diagnosticada por cumplir criterios específicos para cada una de ellas, con o sin tratamiento inmunosupresor. Se tomaron los datos del expediente.
- Cardiopatía isquémica: defecto de perfusión, isquemia o necrosis miocárdicas demostradas mediante estudios de electrocardiografía, medicina nuclear, ecocardiograma, resonancia magnética o coronariografía.
- Insuficiencia cardíaca congestiva: compromiso de la función cardíaca diagnosticada por el médico tratante con base en datos clínicos o mediante ecocardiografía. Se tomaron los datos del expediente.
- Arritmia cardíaca: presencia o historia de alteraciones del ritmo cardíaco, determinado por electrocardiograma, estudio Holter, o uso de medicamentos antiarrítmicos.
- Aneurisma vascular periférico: dilatación localizada de un vaso sanguíneo ocasionada por una degeneración o debilitamiento de la pared vascular. El defecto aneurismático fue corroborado por estudio de imagen.
- Demencia: diagnóstico clínico de déficit cognitivo que conste en el expediente clínico, establecido por el servicio de psiquiatría, medicina interna o neurología. Se tomaron los datos del expediente.

- Enfermedad cerebrovascular: alteraciones de la vasculatura cerebral que ocasionan disminución del flujo sanguíneo cerebral con isquemia o hemorragia en una zona definida. El diagnóstico puede ser clínico y/o radiológico. Se especificó si el paciente tenía o no hemiplejía.
- Enfermedad tromboembólica: evento tromboembólico definido por clínica o estudios de imagen que constaran en el expediente clínico.
- Neumopatía crónica, incluyó Enfermedad pulmonar obstructiva crónica definida por mediciones espirométricas que demostraran irreversibilidad en la broncoconstricción, así como uso de medicamentos broncodilatadores, o diagnóstico clínico de la enfermedad que se consigne en el expediente.
- Índice de comorbilidad de Charlson: midió la severidad de la enfermedad de base y la sobrevida del paciente. El índice de Charlson se calculó ajustado para a la edad utilizando una calculadora en el programa Excel.

LABORATORIO

- Leucocitos en sangre: valor de leucocitos en sangre periférica en células/mm³. Se tomó el dato de la biometría hemática en expediente clínico.
- Neutrófilos en sangre: porcentaje de neutrófilos en sangre periférica. Se tomó el dato de la biometría hemática en expediente clínico.
- Linfocitos en sangre: porcentaje de linfocitos en sangre periférica. Se tomó el dato de la biometría hemática en expediente clínico.

- Hematocrito: es el porcentaje de una muestra centrifugada de sangre que corresponde a los eritrocitos. Se tomó el dato de la biometría hemática en expediente clínico.
- Hemoglobina en sangre: valor de la hemoglobina de la biometría hemática en g/dL. Se tomó el dato del expediente clínico.
- Plaquetas en sangre: valor de las plaquetas de la biometría hemática por mm³. Se tomó el dato del expediente clínico.
- Velocidad de sedimentación globular: medición de la sedimentación de los glóbulos rojos en una hora, la unidad de medición es mm/hora. Se tomó el dato del expediente clínico.
- Proteína C reactiva: proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). Se midió en mg/dL y se tomó el dato del expediente clínico.
- Creatinina sérica: valor de la creatinina en suero, medida en mg/dL. Se tomó el dato del expediente clínico.
- Glucosa sérica: valor de la glucemia medida en mg/dL. Se tomó el dato del expediente clínico.
- Aspartato aminotransferasa: valor de la enzima medida en sangre, en U/L. Se tomó el dato del expediente clínico.
- Alanina aminotransferasa: valor de la enzima medida en sangre, en U/L. Se tomó el dato del expediente clínico.
- Bilirrubina total en suero: valor de la enzima medida en sangre, en mg/dL. Se tomó el dato del expediente clínico.
- Albúmina sérica: valor de la proteína medida en sangre, en g/dL. Se tomó el dato del expediente clínico.

GASOMETRÍA ARTERIAL

- pH: valor del pH en sangre arterial, se considera normal de 7.25 a 7.45. Se tomó el dato del expediente clínico.
- paCO₂: valor de la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial, medida en mmHg considerándose normal de 35 a 45mmHg. Se tomó el dato del expediente clínico.
- paO₂: valor de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial, medida en mmHg considerándose normal >60mmHg. Se tomó el dato del expediente clínico.
- FiO₂: Porcentaje del aire administrado al paciente que corresponde al oxígeno, puede ser del 21% hasta un máximo de 100%. Se tomó el dato del expediente clínico.
- HCO₃: valor de bicarbonato en una muestra de sangre arterial medido en mEq/L. Se tomó el dato del expediente clínico.
- Saturación arterial de O₂: porcentaje de la hemoglobina que se encuentra saturada con oxígeno, siendo normal >92 hasta un máximo 100%. Se tomó el dato del expediente clínico.
- Lactato: valor del lactato en gasometría arterial, medido en mmol/L, normalmente es menor de 2mmol/L. Se tomó el dato del expediente clínico.

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR): sólo se especificaron estos valores si la infección por *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* XDR fue meningitis.

- pH: valor del pH en LCR, normalmente es de 7.1 a 7.43. Se tomó el dato del expediente clínico.

- leucocitos: número de células blancas encontradas en el análisis manual del LCR, normalmente hay menos de 5 a 8 células /mm³ y son linfocitos de manera habitual. Se tomó el dato del expediente clínico.
- Glucosa: valor de medida en mg/dL, se considera normal de 45 a 80. Se tomó el dato del expediente clínico.
- Índice glucosa LCR/ glucosa sérica: producto de la división de la glucosa del LCR sobre la sérica, debe ser <0.6 para ser considerada anormal y sugerente de infección meníngea. Se tomó el dato del expediente clínico.
- Proteínas: valor de proteínas en LCR medido en mg/dL. Valor normal de 15 a 45mg/dL. Se tomó el dato del expediente clínico.

ALTERACIONES EN ESTUDIOS DE IMAGEN

- Se tomaron los datos del informe enunciado por los médicos radiólogos en el sistema electrónico de imágenes:
- Infiltrados en radiografía de tórax: hallazgo de un infiltrado nuevo o progresivo y persistente, consolidación o cavitación.
- Infiltrados en tomografía de tórax: hallazgo de un infiltrado nuevo o progresivo y persistente, consolidación o cavitación.
- Colección en tomografía de abdomen: hallazgo de colecciones en la tomografía observada por el experto.

PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

- Se especificó si se colocaron los siguientes dispositivos y el tiempo en días en el que estuvieron instalados, tomando la información del expediente clínico: Sonda nasogástrica u orogástrica, Sonda vesical,

Catéter de arteria pulmonar, Catéter venoso central (CVC) y uso de CVC para Nutrición Parenteral Total.

- Endoscopia: procedimiento endoscópico alto o bajo realizado al paciente en la hospitalización.
- Traqueostomía: procedimiento realizado por ventilación mecánica invasiva prolongada. La información se tomó del expediente.

DATOS CLÍNICOS AL DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

- Cambio secreciones bronquiales: datos que indiquen infección de vías respiratorias inferiores como mayor cantidad de secreciones, cambios en la coloración (por ejemplo de ser hialinas a verdosas o amarillentas), secreciones purulentas y espesas, más requerimiento de aspiración, entre otras.
- Tos: observada por el médico o referida por el paciente.
- Disnea: Definida por el paciente de reciente aparición, o aumento en los requerimientos ventilatorios, empeoramiento de la relación PaO₂ y FiO₂
- Taquipnea: fue observada por el médico, frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto.
- Sibilancias: auscultadas por el médico tratante, de reciente aparición.
- Estertores: auscultados por el médico tratante, de reciente aparición.
- Síntomas/signos de IVU: presencia o ausencia de disuria, poliaquiuria, urgencia, pujo y tenesmo vesical.
- Cefalea: Referida por el paciente.
- Rigidez de nuca: observada por el médico a la exploración neurológica.

- Confusión: observada por el médico a la exploración neurológica.
- Convulsiones: observada por el médico o presenciada por un familiar.
- Cambios úlceras por decúbito: cambios en la coloración, olor fétido, secreción de material purulento, entre otras. Observada por el médico y plasmado en el expediente.
- Fiebre: temperatura corporal medida en axila, mayor o igual a 38°C.
- Hipotensión arterial: presión arterial medida por esfigmomanómetro o línea arterial, la sistólica <90mmHg o la diastólica <60mmHg. Se obtuvo la información del expediente.
- Relación presión arterial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno (PAFI) al ingreso y el menor: Valor normal >300. Se obtuvo la información del expediente.
- Presión positiva espiratoria final (PEEP) máximo: valor más alto especificado en las notas de los médicos. Se obtuvo la información del expediente.
- Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) máxima: porcentaje de oxígeno en la mezcla de aire que se entrega al paciente, va del 21 al 100%. Se obtuvo la información del expediente.
- Paro respiratorio: detención de la respiración, definido por los médicos tratantes. Se obtuvo el dato del expediente.
- Paro cardíaco: detención de la función cardíaca, definido por los médicos tratantes. Se obtuvo el dato del expediente.
- Falla cardíaca aguda: definida por el médico en base a hallazgos clínicos, ecocardiográficos, radiográficos o electrocardiográficos documentados en el expediente.

- Uso de norepinefrina u otra amina vasoactiva: empleo de medicamentos vasoactivos en la reanimación del paciente. Se obtuvo el dato del expediente.
- Días para defervescer después de iniciado el antibiótico: tiempo en días que se demoró el paciente, para no presentar fiebre, una vez iniciado el antibiótico. Se obtuvo el dato del expediente.
- Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda: hipoxemia con PAFI <200, infiltrados difusos en la radiografía de tórax (excluyendo edema pulmonar cardiogénico). Su presencia la definió el médico tratante y se obtuvo el dato del expediente.
- Sepsis: infección con datos de respuesta inflamatoria sistémica con 2 o más de los siguientes: temperatura >38°C o <36°C, frecuencia cardíaca >90lpm, frecuencia respiratoria >20rpm, leucocitos en sangre >12,000 o < 4,000, o >10% de bandas. Su presencia la definió el médico tratante y se obtuvo el dato del expediente.
- Choque séptico: se definió como sepsis con hipotensión y evidencia de hipoperfusión tisular. Su presencia la puntualizó el médico tratante y se obtuvo el dato del expediente.
- Coagulación intravascular diseminada: generación extensa de trombina, consumo de factores de coagulación y plaquetas, y activación secundaria de la fibrinólisis. Ocasiona trombosis y hemorragias que dañan los órganos. Su presencia la definió el médico tratante y se obtuvo el dato del expediente.
- Encefalopatía hepática: anormalidad neuropsiquiátrica causada por toxicidad cerebral secundaria a insuficiencia hepatocelular. Su

presencia la puntualizó el médico tratante y se obtuvo el dato del expediente.

- Complicaciones neurológicas: se refiere a la presencia del delirium, eventos cerebrovasculares isquémicos por vasculitis asociada a infección meníngea, absceso cerebral, alteraciones del estado de conciencia de somnolencia hasta coma (Glasgow <9 puntos), muerte cerebral, entre otros. Su presencia la especificó el médico tratante y se consiguió el dato del expediente.

ADMINISTRACIÓN DE OTROS ANTIBIÓTICOS

- Se especificó si a lo largo del tratamiento de la infección por el microorganismo XDR se empleó otro fármaco antibiótico como Penicilina, Amoxicilina con clavulanato, Ampicilina con sulbactam, Ceftriaxona, Piperacilina/Tazobactam, Meropenem, Imipenem, Amikacina nebulizada o intravenosa, Rifampicina, Vancomicina, Linezolid, Daptomicina, Levofloxacino o moxifloxacino, Anfotericina, Fluconazol, Equinocandina, entre otros.

INFECCIÓN PRIMARIA

- Microorganismo XDR: *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR, según se haya aislado. Se tomó de la base de datos del laboratorio de Microbiología.
- Fecha del diagnóstico: día en el que se tomó la muestra clínica de donde se aisló el microorganismo XDR. Se tomó de la base de datos del laboratorio de Microbiología.
- Sitio de infección:

- Bacteremia: aislamiento de *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR en al menos un hemocultivo ya sea periférico o de catéter central, con o sin leucocitosis en sangre periférica >10,000células/mL, fiebre de 38 grados o más, hipotensión <90/60mmHg.
- Neumonía: aislamiento *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR de lavado bronquioalveolar, aspirado endotraqueal y/o esputo, independientemente de la cuenta de UFC, además de al menos uno de los siguientes criterios: nuevas imágenes compatibles con neumonía en radiografía o tomografía de pulmón; evidencia clínica sugestiva con neumonía como secreciones bronquiales purulentas y disminución de la saturación de oxígeno; elevación de cuenta leucocitaria arriba de 10,000 células/mL; presencia de fiebre de 38 grados o hipotermia <36°C, hipotensión <90/60mmHg o más, delirium, y/o empeoramiento de los parámetros ventilatorios (PEEP y FIO₂). Se consideró era una neumonía asociada a ventilador si su inicio ocurrió después de mínimo 48 horas de intubación.
- Meningitis: aislamiento de *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR del líquido cerebroespinal, con datos de inflamación meníngea, tales como proteínas mayor a 45mg/dL, relación glucosa sérica/líquido cerebroespinal < 0.4, más de 10 leucocitos en la cuenta celular; además pueden o no estar presentar fiebre de 38 grados o más, hipotermia <36°C, leucocitosis en sangre periférica >10,000células/mm³, e hipotensión <90/60mmHg, así como

alteraciones neurológicas sugerentes de meningitis (signos meníngeos, cefalea, confusión, entre otros).

- Infección de vías urinarias: aislamiento de *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR por sonda más de 1×10^3 UFC/mL, además de la presencia de fiebre, hipotensión $<90/60$ mmHg, leucocitosis mayor de 10.000 células/mL, alteraciones en el examen general de orina (esterasa leucocitaria, >10 leucos/campo, nitritos positivos), y/o síntomas urinarios.
- Infección de tejidos blandos y osteomielitis: aislado de *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR en biopsias cuantitativas, con $>1 \times 10^4$ UFC/g de tejido.
- Vía de administración de colistina: intravenosa o nebulizada según indicara el médico tratante. Se obtuvo el dato del expediente clínico.
- Dosis de colistina: la dosis que el médico tratante indicó. Se obtuvo el dato en miligramos totales al día. Se obtuvo el dato del expediente clínico.
- Duración del tratamiento con colistina: tiempo medido en días, en el que se administró colistina al paciente, por vía intravenosa o nebulizada. Se obtuvo el dato del expediente clínico.
- Intervalo de tiempo en la dosificación de colistina: tiempo entre cada dosis de colistina en horas. Se obtuvo el dato del expediente clínico.
- Monoterapia con colistina: empleo de colistina como único antibiótico con actividad contra bacilos gram-negativos. Se obtuvo el dato del expediente clínico.

- Terapia combinada: adición de otro antibiótico activo contra bacilos gramnegativos además de colistina. Se obtuvo el dato del expediente clínico.
- Coinfección o superinfección con otros microorganismos: detección simultánea de otros gérmenes durante el tratamiento de la infección por *Acinetobacter baumannii* y/o *Pseudomonas aeruginosa* XDR, aislados en el mismo sitio donde se cultivó el microorganismo XDR o en otro órgano. Se obtuvo la información del laboratorio de microbiología.

EFFECTOS ADVERSOS AL TRATAMIENTO CON COLISTINA

- Falla renal aguda: se definió por tasa de filtrado glomerular (TFG) calculada mediante la fórmula de Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD). La clasificación de RIFLE se empleó para los grados de daño renal, siendo categoría de Riesgo (R) el aumento de la Creatinina sérica 1.5 veces la basal o descenso de la TFG más de 25%. Lesión renal (I) se designó si la Creatinina sérica aumentó 2 veces su valor basal o la TFG disminuyó más del 50% y falla renal (F) si la Creatinina sérica aumentó 3 veces su valor basal, la TFG disminuyó 75% o más el valor basal, o la Creatinina sérica elevó a >4mg/dL. Se especificó además si la falla renal aguda requirió de novo una terapia de reemplazo renal. Se obtuvo la información del expediente clínico.
- Empleo de otros nefrotóxicos: uso de medicamentos que pudieran estar relacionados con falla renal por nefrotoxicidad conocida previamente, como aminoglucósidos o medio de contraste para estudios de imagen. Se obtuvo la información del expediente clínico.

- Requerimiento de hemodiálisis: si al paciente se le sometió a hemodiálisis durante o posterior al tiempo de administración de colistina. La necesidad de la terapia renal sustitutiva la determinó el médico nefrólogo a cargo del paciente. Se obtuvo la información del expediente clínico.
- Broncoespasmo: Necesidad de broncodilatadores, presencia de tos seca, rigidez del tórax por parámetros ventilatorios registrados en expediente, reporte de sibilancias a la auscultación del médico.
- Neuropatía: anomalías en estudios de neuroconducción o presencia de parestesias registrada en el expediente por valoración médica.

SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA

- Se definió según los puntos de corte utilizados en nuestro laboratorio, que son los publicados por la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), para la técnica de microdilución en caldo; se tomó como resistentes a los aislados que se encontraban en el rango de intermedios o resistentes.
- Sensibilidad a colistina: se determinó por difusión de disco, siendo sensible si el halo de inhibición del crecimiento es >11 mm con un disco de 10mcg colistina. Se obtuvo la información del laboratorio de microbiología.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Muñoz-Price S, Weinstein RA. Current Concepts *Acinetobacter* Infection. *N Engl J Med.* 2008;358:1271-81
2. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36:1111–8.
3. Tinoco JC, Sifuentes-Osornio J, Donís-Hernández J, et al. Tasa de resistencia en *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. aisladas de hemocultivos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 2002;22:81
4. Morfin-Otero R, Tinoco-Favila JC, Sader HS, et al. Resistance trends in gram-negative bacteria: surveillance results from two Mexican hospitals, 2005-2010. *BMC research Notes* 2012;5:277-281
5. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:1254–63
6. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 268–281
7. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. COmbination Therapy for Treatment of Infections with Gram-Negative Bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:450-470

8. Gilad J, Carmeli Y. Treatment Options for Multidrug-Resistant *Acinetobacter* species. *Drugs* 2008;68:165-189.
9. Linden PK y Paterson DL. Parenteral and Inhaled Colistin for Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2006; 43:S89–94
10. Falagas. Polymyxins Review. The Use of Intravenous and Aerosolized Polymyxins for the Treatment of Infections in Critically Ill Patients: A Review of the Recent Literature. *Clinical Medicine & Research*. 2006; 4(2):138-146
11. Salinas-Martínez C, Hernández-Luna A, Oropeza R, et al. Colistin en el tratamiento de infección por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* 2010;24(4):173-177
12. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1227-1230
13. Falagas ME, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Microbiol Infect Dis* 2010;35:194-199.
14. Pintado V. Garcia L. et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug resistant gram-negative bacterias. *J Infection* 2008;56: 185-90.

15. Linden P. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003;37:e154- 60.
16. Guner R, Hasanoglu I, Keske S, Kalem AK, Tasyaran MA. Outcomes in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and treated with tigecycline alone or in combination therapy. *J Antimicrob Chemotherapy* 2011;39:515-518.
17. Hatem Kallel, Mabrouk Bauloul, et al. Colistin as salvage for nosocomial infections cause by multidrug. Resistant bacterias in the ICU. *Int J Antmicrob Agents*. 2006;28:366- 9.
18. Cheng CY, Sheng WH, Wang JT, Chen YC, Chang SC. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *J Antimicrob Chemotherapy* 2010;35:297-300.
19. Manríquez M. Factores de Riesgo Asociados a un Brote nosocomial por *Acinetobacter baumannii* Multidrogo Resistente. *Tesis de Posgrado UNAM*. Agosto 2011
20. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1724-8.

21. Doshi NM, Mount KL, Murphy CV. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 2011 Dec;31(12):1257-64.
22. Turkoglu M, Dizbay M, Ciftci A, Aksakal FN, Aygencel G. Colistin therapy in critically ill patients with chronic renal failure and its effect on development of renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agent* 2012;39:142-145.
23. Kim J, Lee KH, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:434-438.
24. Hakeam HA, Almohaizeie AM. Hypotension Following Treatment with Aerosolized Colistin in a Patient with Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother* 2006;40:1677-80.
25. Lee JY, Song JH, Ko KS. Identification of Nonclonal *Pseudomonas aeruginosa* Isolates with Reduced Colistin Susceptibility in Korea. *Microbial Drug Resistance* 2011;2:299-304.