



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"
SERVICIO DE INFECTOLOGÍA**

**"MORTALIDAD ASOCIADA A BACTERIEMIA POR
ACINETOBACTER BAUMANNII"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A

ALEJANDRA GALVÁN JIMÉNEZ

MEDICO RESIDENTE DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

ASESOR DE TESIS

DR. CÉSAR RIVERA BENÍTEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

Ciudad de México, Agosto 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	4
1. ANTECEDENTES.....	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
3. JUSTIFICACIÓN.....	9
4. HIPÓTESIS.....	9
5. OBJETIVOS	9
6. METODOLOGÍA.....	10
6.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO:.....	10
6.2 POBLACIÓN.....	10
6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	10
6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	11
6.5 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	12
6.6 PROCEDIMIENTO.	17
6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	19
8. RESULTADOS.	20
9. DISCUSIÓN.....	29
10. CONCLUSIÓN.....	32
11. REFERENCIAS.	33
12. ANEXOS.....	37

AGRADECIMIENTOS.

“Cuando la gratitud es absoluta, las palabras sobran”.

A mi familia por su amor incondicional.....

A Laura, que se ha convertido en parte de mi familia, por su tolerancia y paciencia con mi desorganizada vida.....

A mis profesores de curso, por su guía en este nuevo camino.....

A mis amigos y compañeros de residencia por mostrarme el espíritu de cuerpo y recordarme el valor del trabajo en equipo.....

“VOY CON LAS RIENDAS TENSAS Y REFRENANDO EL VUELO, PORQUE NO ES LO QUE IMPORTA LLEGAR SOLO NI PRONTO, SINO LLEGAR CON TODOS A TIEMPO.”

León Felipe

Resumen estructurado.

“Mortalidad asociada a bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*”

Antecedentes.

En 2017, la OMS incluyó a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos dentro del grupo crítico de prioridad I del listado de bacterias que representan la mayor amenaza para la salud, debido a su fácil capacidad para adquirir resistencia a fármacos antimicrobianos. En particular, la bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* se asocia a tasas de resistencia más altas, con mala respuesta a tratamiento, estancias intrahospitalarias prolongadas y un aumento en la mortalidad. Es escasa la información disponible en nuestro medio acerca del grupo de población más afectada, los factores de riesgo asociados que favorecen la adquisición de esta infección y su desenlace, por lo que el impacto en la mortalidad no está bien documentado.

Objetivos:

Determinar la tasa de letalidad de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* en pacientes hospitalizados en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” durante el año 2018.

Metodología:

Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*. Se analizaron características demográficas, clínicas y bioquímicas, para determinar tasa de letalidad y factores de riesgo asociados a mortalidad. Para el análisis estadístico se usó estadística descriptiva. Para la identificación de factores de riesgo se utilizó Chi cuadrada.

Resultados:

Ocurrieron 80 eventos de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*. Para el análisis sólo se incluyeron 49 expedientes. La tasa de letalidad fue del 55.1%, atribuyéndose en el 31.01% como causa directa de la muerte. El 18.4% fueron bacteremias primarias, 49% bacteriemia secundaria y 32.7% bacteriemia asociada a catéter. El 87.8% fueron bacteremias por *A. baumannii* XDR. El 100% de los aislamientos tuvieron resistencia a ceftriaxona y aztreonam,

87.8% a meropenem, cefepime, ampicilina-sulbactam, piperacilina-tazobactam y tobramicina. Los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad fueron: edad > 50 años (76.1% vs 39.2%; $p= 0.02$), cepas XDR (62.7% vs 37.2%, $p= 0.01$), exposición previa a carbapenemico (61.5% vs 38.4%, $p= 0.02$), vancomicina (66.6% vs 33.3%, $p= 0.03$), piperacilina-tazobactam (57.1% vs 42.9%, $p= 0.03$), y puntaje mayor de 4 en escala de puntuación de Pitt (86.2 vs 10%, $p = 0.04$).

Conclusión: La bacteremia por *A. baumannii* se asocia a una tasa de letalidad elevada. Los factores de riesgo asociados a mortalidad son edad elevada, patrón de resistencia XDR, días de estancia intrahospitalaria, uso previo de antibióticos y puntuación elevada en escala de Pitt para bacteremia.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*, resistencia, bacteremia.

Mortalidad asociada a bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*.

1. ANTECEDENTES

Microbiología: *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) es un cocobacilo gramnegativo aerobio, oxidasa-negativo y catalasa positivo.¹ Taxonómicamente pertenece al género *Acinetobacter*, familia Moraxiellaceae. Se conocen más de 50 especies de *Acinetobacter*. Los miembros clínicamente más relevantes se agrupan en el complejo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* (Acb). Este complejo Acb consta de cinco especies patógenas: *A. baumannii*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter seiferalii* y *Acinetobacter dijksboorniae*, así como una especie no patógena, *Acinetobacter calcoaceticus*.^{2,3} Otras especies que causan infecciones en el hombre son *A. haemolyticus* (genoespecie 4), *A. junii* (genoespecie 5), *A. lwoffii* (genoespecie 8). Sin embargo, *A. baumannii* es la especie más aislada y con mayor importancia clínica.^{4,5} Puede colonizar piel, heridas, tracto respiratorio principalmente⁶, puede formar biopelículas en cavidad oral, accesos vasculares, y dispositivos de para ventilación mecánica.^{7,8} El uso de antimicrobianos de amplio espectro y la rápida diseminación de cepas resistentes a antibióticos han favorecido el aumento y gravedad de las infecciones en pacientes críticamente enfermos,^{1,3} con mayor prevalencia en ambientes húmedos.⁹

Epidemiología: Las tasas de infección causadas por *A. baumannii* representan aproximadamente el 2% de todas las infecciones asociadas a la atención médica en Estados Unidos y Europa¹²: Hasta el 45% de todos los aislamientos expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR), y en zonas geográficas como en América Latina y Medio Oriente esta tasa de resistencia llegan a ser tan altas como el 70%, casi cuatro veces más altas que las observadas para otras bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*¹⁰. En 2013 el Centro de control y prevención de enfermedades (CDC) catalogó a *Acinetobacter spp* multidrogo-resistente como una amenaza grave para la Salud Pública¹³. En 2017, la OMS clasificó a *A. baumannii* resistente a carbapenémicos como un patógeno del grupo crítico de prioridad I del listado de bacterias que representan la mayor amenaza para la salud, priorizando los esfuerzos de Investigación y desarrollo para nuevos tratamientos antimicrobianos¹⁴. En México, de acuerdo a lo publicado en el Plan Universitario de control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA) en 2017, en los aislamientos de enterobacterias a

partir de hemocultivos las resistencias antimicrobianas presentan expresión de betalactamasas en al menos 60% de los casos. Los porcentajes de resistencia más elevados se encuentran en los aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, con rangos de porcentajes de resistencia entre 56 a 92% ¹⁵.

Mecanismos de virulencia: En comparación con los de otros patógenos gramnegativos, se han identificado relativamente pocos factores de virulencia en *A. baumannii*. Los más estudiados son aquellos implicados en la formación de biopelículas, ^{7,16,17} proteína de membrana externa A (OmpA),^{3,7} mecanismos de motilidad (pili tipo IV, síntesis de 1,3-diaminopropano, detección de quórum y producción de lipooligosacárido) ^{18, 19,20}, mecanismos para resistir la desinfección, desecación y estrés oxidativo. ³ Otros mecanismos de virulencia son: a) la Cápsula K1 con capacidad inactivación del complemento y retraso en la fagocitosis. b) Fimbrias: que permiten la adherencia a las superficies ambientales y ayudan a colonizar las superficies bióticas, como las células epiteliales bronquiales^{3,20}.

Mecanismos de resistencia.

De acuerdo al número de antibióticos para los que una bacteria expresa resistencia, La CDC y los Centros Europeos para el Control y Prevención de Enfermedades (ECDC), consideran que un patógeno es: a) Multi-resistente (MDR): si el aislamiento no es susceptible a ≥ 1 agente en > 3 categorías de antimicrobianos; b) Extremo-resistente XDR: no susceptible a ≥ 1 agente en todas las categorías, excepto uno o dos, y c) Pan-drogo resistente si el aislado no es susceptible a todos los agentes. ¹¹

Si bien diversas beta-lactamasas han sido descritas en este microorganismo, la sobreexpresión de una cefalosporinasa cromosómica tipo AmpC, también denominada ADC (*Acinetobacter derived cephalosporinase*), es el mecanismo más frecuente de resistencia a β -lactámicos, que en su forma natural o salvaje se expresa a nivel muy bajo y no confiere resistencia de trascendencia clínica. Sin embargo, la hiperproducción AmpC asociada a la presencia de IS*Aba1* en el promotor del gen *bla_{ampC}*, se asocia a resistencia de alto grado. Otros mecanismos de resistencia a β -lactámicos es la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs) o CTX-M-2, TEM-92, SHV-5, SHV-12 y VEB-1.⁴ El principal mecanismo de resistencia a carbapenémicos es la adquisición de carbapenemasas clase B

(metalo- β -lactamasas) y clase D (oxacilinasas).^{22, 23} La resistencia a aminoglucósidos se relaciona con enzimas modificantes y la sobreexpresión de sistemas de expulsión activa (AdeABC) y la resistencia a quinolonas se asocia a mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*.^{4,24}

Características clínicas: El espectro de manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección por *A. baumannii* son la neumonía asociada al ventilador y las infecciones del torrente sanguíneo. La primera ocurre principalmente en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos que requieren ventilación mecánica, habitualmente con inicio tardío, pero con tasas de mortalidad del 35 al 70 por ciento.^{26, 27, 28,29} Las Infección del torrente sanguíneo por *A. baumannii* representa el 1.5 al 2.4% de las infecciones del torrente sanguíneo nosocomial. La prevalencia aumenta en pacientes inmunocomprometidos y en las unidades de cuidados intensivos (UCI).^{26, 30, 31} Otras infecciones menos frecuentes son: infecciones urinarias, herida quirúrgica, heridas traumáticas, piel, tejidos blandos y meningitis.^{26,32,33}

Bacteremia por *Acinetobacter baumannii*: Los factores de riesgo para bacteremia por *A. baumannii* incluyen estancia en UCI, ventilación mecánica, cirugía previa, uso previo de antibióticos de amplio espectro, inmunosupresión, traumatismo, quemaduras, malignidad, catéteres venosos centrales, procedimientos invasivos y estadía prolongada en el hospital.^{26, 34,35} Habitualmente ocurren en contexto de bacteremias secundarias, con fuentes más frecuentes la infección-colonización de catéteres vasculares y tracto respiratorio,^{35,36}. Habitualmente se asocian a cepas con múltiples mecanismos de resistencia, siendo muy frecuente la resistencia a carbapenémicos, en este caso las opciones de tratamiento quedan reducidas a uso de polimixinas, como colistina y tigeciclina⁴². En general, la respuesta clínica al tratamiento es pobre, independientemente del tratamiento administrado, incluyendo uso de colistina.⁴¹ La mortalidad es variable, con rangos desde 20 hasta 60%. Algunos factores asociados a con aumento en la mortalidad son comorbilidades previas (principalmente diabetes mellitus y otros estados de inmunosupresión), otros sitios anatómicos de infección y la co-infección por otras bacterias.^{38, 39,40}. En por ello que representa un desafío clínico por la falta de disponibilidad de antibióticos efectivos para el tratamiento, mayor riesgo de complicaciones y muerte.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Acinetobacter baumannii, principalmente las cepas que expresan algún grado de resistencia a antimicrobiano, se ha convertido en un importante patógeno nosocomial. Las infecciones del torrente sanguíneo por *Acinetobacter baumannii* son la segunda forma de presentación clínica más frecuente en infecciones nosocomiales por este patógeno, asociándose a estancias intrahospitalarias prolongadas y a una mayor mortalidad. Es escasa la información disponible en nuestro medio acerca de la prevalencia de bacteriemias por esta bacteria, por lo que el impacto en la mortalidad no está bien documentado.

3. JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo se propone identificar los determinantes de la mortalidad por bacteriemia por *A. baumannii* en nuestro medio, *lo cual permitirá reconocer a población vulnerable, identificación temprana de factores de riesgo asociados a mortalidad modificables y retiro de los mismo, así como inicio temprano de tratamiento antimicrobiano empírico.*

4. HIPÓTESIS

Dado que se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo, no se formula una hipótesis.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Determinar la tasa de letalidad de bacteremia por *Acinetobacter baumannii* en pacientes hospitalizados en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” durante el año 2018.

5.2 Objetivos específicos

- a) Determinar la incidencia de bacteremia por *A. baumannii*
- b) Describir las características demográficas de pacientes hospitalizados que presentaron bacteremia por *A. baumannii*

- c) Identificar factores de riesgo asociados mayor tasa de letalidad en la bacteremia por *A. baumannii* como:
- Comorbilidades previas.
 - Uso de antimicrobianos previos a la hospitalización.
 - Uso de antibióticos durante la hospitalización
 - Empleo de accesos venosos centrales o
 - Estancia intrahospitalaria prolongada.
- d) Identificar otras especies de *Acinetobacter* en bacteremias.
- e) Determinar el porcentaje de resistencias individuales para cada uno de los antibióticos evaluados en antibiograma
- f) Describir el patrón de resistencia de aislamientos microbiológicos en hemocultivos de *Acinetobacter sp* por medio de la interpretación fenotípica de antibiogramas, como cepas mono-resistente, multi-resistente y extremo-resistente.

6. METODOLOGÍA.

6.1 Tipo y diseño de estudio: Retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal.

6.2 Población

Expedientes clínicos de pacientes que hayan estado hospitalizados en salas generales, unidades de cuidados intensivo y urgencias del Hospital General de México, de Enero a Diciembre de 2018, que tuvieron aislamiento de en hemocultivos de *Acinetobacter baumannii* u otras especies de *Acinetobacter sp.* durante la estancia intrahospitalaria.

6.3 Tamaño de la muestra:

Se realizó cálculo de tamaño de la muestra con base en la siguiente fórmula

$$n = \frac{Z_{1-\alpha}^2 * p * q}{d^2} = \frac{1.96_{1-\alpha}^2 * 0.025 * (1-0.025)}{0.05^2} = 37.5 \text{ expedientes}$$

Para un estudio de prevalencia con número de población desconocida, con error alfa de 0.05, nivel de confianza de 0.95, esto basado en la prevalencia de un estudio publicado

por Sievert DM, Ricks P, et al. titulado “*Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010*” en Infect Control Hosp Epidemiol. 2013 Jan;34(1):1-14

6.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión.

- Expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años, con aislamiento microbiológico en hemocultivos de *Acinetobacter* sp que cuenten con:
 - Expediente clínico completo
 - Expedientes clínicos de pacientes que hayan estado hospitalizados durante el periodo en el cual se tuvo el aislamiento de *Acinetobacter* sp.
 - Para la interpretación del antibiograma, este deberá contar al menos un representante de las siguientes categorías: Aminoglucósidos (amikacina, gentamicina o tobramicina), cefalosporinas (ceftazidime o cefepime), fluoroquinolonas (ciprofloxacina o levofloxacina), ureidopenicilinas (piperacilina-tazobactam) y carbapenémicos (meropenem o imipenem).

Criterios de exclusión.

- Expedientes clínicos de pacientes con bacteremia por cualquier otro patógeno diferente de *Acinetobacter* sp.
- Expedientes clínicos de pacientes con *aislamiento de Acinetobacter sp. que no hayan sido hospitalizados.*
- Expedientes clínicos de pacientes en los que se haya considerado el resultados aislamiento de *Acinetobacter baumannii* en hemocultivos como colonización.
- Expedientes clínicos de pacientes con reporte de antibiograma incompleto.

Criterios de eliminación.

- Expedientes clínicos de pacientes *que no cuenten con información completa en el expediente clínico*
- Expedientes clínicos de pacientes *que durante la hospitalización hayan solicitado alta voluntaria.*

6.5 Definición de las variables

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Sexo	Femenino o masculino.	Masculino /Femenino	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: masculino 2: femenino
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	Años	Cuantitativa Discreta	No aplica
Servicio de Hospitalización.	Pabellón o sala del servicio tratante.	No aplica	Cualitativa Nominal	1: Medicina Interna 2: Cirugía General 3: Unidad de terapia intensiva 3: Neumología 4: Cardiología. 5: Hematología. 6: Oncología 7: Infectología 8: Ginecología. 9: Neurología- Neurocirugía 10: Nefrología.
Antibiótico previo	Droga antimicrobiana administrada al paciente antes de adquirir infección por <i>Acinetobacter baumannii</i>		Cualitativa Nominal.	0: Penicilinas 1: Cefalosporinas de 1er-2da generación. 2: Cefalosporinas de 3er generación 4: Aminoglucósido

				5: Quinolonas 6: Trimetroprim-sulfametoxazol 7: Macrólidos 8: Tratamiento combinado.
Estancia hospitalaria	Tiempo en días que ha permanecido hospitalizado un individuo desde su ingreso hasta su egreso	Días	Cuantitativa Discreta	No aplica.
Patrón de sensibilidad de hemocultivo	Combinación de resistencia a antimicrobianos que muestra un aislamiento microbiológico determinado	WT: Wild-type MR: Mono - resistente MDR: Mutiresistente XDR: Extremo-resistente. PDR: Pan-resistentes	Cualitativa Nominal	0: WT 1: MR 2: MDR 3: XDR
Fenotipo	Determina en el antibiograma si el microorganismo sospechado tuvo sensibilidad al antibiótico administrado empíricamente.	Si/NO	Cualitativa.	Si:1 No:0
Patrón de sensibilidad a antibiótico.	Para cada uno de los antibióticos evaluados en el antibiograma, se refiere al grado de inhibición bacteriana in vitro logrado por una concentración	Sensible Intermedio Resistente	Nominal	1: Sensible 2: Intermedio 3: Resistente

	determinada de ampicilina por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) para el año 2018.			
Tratamiento antimicrobiano previo	Determinación si tuvo exposición a algún antimicrobiano en los últimos 90 días previos a su hospitalización y especificar qué tipo.	Si/No	Cualitativa Nominal. Dicotómica	Si:1 No: 0
Enfermedades cardiovasculares	Son un grupo de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos. Determinar si el paciente padece de esta patología	Si/No	Cualitativa Nominal. Dicotómica	Si:1 No:0
Enfermedades neoplásicas	Es la división excesiva de las células, debido a una variedad de causas, que resulta en la formación de cuerpos atípicos de tejido llamados neoplasias. Determinar si el paciente padece de esta patología	Si/No	Cualitativa Nominal. Dicotómica	Si:1 No:0
Enfermedad autoinmune	Enfermedad causada por el sistema inmunitario, que ataca las células del propio organismo	Si/no	Cualitativa Nominal. Dicotómica	Si:1 No:0
Nefropatía crónica	Es la incapacidad de los riñones para filtrar los productos metabólicos	Si/No	Cualitativa Nominal. Dicotómica	Si:1 No:0

	de desecho presentes en la sangre. Determinar si el paciente padece de esta patología.			
Neumonía.	Es una infección que inflama los sacos aéreos de uno o ambos pulmones, de causa bacteriana, viral o parasitaria.	Si/No	Cualitativa Nominal. Dicotómica	Si:1 No:0
Diabetes mellitus	Conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa. Identificar si el paciente consume Tabaco en exceso	Si/No	Cualitativa Nominal. Dicotómica	Si:1 No:0
Neutropenia	Es la reducción en el número absoluto de neutrófilos en la circulación de sangre. Identificar si la paciente esta neutropénico.	Si/No	Cualitativa Nominal. Dicotómica	Si:1 No:0
Presión arterial media	se considera como la presión de perfusión de los órganos corporales.	(mmhg)	Cuantitativo	No aplica
Frecuencia cardíaca	Es el número de veces que el corazón late por minuto	(l/min).	Cuantitativo	No aplica

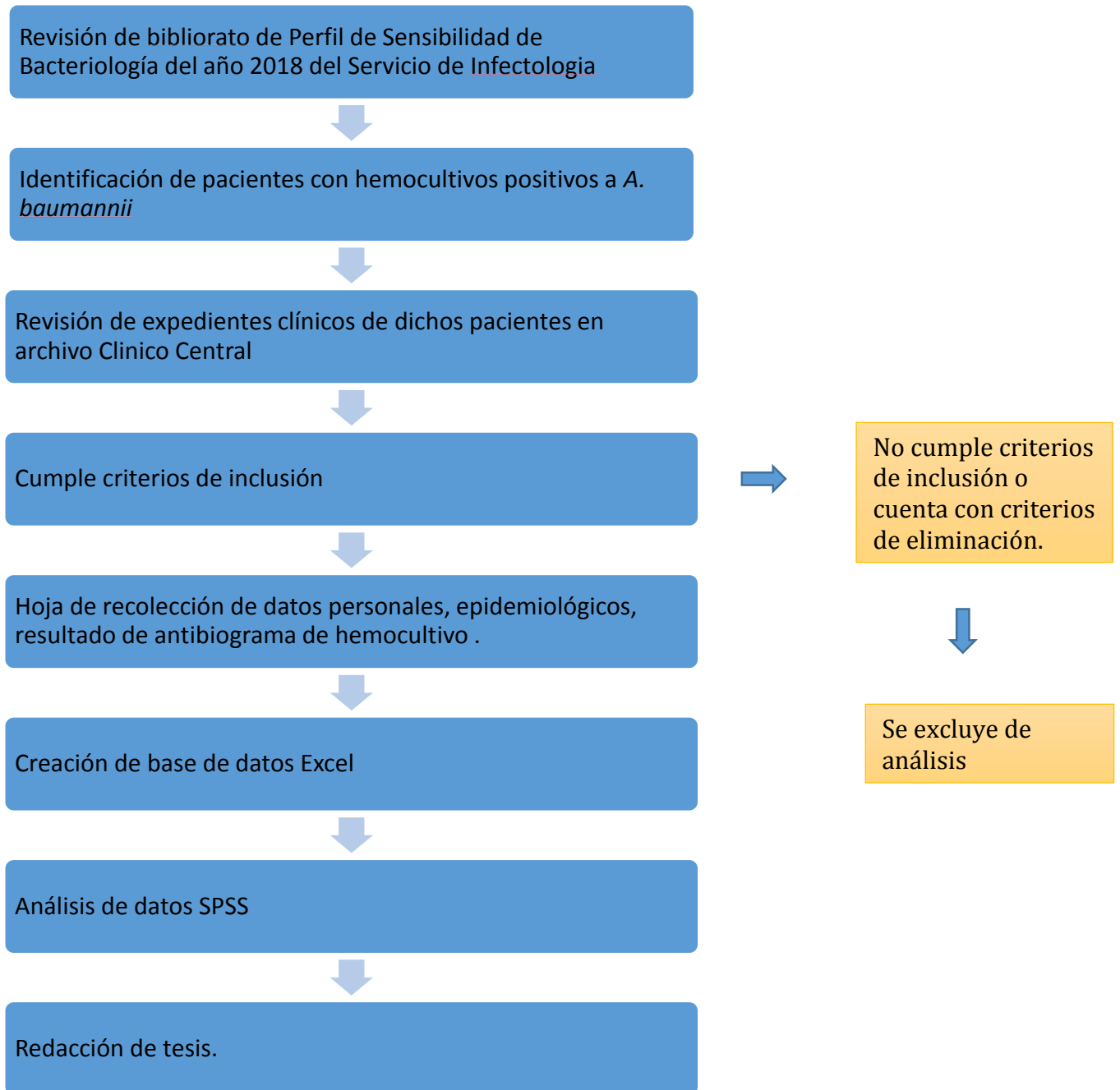
Frecuencia respiratoria	Es el número de veces que el corazón late por minuto.	(r/min).	Cuantitativo	No aplica
Temperatura corporal	Es una medida de la capacidad del organismo de generar y eliminar calor.	(°c).	Cuantitativo	No aplica
Recuento leucocitario	Son las células encargadas de defender al organismo de las infecciones y ayudar a eliminar los residuos y desechos de los tejidos.	(uL).	Cuantitativo	No aplica
Hematocrito	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre; se expresa de manera porcentual.	(%)	Cuantitativo	No aplica
Plaquetas	Son células que permiten la coagulación correcta de la sangre.	(uL).	Cuantitativo	No aplica
Choque séptico	Es un estado anormal grave del organismo en el cual existe hipotensión prolongada por cierto período, causada por una disminución de la perfusión tisular y el suministro de oxígeno como consecuencia de una infección.	Si/No	Cualitativa	Si:1 No:0
APACHE II	Mide la gravedad de una enfermedad por pacientes adultos	(%)	Cuantitativa	No aplica

	admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos.			
SOFA	Es la medición de fallo orgánico múltiple de seis posibles disfunciones orgánicas.	(%)	Cuantitativa	No aplica
Curación clínica	Determinar si hubo respuesta clínica a la terapia empírica administrada	Si/No	Cualitativa Nominal. Dicotómica	Si:1 No:0
Fallecimiento	Determinar si hubo mortalidad a pesar del tratamiento antimicrobiano empírico.	Si/No	Cualitativa Nominal. Dicotómica	Si:1 No:0

6.6 Procedimiento.

Se revisará los biblioratos de los reportes mensuales de Perfil de Sensibilidad de Bacteriología del año 2018 para la identificación de todos los pacientes con aislamientos en hemocultivos de *Acinetobacter* sp; posteriormente se acudiría al Archivo General del Hospital General de México para recolección de datos demográficos, clínicos, y bioquímicos de estos pacientes, tomados directamente del expediente clínico, con lo que se conformará una base de datos con las variables de interés de los pacientes con bacteremia por *Acinetobacter* sp.

Flujograma.



6.7 Análisis estadístico

Se realizará estadística descriptiva para calcular la frecuencia y prevalencia de bacteremia por *Acinetobacter baumannii*, así como la tasa de letalidad. Se calcularán frecuencia y prevalencias de las principales comorbilidades. Para las comparaciones se usarán prueba de t y ANOVA para variables con distribución normal; y Chi cuadrada (o Prueba exacta de Fisher) para las variables no paramétricas. La significancia estadística se considerará menor a 0.05.

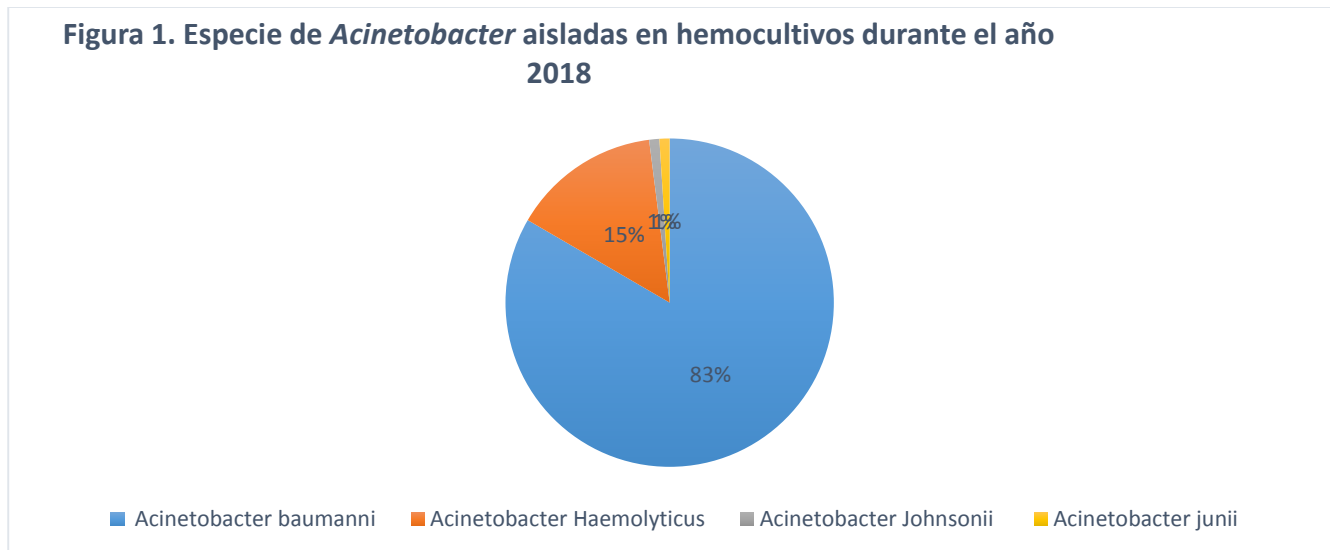
7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este estudio no contempla la intervención o la manipulación de tratamiento de los pacientes ingresado en las diferentes salas de hospitalización de los diferentes servicios Clínicos y Quirúrgicos, incluyendo unidades de cuidados Intensivos. Únicamente contempla el análisis de los registros ya existentes.

8. RESULTADOS.

Se identificaron de la base de datos del Laboratorio de Bacteriología del Hospital General de México, los aislamientos microbiológicos de *Acinetobacter* sp en hemocultivos, realizados durante el año 2018, en total 96 hemocultivos, de los cuales 80 (83.3%) correspondieron a *A. baumannii*, 14 (14.6%) por *Acinetobacter Haemolyticus*, uno (1%) caso por *Acinetobacter Johnsonii* y uno (1%) por *Acinetobacter junii*. (Figura 1).

Para fines de estudio, se analizaron los 80 expedientes clínicos de pacientes con aislamiento de *A. baumannii* en hemocultivos, de los cuales se excluyeron 28 expedientes por estar incompletos y 3 casos considerados contaminación, quedando un total de 49 expedientes clínicos para el análisis.



Características demográficas y clínicas.

En este grupo de pacientes, la edad media fue de 46.67 años (DE 15.72), con rango de 18 a 79 años, La estancia intrahospitalaria media fue 32.44 días (DE 17.3), con rango de 6 días a 65 días (Tabla 1). Del total de pacientes, 28 sujetos (57.1%) correspondían al género masculino, 21 sujetos (42.9%) al género femenino.

Cuarenta pacientes tenían al menos una comorbilidad (81.63%), siendo la diabetes mellitus la más frecuente 24.5%, seguido de enfermedad neoplásica 20.4%, enfermedad renal crónica 10.2%. El 18.4% no contaban con ninguna comorbilidad.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de sujetos con aislamiento de *Acinetobacter baumannii*.

Variables.	Todos n = 61 (%)
Edad	
Años (DE)	46.67 (+/- 15.72)
Sexo	n (%)
a) Mujeres	21 (42.9)
b) Hombres	28 (57.1)
Estancia hospitalaria.	n (%)
Días de hospitalización.	32.44 (+/- 17.3)
Comorbilidades previas	n (%)
a) Diabetes mellitus 2	12 (24.5)
b) Hipertensión arterial sistémica	3 (6.1)
c) Enfermedad renal crónica	5 (10.2)
d) Enfermedad neoplásica.	10 (20.4)
e) Enfermedad autoinmune	1 (2.0)
f) VIH	4 (8.2)
g) Etilismo	3 (6.1)
h) Cardiopatía isquémica	2 (4.1)
i) Ninguna	9 (18.4)
Servicio de hospitalización	n (%)
a) Medicina Interna	4 (8.2)
b) Cirugía General	6 (12.2)
c) Unidad de cuidados intensivos	20 (40.8)
d) Neumología	4 (8.2)
e) Cardiología	1 (2.0)
f) Hematología	4 (8.2)
g) Oncología piso	2 (4.1)
h) Reumatología	2 (4.1)
i) Neurología-Neurocirugía	3 (6.1)
j) Nefrología.	2 (4.1)
k) Urgencias.	1 (2.0)
Motivo de hospitalización	n (%)
a) Infección adquirida en comunidad	16 (32.7)
b) Infección asociada a atención sanitaria	9 (18.4)
c) Neoplasia (quimioterapia)	2 (4.1)
d) DM2 (descontrol, descompensación, complicación)	2 (4.1)
e) Hemodiálisis	2 (4.1)
f) Diálisis peritoneal	1 (2.0)
g) Cardiopatía isquémica (angina, SICA, ICC descompensada)	2 (4.1)
h) Quirúrgico	6 (12.2)
i) Pancreatitis	1 (2.0)
j) Traumatismo	1 (2.0)
k) EVC (isquémico/hemorragico)	1 (2.0)
l) Enfermedad autoinmune	2 (4.1)
m) Otros	1 (2.0)

	4 (8.2)
Infección previa a bacteremia	n (%)
a) Ninguna	5 (10.2%)
b) Infección comunitaria o nosocomial	44 (89.8%)
Parámetros clínicos	n (%)
1. Presión arterial media	87.28 (+/-16.08)
2. Frecuencia cardiaca	95.15 (+/- 20.33)
3. Frecuencia respiratoria	21.7 (+/- 3.63)
4. Temperatura.	37.64 (+/- 1.53)
Parámetros bioquímicos (DE)	
1. Leucocitos totales	11295 (+/- 6846)
2. Neutrófilos	9726 (+/- 6565)
3. Linfocitos	967 (+/- 1135)
4. Hemoglobina	9.37 (+/- 1.69)
5. Plaquetas	222 (+/- 187)
Desenlace	n (%)
a) Mejoría	22 (44.9)
b) Muerte	27 (55.1)

El motivo de ingreso más frecuente fue por alguna patología infecciosa en 25 sujetos (51%), de las cuales 16 (32.7%) tenían infección adquiridas en comunidad y nueve (18.4%) infección asociada a la atención de la salud (Tabla 1). Sólo 6 sujetos (12.2%) ingresaron por patología quirúrgica y tres (6.1%) para tratamiento de sustitución renal. El resto de pacientes ingresaron para quimioterapia (4.1%), descontrol ó descompensación de diabetes mellitus (4.1%) ó cardiopatía isquémica (4.1%).

Dentro de las características clínicas y bioquímicas, se evaluaron los signos vitales y parámetros de biometría hemática presentados durante el episodio de bacteremia, observando que el promedio de presión arterial media (PAM) fue de 97.23 mmHg (DE 16.08), frecuencia cardiaca 95.15 latidos por minuto (DE 20.33), frecuencia respiratoria de 21.7 (DE 3.63) y temperatura 37.64 °C (DE 1.53). La media de leucocitos fue de 11295 células (DE 6846), con un rango muy amplio (valor mínimo de 100 y máximo de 31,000), esto influenciado al número de pacientes con enfermedad hematológica, que durante el nadir de quimioterapia presentaron el episodio de bacteremia, la media de neutrófilos fue de 9726 (DE 6565). El valor promedio de Hb fue 9.37 (DE 1.69) y plaquetas 222 (DE 187).

Características de la bacteremia y desenlace.

Nueve (18.4%) eventos de bacteremia fueron considerados primarios, veinticuatro (49%) eventos de bacteremia secundarios, siendo la fuente de origen más frecuente la infección pulmonar 62.5%, seguidos de infección intraabdominal y herida quirúrgica en el 16.6% cada uno. Dieciséis (32.7%) eventos de bacteremia se catalogaron como bacteremia asociada a catéter, en los cuales, la media de días de uso de catéter central fue de 22.72, (DE 17.62, rango de 3 a 64 días). El promedio de puntuación de score de Pitt fue de 5.669 (DE 2.38). (Tabla 2).

La Figura 2 muestra los servicios donde ocurrieron los eventos de bacteremia. En orden de frecuencia, los eventos de bacteremia ocurrieron en: unidades de cuidados intensivos en el 40.8% de los casos, Cirugía General en el 12.2%, y en igual frecuencia en los servicios de Neumología, Hematología y Medicina Interna (4.2% cada uno).

La muerte asociada a bacteremia por *A. baumannii* durante la hospitalización ocurrió en 59 pacientes (55.1%). En nueve de estos pacientes (31.03%) la muerte se atribuyó directamente a la bacteremia, y 18 pacientes (62.06%) la muerte estuvo relacionada a infección por *A. baumannii* en otros sitio u otras co-infecciones bacterianas.

El patrón de resistencia más frecuente fue cepas extremo-resistentes 43 (87.8%) casos, seguido de cepa multi-drogoresistente 4 casos (8.2%) y únicamente dos cepas mono-resistentes (4.1%). Los fenotipos de resistencia identificados se muestran en la tabla 4.

El 89.8% de los pacientes tuvieron uso de antibióticos previo al evento de bacteremia, tanto por infección adquirida en comunidad o por infección nosocomial. (Tabla 3). Los antibióticos más utilizados fueron en orden de frecuencia: carbapenémicos 26 sujetos (53.1%), cefalosporinas de tercera o cuarta generación 10 sujetos (20.4%), vancomicina 9 sujetos (18.3%), piperacilina-tazobactam 7 sujetos (14.2). (Figura 3). El 10.2% de todos los casos no tuvo exposición previa a antibióticos. Tras el aislamiento microbiológico, los pacientes fueron valorados por el servicio de Infectología, indicando tratamiento para bacteremia por *A. baumannii* de acuerdo a patrón de sensibilidad. El 49% de los pacientes recibió tratamiento con colistimetato, el 32.1% biterapia a base de colistimetato más Meropenem, y 6.2% monoterapia a base de Meropenem. Cabe destacar que el 12.2% de los pacientes no recibió tratamiento, puesto que la muerte ocurrió previo a tener resultado de hemocultivo.

Tabla 2. Características de bacteremia por *Acinetobacter Baumannii*

Fuente de bacteremia	n (%)
a) Primaria	9 (18.4)
b) Secundaria	24 (49.0)
1. Neumonía.	15 (62.5)
2. Infección urinaria.	1 (2.0)
3. Infección Abdominal.	4 (16.6)
4. Herida quirúrgica.	4 (16.6)
c) Asociada a catéter venoso central	16 (32.7)
1. Días de uso de catéter pre-bacteremia (DE)	22.727 (+/- 17.62)
Puntuación de bacteremia	n (DE)
Score de Pitt	5.69 (DE+/- 2.38)
Patrón de resistencia	n (%)
a) Mono-resistente	2 (4.1)
b) Multidrogo-resistente	4(8.2)
c) Extremo-resistente	43 (87.8)
Tratamiento recibido	n (%)
a) Colestimetato	24 (49)
b) Colestimetato/Meropenem	16 (32.1)
c) Carbapenémico	3 (6.1)
d) Ninguno	6 (12.2)
Desenlace	n (%)
c) Mejoría	22 (44.9)
d) Muerte	29 (55.1)
i. Muerte directa por bacteremia.	9 (31.03)
ii. Muerte por infección de <i>Acinetobacter</i> en otro sitio	10 (34.48)
iii. Muerte por múltiples co-infecciones bacterianas	8 (27.5)

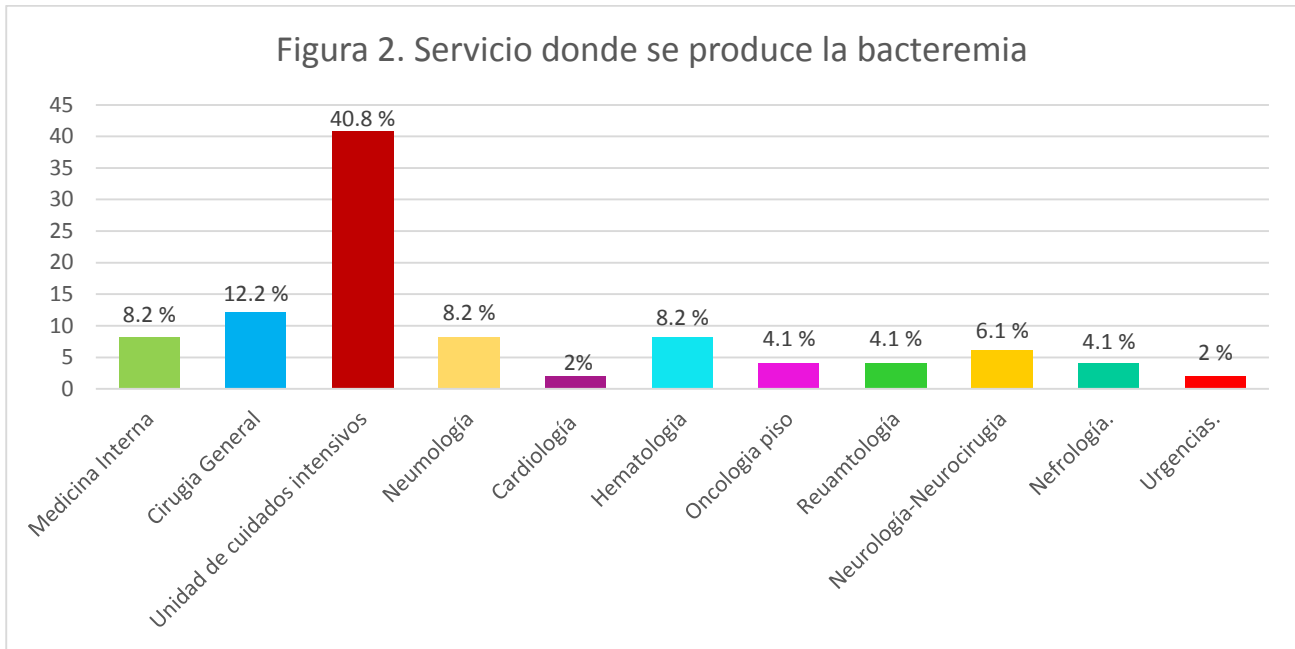


Tabla 4. Fenotipo de resistencia por grupo de antibióticos	n (%)
Betalactámicos	
a) Elevada expresión de Amp C	2 (4.1)
b) Betalactamasa de espectro extendido.	4 (8.2)
c) Carbapenemasa + Hiperproducción Amp C	43 (87.8)
Aminoglucósidos	
a) Wild type	6 (12.2)
b) Acetiltransferasa (ACC)	2 (4.1)
c) Nucleotidiltransferasa (ANT)	1 (2.0)
d) ACC + ANT	40 (81.6)
Quinolonas	
a) Wild type	4 (8.2)
b) Gyr A	45 (91.5)

Las resistencias individuales a los antibióticos fueron elevadas, encontrando resistencia a ceftriaxona 100%, aztreonam 100%, trimetoprim-sulfametoxazol 95.9%, Meropenem 87.8%, cefepime 87.8%, ampicilina-sulbactam 87.8%, piperacilina-tazobactam 87.8%, tobramicina 87.8%, ciprofloxacino 85.7%, gentamicina 83.7%, tigeciclina 59.2% y cefazolina 49%. (Figura 4).

Figura 3. Exposición a antibióticos previo a evento de bacteremia

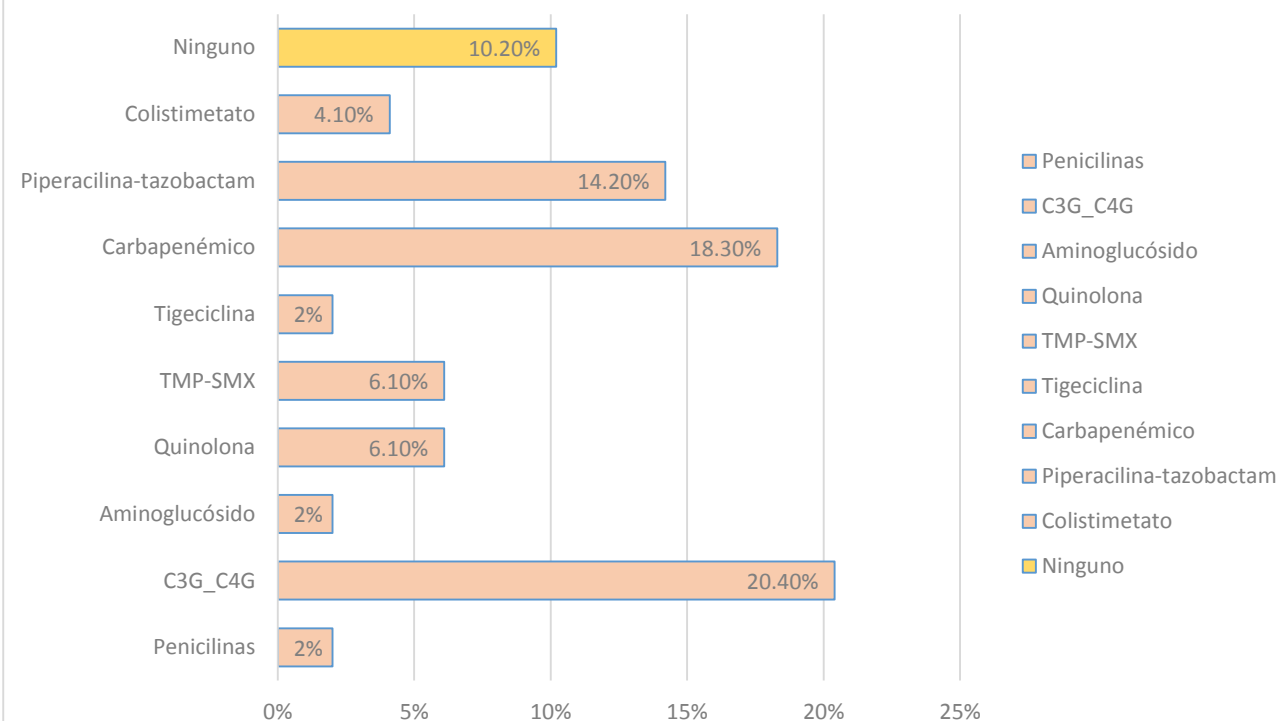
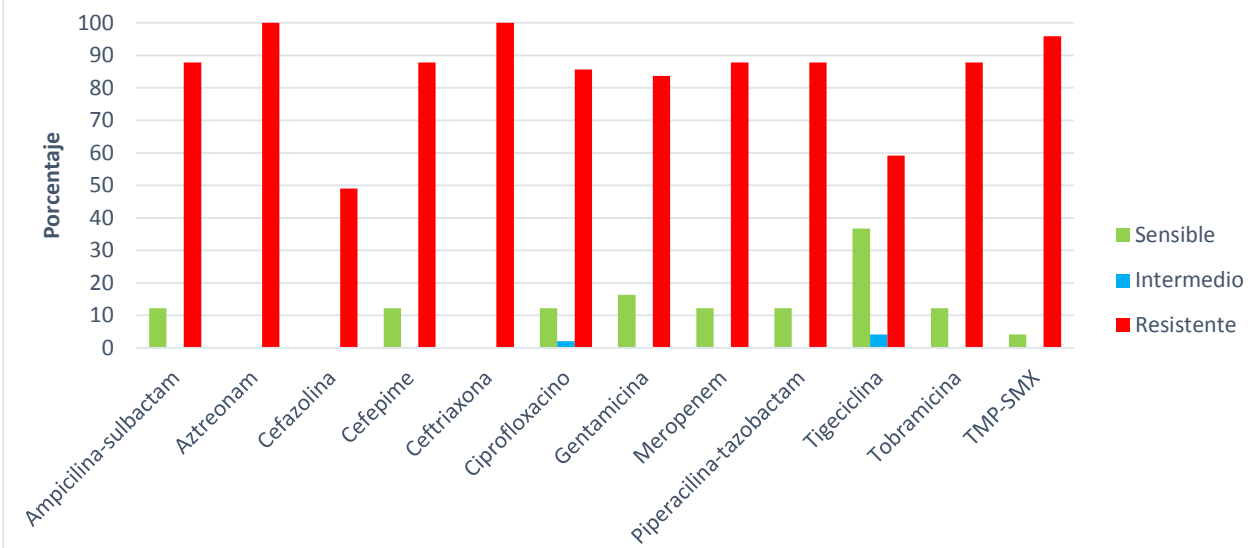


Figura 4. Sensibilidad individual a antibióticos en aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en hemocultivos.



Factores de riesgo asociados a mortalidad.

Para la identificación de factores de riesgo asociados a mortalidad se realizó análisis estadístico univariado mediante Chi-cuadrada. Dentro de las características demográficas el género no fue un factor asociado a mortalidad, igualmente, para cada una de las comorbilidades de los pacientes no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes.

Los factores de riesgo asociados a mortalidad fueron la edad, patrón de resistencia, días de estancia intrahospitalaria, uso previo de antibióticos como carbapenémicos, vancomicina y piperacilina-tazobactam, así como puntuación mayor de 4 en escala de Pitt para bacteremia.

La edad mayor de 50 años se asoció con mayor mortalidad (76.1% vs 39.2%; $p= 0.02$). La totalidad de los pacientes que fallecieron tuvieron infección con *Acinetobacter baumannii* que expresaba patrón extremo-resistente, con diferencia estadísticamente significativa (62.7% vs 37.2%, $p= 0.01$). Aquellos pacientes que tuvieron exposición previa a carbapenemico (61.5% vs 38.4%, $p= 0.02$), vancomicina (66.6% vs 33.3%, $p= 0.03$) y piperacilina-tazobactam (57.1% vs 42.9%, $p= 0.03$) se asociaron a mayor mortalidad.

Se observó una mortalidad mayor en sujetos con estancia intrahospitalaria menor de 21 días comparado con aquellos con estancia mayor de 21 días (64.7% vs 50%, $p=0.04$).

Aquellos pacientes con puntaje mayor de 4 en escala de puntuación de Pitt para bacteremia se asociaron a mayor mortalidad comparado con aquellos con una puntuación menor (86.2 vs 10%, $p = 0.04$).

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON BACTEREMIA POR A. BAUMANNII

Variable	Todos	Supervivencia	Mortalidad	Valor de P
Edad (años)				
< 50 años	28 (57.1%)	17 (60.7%)	11 (39.2%)	0.02
> 50 años	21 (42.8%)	5 (23.8%)	16 (76.1%)	
Comorbilidades				
DM	12 (30%)	7 (58.3%)	5 (41.6%)	0.55
HTA	3 (7.5%)	0 (0%)	3 (100%)	0.33
ERC	5 (12.5%)	3 (60%)	2 (40%)	0.80
Neoplasias	10 (25%)	3 (30%)	7 (70%)	0.49
Enf. autoinmune	1 (2.5%)	0 (0%)	1 (100%)	0.36
VIH	4 (10%)	1 (25%)	3 (75%)	0.09
Etilismo	3 (7.5%)	2 (66.6%)	1 (33%)	0.85
Cardiopatía	2 (5%)	0 (0%)	2 (100%)	0.33
Patrón extremo resistente				
Si	43 (87.7%)	16 (37.2%)	27 (62.7%)	0.01
No	6 (12.2%)	6 (100%)	0 (0%)	
Estancia Intrahospitalaria				
> 21 DIAS	32 (65.3%)	16 (50%)	16 (50%)	0.04
< 21 DIAS	17 (34%)	6 (35.2%)	11 (64.7%)	
Antimicrobianos previos				
Si	44 (89.7%)	19 (43.1%)	25 (56.8%)	0.28
No	5 (10.2%)	3 (60%)	2 (40%)	
Uso previo de antibióticos				
Penicilinas	1 (1.5%)	1 (100%)	0 (0%)	0.83
C3_4G	10 (15.8%)	5 (50%)	5 (50%)	0.14
Aminoglucósidos.	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (100%)	0.66
Quinolonas.	3 (4.7%)	2 (66.6%)	1 (33.3%)	0.95
TMP-SMX	3 (4.7%)	0 (0%)	3 (100%)	0.40
Tigeciclina	1 (1.5%)	1 (100%)	0 (0%)	0.21
Carbapenemico	26 (41.2%)	10 (38.4%)	16 (61.53%)	0.02
Vancomicina	9 (14.2%)	3 (33.3%)	6 (66.6%)	0.002
Piperacilina-tazobactam.	7 (11.1%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0.03
Colistimetato.	2 (3.1%)	0 (0%)	2 (100%)	0.18
Puntaje de bacteremia de Pitt				
< 4 puntos	20 (40.8%)	18 (90%)	2 (10%)	0.04
> 4 puntos	29 (59.2%)	4 (13.7%)	25 (86.2%)	

9. DISCUSIÓN.

Acinetobacter baumannii se ha convertido en una causa importante de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. Estas infecciones se complican por estancias hospitalarias prolongadas, altas tasas de mortalidad y aumento de la resistencia a los agentes antimicrobianos. En especial, la bacteremia por *A. baumannii* se asocia a la aparición de cepas multidrogo-resistente con incremento en la mortalidad, incluso cuando se trata con terapia antimicrobiana adecuada.

En este estudio, buscamos determinar la tasa de letalidad de la bacteremia por *A. baumannii*, determinar las características clínicas e identificar los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad.

La tasa de letalidad en nuestro estudio fue del 55.1%, comparable al rango del 30-76% reportado en la literatura (Gulen et al., 2015; Leão et al., 2016), sin embargo es difícil distinguir entre la mortalidad atribuible a la bacteremia y la atribuida a otras co-infecciones. En este estudio se hizo un sub-análisis encontrando que la mortalidad se asoció directamente a la bacteremia el 31.03% de los casos y en el 34.48% la mortalidad se asoció a infección por *A. baumannii* en otro sitio, y en el 27.5% la mortalidad se atribuyó a múltiples infecciones bacterianas incluyendo la bacteremia por *A. baumannii*. Nuestros resultados son consistentes con estudios previos que muestran que las infecciones respiratorias y los catéteres intravasculares fueron las fuentes más frecuentes de bacteremia por *A. baumannii*.

Debido a la alta mortalidad, se han evaluado los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con bacteremia por *A. baumannii*. De acuerdo a lo publicado por Qianqian Liu et al, 2015 y Hua Zhou et al., 2019, la edad avanzada, se asocia a mayor mortalidad, lo cual es comparable a los resultados de este estudio, donde la edad mayor de 50 años se asoció a mayor mortalidad (76.1% vs 39.2%; $p= 0.02$). Sin embargo, otros estudios como el publicado por Chang-Pan Liu et al., 2016, no mostró asociación alguna entre la edad y mortalidad.

Algunos estudios han mostrado que el pronóstico de la bacteremia depende de la condición del huésped, observándose que hasta un 80% de los pacientes que la presentan tiene una comorbilidad de base, lo cual es comparable con nuestro estudio donde el 81.63% de total de sujetos tenían al menos una comorbilidad, siendo la diabetes mellitus la más frecuente (24.5% de los casos). De acuerdo a lo publicado por Nazer et al., 2015; Gu et al., 2016 y Yu-Chung et al 2019., en pacientes con bacteremia por *A. baumannii*, la comorbilidad que confiere mayor

riesgo de mortalidad son las neoplasias hematológicas, sin embargo, en el presente estudio no encontramos ninguna asociación estadísticamente significativa entre neoplasias u otro estado de inmunosupresión con la mortalidad.

La estancia hospitalaria prolongada es un factor de riesgo para el desarrollo de bacteremia por *A. baumannii* y tras el evento de bacteremia, la muerte llega a ocurrir tempranamente en el curso de la enfermedad. Russo et al., 2019, reportó en su estudio que la estancia menor de 32.5 ± 27.3 se asoció a mayor mortalidad ($p=0.0001$), que es comparable a lo encontrado en este estudio, donde la estancia intrahospitalaria menor de 21 días se asoció a mayor mortalidad comparado con aquellos con estancia mayor de 21 días (64.7% vs 50%, $p=0.04$), entendiéndose esto que, a mayor gravedad de la infección, el desenlace fatal a corto plazo es más frecuente y por ende se asocia a menor días de estancia hospitalaria.

Hasta el 45% de todos los aislamientos expresan resistencia a múltiples fármacos (MDR), y en zonas geográficas como en América Latina y Medio Oriente esta tasa de resistencia llega a ser tan alta como el 70%, casi cuatro veces más altas que las observadas para otras bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. La exposición previa a antibióticos, principalmente carbapenémicos e inhibidores de la β -lactamasa es uno de los principales factores de riesgo para la proliferación de *A. baumannii* MDR al ejercer presión selectiva, que se asocia a mayores tasas de mortalidad. Tomando en cuenta que el 89.8% de los pacientes en este estudio presentaron infección bacteriana adquirida en comunidad o intrahospitalaria, tuvieron exposición previa a antibióticos, era de esperarse que hasta el 87.8% de los aislamientos mostraron patrón de resistencia XDR y 8.2% MDR, similar a lo reportado en 2019 por Zhou H et al., quienes encontraron que el 56.2% para pacientes con bacteriemia MDR y el 4.7% para pacientes con bacteriemia no MDR. El hecho de tener bacteremia por *A. baumannii* XDR fue un factor de riesgo asociado a mayor mortalidad con significancia estadística (62.7% vs 37.2%, $p= 0.01$), este resultado es comparable a lo reportado por este mismo autor, quien encontró una mortalidad de 39.1% en pacientes con bacteremia MDR comparado con 6.3% en pacientes con bacteremia no-MDR. El uso de carbapenemico (61.5% vs 38.4%, $p= 0.02$), vancomicina (66.6% vs 33.3%, $p= 0.03$) y piperacilina-tazobactam (57.1% vs 42.9%, $p= 0.03$) se asociaron a mayor mortalidad, considerándose que este aumento en la mortalidad posiblemente está influenciado al tratarse de pacientes graves en los habitualmente se inicia tratamiento antimicrobiano de amplio

espectro por estado crítico. Apoyando este punto, el 91.8% de los pacientes tuvo uso de acceso venoso central, lo cual refleja en parte la gravedad de la enfermedad.

Se ha descrito desde hace algunos años, la utilidad para predecir mortalidad de la escala de puntuación de Pitt para bacteremia por bacterias gram negativas. Son múltiples los estudios en los que se ha encontrado que un puntaje alto de esta escala es un factor de riesgo para mortalidad en bacteremia por *A. baumannii* (Zhou et al., 2019, Yu-Chung et al., 2019, Xingran Du et al., 2019), similar a lo encontrado en el presente estudio, donde pacientes con puntuación mayor de 4 tuvieron mayor mortalidad comparado con aquellos que tuvieron una puntuación menor (86.2 vs 10%, $p = 0.04$).

El presente estudio tiene varias limitaciones que deben reconocerse, principalmente debido a su naturaleza retrospectiva, realización en un solo centro y al pequeño tamaño de la muestra. Por lo que los resultados obtenidos en este estudio pueden no ser aplicables a otras instituciones u otras regiones, de modo que estos resultados deben interpretarse con precaución. Así mismo, existe un sesgo inherente al evaluar mortalidad general, porque los pacientes con frecuencia tienen múltiples enfermedades subyacentes, lo que puede contribuir a la mortalidad. Finalmente, en nuestro centro, no existe recurso diagnóstico para estudios moleculares, por lo que no se identificaron los mecanismos de resistencia molecular, únicamente se tiene acceso a la interpretación fenotípica de posibles mecanismos de resistencia.

10. CONCLUSIÓN.

La bacteremia por *A. baumannii* tiene una mortalidad tan alta como 55.1%. La edad mayor de 50 años, bacteremia XDR, una alta puntuación de escala de Pitt para bacteriemia, y uso previos de antibioticos (vancomicina, carbapenemico y piperacilina-tazobactam) son factores de riesgo para mortalidad.

La identificación rápida de pacientes con riesgo de mortalidad y la implementación temprana de una terapia antimicrobiana apropiada son cruciales para pacientes con bacteremia por *A. baumannii*; sin embargo, la medida de mayor impacto se debe enfocar en la prevención, evitando el uso indiscriminado de antimicrobianos así como el retiro de dispositivos invasivos que están asociados a mayor riesgo en la adquisición de bacteriemia por *A. baumannii*

11. REFERENCIAS.

1. Michael Phillips, Genero *Acinetobacter* En Bennett J, Dolin R, Blaser M. editores. Mandell, Douglas and Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. Barcelona: Elsevier-Saunders; 2015 p 2691-2697).
2. Touchon, M. et al. The genomic diversification of the whole *Acinetobacter* genus: origins, mechanisms, and consequences. *Genome Biol. Evol.* 6, 2866–2882 (2014)
3. Christian M. Harding^{1,2}, Seth W. Hennon¹ and Mario F. Feldman^{1,2} Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence, *Nat Rev Microbiol.* Febrero de 2018; 16 (2): 91-102. doi: 10.1038 / nrmicro.2017.
4. VilaJ, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(10):726–736).
5. Eveillard M, Kempf M, Belmonte O, et al. Reservoirs of *Acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections. *Int J Infect Dis* 2013; 17:e802.
6. Albrecht MC, Griffith ME, Murray CK, et al. Impact of *Acinetobacter* infection on the mortality of burn patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203:546.
7. Richards AM, Abu Kwaik Y, Lamont RJ. Code blue: *Acinetobacter baumannii*, a nosocomial pathogen with a role in the oral cavity. *Mol Oral Microbiol* 2015; 30:2.
8. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwartz D, et al. Surveillance cultures and duration of carriage of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1551.
9. McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR. Seasonal variation of *Acinetobacter* infections: 1987-1996. *Nosocomial Infections Surveillance System. Clin Infect Dis* 1999; 29:1133.
10. Giammanco, A., Cala, C., Fasciana, T. & Dowzicky, M. J. Global assessment of the activity of tigecycline against multidrug-resistant Gram-negative pathogens between 2004 and 2014 as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial. *mSphere*2, e00310-16 (2017).
11. 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.
12. Lob, S. H., Hoban, D. J., Sahm, D. F. & Badal, R. E. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 47, 317–323 (2016).
13. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 (CDC, 2013)

14. (World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics. WHO [http://www.who.int/pbid.unam.mx:8080/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=12017](http://www.who.int/pbid/unam.mx:8080/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf?ua=12017)).).
15. Ponce de León, S. et al. Programa Universitario de Investigación en Salud. Estado Actual de la Resistencia Antimicrobiana en México Reporte de los Hospitales de la Red del PUCRA: Resistencia antimicrobiana y Consumo de antibióticos. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Agosto 2018.
16. Greene C, Vadlamudi G, Newton D, et al. The influence of biofilm formation and multidrug resistance on environmental survival of clinical and environmental isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control* 2016; 44:e65.
17. (Lee CR, Lee JH, Park M, Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Mar 13;7:55. doi: 10.3389/fcimb.2017.00055)
18. Skiebe, E. et al. Surface-associated motility, a common trait of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*, depends on 1,3-diaminopropane. *Int. J. Med. Microbiol.* 302, 117–128 (2012).
19. Clemmer, K. M., Bonomo, R. A. & Rather, P. N. Genetic analysis of surface motility in *Acinetobacter baumannii*. *Microbiology* 157, 2534–2544 (2011).
20. McQueary, C. N. et al. Extracellular stress and lipopolysaccharide modulate *Acinetobacter baumannii* surface-associated motility. *J. Microbiol.* 50, 434–443 (2012).
21. Seifert H, Baginski R, Schulze A, Pulverer G. The distribution of *Acinetobacter* species in clinical culture materials. *Zentralbl Bakteriol* 1993; 279:544.
22. Rosales-Reyes R, Gayosso-Vázquez C, , Fernández-Vázquez JL, et al. Virulence profiles and innate immune responses against highly lethal, multidrug-resistant nosocomial isolates of *Acinetobacter baumannii* from a tertiary care hospital in Mexico. *PLoS One*. 2017 Aug 10;12(8):e0182899. Doi: 10.1371/journal.pone.0182899. eCollection 2017.
23. Alcantar-Curiel MD, Garcia-Torres LF, Gonzalez-Chavez MI, Morfin-Otero R, Gayosso-Vazquez C, Jarillo-Quijada MD, et al. Molecular mechanisms associated with nosocomial carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Mexico. *Archives of medical research*. 2014;45(7):553–60. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.10.006 .
24. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43 Suppl 2:S49.

25. Adams MD, Nickel GC, Bajaksouzian S, et al. Resistance to colistin in *Acinetobacter baumannii* associated with mutations in the PmrAB two-component system. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3628.
26. Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; 41:848.
27. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016.
28. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, et al. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med* 2003; 31:2478.
29. Brotfain E, Borer A, Koyfman L, et al. Multidrug Resistance *Acinetobacter* Bacteremia Secondary to Ventilator-Associated Pneumonia: Risk Factors and Outcome. *J Intensive Care Med* 2016.
30. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, et al. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 2000; 31:690.
31. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:687.
32. Adler BL, Krausz A, Friedman AJ. *Acinetobacter baumannii* emerging as a multidrug-resistant skin and soft-tissue pathogen: parallels to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *JAMA Dermatol* 2014; 150:905.
33. Korinek AM, Bagnon T, Golmard JL, et al. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery* 2006; 59:126.
34. Wisplinghoff H, Edmond MB, Pfaller MA, et al. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 2000; 31:690.
35. Seifert H, Strate A, Pulverer G. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74:340.
36. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:687.
37. Chen HP, Chen TL, Lai CH, et al. Predictores de mortalidad en bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 127.
38. Kim T, Lee EJ, Park SY, et al. Natural prognosis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia in patients who did not receive appropriate antibiotic treatment: A retrospective multicenter study in Korea. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e12984.

39. Balkhair A, Al-Muharrmi Z, Al'Adawi B, Al Busaidi I, Taher H, Al-Siyabi T, Al Amin M, Hassan K, Prevalence and 30-day all-cause mortality of carbapenem and colistin resistant bacteraemias caused by *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae*: A description of a decade long trend, *International Journal of Infectious Diseases* (2019), doi. 10.1016/j.ijid.2019.05.004
40. Guo N, Xue W, Tang D, et al. Risk factors and outcomes of hospitalized patients with blood infections caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* complex in a hospital of Northern China. *Am J Infect Control* 2016; 44:e37.
41. Lee YT, Kuo SC, Yang SP, et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy on mortality associated with *Acinetobacter baumannii* bacteremia: relation to severity of infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55:209.
42. Lim SK, Lee SO, Choi SH, et al. The outcomes of using colistin for treating multidrug resistant *Acinetobacter* species bloodstream infections. *J Korean Med Sci* 2011; 26:325.

12. ANEXOS.

Hoja de recolección de datos.

Nombre	
ECU	
Edad (años)	
Servicio de hospitalización. 1: Medicina Interna. 2: Cirugía General. 3: UCI central, 4. UCI Neuro. 5. UCI Onco. 6. UCI neumo. 7. Neumología. 8. Cardiología. 9. Hematología. 10. Oncología. 11. Infectología. 12. Ginecología. 13. Neurología-Neurocirugía. 14. Nefrología.	
Sexo (1: Hombre, 2: mujer).	
Comorbilidades conocidas. 1. DM2. 2. HAS. 3. IRC. 4. Neoplasia. 5. ETC. 6. VIH. 7. Tabaquismo. 8. Etilismo	

Fecha de hospitalización.	
Días de estancia hospitalaria.	
Motivo de hospitalización. 1. Infección adquirida en comunidad. 2. Infeccion nosocomial. 3. Neoplasia. 4. Diabetes mellitus. 5. Hemodialisis. 6. IRC con DP. 7.. SICA. 8. Quirúrgico. 9. Pancreatitis. 10 Trauma.	
Diagnostico de infección como motivo de ingreso: 1. NAC. 2. Neumonia asociada a atencion de salud. 3. IVU. 4. Absceso de cuello. 5. Absceso renal. 6. Infeccion intraabdominal. 7. Meningitis. 8. Infección de herida quirúrgica. 9. Infeccion de piel y tejidos.	
Tratamiento Antimicrobiano utilizado. 1: Penicilinas, 2: CF1,2G , 3: CF3G 4: AMG, 5. QNL, 6. TMP-SMX. 7. Macrólido. 8. Biterapia.	
Días administrados.	

Bacteremia identificada microbiológicamente.	
Fecha de hemocultivos.	
Dias de estancia hospitalaria al momento del aislamiento.	
Servicio donde se produce la bacteremia. 1: Medicina Interna. 2: Cirugía General. 3: UCI central, 4. UCI Neuro. 5. UCI Onco. 6. UCI neumo. 7. Neumología. 8. Cardiología. 9. Hematología. 10. Oncología. 11. Infectología. 12. Ginecología. 13. Neurología-Neurocirugía. 14. Nefrología.	
Tipo de bacteremia. 1. Primaria. 2. Secundaria. 3. Asociada a cateter.	
Uso de acceso vascular.1.Si. 2. No.	
Tipo de acceso central. 1. CVC 2. Catéter para HD. 3. Swanz Ganz. 4. Línea arterial periférica.	
Personal que colocó catéter. 1. Médico tratante (residente ó MB). 2. Radiointervencionismo. 3. Interno.	
Número días de uso de CVC.	
Recambio de catéter venoso central después de 15 días. 1. Si. 2. No.	
Esquema de antibiótico utilizado.	
Puntuación de escala de bacteremia de Pitt	
Respuesta clínica a tratamiento. 1. Mejoría. 2. Muerte	
Resistencia. 1. Mono-resistente. 2. Multiresistente. 3. Extremo-resistente.	

Fenotipo de resistencia de acuerdo a antibiograma.	
Betalactamicos: 1. WT. 2. Bajo nivel de expresion de AmpC. 3. Elevado nivel de expresion de Ampc, 4. BLEEs. 5. Carbapenemasa. 6. Carbapenemasa mas Amp C.	
Aminoglucosido. 1. WT. 2. AAC 3. APH. 4. Enzimas mas bomba de flujo.	
Quinolona. 1. WT. 2. Mutacion en gyrA.	
Resistencia a antibioticos.	
Amikacina. 1. Sensible. 2. Intermedio. 3. Resistente.	
Ampi/sulbactam 1. Sensible. 2. Intermedio. 3. Resistente	
Aztreonam 1. Sensible. 2. Intermedio. 3. Resistente	
Cefazolina. 1. Sensible. 2. Intermedio. 3. Resistente	
Cefepime 1. Sensible. 2. Intermedio. 3. Resistente	
Cetraixona. 1. Sensible. 2. Intermedio. 3. Resistente	
Ciprofloxacino. 1. Sensible. 2. Intermedio. 3. Resistente	
Gentamicina. 1. Sensible. 2. Intermedio. 3. Resistente	
Meropenem 1. Sensible. 2. Intermedio. 3. Resistente	
Tigecilcina. 1. Sensible. 2. Intermedio. 3. Resistente	
TMP-SMX 1. Sensible. 2. Intermedio. 3. Resistente	

TABLA 7. Índice de valoración de gravedad aguda de la bacteriemia de Pitt⁵¹

	Puntos
Temperatura	
35 o \geq 40 °C	2
35,1-36 °C o 39-39,9 °C	1
36,1-38,9 °C	0
Hipotensión	2
Hipotensión aguda con descenso de presión arterial (PA) sistólica y diastólica > 30 y 20 mmHg, respectivamente, o uso de agentes vasopresores, o PA sistólica < 90 mmHg	
Ventilación mecánica	2
Fracaso cardíaco	4
Estado mental	
Alerta	0
Desorientación	1
Estupor	2
Coma	4

Tabla 2.

Fenotipos de resistencia a antibióticos betalactámicos en *Acinetobacter baumannii*

Fenotipos de resistencia							
AMP	TIC	PIP	CTX	CAZ	CEF	IMP	Mecanismo de resistencia
S	S	S	S	S	S	S	–
R	S	S	S	S	S	S	Bajo nivel de expresión de AmpC
R	R	R/r	R	R	R/r	S	Elevado nivel de expresión de AmpC
R	R	R/r	R	R	S	S	BLEEs [*]
R	R	S	S	S	S	R/r	Carbapenemasa ^{**}
R	R	R	R	R	R	R	Carbapenemasa+AmpC

AMP: Ampicilina; CAZ: ceftazidima; CEF: Cefepima; CTX: cefotaxima; IMP: Imipenem; PIP: piperacilina; R: resistente; r: sensibilidad disminuida; S: sensible; TIC: ticarcilina.

^{*} Patrón que genera la OXA-37.

^{**} La CIM generada por la presencia de oxacilinasas con actividad carbapenemasa puede ser baja pero si concomitantemente tiene lugar una disminución de una porina asociada a la resistencia a carbapenémicos se observa un incremento en la CIM.

Tabla 3.

Fenotipos de resistencia a aminoglucósidos en *Acinetobacter baumannii*

Fenotipos de resistencia					
GM	TOB	NET	AK	SP	Mecanismo de resistencia
S	S	S	S	S	Sin EMA [*] o <i>aph A1/APH (3')-I</i> ^{**}
R	S	S	S	S	<i>aac C1</i> ^{***} / <i>AAC (3)-I</i> ^{****}
R	R	R	S	S	<i>aac C2/AAC (3)-II</i>
S	R	R	R	S	<i>aac A4/AAC (6')-I</i>
S	S	S	S	R	<i>aad A1/ANT (3'') (9)</i>
R	R	S	S	S	<i>aad B/ANT (2'')-I</i>
S	S	S	R	S	<i>aph A6/APH (3')-VI</i>
R	R	R	R	R	Enzimas+bomba de eflujo (AdeABC)

AK: amikacina; GM: gentamicina; NET: netilmicina; R: resistente; S: sensible; SP: espectinomina; TOB: tobramicina.

^{*} EMA, enzima modificante de aminoglucósidos.

^{**} Los sustratos de este enzima son kanamicina, neomicina, lividomicina y paromomicina.

^{***} Gen.

^{****} Proteína.

Tabla 4.

Fenotipos de resistencia a quinolonas en *Acinetobacter baumannii*

Fenotipos de resistencia			
NAL	CIP	LEV	Mecanismo de resistencia
S	S	S	–
R	R	S	Mutación en <i>gyrA</i> ± bombas de expulsión
R	R	R	Mutaciones en <i>gyrA</i> y <i>parC</i> ± bombas de expulsión

CIP: ciprofloxacino; LEV: levofloxacino; NAL: ácido nalidíxico; R: resistente; S: sensible.