



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA**

**ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS CON INFECCIONES POR *ACINETOBACTER  
BAUMANNII* CON DROGORRESISTENCIA EXTENDIDA (XDR),  
EXPERIENCIA EN UN CENTRO.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**BEDA DANIELA ISLAS MUÑOZ**

**DRA. PATRICIA RODRÍGUEZ ZULUETA**

**DIRECTORA DE TESIS**

**México, D.F. a 27 de julio de 2015**





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.

**Estrategias de tratamiento en pacientes hospitalizados con infecciones por *Acinetobacter baumannii* con drogorresistencia extendida (XDR), experiencia en un centro.**

ISLAS-MUÑOZ BEDA DANIELA; VILLEGAS-ACOSTA LIUDMILLA; VÁLDEZ-VÁZQUEZ RAFAEL; LÓPEZ-ESCAMILLA EDUARDO<sup>1</sup>; RODRÍGUEZ-ZULUETA ANA PATRICIA; Departamento de Infectología y <sup>1</sup> Laboratorio Clínico Hospital General Dr. Manuel Gea González, México D.F.

**Resumen**

**Introducción:** *Acinetobacter baumannii* XDR es un microorganismo de gran relevancia clínica ya que se ha convertido en uno de los patógenos nosocomiales más frecuentes en los últimos años. La tasa de mortalidad general en bacteriemias por *A. baumannii* XDR en pacientes de unidad de cuidados intensivos (UCI) es de 43%. Su manejo supone un reto por la alta resistencia documentada a los antimicrobianos disponibles. La terapia combinada, el uso de tigeciclina a dosis altas y colistina con dosis de carga se han propuesto como una alternativa para el manejo de estas infecciones.

**Objetivo:** Describir las estrategias de tratamiento con tigeciclina a dosis altas, colistina dosis de carga, meropenem a dosis altas y terapia combinada en pacientes hospitalizados con infección por *A. baumannii* XDR en el Hospital General Dr. Manuel Gea González.

**Metodología:** Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes hospitalizados con infecciones por *A. baumannii* XDR del 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2014. Se colectaron datos clínicos así como grupo y dosis de antimicrobianos utilizados.

**Resultados:** Se incluyeron 39 pacientes en el estudio, el principal foco infeccioso fue neumonía asociada a cuidados de la salud (NACS) en 64% seguido de infección de tejidos blandos (23%). Treinta pacientes (77%) recibieron tigeciclina con una media de 8.6 días (DE±7.2) y el 83.3% de estos recibieron dosis altas. Al 33.3% de los pacientes que recibieron meropenem se les administró a dosis altas con una media de 10.5 días (DE±6.7). Veintinueve pacientes (74.3%) recibieron colistina y de estos a 61.5% se les aplicó dosis de carga. En cuanto a la terapia combinada 19 pacientes (48.7%) recibieron meropenem-colistina-tigeciclina (MCT) y 20 pacientes recibieron terapia doble con distintas combinaciones. El único efecto adverso descrito con el uso de tigeciclina fue náusea en 6 pacientes (20%) y el 25% de los pacientes que recibieron colistina requirieron ajuste de dosis a los 5 días por presencia de falla renal aguda. En cuanto a los desenlaces clínicos la mortalidad general fue de 33.3% (13 pacientes), la media de días de estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI) fue de 12.8 (DE±16.2) y los días totales de estancia hospitalaria fueron 41 (DE±25.9). La menor mortalidad (25.3%) se observó en el grupo de triple terapia (MCT).

**Conclusiones:**

Con la estrategia terapéutica combinada con triple terapia se observó menor mortalidad. El uso de tigeciclina a dosis altas y colistina a dosis de carga no condicionó desenlaces clínicos desfavorables

ni efectos adversos graves. Es necesario realizar estudios prospectivos que comparen las diferentes estrategias terapéuticas disponibles.

## Introducción

*Acinetobacter baumannii* XDR es un microorganismo de gran relevancia por ser uno de los patógenos nosocomiales más frecuentes en los últimos años. A pesar de que se considera un grupo de microorganismos de baja virulencia representan un reto terapéutico por las altas tasas de resistencia que exhiben hacia los distintos antimicrobianos disponibles. (5,7)

Es un cocobacilo gram negativo aerobio que no fermenta carbohidrato y no forma esporas. Se puede aislar de piel, cavidad oral y tracto gastrointestinal en huéspedes sanos. Se ha documentado la presencia de este microorganismo en equipo médico dentro de los hospitales tales como humidificadores, ventiladores, colchones etc. Existen al menos 21 cepas de las cuales 9 tienen un nombre formal. En la práctica clínica las genoespecies 1 (*A. colcoaceticus*), 2 (*A. baumannii*), 3 y 13 (*A. baumannii-colcoaceticus*) representan aproximadamente el 80% de los patógenos causantes de infección nosocomial. (5, 6)

Los sitios de infección reportados son pulmón, vías urinarias, sangre, meninges y peritoneo. La tasa reportada de bacteriemias en UCI es de 1.6% y usualmente se documenta en estancias prolongadas con una media de 26 días. (7) La tasa de mortalidad general en bacteriemias por *A. baumannii* XDR en pacientes de UCI es de 43%. La mortalidad atribuible al microorganismo es variable y difícil de determinar ya que los pacientes que la padecen suelen tener comorbilidades importantes, un estado clínico basal crítico, estancia hospitalaria prolongada, falla orgánica múltiple y otros factores que pueden influir en los pobres desenlaces. (8,9) Falagas y cols realizaron un estudio comparativo de mortalidad en pacientes que iniciaban terapia antimicrobiana empírica apropiada vs inapropiada de acuerdo al antibiograma, se incluyeron 40 pacientes y de ellos el grupo de terapia inapropiada tuvo una mortalidad de 59.1% vs 33.3% en aquellos que recibieron terapia empírica apropiada. (13)

Los objetivos principales del tratamiento en este tipo de infecciones es obtener cura clínica, microbiológica y evitar colonización para así prevenir la transmisión nosocomial. Su manejo supone un reto por la alta resistencia documentada, además de que puede resultar problemático determinar la actividad *in vitro*, ya que con las distintas pruebas de uso convencional se suelen obtener resultados contradictorios. (7)

Tigeciclina fue el primer fármaco descubierto del grupo de las minociclinas. Este fármaco tiene alta afinidad por el ribosoma bacteriano y no se ve afectado por los sistemas de bombas de eflujo de tetraciclinas (tet) ni por sistemas de protección ribosomal. Estas características aseguran su actividad contra la mayoría de bacilos gram negativos, únicamente *Pseudomonas aeruginosa* y especies del genero *Protea* exhiben resistencia *in vitro*. Ha demostrado adecuada efectividad para el tratamiento de infecciones complicadas de tejidos blandos e intraabdominales. Hasta 78% de las cepas circulantes de *A. baumannii* XDR muestran susceptibilidad a tigeciclina *in vitro*. (1, 7)

La información existente sobre el uso de tigeciclina, dosis a administrar y desenlaces clínicos en infecciones por *A. baumannii* XDR es escasa. Una revisión sistemática demostró una tasa de respuesta de 76% con el uso de tigeciclina, aunque la muestra solo constó de 42 pacientes. (2) Otro estudio realizado en 25 pacientes con neumonía asociada a ventilador (NAV) demostró resolución clínica en 84% de los pacientes y erradicación microbiológica e 80%. (3) Hay estudios con muestras pequeñas que no demuestran eficacia clínica con el uso de tigeciclina e incluso se han reportado tasas de mortalidad de hasta 41% con este fármaco. (4)

Otra opción terapéutica en el manejo de infecciones en pacientes críticos por microorganismos XDR es el uso de colistina (polimixina E). La colistina es un antimicrobiano polipeptídico compuesto por colistina A y B disponible desde 1960, fue reemplazado en 1970 por su nefro y neurotoxicidad. A pesar de que existen múltiples reportes clínicos sobre la efectividad de colistina para el manejo de microorganismos XDR (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*) hay poca información disponible sobre su farmacocinética y farmacodinamia. Entre las estrategias terapéuticas para mejorar la biodisponibilidad de este fármaco es el uso de dosis de carga y administración de infusiones prolongadas. (14, 15)

Es difícil responder a la interrogante de cuál es la mejor opción terapéutica para este tipo de infecciones debido a que no hay estudios con adecuado tamaño de muestra y metodología que muestren evidencia contundente. Los fármacos que clásicamente han demostrado susceptibilidad a *A. baumannii* XDR son imipenem/cilastatina, amikacina, ampicilina/sulbactam, colistina, rifampicina y tetraciclinas. (6,7)

La terapia combinada se ha propuesto como una alternativa para el manejo de este grupo de pacientes. Se han realizado pruebas de sinergia con meropenem y sulbactam en microorganismos con concentraciones mínimas inhibitorias (CMIs) elevadas para uno u otro antimicrobiano y se ha demostrado sinergia en más del 70% de los aislamientos. (10) También se ha probado la combinación de cefepime y ampicilina/sulbactam en 34 aislamientos de *Acinetobacter spp* de los cuales 30 demostraron efecto sinérgico. (11) Sin embargo, estos estudios se han realizado *in vitro* y con muestras pequeñas por lo tanto no está del todo claro si la terapia combinada es más efectiva que la monoterapia. En aquellos casos que el microorganismo demuestra resistencia a todos los fármacos disponibles se han probado algunas estrategias que pudieran ser de utilidad, tales como: infusión por tiempo prolongado, dosis altas del antimicrobiano o cambiar la vía de administración. (7)

### **Objetivo:**

Describir las estrategias de tratamiento con tigeciclina a dosis altas, colistina dosis de carga, meropenem a dosis altas y terapia combinada en pacientes hospitalizados con infección por *A. baumannii* XDR en el Hospital General Dr. Manuel Gea González.

**Metodología:**

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes hospitalizados con infecciones por *A. baumannii* XDR del 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2014. Se colectaron datos clínicos así como grupo y dosis de antimicrobianos utilizados.

El desenlace primario fue mortalidad intrahospitalaria y los desenlaces secundarios fueron tiempo de estancia hospitalaria, Uso de ventilación mecánica invasiva, persistencia a las 72 horas de: fiebre, leucocitosis, trombocitosis, trombocitopenia, requerimiento de vasopresores y desarrollo de falla renal aguda.

**DEFINICIONES:**

***Acinetobacter baumannii* XDR:** Aquellos microorganismos resistentes a al menos un fármaco de los diferentes grupos de antimicrobianos activos incluyendo carbapenémicos y que muestran susceptibilidad solo a uno o dos grupos de antimicrobianos. (32)

**Dosis estándar de tigeciclina:** Administración de dosis de carga de 100 mg seguida de 50 mg cada 12 hrs

**Dosis altas de tigeciclina:** Administración de dosis de carga de 200 mg seguida de 100 mg cada 12 hrs

**Dosis de carga de colistina:** Administración de 4 mg/kg de peso ideal como dosis inicial

**Dosis estándar de meropenem:** Administración de 1 gr cada 8 hrs

**Dosis altas de meropenem:** Administración de 2 gr cada 8 hrs

**Falla renal aguda:** Elevación de creatinina al doble de la cifra basal y/o uresis menor a 0.5 mg/kg/hr en 12 hrs

## Resultados:

Se incluyeron 39 pacientes en el estudio, el 70% fueron hombres. La media de edad fue de 49.4 años (DE 17.5). Las principales comorbilidades fueron Diabetes Mellitus (43.5%), hemiplejia (25.6%), insuficiencia renal crónica (25.6%) y obesidad (12.8%). Los diagnósticos de ingreso más comunes fueron infección de tejidos blandos (30.7%), policontusión (15.3%) y urosepsis (10.2%). Los focos infecciosos principales en los cuales se aisló *A. baumannii* XDR fue NACS (64%) e infección de tejidos blandos en 23%. (Tablas 1-3)

**TABLA 1. Características generales de la población**

Variable	Media± DE/ Total (%)
Hombres	27 (70)
Edad	49.4 (DE±17.5)
Diabetes mellitus	17 (43.5)
Insuficiencia renal crónica	10 (25.6)
Hemiplejia	10 (25.6)
Obesidad mórbida	5 (12.8)
Esteroides	4 (10.2)
Otros inmunosupresores	3 (7.6)
Tuberculosis	2 (5.1)
Insuficiencia cardiaca crónica	1 (2.5)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1 (2.5)
VIH	1 (2.5)

**Tabla 2. Diagnósticos de ingreso**

Variable	Media± DE/ Total (%)
Infección de tejidos blandos	12 (30.7)
Accidente cerebrovascular	4 (10.2)
Urosepsis	4 (10.2)

<b>Policontusión</b>	6 (15)
<b>Neumonía adquirida en la comunidad</b>	3 (7.6)
<b>Cirugía abdominal</b>	2 (5.1)
<b>Sepsis abdominal</b>	1 (2.5)
<b>Osteomielitis</b>	1 (2.5)
<b>Otitis media crónica</b>	1 (2.5)
<b>Tuberculosis</b>	1 (2.5)
<b>Mucormicosis</b>	1 (2.5)
<b>Influenza</b>	1 (2.5)
<b>Peritonitis bacteriana espontánea</b>	1 (2.5)
<b>Empiema</b>	1 (2.5)

**Tabla 3. Diagnóstico infeccioso con aislamiento de *A. baumannii* MDR**

<b>Variable</b>	<b>Media± DE/ Total (%)</b>
<b>Neumonía asociada a cuidados de la salud</b>	24 (64)
<b>Tejidos blandos</b>	9 (23)
<b>Sepsis abdominal</b>	1 (2.5)
<b>Osteomielitis</b>	1 (2.5)
<b>Otitis media crónica</b>	1 (2.5)
<b>Urosepsis</b>	1 (2.5)
<b>Peritonitis</b>	1 (2.5)

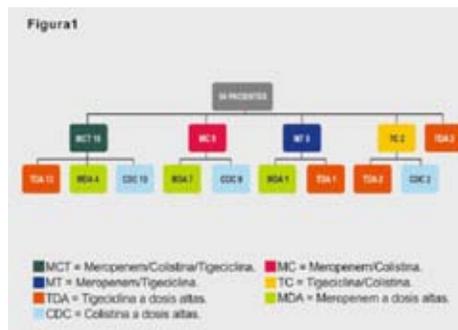
Treinta pacientes (77%) recibieron tigeciclina con una media de 8.6 días (DE ±7.2) y el 83.3% de estos recibieron dosis altas, 89.7% recibió meropenem y de estos al 33.3% se les administró dosis altas con una media de 10.5 días (DE ±6.7). Veintinueve pacientes (74.3%) recibieron colistina y de estos a 61.5% se les aplicó dosis de carga. (Tabla 4). Las diferentes estrategias terapéuticas utilizadas se ilustran en la figura 1.

**Tabla 4. Antimicrobianos utilizados**

Variable	Media± DE/ Total (%)
Total de pacientes con tigeciclina	30 (77)
Tigeciclina dosis altas	25 (83.4)
Tigeciclina dosis estándar	5 (16.6)
Total de pacientes con meropenem	35 (89.7)
Meropenem dosis altas	12 (34.2)
Total de pacientes con colistina	29 (74.3)
Dosis de carga de colistina	24 (82)
Triple terapia MCT	18 (46)
Doble terapia MC	9 (23)
Doble terapia MT	8 (20.5)
Doble terapia CT	2 (5.1)

MCT: meropenem/colistina/tigeciclina; MC: meropenem/colisitna; MT: meropenem/tigeciclina; CT Colistina/tigeciclina

El único efecto adverso descrito con el uso de tigeciclina fue náusea en 6 pacientes (20%) y el 25% de los pacientes que recibieron colistina requirieron ajuste de dosis a los 5 días por presencia de falla renal aguda.



**FIGURA 1. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EVALUADAS**

MCT: meropenem/colistina/tigeciclina; MC: meropenem/colisitna; MT: meropenem/tigeciclina; TC tigeciclina/colistina; TDA tigeciclina a dosisaltas; MDA meropenem a dosis altas, CDC colistina con dosis de carga

En cuanto a los desenlaces clínicos la mortalidad general fue de 33.3% (13 pacientes), la media de días de estancia en UCI fue de 12.8 (DE  $\pm$ 16.2) y los días totales de estancia hospitalaria fueron 41 (DE  $\pm$ 25.9). La mortalidad con terapia combinada triple fue de 25.3% (5 pacientes), con el uso de meropenem-colistina hubo una mortalidad de 40%, con meropenem-tigeciclina la mortalidad fue de 37.5% y con tigeciclina-colistina solo hubo dos pacientes y murió el 50%. La mortalidad de los pacientes que recibieron tigeciclina a dosis altas fue de 33.3%. Tanto los desenlaces clínicos generales como a las 72 hrs se muestran en las tablas 5 y 6. En la figura 2 se muestra la comparación de desenlaces clínicos a las 72 hrs en terapia triple vs doble, en la cual no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. La figura 3 muestra la mortalidad obtenida en los diferentes grupos, aunque no hubo una diferencia significativa se observa una menor mortalidad en el grupo de triple terapia.

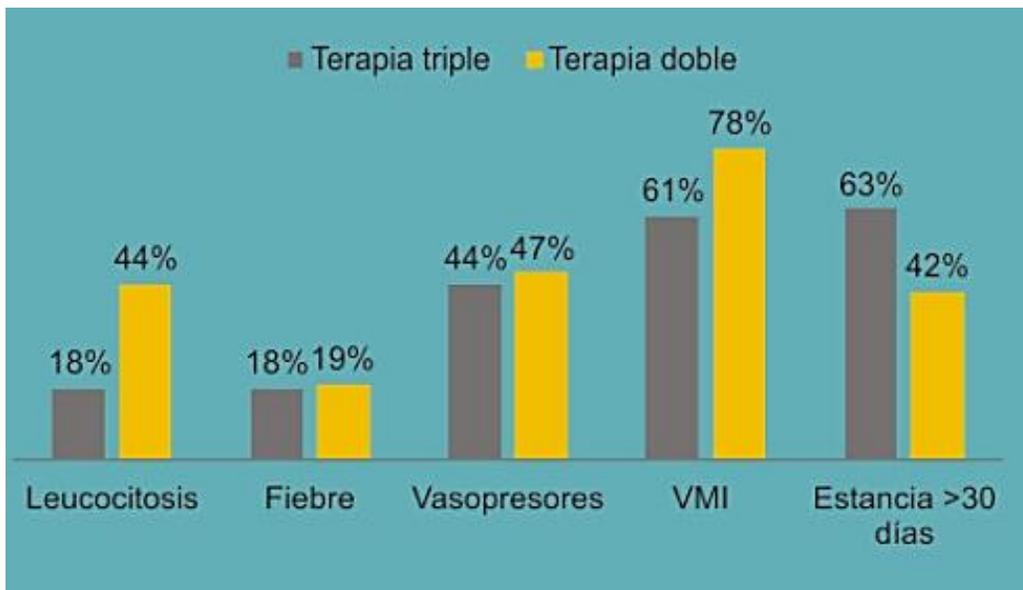
**Tabla 5. Desenlaces clínicos generales**

<b>Variable</b>	<b>Media<math>\pm</math> DE/ Total (%)</b>
<b>Muerte</b>	13 (33.3)
<b>Uso de VMI</b>	26 (66.6)
<b>Estancia en UTI</b>	21 (53.8)
<b>Días totales de estancia total</b>	41 (DE $\pm$ 25.9)
<b>Días de estancia UCI</b>	12.8 (DE $\pm$ 16.2)
<b>Defunciones con MCT</b>	5 (27.7)
<b>Defunciones con MC</b>	4 (44.4)
<b>Defunciones con MT</b>	3 (37.5)
<b>Defunciones con CT</b>	1 (50)
<b>Estancia mayor a 30 días con MCT</b>	14 (77)
<b>Estancia mayor a 30 días con MC</b>	5 (55)
<b>Estancia mayor a 30 días con MT</b>	2 (25)
<b>Estancia mayor a 30 días con TC</b>	1 (50)

VMI: ventilación mecánica invasiva; MC: meropenem/colistina; MT: meropenem/tigeciclina; TC tigeciclina/colistina; MCT meropenem/colistina/tigeciclina

**Tabla 6. Desenlaces clínicos a las 72 hrs**

Variable	Media± DE/ Total (%)
Fiebre	13 (33.3)
Leucocitosis	16 (41)
Trombocitosis	3 (7.6)
Trombocitopenia	7 (17.9)
Uso de vasopresores	17 (43.5)
Falla renal	18 (46)



**FIGURA 2. Desenlaces clínicos a las 72 hrs**

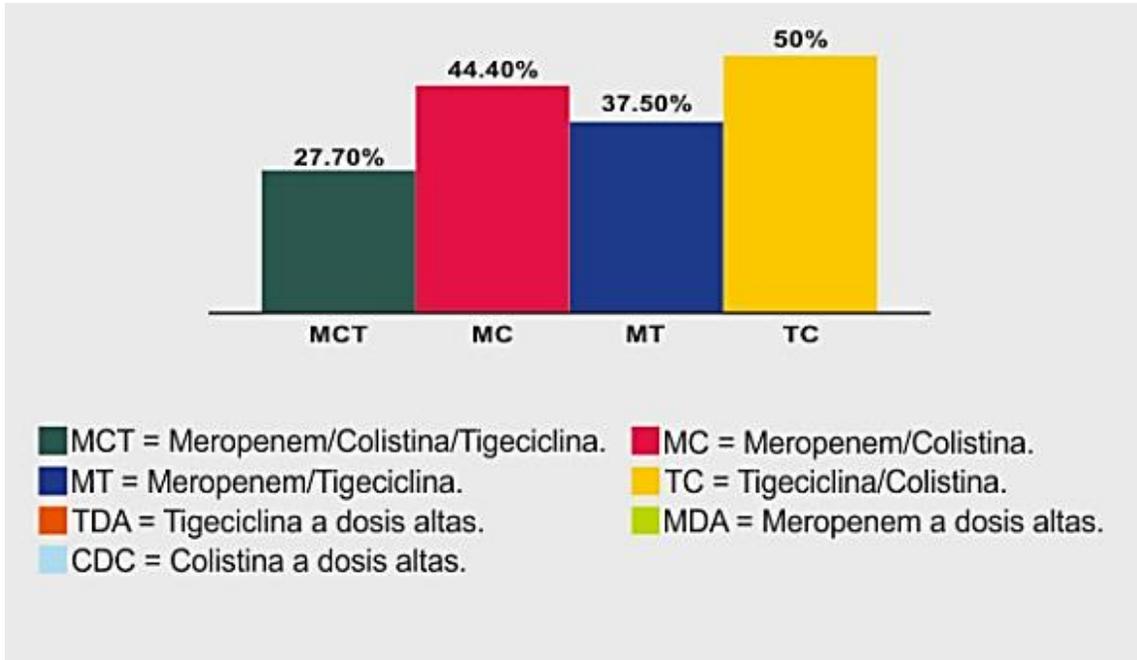


FIGURA 3. Mortalidad con las diferentes estrategias terapéuticas utilizadas

## DISCUSIÓN

Este estudio ofrece un panorama general de la importancia clínica y epidemiológica que supone la infección por *A. baumannii* XDR en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. Invita a la reflexión sobre las diferentes estrategias a implementar para reducir su transmisión, disminuir la mortalidad y desenlaces clínicos desfavorables asociados, reducir días de estancia hospitalaria y con esto impactar favorablemente en el sistema de salud al reducir costos y recursos humanos empleados en el manejo de este grupo de pacientes.

La mortalidad general reportada en este estudio fue de 33.3%, menor a la reportada en otros estudios. La tasa de mortalidad cruda asociada a este microorganismo en bacteriemias nosocomiales de hospitales en E.U.A. reportada en 2004 fue de 43%. La mortalidad atribuible es variable de acuerdo al sitio de infección y a las características propias del huésped (comorbilidades, presencia de falla orgánica múltiple, co-infecciones). (21)

Falagas y cols. publicaron una revisión sistemática de 12 estudios en 2006 en la cual se reportó una mortalidad atribuible en rangos de 7.8% a 23% en pacientes ingresados en áreas estándar y de 10% a 43% en áreas críticas. Mencionan los autores que no es posible determinar la mortalidad causada directamente por el microorganismo debido a la heterogeneidad de los estudios y a las diversas variables a considerar en enfermos críticos. (22) En un estudio retrospectivo de 9 años realizado en Taiwan se evaluaron factores predictores de mortalidad a 14 días en pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter* y el único que demostró significancia estadística en el análisis multivariado fue la escala de gravedad APACHE II, no así el inicio apropiado de terapia antimicrobiana. (24) Es difícil determinar la causa específica por la que en este estudio se observó menor mortalidad ya que no se tuvo acceso a ciertos datos relevantes para evaluar con mayor objetividad el estado clínico basal de los pacientes como APACHE II y SOFA, es probable que el uso de terapia combinada impacte favorablemente en supervivencia.

Dado el tamaño de la muestra no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes estrategias terapéuticas. Sin embargo en el grupo de triple terapia (meropenem, colistina y tigeciclina) se observó menor mortalidad en comparación con las otras estrategias. Probablemente al realizar un estudio con mayor número de muestra se podría demostrar una reducción significativa en la mortalidad y desenlaces clínicos desfavorables. En los estudios existentes sobre terapia combinada no se ha logrado demostrar reducción clara en la mortalidad.

La colistina es un fármaco que exhibe actividad bactericida concentración-dependiente y su eficacia depende estrictamente de la relación entre el pico sérico alcanzado y la concentración mínima inhibitoria. En pacientes críticos los regímenes administrados de acuerdo a las recomendaciones actuales han demostrado niveles séricos sub-terapéuticos y un tiempo prolongado para lograr alcanzar concentraciones estables. Las estrategias propuestas para mejorar la farmacocinética de este antimicrobiano son el uso de dosis de carga y la reducción en el tiempo entre la administración de las dosis. (18) Otro aspecto a considerar con este fármaco es el re-crecimiento bacteriano que se ha demostrado a las 4 hrs posteriores a la administración de colistina, por este motivo se ha propuesto acortar el tiempo entre las dosis. (20)

Vicari, y cols. demostraron superioridad en supervivencia y erradicación microbiológica a los 7 días en 68% de los pacientes con dosis altas de colistina, sin embargo se reportó presencia de falla renal aguda en 36% de los pacientes que recibieron dosis altas, con diferencia estadísticamente significativa al compararlo con el grupo de dosis estándar. (19) En nuestro estudio el 82% de los pacientes que recibió colistina tuvo dosis de carga, sin embargo por la naturaleza del estudio no es posible analizar el impacto clínico de esta estrategia individualmente tanto para desenlaces clínicos favorables como para falla renal asociada únicamente a colistina.

La tigeciclina, a pesar de su excelente eficacia demostrada *in vitro*, ha mostrado resultados contradictorios en estudios clínicos lo cual ha generado cuestionamientos en cuanto a su eficacia y seguridad. Un metaanálisis de 13 ensayos clínicos publicado por Prasad y cols. en 2012 reportó un incremento significativo en la mortalidad sin diferencia en tasas de curación. Los diferentes estudios revisados incluyeron infecciones intraabdominales, infecciones de piel y tejidos blandos y neumonías y evaluaron el uso de tigeciclina a dosis estándar como monoterapia. (23) El uso de tigeciclina como terapia combinada no ha demostrado un incremento en mortalidad.

Gordon y Wareham publicaron en 2009 su experiencia tras 18 meses de tratar pacientes infectados por *A. baumannii* MDR, 68% de los pacientes que recibieron este fármaco tuvieron respuesta clínica favorable demostrada por resolución completa de signos y síntomas, 44% de los pacientes que recibió tigeciclina se dio como monoterapia y la combinación más frecuentemente administrada fue tigeciclina con amikacina. La mortalidad a 30 días fue de 40%, similar a la reportada en la literatura. (4) Una revisión sistemática demostró una tasa de respuesta de 76% en 42 pacientes infectados por *A. baumannii* MDR tratados con tigeciclina. (2) El uso de tigeciclina como monoterapia no está recomendado en bacteriemias por *A. baumannii* debido a la ausencia de acción bactericida, a los niveles séricos subterapéuticos alcanzados con la dosis estándar y a la probabilidad de desarrollar resistencia a este fármaco.

Dada la alta tasa de falla terapéutica reportada con el uso de dosis estándar de tigeciclina se han realizado estudios que demuestran superioridad en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas con el uso de dosis altas. Falagas y cols. publicaron una revisión sistemática en 2014 la cual incluyó 8 estudios con 263 pacientes, de los cuales 58% tenían enfermedad crítica y reportaron respuesta clínica favorable en 85% de los pacientes que recibieron dosis altas de tigeciclina en comparación con 69% en el grupo de dosis estándar. Los efectos adversos gastrointestinales (náusea, vómito y diarrea) fueron significativamente mayores en el grupo de dosis altas. (25) De Pascale y cols. publicaron en 2014 un estudio retrospectivo en el cual se demostró que el único factor independiente de cura clínica en 100 pacientes con infección grave por bacterias MDR fue el uso de tigeciclina a dosis altas, ninguno de los pacientes requirió suspensión del fármaco por presencia de efectos adversos. (26) En nuestro estudio 30 pacientes recibieron tigeciclina y de estos el 83% recibió dosis altas, ninguno ameritó suspensión por efectos adversos.

Estudios *in vitro* han demostrado un claro efecto sinérgico al combinar distintos antimicrobianos en aislamientos con elevadas concentraciones mínimas inhibitorias. Meropenem con sulbactam

demostró sinergia *in vitro* en 37 de 48 aislamientos. Cefepime con ampicilina/sulbactam demostró sinergia en 30 de 34 muestras de *Acinetobacter spp.* (7) Recientemente Nageeb y cols realizaron un estudio *in vitro* de combinaciones terapéuticas y reportaron que la combinación de azitromicina-polimixina tenía efecto sinérgico, mientras que rifampicina-polimixina mostraba antagonismo. (28) Dinc et al realizaron un modelo de sepsis murino y analizaron estrategias terapéuticas combinadas, observaron que la terapia combinada con doripenem-amikacina-tigeciclina mostró erradicación microbiológica a las 48 hrs de la infección, mientras que las combinaciones de doripenem-colistina y doripenem-sulbactam lograron erradicación a las 72 hrs. (29)

La mayor experiencia clínica reportada se ha evaluado con el uso de colistina y rifampicina combinada, principalmente en neumonía asociada a ventilador, aunque no se ha demostrado disminución significativa en mortalidad esta estrategia mostró reducción significativa en el tiempo para la erradicación microbiológica. (27) En 2014 López Cortés y cols. publicaron los resultados de un estudio multicéntrico y prospectivo en 28 hospitales de España el cual compara el uso de monoterapia vs terapia combinada en infecciones por *A. baumannii*. Se incluyeron 101 pacientes, 67% recibió monoterapia principalmente con colistina o carbapenémicos y 33% recibió terapia combinada, las 2 combinaciones más frecuentes fueron colistina-tigeciclina y meropenem-tigeciclina. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad, sin embargo no evaluaron otros desenlaces clínicos como erradicación microbiológica, desarrollo de resistencias y tiempo de estancia hospitalaria. (30)

En Taiwan Cheng et al publicaron recientemente un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó 55 pacientes con bacteriemia por *A. baumannii* XDR y observaron que la combinación de meropenem-colistina tuvo una menor mortalidad al compararla con colistina-tigeciclina. (31) Balcan y cols publicaron en 2015 su experiencia en la India al comparar el uso monoterapia con colistina vs terapia combinada sin colistina en el tratamiento de bacteriemia por *Acinetobacter spp.* Fue un estudio retrospectivo que incluyó 107 pacientes en 27 hospitales de tercer nivel. No observaron diferencia significativa en mortalidad, sin embargo la erradicación microbiológica fue mayor en el grupo de terapia combinada. Las combinaciones utilizadas con mayor frecuencia fueron cefoperazona-sulbactam con aminoglucósido, carbapenémico con aminoglucósido y en tercer lugar carbapenémico con tigeciclina. (26)

Al evaluar los efectos adversos asociados a la administración de dosis altas de tigeciclina y dosis de carga de colistina no se observó alguna alteración grave que ameritara la suspensión del antimicrobiano. Dado que un alto porcentaje de los pacientes incluidos en el estudio se encontraban bajo sedación con VMI la presencia de náusea con dosis altas de tigeciclina no fue un efecto adverso reportado con frecuencia. La falla renal aguda asociada al uso de colistina no fue mayor que la reportada en la literatura con el uso de este antimicrobiano.

Un aspecto relevante a estudiar en ensayos prospectivos es el tiempo necesario para la erradicación microbiológica del microorganismo al comparar las distintas estrategias terapéuticas. El uso de la terapia combinada podría contribuir a la erradicación microbiológica temprana y con

esta estrategia lograr un impacto significativo en la reducción de la transmisión nosocomial de este patógeno. Esta intervención, en conjunto con la correcta implementación de medidas preventivas recomendadas en las guías para la eliminación de *A. baumannii* MDR pudiera ser de gran utilidad en las intervenciones epidemiológicas ya que es un microorganismo de difícil erradicación.

Otros aspectos a investigar para la prevención en la transmisión son el uso de nuevas tecnologías en sustancias desinfectantes, como es el peróxido de hidrógeno vaporizado, así como diferentes estrategias de descontaminación hospitalaria. Un aspecto fundamental es la adecuada comunicación entre los servicios de Infectología y Epidemiología hospitalaria para reforzar medidas de prevención en la transmisión de este microorganismo. Es necesario analizar y actualizar con frecuencia los programas de valoración de riesgo, estandarización en la recolección de datos y toma de cultivos de muestras ambientales. Por su parte el servicio de Infectología debe mantener firme la estrategia de desescalamiento oportuno, para así evitar el desarrollo y persistencia de cepas de microorganismos multidrogosresistentes. Es tarea de ambos servicios vigilar y estimular el apego del personal de salud para cumplir las medidas estándar de prevención de transmisión como son lavado de manos y precauciones de contacto. (17)

## **CONCLUSIONES**

Con la estrategia terapéutica combinada con triple terapia se observó menor mortalidad. El uso de tigeciclina a dosis altas y colistina a dosis de carga no condicionó desenlaces clínicos desfavorables ni efectos adversos graves. Es necesario realizar estudios prospectivos que comparen las diferentes estrategias terapéuticas disponibles en diversos escenarios clínicos.

## REFERENCIAS

1. Chopra I, Roberts M. **Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance.** *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65: 232-60
2. Karageorgopoulos D, Kelesidis T, Kelesidis I et al. **Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence.** *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 45-55.
3. Schafer J, Goff D, Stevenson K et al. **Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*.** *Pharmacotherapy* 2007; 27: 980-87.
4. Gordon, N., Wareham, W. **A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2009) 63; 775-780.
5. Allen DM, Hartman BJ. ***Acinetobacter species*.** In: Mandell L, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious disease, 6ta edición. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone ; 2005 pp. 2632-2636.
6. Jain R, Danziger LH. **Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians.** *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1449-1459.
7. Murray C, Hospenthal, D. **Treatment of multidrug resistant *Acinetobacter*.** *Curr Opin Infect Dis* 18 2005: 502-506
8. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J. **Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study.** *Crit Care Med* 2003; 29: 471-475.
9. Blot S, Vandewoude K, Colardyn F. **Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study.** *Intensive Care Med* 2003; 29: 471-475.
10. Kiffer CRV, Sampaio JLM, Sinto S, et al. ***In vitro* synergy test of meropenem and sulbactam against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*.** *Diag Microbiol Infect Dis* 2005.
11. Sader HS, Jones RN. **Comprehensive in vitro evaluation of cefepime combined with aztreonam or ampicillin/sulbactam against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter spp*.** *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25:380-84.
12. Levin AS, **Treatment of *Acinetobacter spp*.** *Infections Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4: 1289-1296.
13. Falagas M, Kasiakou S, Rafailidis P, Zouglakis G, Morfou, P. **Comparison of mortality of patients with *Acinetobacter baumannii* bacteraemia receiving appropriate and inappropriate empirical therapy.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2006) 57: 1251-54.
14. Li J, Nation R, Turnidge J, Milne R, Coulthard K, Rayner C, Paterson D. **Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections.** *Lancet Infect Dis* 2006; 6:589-601.

15. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. **Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin.** BMC Infect Dis 2005; 5:1.
16. De Pascale, G., Montini, L., Pennisi, M. et al. **High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria.** Critical Care 2014, 18:R90
17. APIC. Guide to the **Elimination on Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* transmission in healthcare settings.** APIC Guide 2010.
18. Dalfino, L., Puntillo, F., Mosca, A. **High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients. Is this the right dosing strategy? A preliminary study**
19. Vicari, G., Bauer, S., Neuner, E. **Association between colistin dose and microbiologic outcomes in patients with multidrug-resistant gram-negative bacteremia.** CID 2013: 56 (Feb 1)
20. Bergen, P., Landersdorfer, C., Zhang, J. et al. **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of "old" polymyxins: what is new?** Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 74 (2012) 213-223
21. Wisplinghoff H., Bischoff, T., Tallent, SM, et al. **Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study.** Clin Infect Dis 2004; 39:309-317.
22. Falagas, M., Bliziotis, I., Siempos, I. **Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies.** Critical Care Vol 10 No. 2 pp 1-8.
23. Prasad, P., Danner, R., Natanson, C. **Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials.** CID 2012:54 (Junio 15) p.p. 1699-1709
24. Kuo, S. Lee, Y., Yang, S. et al. **Evaluation of the effect of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with *Acinetobacter nosocomialis* bacteraemia.** Clinical Microbiology and Infection. 2012, Vol 19, p.p. 634-639.
25. Falagas, M., Vardakas, K., Tsiveriotis, K., et al. **Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatments of severe bacterial infections.** International Journal of Antimicrobial Agents. 2014 Jul;44(1):1-7
26. Balkan, I., Batirel, A., Yilmaz, H. et al. **Comparison of colistin monotherapy and non-colistin combinations in the treatment of multi-drug resistant *Acinetobacter* spp. Bloodstream infections: A multicenter retrospective analysis.** Indian J Pharmacol. 2015 Jan-Feb; 47 (1): 95-100
27. Kassamali, Z., Jain, R., Danziger, L. **An update on the arsenal for multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: Polimixin antibiotics.** International Journal of Infectious Diseases 30 (2015) 125-132
28. Nageeb, W., Metwally, L., Kamel, M. **In vitro antimicrobial synergy studies of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units of a tertiary care hospital in Egypt.** Journal of Infection and Public Health (2015) Article in press.
29. Dinc, G., Demiraslan, H. Elmmali, F. et al. **Antimicrobial efficacy of doripenem and its combinations with sulbactam, amikacin, colistin, tigecycline in experimental sepsis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*.** New Microbiologica Vol 38; 2015 67-73

30. López-Cortés,, L., Cisneros, J., Fernández-Cuenca, F. **Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: analysis of a multicentre prospective cohort.** J. Antimicrob Chemother 2014; 69 3119-3126.
31. Cheng, A. Chuang, YC., Sheng, WH. et al. **Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: A Multicenter Prospective Observational Study.** Crit Care Med. 2015 Jun;43(6):1194-204.
32. Magiorakos, A. Sriinivasan, A. Carey, R. 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 Mar18(3):268-81.