



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

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Delegación Sur de la Ciudad De México**

**UMAE Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”
Centro Médico Nacional “Siglo XXI”**



**“MORTALIDAD EN BACTERIEMIA POR *ACINETOBACTER BAUMANNII*
COMPLEX EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN POR SARS-
COV-2”.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. RAQUEL BONILLA VAZQUEZ

TUTOR PRINCIPAL

DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

Ciudad De México, 2021



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.

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

Jefe de la División de Educación en Salud

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”

Centro Médico Nacional “Siglo XXI” IMSS

DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

Profesor titular del curso de Infectología UNAM

Jefe del Departamento de Infectología

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”

Centro Médico Nacional “Siglo XXI” IMSS

Dra. Raquel Bonilla Vázquez

Médico residente del segundo año de la Especialidad de Infectología

Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”

Centro Médico Nacional “Siglo XXI” IMSS

No. De Registro

R-2021-3601-154

ACTA COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COPEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro COBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017002

FECHA Miércoles, 25 de agosto de 2021

Dra. suria elizabeth loza jailli

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Mortalidad en bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* complex en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-154

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Original:

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	7
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
4. JUSTIFICACIÓN.....	22
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	23
6. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	23
7. OBJETIVOS.....	24
8. PACIENTES Y MÉTODOS.....	24
9. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	25
10. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	26
11. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
12. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	27
13. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	36
14. RESULTADOS.....	38
15. DISCUSIÓN.....	47
16. CONCLUSIONES.....	51
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
18. ANEXOS.....	56

RESUMEN

Mortalidad en bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2.

Objetivo: Describir la frecuencia, evolución y desenlace de pacientes con COVID 19 crítica y bacteriemia por *A. baumannii complex* así como las características clínicas de los pacientes, la susceptibilidad a antibióticos de los aislamientos microbiológicos, el esquema de tratamiento antimicrobiano administrado y la mortalidad a 30 días asociada.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico de adultos con bacteriemia por *A. baumannii complex* y falla respiratoria asociada a infección por SARS-COV-2 hospitalizados en CMN Siglo XXI, determinando características clínicas a través del índice de comorbilidades de Charlson, escala APACHE II, índice de bacteriemia de Pitt, sitio primario de la infección, características microbiológicas a través de la determinación de la MIC a carbapenémicos, tigeciclina y colistina, y tipo de esquema de tratamiento utilizado. Se utilizó X^2 , prueba de Fisher, U-Mann-Whitney y R^2 de Nagelkerke.

Resultados: incluimos 98 pacientes, 64 hombres, con bacteriemia por *A. baumannii complex* y COVID19 con falla respiratoria, edad 59.35 ± 14.3 años, puntuaciones medias en índice Charlson 0.87 ± 1.1 , escala Pitt 4.72 ± 1.8 , APACHE II 21.95 ± 7.5 , intubados 2.3 días después del ingreso, con una concentración de PCR de 16.77 ± 10.8 mg/L y 5.4 ± 15 de procalcitonina, NAVM origen de bacteriemia en 62.2% de casos, 76.5% de pacientes coinfectados con otras bacterias, solo 16.3% no recibió antibióticos antes de la bacteriemia, tratamiento empírico apropiado administrado a 35.7% y dirigido a 69.4% de pacientes, en el 63.2% de casos tratamiento combinado, 81.6% pacientes valorados por infectología a los 11.95 ± 11 días después del ingreso, mortalidad por todas las causas a 30 días 72.4% en promedio 5.35 ± 6.09 días después de bacteriemia. El choque séptico fue el único factor independiente para mortalidad (OR 5.77, IC 95% 2.13 – 15.63 $p=0.001$), el tratamiento antibiótico dirigido y combinado que incluyó colistina se asoció a menor mortalidad (OR 0.19, IC 95% 0.05 – 0.69 $p=0.007$).

Conclusiones: la mortalidad en bacteriemia por *A. baumannii complex* y COVID19 crítica es muy alta y está asociada al desarrollo de choque séptico, los aislamientos de estas bacterias son XDR en la mayoría de los casos, solo el tratamiento antibiótico combinado con colistina puede disminuir la mortalidad si se administra en forma temprana.

Palabras clave: bacteriemia, *Acinetobacter baumannii complex*, mortalidad, COVID-19, índice de Charlson, escala de bacteriemia de Pitt, APACHE II, susceptibilidad antimicrobiana, tratamiento antibiótico combinado.

ABSTRACT

Mortality of *Acinetobacter baumannii* complex bacteriemia in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection.

Objective: To describe the frequency, evolution and outcome of patients with critical COVID 19 and bacteriemia caused by *A. baumannii complex* as well as the clinical characteristics of the patients, the susceptibility to antibiotics of the microbiological isolates, the antimicrobial treatment scheme administered and the mortality to 30 days associated.

Material and methods: Observational, cross-sectional, retrospective and analytical study of *A. baumannii complex* bacteriemia in adults with respiratory failure associated at SARS-COV-2 infection, hospitalized in CMN Siglo XXI, determining clinical characteristics through the Charlson comorbidities index , APACHE II scale, Pitt bacteriemia index, primary site of infection, microbiological characteristics through the determination of MIC to carbapenemics, tigecycline and colistin, and type of treatment scheme used. Chi square, Fisher's test, U-Mann-Whitney and Nagelkerke's R2 were used.

Results: we included 98 patients, 64 men, with *A. baumannii complex* bacteriemia and COVID19 with respiratory failure, age 59.35 ± 14.3 years, mean scores in Charlson index 0.87 ± 1.1 , Pitt scale 4.72 ± 1.8 , APACHE II 21.95 ± 7.5 , intubated 2.3 days after admission, with a CRP concentration of 16.77 ± 10.8 mg / L and 5.4 ± 15 of procalcitonin, NAVM origin of bacteriemia in 62.2% of cases, 76.5% of patients with infections with other bacteria, only 16.3% did not receive antibiotics before bacteraemia, appropriate empirical treatment administered to 35.7% and directed to 69.4% of patients, in 63.2% of cases combined treatment, 81.6% patients assessed by infectology at 11.95 ± 11 days after admission, mortality from all causes at 30 days 72.4% on average 5.35 ± 6.09 days after bacteriemia. Septic shock was the only independent factor for mortality (OR 5.77, 95% CI 2.13 - 15.63 p = 0.001), combined and targeted antibiotic treatment that included colistin was associated with lower mortality (OR 0.19, 95% CI 0.05 - 0.69 p 0.007).

Conclusions: the mortality in *A. baumannii complex* bacteriemia and critical COVID19 is very high and is associated with the development of septic shock, the isolates of these bacteria are XDR in the most of the cases and only the antibiotic treatment combined with colistin can reduce mortality if it is administered early.

Key words: bacteriemia, *Acinetobacter baumannii complex*, mortality, COVID-19, Charlson's index, Pitt's bacteriemia scale, APACHE II, antimicrobial susceptibility, combined antibiotic therapy.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Género *Acinetobacter* y complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*

El género *Acinetobacter* pertenece a la familia *Moraxellaceae*, e incluye un grupo heterogéneo de bacterias que actualmente comprende 59 especies, se trata de cocobacilos pleomórficos cortos gramnegativos, estrictamente aeróbios, catalasa positivos, oxidasa negativos y no fermentadores que en agar sangre a 37 ° C producen colonias mucoides lisas, de color blanco grisáceo (1).

Los miembros clínicamente más relevantes se agrupan en el complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (*A. baumannii complex*) compuesto por cinco especies asociadas con enfermedades humanas y una especie ambiental: *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter pittii*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Acinetobacter seifertii*, *Acinetobacter dijkschoorniae* y el microorganismo ambiental *Acinetobacter calcoaceticus*, se han identificados diferencias en la epidemiología, patrones de resistencia a antibióticos y resultados clínicos asociados a cada miembro del *A. baumannii complex* por lo que es importante realizar una identificación a nivel de especie. Los miembros del complejo son difíciles de identificar con los métodos fenotípicos basados en pruebas bioquímicas clásicas por lo que son reportados como *A. baumannii complex*. Para su identificación se pueden utilizar sistemas automatizados comerciales (PI20 NE, VITEK 2, Phoenix, Biolog, MicroScan WalkAway, Accelerate Pheno) y métodos diseñados para la identificación directamente de las botellas de hemocultivo basados en pruebas de ácido nucleico, como el sistema Verigene o el panel FilmArray (2) además de la identificación de especies moleculares mediante estudios de hibridación ADN-ADN, secuenciación de ARNr 16S y espectrometría de masas con tiempo de vuelo de ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI-TOF) (1-2).

Dentro del complejo *A. baumannii calcoaceticus*, *A. baumannii* es la especie responsable de causar el 80% de las infecciones (2), es un patógeno humano oportunista que afecta predominantemente a pacientes críticamente enfermos. Una vez se pensó que era benigno pero ahora se considera una amenaza global en el entorno de la atención sanitaria principalmente debido a su propensión a adquirir fenotipos de resistencia a múltiples fármacos (3).

***A. baumannii complex* mecanismos de virulencia**

Resistencia a la desecación: algunos aislamientos clínicos de *A. baumannii complex* permanecen viables hasta por 100 días, esta resistencia se ha asociado a la composición de la membrana externa debido a que cepas mutantes con lipooligosacárido (LOS) poco acilado no pueden sobrevivir por incremento de la fluidez de

la membrana con fuga de agua y nutrientes. Se ha demostrado que durante los periodos de desecación *A. baumannii complex* no cambia a un estado inactivo, es resistente a las lesiones del ADN causadas por desecación-rehidratación, a través de enzimas como la RecA, necesaria para la recombinación homóloga y reparaciones producto de la recombinación propiedad que también se ha asociado con incremento de la frecuencia de mutaciones de hasta 50 veces lo que podría contribuir al fenotipo de resistencia a fármacos (3), también se ha documentado que aumenta la producción de proteínas asociadas con la desintoxicación de especies reactivas de oxígeno, siendo algunas de las especies de *Acinetobacter* de las bacterias más tolerantes al peróxido de hidrógeno excluyendo bacterias gram positivas productoras de esporas (3). Otros mecanismos de supervivencia de *A. baumannii complex* en condiciones de estrés son su capacidad de bombear activamente clorhexidina fuera de la célula utilizando la proteína de salida de clorhexidina de *Acinetobacter* (Acel) (1,3) además se ha demostrado que el etanol a bajas concentraciones promueve el crecimiento y la virulencia de *A. baumannii complex* (4).

Biopelículas: *A. baumannii complex* forma biopelículas robustas dentro de los tejidos del huésped y en la mayoría de superficies abióticas de los equipos de atención médica (3) lo que aumenta su tasa de supervivencia y contribuye a su persistencia en el ambiente hospitalario (5). Los factores que contribuyen a la formación de biopelículas son múltiples algunos han sido identificados como el sistema Csu pili regulado por BfmRS, indispensable para la formación de biopelículas en superficies abióticas pero no para formarlas en superficies bióticas (3, 5, 6) cuya expresión es reprimida por concentraciones subterapéuticas de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) favoreciendo el estado planctónico del bacilo (7), otras proteínas implicadas son por ejemplo la Bapab secretada a través de un sistema de secreción tipo 1 (T1SS) que media la adhesión célula-célula y es necesaria para la formación de biopelículas en el poliestireno y titanio, entre otras múltiples proteínas (1, 3-4, 6).

Motilidad: aunque "*Acinetobacter*" se traduce como "barra inmóvil", las cepas de *A. baumannii* y *A. nosocomialis* son capaces de dos formas de locomoción: motilidad espasmódica y asociada a las superficies que permite que los bacilos se propaguen rápidamente en superficies semisólidas incluidas ciertas abióticas, la primera depende de los pili tipo IV regulados positivamente durante el crecimiento en suero humano importantes durante la bacteriemia (3, 6), el mecanismo de motilidad asociada a la superficie no está bien establecido, pero se sabe que se basa en la síntesis de 1,3-diaminopropano (DAP), detección de quórum y producción de LOS y es muy similar a la motilidad de enjambre de *Pseudomonas aeruginosa*, se sabe que las cepas con motilidad tienen un fenotipo de virulencia mejorado (3). Vijayakumar et al. (4) documentaron que las cepas aisladas de sangre

formaban una biopelícula menos robusta en comparación con aislamientos de esputo así mismo identificaron una mayor movilidad espasmódica a partir de aislamientos de sangre comparados con los obtenidos de esputo.

Polisacárido capsular: es el principal responsable de la extraordinaria resistencia a la muerte mediada por complemento, los glucanos unidos a las proteínas de la membrana externa son necesarios para la formación de biopelículas y uno de estos sistemas glicosila la proteína pilina IV protegiéndola del reconocimiento antigénico, además el sistema regulador BfmRS en respuesta a concentraciones subinhibitorias de antibióticos puede incrementar la síntesis de componentes capsulares aumentando la resistencia a la muerte mediada por complemento y la virulencia (3) pero los bacilos deficientes en polisacáridos capsulares tienen menor resistencia intrínseca a los antibióticos peptídicos (5, 8).

Sistemas de adquisición de micronutrientes: *A. baumannii complex* es capaz de adaptarse al entorno limitado de los metales esenciales hierro, zinc y manganeso impuesto por el huésped (1, 3); el principal mecanismo para adquirir hierro está mediado por sideróforos regulados por el sistema regulador de absorción férrico Fur, el mejor caracterizado en *A. baumannii complex* es la acinetobactina cuya interrupción es capaz de desregular otros sistemas y atenuar la virulencia disminuyendo la capacidad del bacilo para persistir dentro de las células epiteliales e inducir muerte celular (3, 8-9), el zinc un cofactor estructural de proteínas y el manganeso son quelados por la calprotectina de los mamíferos lo que puede inhibir el crecimiento bacteriano, sin embargo *A. baumannii complex* posee sistemas de adquisición de zinc como el ZhuABC regulado por Zur, el mecanismo coordinado de ZigA y el sistema de utilización de histidina (Hut), la limitación de zinc se ha implicado en reducción de la resistencia a imipenem posiblemente porque muchas carbapenemasas son metaloenzimas que requieren zinc para su actividad hidrolizante (3-4, 8-9).

Sistemas de secreción de proteínas: en *A. baumannii complex* se han identificado múltiples sistemas de secreción de proteínas efectoras que le permiten adaptarse al huésped y al ambiente y representan factores de virulencia, entre ellos el sistema de secreción tipo VI T6SS regulado por el sistema plasmídico TetR posee una potente actividad antibacteriana al secretar hidrolasas, nucleasas y otras enzimas dirigidas a las membranas celulares de bacterias competidoras, también posee el sistema de secreción tipo 2 T2SS que secreta lipasa LipA que hidroliza ácidos grasos de cadena larga como fuentes de carbono para el crecimiento y la metaloproteasa CpaA responsable de la degradación de factores de la coagulación, ambos factores de virulencia bien reconocidos que median la colonización pulmonar y la diseminación a otros órganos (1, 3, 9-10), además *A. baumannii complex* codifica las fosfolipasas A, C y D reguladas transcripcionalmente por Fur con especificidad de sustrato hacia componentes de la membrana eucariota capaces de lisar eritrocitos humanos (8-9).

Mecanismos de resistencia a antibióticos

Actualmente *A. baumannii complex* es uno de los organismos más resistentes a los antibióticos en la práctica clínica, resultado de la actividad simultánea y concertada de regular al alza múltiples mecanismos intrínsecos codificados en una isla de resistencia con múltiples elementos móviles principalmente plásmidos cuya expresión puede ser activada y potenciada por secuencias de inserción como el elemento ISAb₁, y de la adquisición horizontal de determinantes de resistencia extraños principalmente carbapenemasas (11). Las cepas resistentes a tres o más clases (multidrogoresistentes, MDR), las que conservan susceptibilidad solo a colistina y/o tigeciclina (resistencia extendida, XDR) y las resistentes a todos los antibióticos disponibles (panresistentes, PDR) causan brotes intrahospitalarios con opciones limitadas de tratamiento (12).

β-lactamasas: en *A. baumannii complex* se han descrito una amplia gama de β-lactamasas de la clase A de Ambler entre ellas integrantes de las familias TEM, SHV, CTX-M, GES, SCO, PER y VEB, además posee dos clases intrínsecas de β-lactamasas, una cefalosporinasa de tipo AmpC que no reduce la eficacia de las cefalosporinas de espectro extendido a menos que su expresión sea mejorada por la secuencia de inserción Aba₁ (13) y una oxacilinasas (OXA) intrínseca representada por las variantes OXA-51/69 (11). Pero la resistencia a carbapenémicos se ha asociado a enzimas de la clase A, B y D de Ambler que a menudo se asocian a elementos genéticos móviles como secuencias de inserción (IS), integrones, transposones e islas de resistencia que contribuyen a su adquisición, diseminación y regulación entre cepas (14). Las carbapenemasas KPC se han identificado en cepas de Brasil y Puerto Rico sin embargo son las oxacilinasas de la clase D el principal mecanismo de resistencia a los carbapenémicos que posee *A. baumannii complex*, este es un grupo heterogéneo de enzimas derivadas de las temoneira (TEM) dentro del cual sólo algunas poseen actividad carbapenemasa aunque con una eficacia hidrolítica 100 a 1000 veces menor a la de las metalo-β-lactamasas (MBL) (13) aunque su sobreexpresión mejora su capacidad para hidrolizar estos antibióticos. Los genes que codifican estas enzimas se localizan a nivel cromosómico y también en plásmidos y se han aislado con distinta frecuencia entre los países del mundo, se agrupan en al menos seis grupos: OXA 23, OXA 24/40, OXA 51, OXA 58, OXA 143 y OXA 235 (13-15). Solo en raras ocasiones se identifican MBL en *A. baumannii complex* pero estas le confieren resistencia de alto nivel a carbapenémicos, la metalo-β-lactamasa IMP es la identificada con mayor frecuencia en múltiples países y VIM se identificada raramente, SIM la otra MBL identificada en *A. baumannii complex* suele generar una concentración mínima inhibitoria (minimum inhibitory concentrations, MIC) de imipenem entre 8 y 16 mg/L, los genes de estas MBL se localizan en plásmidos lo que explica su fácil diseminación entre cepas (13-16).

Alteración del LOS, resistencia a colistina: el lipopolisacárido (LPS) característico de las bacterias gram negativas y ligando del receptor 4 tipo Toll (TLR4) de *A. baumannii complex* carece del antígeno O y se denomina lipopolisacárido (LOS), su componente el lípido A es el objetivo de la colistina, sin embargo el bacilo al modificarlo a través de la adición de fosfoetanolamina (pEtN) y galactosamina (GalN) regulado por el sistema de dos componentes pmrAB es capaz de disminuir la unión del antibiótico con el desarrollo de resistencia durante el curso del tratamiento. Otros mecanismos de resistencia a colistina son la expresión de la forma heptaacilada de LOS y las mutaciones en lpxACD la vía de biosíntesis del lípido A que conducen a la pérdida de LOS, este último aunque es un mecanismo que genera alta resistencia es menos frecuente ya que implica una adaptación extrema y requiere mecanismos compensatorios para apoyar la viabilidad bacteriana (3, 8, 17-18), además se ha asociado a pérdida de la virulencia del bacilo con menor capacidad para la formación de biopelículas e incremento de la susceptibilidad a desinfectantes como clorhexidina y muy pocos informes describen la infección por *A. baumannii complex* deficiente el LOS en el contexto clínico. El mecanismo de resistencia mediado por el sistema pmrAB no altera la susceptibilidad a otros antibióticos mientras que los bacilos deficientes en LOS son altamente susceptibles a otros antibióticos como azitromicina, cefepima, teicoplanina, rifampicina y vancomicina (19), esto se debe probablemente a la permeabilidad alterada de la membrana de estas cepas y es consistente con el alto costo de aptitud de la resistencia. Para evitar el desarrollo de resistencia a colistina durante el tratamiento se ha propuesto combinarla con rifampicina, carbapenémicos o tigeciclina (18).

Disminución de la permeabilidad, porinas: *A. baumannii complex* tiene en forma característica un escaso número de porinas de pequeño tamaño en la membrana externa cuya expresión se puede disminuir aún más (11) limitando la interacción de múltiples antibióticos con su sitio diana, además posee un homólogo natural de la porina OprD similar a la de *P. aeruginosa* involucrada en la resistencia a imipenem (13). La pérdida de proteínas de la membrana externa (Omp) como la denominada CarO con topología de barril β transmembrana se ha asociado con la resistencia a imipenem y meropenem en aislamientos en los que no se detecta actividad de carbapenemasas, la expresión reducida de otras porinas como Omp 33-36, Omp 37, Omp 43, Omp 44 y Omp 47 se asocia también con la resistencia a carbapenémicos (1, 8, 13). La Omp A está relacionada con la resistencia a aztreonam, cloranfenicol y ácido nalidíxico (8). Las Omp además de participar en la resistencia bacteriana son factores de virulencia implicadas en la formación de biopelículas, motilidad del bacilo y en su adherencia e invasión de células epiteliales así como en la inducción de apoptosis de células del huésped (8, 16).

Bombas de eflujo: *A. baumannii complex* es capaz de eliminar múltiples antibióticos mediante mecanismos de salida activos mediados por bombas de eflujo que son expresadas constitucionalmente. Las bombas de espectro estrecho de la superfamilia de facilitadores principales (MFS) incluyen a los implicados en la resistencia a la tetraciclina (TetA, TetB) y a la minociclina (TetB) así como las implicadas en la extrusión de cloranfenicol (CmlA) (20). La bomba AmvA media la resistencia a eritromicina, AbaF está asociada con la resistencia a fosfomicina, AbeM pertenece a la familia de extrusión de compuestos tóxicos y de múltiples fármacos y confiere resistencia a imipenem y fluoroquinolonas, AbeS es el pequeño transportador de la familia de multiresistencia y afecta la resistencia cloranfenicol, ácido nalidíxico y eritromicina, la bomba de eflujo EmrAB-TolC confiere resistencia a netilmicina, tobramicina e imipenem, A1S-1535 confiere resistencia a varios antibióticos, que incluyen gentamicina, kanamicina, cloroxilenol, oxitetraciclina, cloranfenicol (8). Las bombas de eflujo del tipo resistencia-nodulación-división (RND) tienen una amplia especificidad de sustrato y están asociadas a la resistencia a muchas de clases de antibióticos como imipenem, tigeciclina, aminoglucósidos cloranfenicol, fluoroquinolonas y trimetoprim (8-9, 11, 13), en *A. baumannii* se han caracterizado los sistemas AdeABC, AdeFGH y AdeIJK bombas de tipo RND que median sinérgicamente la resistencia a tigeciclina (8, 17) además la sobreexpresión de la bomba de salida AdeFGH inducida por concentraciones subinhibitorias de antibióticos aumenta la síntesis y el transporte de moléculas autoinductoras, que inducen la formación de biopelículas (8).

Enzimas modificadoras de aminoglucósidos: son el principal mecanismo que confiere resistencia a los aminoglucósidos en *A. baumannii complex*, estos bacilos suelen tener una combinación de las enzimas acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas las cuales además suelen estar localizadas en elementos transponibles y se transfieren fácilmente entre bacterias patógenas (8, 16, 20).

Alteración de los sitios de destino: la resistencia a quinolonas está asociada con modificaciones en GyrA (subunidad de ADN girasa) y ParC (subunidad de topoisomerasa IV). La resistencia a la tetraciclina además de estar asociada a bombas de eflujo está mediada por la protección ribosómica a través de TetM. Se han encontrado dihidrofolato reductasas (DHFR y FoIA) responsables de la resistencia a trimetoprim en aislados nosocomiales de *A. baumannii complex* (8, 16, 20).

Tratamiento de las infecciones por *A. baumannii complex*

Carbapenémicos: se consideraban los antibióticos de elección para tratar las infecciones por *A. baumannii complex* por a su actividad eficaz contra este organismo y su seguridad favorable, sin embargo la resistencia a estos antibióticos que generalmente se acompaña de resistentes a todos los demás antibióticos de uso común

ha llevado a explorar enfoques terapéuticos alternativos que incluyen el tratamiento combinado de carbapenémicos con antibióticos efectivos, enfoque que ha mostrado efecto sinérgico contra las infecciones por *A. baumannii complex* resistente a carbapenémicos (carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* CRAB).

Opciones de tratamiento para *A. baumannii complex* resistente a carbapenémicos

Polimixinas: son de los agentes más activos contra CRAB in vitro, aunque clínicamente su perfil farmacocinético/toxicodinámico subóptimo limita su eficacia clínica, prefiriendo la polimixina B por su administración como fármaco activo y su eliminación no renal, el índice farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) que mejor se correlaciona con la eficacia es la relación AUC/MIC, siendo recomendado un AUC de ~ 50 mg*h/L para ambas polimixinas, correspondiente a una concentración plasmática promedio en estado estacionario de ~ 2 mg/L (11). Muchas terapias combinadas basadas en colistina son sinérgicas in vivo o in vitro contra las infecciones por *A. baumannii complex* incluida colistina/rifampicina, colistina/minociclina, colistina/carbapenémico, colistina/sulbactam, colistina/tigeciclina, colistina/daptomicina, colistina/ácido fusídico y colistina/ teicoplanina

Tigeciclina: se usa generalmente como parte de esquemas combinados, su eficacia es discutible por su farmacocinética desfavorable en los dos sitios más comunes de infección por *Acinetobacter* la sangre y pulmones, con el régimen de dosificación estándar las concentraciones máximas en estado estacionario en suero (0.72 mg/L) y líquido alveolar intersticial (LAI) (0.37 mg/L) son insuficientes para erradicar CRAB, su eficacia clínica se predice por la relación fAUC/MIC con mayores tasas de éxito asociadas con un valor de ≥ 0.9 , sin embargo la probabilidad de alcanzar el objetivo con el régimen estándar de dosificación con una MIC de 1 y 2 mg/L es de solo 72% y 11%, mientras que al duplicar las dosis a 100 mg cada 12 h, los valores correspondientes son 99% y 71%, pero el uso de dosis altas se han asociado a disminución de la concentración plasmática de fibrinógeno y coagulopatía grave (11). La tigeciclina muestra un efecto sinérgico con algunas clases de antibióticos, como la amikacina y colistina, sin embargo es menos eficaz que el imipenem para tratar la neumonía en un modelo de neumonía murina. Para tratar infecciones por *A. baumannii complex* con MIC >2 mg/L se recomienda usar un carbapenémico debido a que el uso de tigeciclina se asocia con alta mortalidad (21).

Sulbactam: posee actividad intrínseca contra las especies de *Acinetobacter* debido a su afinidad selectiva por las proteínas de unión a penicilina (PBP) de este bacilo, alcanza concentraciones en el LAI del 60% de las alcanzadas en suero, en el modelo de infección pulmonar murina, produce bacteriostasis con $fT > MIC$ de 20%, y bacteriolisis con $fT > MIC > 40\%$, para aislamientos con MIC de 2 a 4 mg/L una dosis de 1-2 g cada 8 horas

en infusión para 4 horas puede alcanzar el objetivo de $fT > MIC$ del 40%, para una MIC de 8 mg/L se necesita una dosis mayor 3 g cada 8 horas en infusión de 4 horas (11).

Minociclina: hasta 80% de los aislamientos de CRAB son susceptibles a la minociclina en el mundo, ya que el fármaco prácticamente no se ve afectado por TetA y varias bombas de salida de RND excepto por TetB que media la resistencia a minociclina, la relación $fAUC/MIC$ es el mejor predictor de la eficacia con valores entre 10 y 24 que dan como resultado bacteriostasis o incluso una actividad bactericida. En los seres humanos una dosis de 200 mg dos veces al día puede lograr un $fAUC/MIC$ de 12, que probablemente sea bacteriostático para aislamientos con $MIC \leq 4$ mg / L (11). La terapia con minociclina combinada con rifampicina, colistina o imipenem tiene un efecto sinérgico en la mayoría de los aislamientos sin el gen TetB.

Cefiderocol: cefalosporina novedosa que se une al hierro libre y es transportada a través de la membrana externa por el sistema de transporte de hierro del microorganismo. Las infecciones experimentales por CRAB en animales sugieren MIC de <4 y > 8 mg/L para susceptibilidad y resistencia.

Eravaciclina: tetraciclina sintética novedosa (fluorociclina) con actividad in vitro satisfactoria contra patógenos resistentes a carbapenémicos, incluido CRAB (11).

Otras opciones: TMP / SMX y aminoglucósidos se han considera una posible opción de tratamiento para cepas CRAB sin embargo menos de 20% de estas son susceptibles a TMP / SMX y solo ocasionalmente muestran susceptibilidad a aminoglucósidos. Las combinaciones a base de colistina con agentes inactivos in vitro como rifampicina, fosfomicina y glicopéptidos se han utilizado en infecciones por CRAB pero los datos clínicos aún son insuficientes.

Epidemiología de las infecciones por *A. baumannii* complex

A. baumannii complex afecta principalmente a pacientes debilitados, con compromiso de la integridad de las barreras naturales y /o con alteraciones de la flora normal, causando principalmente neumonía e infecciones del torrente sanguíneo con altas tasas de mortalidad, las otras infecciones que causa son infecciones del tracto urinario, meningitis post neuroquirúrgica, infecciones de heridas traumáticas o posquirúrgicas y osteomielitis. El problema de las infecciones por *A. baumannii* complex surgió en 1960-1970 en paralelo con la utilización de cuidados intensivos complejos (16).

En 2017 los expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyeron a *A. baumannii* complex como uno de los tres microorganismos con prioridad crítica (junto a *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos y enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos) para el desarrollo de

nuevos tratamientos activos contra estas bacterias multiresistentes y extensamente resistentes a los antibióticos (22).

El conocimiento actual de la resistencia a los antibióticos se basa principalmente en datos de infecciones nosocomiales que se limitan a unos pocos países de ingresos altos y medianos. En los Estados Unidos de América (EUA) la "National Healthcare Safety Network" basado en datos provenientes de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter central, infección del tracto urinario asociadas a catéter, infecciones de sitio quirúrgico y neumonías asociadas a ventilador, reportó que de 2011 a 2014 el 45 a 65% de los aislamientos de *A. baumannii complex* fueron resistentes a carbapenémicos y que 40 a 70% tuvieron resistencia a múltiples fármacos, en Europa el "European Centre for Disease Prevention and Control" en 2015 reportó que 56% de los aislamientos de *A. baumannii complex* provenientes de sangre y líquido cefalorraquídeo fueron resistentes a carbapenémicos (23).

En 2016 Lob SH et al (23), informó la resistencia a antibióticos de *A. baumannii complex* basado en los aislamientos de 48 países entre 2011 y 2014 como parte del estudio para el seguimiento de las tendencias de resistencia a los antimicrobianos (Sequential Multiple Assignment Randomized Trial, SMART). Se recolectaron 2337 aislamientos de *A. baumannii complex* a partir de infecciones intraabdominales e infecciones del tracto urinario de 453 hospitales de África, Asia, Europa, América Latina, Oriente Medio y Norteamérica. La proporción de *A. baumannii complex* entre todos los patógenos gram negativos aerobios y facultativos fue de 0.7% en Norteamérica a 4.6% en Oriente Medio, en todas las regiones excepto Norteamérica la prevalencia fue mayor en las unidades de cuidados intensivos (UCI). La susceptibilidad a antibióticos se analizó en los aislamientos de 2013 a 2014, la tasa de multidrogoresistencia (MDR) fue 47% en Norteamérica, 77 a 87% en África, Asia y América Latina y superó el 93% en Europa y Oriente medio. Entre todos los aislamientos de *A. baumannii complex* la susceptibilidad al imipenem fue más alta en América del Norte (64%), más baja en América Latina (16.3%) y aún menor en Europa y Oriente Medio ($\leq 11\%$). Entre los aislamientos MDR en América Latina solo el 4.9% fueron susceptibles a imipenem mientras que en Norteamérica se reportó susceptibilidad en 27.3%. La amikacina en general fue el más activo de los agentes estudiados, incluso contra aislamientos MDR de los cuales 11-38% fueron susceptibles (23).

Epidemiología de las bacteriemias por *A. baumannii complex*

Las bacteriemias por *A. baumannii complex* incluidas las producidas por CRAB encabezan la lista de amenazas para la salud humana de la OMS y ha surgido en las últimas décadas como una de las principales causas de infecciones nosocomiales (24).

El programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY que de 1997 a 2016 recolectó 264 901 aislamientos microbiológicos a partir de infecciones del torrente sanguíneo en múltiples regiones del mundo, reportó que para el periodo de 1997 a 2004 *A. baumannii complex* no se encontró dentro de los 10 principales microorganismos aislados a partir de muestras del torrente sanguíneo, esto cambió a partir 2005-2008 donde ocupó el noveno lugar entre los principales aislamientos, representando a partir de entonces entre el 2 y 2.4% de causas de bacteriemia, para la región de América Latina se encontró que *A. baumannii complex* pasó de representar el 3.2% de los aislamientos en 1997-2000 al 5.5% para el periodo de 2013-2016 un incremento mucho mayor al encontrado en Norteamérica, Europa (1.8 a 2.4%) y la región de Asia-Pacífico (2.1 a 2.7%), para este periodo de vigilancia de 20 años se reportó que entre los 5 333 aislamientos de *A. baumannii complex* el 70.6% fue MDR, con 48 aislamientos (0.9%) PDR, manteniendo susceptibilidad a colistina el 96.9% de los aislamientos (25).

En China Shi Xianhong et al. (26) en 2021 reportó que de entre 94 cepas de *A. baumannii complex* aisladas a partir de líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre entre 2014 y 2019 las tasas de resistencia fueron para imipenem 91.5% y 93.6% para meropenem, más del doble comparado con los resultados obtenidos de la vigilancia en 2005, además en el 91.5% de los casos el gen bla OXA-23 fue el gen carbapenemasa más prevalente, también observó que las tasas de resistencia para levofloxacino, TMP-SMX y cefoperazona/sulbactam aumentaron año tras año desde 2017 hasta 2019 mientras que la tasa de resistencia a la tigeciclina fue solo del 7.4%, y de 19.1% para minociclina y todos los aislamientos mostraron un fenotipo sensible a la colistina (26).

Son et al. (27) en 2020 en Corea del Sur, reportó 164 bacteriemias por CRAB con aislamientos obtenidos entre 2012 y 2018 de los cuales entre el 99% y 100% fueron también resistentes a ceftazidima, cefepime, ciprofloxacino, levofloxacino y tetraciclina, 93% a ampicilina-sulbactam, 92% a gentamicina, 87% a trimetoprim-sulfametoxazol, 85% a amikacina, pero solo 11% a tigeciclina mientras que el 93% de los aislamientos fueron susceptibles a colistina.

Mortalidad asociada a bacteriemia por *A. baumannii complex*

Desde 1977 una serie de casos reportó que la mortalidad en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter* tratada con antibióticos efectivos era de 14% en comparación con una tasa de mortalidad del 82% entre los pacientes infectados con cepas resistentes a la terapia estándar con β -lactámicos que recibieron un tratamiento inicial ineficaz (16). La mortalidad notificada entre los pacientes con infección por *A. baumannii complex* es alta y puede alcanzar del 50% y hasta 80% (28-29) siendo la infección por CRAB la que se asocia con peores resultados, de acuerdo a un metanálisis de 2014 los pacientes con infecciones por CRAB tienen una mortalidad significativamente mayor que los pacientes infectados con cepas sensibles con un

OR 2.49; IC 95% 1.61 a 3.84 aun después de ajustar variables de confusión, además se reportó que en el subgrupo de pacientes con bacteriemia el OR fue de 2.93; IC 95% 2.03 a 4.22 (30). En un estudio de 2007 a 2008 en España que incluyó a 77 pacientes con infecciones por *A. baumannii complex MDR* (27 pacientes con bacteriemia y 50 sin bacteriemia) la tasa de mortalidad global fue de 49%, con una tasa de mortalidad temprana (primeras 72 horas después del aislamiento microbiológico) mayor entre los pacientes con bacteriemia (14.8% vs 8%) (31). En un estudio realizado de 2009 a 2010 en Taiwán que incluyó 298 pacientes críticos ingresados a unidades de cuidados intensivos (UCI) con bacteriemias por *A. baumannii complex* la mortalidad general a 30 días fue de 33.6% la cual se incrementó hasta 69.9% en el caso de aislamientos resistentes a imipenem vs los aislamientos susceptibles 24.5% (32).

Factores asociados con la mortalidad por infecciones por *A. baumannii complex*

Los factores asociados con la mortalidad por infecciones por CRAB en el estudio Español de 2007-2008 que incluyó 27 pacientes con bacteriemia y 50 con otras infecciones sin bacteriemia por CRAB reportó que los factores asociados con la mortalidad fueron mayor edad (OR 1.09; 95% IC 1.02–1.2), una condición clínica subyacente considerada rápidamente fatal (clasificación 1 de McCabe) (OR 33.98; 95% IC 4.33–266.85), bacteriemia (OR 9.89; 95% IC 1.13–86.13), tratamiento empírico inadecuado (OR 16.7; 95% IC 2.15–129.79), y tratamiento definitivo inadecuado (OR 26.29; 95% IC 1.45–478.19), en el análisis multivariable los factores pronósticos asociados con la mortalidad fueron una condición clínica subyacente considerada rápidamente fatal (OR 24.08; 95% IC 3.67–157.96) y la monoterapia comparada con la terapia combinada (OR 7.11; 95% IC 1.63–30.99) (31).

En el Estudio de Taiwán de 2009 a 2010 entre los 298 pacientes con bacteriemia por *A. baumannii complex* en el análisis univariado los factores asociados a mortalidad con significación estadística fueron: mayor edad (OR 1.01; IC 1.00-1.03), neoplasia metastásica (OR 1.76; IC 95% 1.02-3.05), mayor puntuación en la escala APACHE II (OR 1.16; IC 95% 1.11-1.22), puntuación mayor en la escala de Pitt para bacteriemia (OR 1.54; IC 95% 1.34-1.76), trombocitopenia (OR 0.99; IC 95% 0.992-0.997), mayor nivel de proteína C reactiva (OR 1.01; IC 95% 1.01-1.02), neumonía asociada a ventilación mecánica (OR 3.39; IC 95% 2.03-5.64), bacteriemia primaria (OR 0.41; IC 95% 0.23-0.74), bacteriemia asociada a catéter (OR 0.42; IC 95% 0.19-0.90), infección intraabdominal (OR 2.70; IC 95% 0.97-7.48), fenotipo MDR (OR 6.21, IC 95% 3.63-10.63), resistencia a imipenem (OR 8.33; IC 95% 4.61-15.05) y terapia inicial inapropiada (OR 9.91; IC 95% 5.66-17.36), sin embargo en el análisis multivariado solo la malignidad metastásica (OR 2.73; IC 95% 1.24-6.18), mayor puntuación APACHE II (OR 1.06, IC 95% 1.00-1.13), mayor puntuación de la escala Pitt para bacteriemia (OR 1.20; IC 95% 1.02-1.43), mayor nivel de proteína C reactiva (OR 1.01; IC 95% 1.00-1.01), neumonía asociada a ventilación

mecánica (NAVM) (OR 2.28; IC 95% 1.13-4.60), infección intraabdominal (OR 5.35; IC 95% 1.41-20.35), fenotipo MDR (OR 2.22; IC 95% 1.03-4.77) y terapia inicial inapropiada (OR 7.06; IC 95% 3.59-13.87) resultaron ser factores de riesgo independientes asociados con la mortalidad, además entre los pacientes a quienes se les administró una terapia adecuada (definida como la administración de al menos un agente antimicrobiano con susceptibilidad demostrada in vitro dentro de 2 días después del inicio de la bacteriemia) solo con colistina, solo con tigeciclina o con la combinación colistina/tigeciclina la mortalidad fue menor que la que presentaron aquellos que recibieron una terapia inadecuada y tardía con los mismos antibióticos (37.5%, 20%, y 20% vs 88.2%, 88.9%, 100%) ($p = 0.017, 0.023, 0.048$) (32).

Un metanálisis de 10 estudios realizados entre 2005 y 2018 que incluyó 923 pacientes con bacteriemia por CRAB reportó una mortalidad combinada del 56.3% la cual se elevó hasta 86.1% en los pacientes que recibieron terapia antimicrobiana empírica inadecuada comparada una mortalidad de 33.7% de los pacientes que recibieron el tratamiento antimicrobiano apropiado (OR 10.1; IC 95% 4.06-25.14) (se definió terapia empírica apropiada como la administración de uno o más agentes activos contra *A. baumannii complex* no más de 24 horas después de obtener el cultivo), también encontró que los factores con asociación estadística significativa con la mortalidad fueron enfermedad hepática crónica (OR 2.75; IC 95% 1.35-5.6, $p 0.005$) enfermedad cerebrovascular (OR 0.38; IC 95% 0.16-0.91, $p 0.03$), falla renal (OR 5.28; IC 95% 2.36-11.84, $p 0$), choque séptico (OR 4.36; IC 95% 2.76-6.88, $p 0.053$), neutropenia (OR 3.31; IC 95% 1.25-8.77, $p 0.016$), uso de inmunosupresores (OR 3.84; IC 95%, 2.09-7.06, $p 0$), así como el tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado (OR 10.1; IC 95%, 4.06-25.14, $p 0$), sin encontrar asociación significativa con factores como ingreso a UCI, ventilación mecánica, uso de catéter venoso central o hemodiálisis, también evaluaron variables continuas encontrando que solo la mayor puntuación en la escala de bacteriemia de Pitt se asoció de forma significativa con la mortalidad con una diferencia de media ponderada (DMP) de 1.46; IC 95%, 0.09-2.82, $p 0.036$, no encontraron significancia estadística en variables como edad, estancia hospitalaria y estancia en UCI antes de la infección, severidad de la enfermedad (evaluada por APACHE II, SOFA e índice de comorbilidades de Charlson) (24).

Tratamiento de las bacteriemias por *A. baumannii complex* resistente a carbapenémicos

Actualmente, no se ha establecido una recomendación de consenso para el tratamiento óptimo de las infecciones por CRAB. Estudios han demostrado terapia antimicrobiana apropiada influye en la tasa de supervivencia en las infecciones por CRAB, numerosos estudios han encontrado que la terapia empírica fue más crítica que la terapia definitiva en pacientes con infecciones por CRAB y que la alteración de la terapia a

un tratamiento apropiado después de los resultados de los hemocultivos disponibles no tuvo un efecto significativo en el resultado (24).

Un metanálisis que incluyó estudios hasta 2016 comparó el uso de colistina combinada con otros antibióticos (incluidos carbapenémicos, tigeciclina, gentamicina, rifampicina, sulbactam, fosfomicina, β -lactámicos no carbapenémicos y ciprofloxacino) con la monoterapia con colistina para el tratamiento de infecciones por *A. baumannii complex*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y otras enterobacterias MDR y XDR encontró que en general el uso de tratamiento combinado no se asoció con una menor mortalidad (RR 0.91; IC 95% 0.82-1.02, I^2 8%), en el análisis de subgrupos se encontró una diferencia significativa a favor del tratamiento combinado en el análisis para una dosis alta de colistina (altas dosis RR 0.80, IC 95% 0.69-0.93), en pacientes con bacteriemia (RR 0.75; IC 95% 0.57-0.98) y en los pacientes con infecciones por *A. baumannii complex* (RR 0.88; IC 95% 0.78-1.00) además de estudios realizados en Asia (RR 0.82; IC 95% 0.71-0.95) (33).

El uso de terapia combinada se basa sobre todo en datos in vitro que muestran que puede prevenir el desarrollo de resistencias, lograr mayores tasas de éxito y permitir dosis más bajas o períodos de tratamiento más cortos, aunque con costos más altos, posibles efectos secundarios y un posible efecto opuesto sobre el desarrollo de resistencia que la predicha por estudios in vitro. El mecanismo propuesto para la sinergia es que la rotura de la pared celular permitirá la penetración de otros antibióticos y alteran los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos, como las bombas de salida. In vitro la combinación de polimixinas con carbapenémicos demostraron la mejor sinergia en *A. baumannii complex* sobre todo meropenem comparado con imipenem y al comparar con otras bacterias, sin embargo estos estudios tienen una capacidad limitada para predecir efectos clínicos y la evidencia clínica es escasa (34).

Otro metanálisis analizó estudios hasta 2016 y evaluó el uso intravenoso de polimixinas en aislamientos de bacilos gram negativos susceptibles a este antibiótico pero con resistencia a carbapenémicos como monoterapia comparado con tratamiento combinado con rifampicina, tigeciclina, aminoglucósidos y carbapenémicos, teniendo como objetivo primario evaluar la mortalidad a 30 días por todas las causas, y aunque encontró que la mortalidad fue significativamente mayor con la monoterapia con polimixina en comparación con la terapia combinada con carbapenémicos, aminoglucósidos, tigeciclina concluye que la calidad de la evidencia es muy baja como para hacer recomendaciones, también reportó que el tratamiento combinado de rifampicina/colistina para las infecciones por *A. baumannii complex* no mostró diferencia en la mortalidad en comparación con la monoterapia con colistina así como tampoco la combinación de colistina/sulbactam ni la colistina/fosfomicina para el tratamiento de las infecciones por bacilos gram negativos en general, sin embargo considero que la calidad de evidencia proporcionada por los estudios actuales es de muy baja a moderada

debido a que la mayor parte de estudios son observacionales y retrospectivos con escasos ensayos clínicos prospectivos aleatorizados (34).

Específicamente en el caso del tratamiento de las bacteriemias por CRAB cuando se comparó la mortalidad a 30 días entre la monoterapia con colistina con la terapia con colistina/tigeciclina (para aislamientos con MIC \leq 2 mg/L) en un análisis retrospectivo se encontró que esta fue de 62% para la monoterapia y 57% para la terapia combinada, después de controlar las variables de confusión la terapia combinada no se asoció con una menor mortalidad general ajustada en el día 30 (HR 1.29; IC 95% 0.64-2.58, p 0.494), encontró además en el análisis multivariado y regresión de Cox que variables asociadas a mortalidad fueron índice de Charlson (HR 1.16; IC 95% 1.02-1.32; p 0.028), tratamiento empírico adecuado con colistina (HR 2.25; IC 95% 1.33-3.80; p 0.003) y disfunción renal previa al tratamiento (HR 1.91; IC del 95%: 1.01-30.61; p 0.045) (35).

Otro estudio multicéntrico en Taiwan que incluyó 55 pacientes comparó la mortalidad asociada al tratamiento con tigeciclina/colistina con el tratamiento con colistina/carbapenémico para bacteriemias por *A. baumannii* complex XDR en las primeras 48 horas del inicio de la bacteriemia encontrando una mortalidad a los 14 días de 35% versus (vs) 15% (p 0.105) y a los 30 días de 42.3% vs 48.3% (p 0.657) respectivamente, sin embargo después de ajustar por edad, sexo, comorbilidad, gravedad inicial de la enfermedad, dosis de carga de colistina, infección polimicrobiana y sitio de infección primaria, se encontró un exceso de mortalidad a los 14 días asociada al uso de colistina-tigeciclina en el subgrupo con MIC de tigeciclina $>$ 2 mg/L comparado con la terapia con colistina/carbapenémico a pesar de que todos los aislamientos eran resistentes a carbapenémicos y solo 50% eran resistentes a tigeciclina (HR 6.93; IC 95%, 1.61–29.78, p = 0.009), en el análisis multivariado los factores de riesgo asociados con mortalidad a 14 días fueron: calificación alta de la escala de Pitt para bacteriemia (HR 1.52; IC 95% 1.22–1.91, p $<$ 0.001), bajo recuento de plaquetas (HR 0.99; IC 95% 0.98–0.99, p 0.037), uso de tigeciclina con MIC $>$ 2 mg/L (HR 6.93; IC 95% 1.61–29.78, p 0.009), el mecanismo de acción de la tigeciclina y su farmacocinética con rápida y amplia distribución a los tejidos disminuye sus niveles séricos, estando demostrado que es inferior y se asocia a un mayor riesgo de mortalidad comparada con otros fármacos. El tratamiento combinado de colistina/carbapenem se ha asociado además a menor desarrollo de resistencia a colistina que la monoterapia con colistina, una cuestión pendiente a evaluar es si dosis mayores a las autorizadas actualmente de tigeciclina pueden superar sus defectos en cuanto a farmacocinética y resistencia emergente (21). En cuanto a las estrategias de tratamiento encontraron que la combinación de tigeciclina sin colistina tuvo la mayor mortalidad a 30 días (55%), seguida de la combinación de colistina sin tigeciclina (50%) y colistina en monoterapia (41%), la tigeciclina y colistina tuvo la menor mortalidad a los 30 días (33%) pero de los 30 pacientes que se trataron con esta estrategia el 90% era susceptible a los dos antibióticos, 6% fueron

resistentes a colistina y susceptibles a tigeciclina y 3.3% fueron resistentes a tigeciclina pero sensibles a colistina, encontraron como factores de riesgo independientes que la terapia de combinación de colistina y tigeciclina o colistina sin tigeciclina se asociaron con menor mortalidad a los 30 días vs monoterapia de forma significativa en el análisis multivariado (HR 0.26 IC 95% 0.08-0.92, p 0.04 y HR 0.28 IC 95% 0.09-0.89, p 0.03 respectivamente), además, en comparación con los pacientes que recibieron 1 agente activo in vitro contra CRAB, los pacientes que recibieron 2 o más agentes activos in vitro tendieron a tener menor mortalidad (HR, 0,40; IC del 95%, 0,16-1,04; P = 0,06) por lo que el tratamiento definitivo inadecuado fue un factor de riesgo independiente de mortalidad, entre los pacientes que no recibieron la terapia antimicrobiana adecuada la mortalidad fue de 75% (21)

COVID 19

Desde la identificación de este nuevo beta coronavirus denominado SARS-COV2 en diciembre 2019 en China hasta el 20 de Abril 2021 la OMS ha reportado 141 754 944 casos confirmados en el mundo y 2 305 602 casos confirmados con 212 339 defunciones en México (36). La tasa de letalidad por COVID-19 reportada por Wu et al. en febrero 2020 en China fue de 2.3% (37) sin embargo de acuerdo a una publicación de la OMS de octubre de 2020 varía de manera sustancial en diferentes lugares y es mucho más baja que las estimaciones realizadas a principios de la pandemia con una tasa de letalidad media de 0.27 % (corregida 0.23 %) (38). Según datos de China, el 81% de las personas con Covid-19 desarrollan una enfermedad leve o moderada, 14% una enfermedad grave y el 5% una enfermedad crítica, con una tasa de letalidad para los casos críticos de hasta 49% (37).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las bacteriemias por *Acinetobacter baumannii complex* sin infecciones nosocomiales frecuentes desarrolladas principalmente por pacientes críticamente enfermos con condiciones clínicas subyacentes graves que necesitan cuidados intensivos pero que a pesar de serles proporcionados presentan una mortalidad muy alta mayor a la que se asocia a bacteriemias por otros bacilos gram negativos también resistentes a múltiples antibióticos por lo que es necesario investigar si existen factores clínicos que se asocien a esta mortalidad para realizar las intervenciones necesarias y corregirlos cuando esto sea posible en forma temprana, además actualmente las opciones de tratamiento antibiótico cuando se asila *Acinetobacter baumannii complex* multiresistente y extensamente resistente en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI se limitan en la mayoría de los

casos a sólo dos antibióticos activos que incluyen colistina y tigeciclina debido a que la frecuencia con la que estos bacilos son resistentes a betalactámicos es muy alta perdiendo la opción de tratamiento antibiótico más efectiva, hasta el momento cuando esto ocurre no hay un consenso de recomendaciones en cuanto a cuál es el mejor esquema de tratamiento (monoterapia con colistina o tigeciclina, combinación de colistina y tigeciclina o combinación de tigeciclina y colistina con otros antibióticos) y tampoco en cuanto a si existe beneficio al administrar una combinación que incluya un antibiótico activo con un antibiótico para el que el bacilo expresa mecanismo de resistencia, por lo que los pacientes son tratados con monoterapia y con diferentes combinaciones de antibióticos que incluyen carbapenémicos, polimixinas, gliciliclinas y en algunos casos aminoglucósidos, sin embargo es necesario conocer cuál es la opción de tratamiento que se asocia a una menor mortalidad en estos pacientes a fin de elegirlo en forma temprana y así administrar la mejor opción de tratamiento disponible.

JUSTIFICACIÓN

La mortalidad inherente a la COVID 19 puede alcanzar 49% en pacientes críticamente enfermos que representan una población susceptible para desarrollar infecciones nosocomiales por microorganismos resistentes a múltiples antibióticos, uno de ellos es *A. baumannii complex* que se ha convertido en una de las bacterias con prioridad crítica desde 2017 para la investigación según la OMS, debido a que representa entre el 0.7 y 4.6% de los aislamientos de bacterias gram negativas que causan infecciones en las personas y a que es la novena causa de bacteriemias a nivel mundial desde el año 2005 de acuerdo a los últimos datos del programa de vigilancia SENTRY, cuya resistencia a carbapenémicos y al resto de antibióticos de uso común llega a ser del 77 al 87% en América Latina según lo reportado por el estudio SMART, una proporción mucho mayor a la reportada en otras regiones del mundo y que progresivamente se está incrementado como lo demuestran informes que señalan resistencia a carbapenémicos mayor al 90%, resistencia a tigeciclina del 10% y afortunadamente una resistencia a colistina menor al 1% en los últimos años, sin embargo esto limita las opciones de tratamiento a uno o dos fármacos actualmente disponibles con efectividad limitada generando una mortalidad de hasta 69.9% la cual es casi el triple de la que se asocia a aislamientos bacteriológicos susceptibles a carbapenémicos 31 (OR 2.93; IC 95% 2.03 a 4.22) y a pesar de la investigación reciente los factores asociados a esta alta mortalidad y las mejores opciones de tratamiento aún no están definidas. En nuestro hospital contamos con meropenem, colistina, tigeciclina y amikacina como opciones terapéuticas para este microorganismo. En la mayoría de los casos se utilizan combinaciones de estos antimicrobianos para incrementar la tasa de curación clínica y microbiológica.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuántos pacientes con COVID 19 crítica tuvieron bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* y cuáles fueron las características clínicas, los días de hospitalización hasta el desarrollo de la bacteriemia, el periodo de supervivencia a partir del inicio de la sintomatología compatible con COVID 19 y después del desarrollo de la bacteriemia y qué proporción de los pacientes fallecieron en los siguientes 30 días al desarrollo de bacteriemia?
- ¿Cuál fue la susceptibilidad a antibióticos de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii complex* a partir del torrente sanguíneo de pacientes hospitalizados por COVID 19 crítica?
- ¿Cuál fue el esquema de tratamiento antibiótico que se asoció a una menor mortalidad (monoterapia con colistina o con tigeciclina, combinación de colistina y tigeciclina, combinación de colistina y carbapenémicos o combinación de tigeciclina con carbapenémicos)?

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Las bacteriemias por *Acinetobacter baumannii complex* son la segunda forma de infección nosocomial que genera esta bacteria y este bacilo ocupa el noveno puesto entre las 10 principales causas de bacteriemia en los hospitales. Más del 50% de los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* fallecen, principalmente dentro de las 72 horas posteriores al desarrollo de la bacteriemia y si no se administra un antibiótico activo la mortalidad se incrementa a más del 80%. Los pacientes tratados con la combinación de colistina y tigeciclina tienen casi siete veces más riesgo de fallecer en los primeros 14 días posteriores al desarrollo de la bacteriemia comparado con los pacientes tratados con la combinación de colistina y carbapenémicos a pesar de que los aislamientos de *Acinetobacter baumannii complex* sean resistentes a carbapenémicos y susceptibles a tigeciclina HR 6.93, IC 95% 1.61-29.78.

OBJETIVOS

- **Objetivo general:**

Describir la frecuencia, evolución y desenlace de pacientes con COVID 19 crítica y bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* en el Hospital de especialidades del CMN Siglo XXI en el periodo de un año durante una contingencia sanitaria.

- **Objetivo específico**

Describir las características clínicas de los pacientes, la susceptibilidad a antibióticos de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii complex* a partir del torrente sanguíneo, el esquema de tratamiento antimicrobiano administrado a cada paciente y la mortalidad a 30 días asociada.

PACIENTES Y MÉTODOS

- 1) **Tipo de estudio:** observacional, transversal, retrospectivo y analítico.
- 2) **Grupos de estudio:** adultos mayores de 18 años, hombres y mujeres, con enfermedad crítica por COVID 19 hospitalizados en el área aislada para pacientes con COVID 19 del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI un hospital de referencia, que presentaron bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* documentada por al menos un hemocultivo con aislamiento de *Acinetobacter baumannii complex* y con determinación del fenotipo de susceptibilidad antimicrobiana reportado por el laboratorio de microbiología de este hospital, pacientes valorados y no valorados por el servicio de infectología, durante el periodo de tiempo comprendido entre marzo 2020 y marzo 2021.

Casos: pacientes con un hemocultivo a partir del cual se aisló *Acinetobacter baumannii complex*.

- 3) **Características del lugar donde se realizará el estudio**

La investigación se llevará a cabo en las instalaciones de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI del IMSS ubicada en la ciudad de México, en pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, seleccionados por conveniencia y con autorización del comité local de investigación en salud y del comité de ética.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Inicialmente se identificaron todos los primeros episodios de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* que se presentaron entre marzo 2020 y marzo 2021 en pacientes hospitalizados en el área de atención para pacientes con infección por SARS COV2 a través de la revisión del registro de aislamientos microbiológicos del servicio de infectología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

Posteriormente al tratarse de un estudio retrospectivo la información se obtuvo a través de la revisión de los expedientes clínicos físicos y electrónicos almacenados en las instalaciones del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. A fin de mantener la confidencialidad de los pacientes no se incluyeron sus nombres y fueron identificados a través de un número progresivo asignado a cada paciente. La información se recolectó en un instrumento impreso diseñado para la captura de datos incluidos características epidemiológicas, fechas de inicio de sintomatología compatible con COVID 19, fecha de ingreso al hospital, fecha de desarrollo de la bacteriemia y de valoración por el servicio de infectología en los casos en que esto aplicó además de la fecha de defunción en los casos en que ésta se presentó. También se recolectó la información clínica necesaria que permitió conocer las comorbilidades de los pacientes (índice de comorbilidades de Charlson), la severidad de su condición clínica en el momento del desarrollo de la bacteriemia (para el cálculo de la escala APACHE II y escala de bacteriemia de Pitt), niveles séricos de proteína C reactiva como marcador inflamatorio, nivel sérico de procalcitonina, uso previo de antimicrobianos (agrupados por tipo de antibiótico) y días de tratamiento administrados antes de que se documentó la bacteriemia, también se registró si se trató de una infección secundaria y cuál fue el sitio primario de infección, en cuanto a los aislamientos microbiológicos se describió su fenotipo de susceptibilidad a imipenem, meropenem, tigeciclina y colistina especificando cuál fue la concentración mínima inhibitoria determinada para cada antibiótico y la interpretación de susceptibilidad de acuerdo a las recomendaciones del CLSI 2020-2021 para *Acinetobacter spp*, así mismo se registró cuál fue el esquema de tratamiento antimicrobiano empírico que se empleó en cada paciente (antibiótico o antibióticos administrados en las primeras 24 horas posteriores a que se documentara crecimiento bacteriano de coccobacilos o bacilos gram negativos a partir de botellas de hemocultivo identificados a través de tinción gram y observación directa), y el esquema de tratamiento antimicrobiano dirigido que se empleó en cada paciente (antibiótico o antibióticos que se administraron una vez que se tuvo la identificación definitiva y el fenotipo de susceptibilidad antimicrobiana de *Acinetobacter baumannii complex*).

El análisis de las muestras sanguíneas para el aislamiento bacteriano se realizó a través de la inoculación de frascos de hemocultivo para adultos, con incubación y determinación de desarrollo microbiológico a través del sistema automatizado BACTEC® en el laboratorio de microbiología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI. Las

botellas de hemocultivos para aislamiento de microorganismos aerobios y anaerobios se incuban a 37°C y a través de foto detectores se mide el nivel de fluorescencia, un equivalente a la cantidad de dióxido de carbono liberado por el desarrollo microbiológico, posterior a la detección de crecimiento microbiológico se realizó tinción gram y observación directa para la clasificación inicial de los microorganismos en bacilos, cocos y cocobacilos gram negativos y gram positivos, así como la inoculación directa de una muestra obtenida de cada frasco en el que se detectó desarrollo microbiológico en cajas de petri con medios de cultivo estándar (agar sangre y agar MacConkey) la identificación de *Acinetobacter baumannii complex* y la determinación de su fenotipo de susceptibilidad antimicrobiana se realizó a través de pruebas bioquímicas con el uso del sistema automatizado VITEK®2 de bioMérieux utilizando la tarjeta VITEK®2 GN capaz de identificar el complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus (Acinetobacter baumannii complex)* y la tarjeta VITEK®2 AST para bacilos gram negativos no fermentadores para la realización de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, con un tiempo medio requerido para la obtención de un antibiograma de 72 horas posterior a la toma de la muestra de sangre para el hemocultivo.

Finalmente toda la información recabada se registró en una base de datos para su análisis a través del paquete estadístico SPSS V 2.0, los resultados obtenidos se presentan en tablas, gráficas de barras y diagramas de caja y bigotes para su análisis.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión: hombres y mujeres mayores de 18 años, derechohabientes y no derechohabientes del IMSS, con enfermedad crítica por COVID 19, hospitalizados en el área destinada a pacientes con infección por SARS-COV 2 que presentaron bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* durante su hospitalización documentada a través del aislamiento de esta bacteria a partir de una muestra sanguínea en al menos un hemocultivo y con determinación del fenotipo de susceptibilidad antimicrobiana realizado por el laboratorio de microbiología del hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, se incluirán pacientes valorados y no valorados por el servicio de infectología incluyendo a los pacientes que recibieron algún esquema de tratamiento para esta infección y también aquellos que no recibieron antibióticos específicos para tratar la infección por esta bacteria.

Criterios de exclusión: edad menor de 18 años, pacientes con COVID 19 que no presentaron enfermedad crítica, pacientes que fueron trasladados a otros hospitales antes de cumplir un periodo de 30 días posterior al desarrollo de la bacteriemia, bacteriemia por especies de *Acinetobacter* no incluidas en el complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* así como segundos o terceros episodios de bacteriemia por este bacilo, pacientes cuyos aislamientos

microbiológicos no cuentan con reporte de susceptibilidad antimicrobiana, pacientes que no cuenten con un expediente clínico físico o electrónico almacenado en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2(1-P)}{d^2}$$

n= tamaño de muestra

Z α = nivel de significancia al 95% (es igual a 1.96)

P= prevalencia o proporción del evento a estudiar

d= error máximo permisible (5%)

Considerando que la prevalencia de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* es de 5.5% en América Latina

El tamaño de la muestra calculado es de **80 casos**, pero se incluyeron todas las bacteriemias por *Acinetobacter baumannii complex* que se identificaron durante el periodo de un año del estudio.

Tipo de muestreo: No probabilístico, consecutivo por conveniencia.

Análisis estadístico

Los datos registrados se analizaron con el software estadístico SPSS versión 26.0 para Windows.

Se aplicó estadística descriptiva, a través de medidas de tendencia central (medias), de dispersión (desviación estándar y rangos) y frecuencias absolutas y relativas.

Con la finalidad de establecer los factores asociados con la mortalidad en pacientes con bacteriemia por *A. baumannii complex* se realizó un análisis en el caso de variables categóricas mediante la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según correspondió, y en el caso de variables continuas se realizó mediante la prueba *U* de Mann-Whitney. Las variables que resultaron significativas en el análisis univariado se incluyeron en un modelo de regresión logística múltiple para ajustar los posibles factores de confusión y determinar factores independientes asociados con la mortalidad. Para todos los análisis se usaron pruebas de 2 colas, con un valor de p <0.05 considerado como estadísticamente significativo.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

- **Variables independientes:** edad, sexo, comorbilidades (índice de comorbilidad de Charlson), severidad de la enfermedad subyacente (APACHE II, escala de bacteriemia de Pitt, severidad de la COVID 19), proteína C reactiva, procalcitonina, aislamiento de *A. baumannii* MDR y XDR, bacteriemia secundaria,

bacteriemia asociada a catéter, terapia antimicrobiana empírica apropiada, terapia antimicrobiana combinada, terapia antimicrobiana dirigida/definitiva.

- **Variables dependientes:** mortalidad.

VARIABLE	DEFINICIÓN		TIPO	MEDICIÓN	
	Conceptual	Operacional		Escala	Unidades
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta el momento de su inclusión en el estudio	Número absoluto de años cumplidos	Cuantitativa discreta	No aplica	Años
Sexo	Conjunto de aspectos sociales de la sexualidad, comportamientos y valores, características genotípicas y fenotípicas asociados de manera arbitraria en función del sexo	Género de cada integrante del estudio clasificado en dos categorías: femenino y masculino	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	1: Femenino 2: Masculino
Índice de comorbilidad de Charlson	Probabilidad de supervivencia a 10 años de acuerdo a la coexistencia de patologías crónicas	Recuento de puntaje obtenido de la suma de 19 condiciones médicas ponderadas con niveles de severidad crecientes: 1 punto: infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad del tejido conectivo, úlcera gastroduodenal, enfermedad hepática leve, diabetes (sin complicaciones) 2 puntos: diabetes con daño a órgano blanco, hemiplejía, enfermedad renal moderada o severa, tumor sólido secundario (no metastásico), leucemia, linfoma 3 puntos: enfermedad hepática moderada o severa	Cuantitativa continua	Ordinal Nominal dicotómica	0 a 100% 1: Mayor o igual a 3 2: Menor a 3

		6 puntos: tumor sólido secundario (metastásico) y SIDA			
Escala de bacteriemia de Pitt	Índice de la gravedad de la bacteriemia	<p>Recuento de la suma del puntaje obtenido en 4 variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura: 0 a 2 • Tensión arterial: 2 • Uso de ventilación mecánica: 2 • Parada cardíaca: 4 • Estado mental: 0 a 4 	Cuantitativa discreta	Ordinal	0 a 14 puntos
Escala APACHE II	Mortalidad esperada: sistema de clasificación de severidad o gravedad de las enfermedades	<p>Recuento de la suma variables ponderadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad • Temperatura • Frecuencia respiratoria • Frecuencia cardíaca • Tensión arterial media • Escala de Glasgow • Insuficiencia orgánica crónica y/o inmunodepresión • Cardiovascular : NYHA IV • Renal: Hemodiálisis • Respiratorio: EPOC, enfermedad restrictiva o vascular que limite actividad funcional/ Hipoxia crónica y/o hipercapnia; dependencia respiratoria/Policitemia o hipertensión pulmonar severa (>40 mmHg) • Hepático: Cirrosis (por biopsia) /Encefalopatía previa /Hipertensión portal documentada/Historia de hemorragia digestiva debida a hipertensión porta • Inmunosupresión: Farmacológico: quimioterapia, radioterapia, esteroides/SIDA, linfoma, leucemias 	Cuantitativa continua	Ordinal	0 a 100%

		<ul style="list-style-type: none"> • Postcirugía urgente o no quirúrgicos: 5 puntos/Postcirugía electiva: 2 puntos • Laboratorio <ul style="list-style-type: none"> • Hematocrito • Recuento de leucocitos • Sodio sérico • Potasio sérico • Creatinina sérica • Falla renal aguda • Oxigenación <ul style="list-style-type: none"> • pH • HCO3 • Fio2 < 50: <ul style="list-style-type: none"> • PaO2 • Fio2 > 50 <ul style="list-style-type: none"> • PaO2/Fio2 			
Bacteriemia por <i>A. baumannii complex</i>	Presencia de bacilos viables en la sangre	Al menos un hemocultivo positivo con desarrollo de <i>A. baumannii complex</i> además de características clínicas compatibles con la infección	Cualitativa	Nominal dicotómica	1:Si 2:No
Bacteriemia secundaria	Bacteriemia asociada a un sitio de infección primario diferente al torrente sanguíneo	Bacteriemia asociada temporalmente a un sitio de infección diferente al torrente sanguíneo por el mismo microorganismo	Cualitativa	Nominal categórica	1: neumonía nosocomial 2: NAVM 3: infección del tracto urinario 4: infección intraabdominal 5: meningitis/ventriculitis nosocomial 6: infecciones de piel y tejidos blandos 7: otras infecciones
Bacteriemia asociada a catéter venoso central	Bacteriemia asociada a un dispositivo intravascular	Bacteriemia en un paciente con al menos un dispositivo intravascular y uno o más hemocultivos obtenidos de una vena periférica además de manifestaciones clínicas de infección	Cualitativa	Nominal dicotómica	1:Si 2:No
<i>A. baumannii complex</i> MDR	Aislamientos de <i>A. baumannii complex</i> multiresistente a antibióticos	Aislamientos de <i>A. baumannii complex</i> no susceptibles al menos a un agente en tres o más categorías de	Cualitativa	Nominal dicotómica	1:Si 2:No

		antimicrobianos según los puntos de corte para la MIC del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2021			
<i>A. baumannii complex</i> XDR	Aislamientos de <i>A. baumannii complex</i> con resistencia extendida a antibióticos	Aislamientos de <i>A. baumannii complex</i> no susceptibles a al menos un agente en todas las categorías antimicrobianas excepto dos o menos según los puntos de corte para la MIC del CLSI 2021	Cualitativa	Nominal dicotómica	1:Si 2:No
Susceptibilidad de <i>A. baumannii complex</i> a carbapenémicos	Efecto en el desarrollo de <i>A. baumannii complex</i> que resulta de la exposición del microorganismo a diferentes concentraciones de imipenem o meropenem	Se determinará la MIC a través del sistema automatizado VITEK 2, categorizando los resultados según los puntos de corte establecidos por CLSI 2021 (anexo 3) en aislamientos susceptibles, intermedios y resistentes	Continua Cualitativa	Ordinal Nominal categórica	Imipenem: μ/ml 1: susceptible ≤ 2 2: intermedio 4 3: resistente ≥ 8 Meropenem: μ/ml 1: susceptible ≤ 2 2: intermedio 4 3: resistente ≥ 8
Susceptibilidad de <i>A. baumannii complex</i> a tigeciclina	Efecto en el desarrollo de <i>A. baumannii complex</i> que resulta de la exposición del microorganismo a diferentes concentraciones de tigeciclina	Se determinará la MIC a través del sistema automatizado VITEK 2	Cuantitativa	Ordinal	μ/ml
Susceptibilidad de <i>A. baumannii complex</i> a colistina	Efecto en el desarrollo de <i>A. baumannii complex</i> que resulta de la exposición del microorganismo a diferentes concentraciones de colistina	Se determinará la MIC a través del sistema automatizado VITEK 2, categorizando los resultados según los puntos de corte establecidos por CLSI 2021 (anexo 3) en aislamientos susceptibles, intermedios y resistentes	Continua Cualitativa	Ordinal Nominal categórica	μ/ml 1: susceptible NA 2: intermedio ≤ 2 3: resistente ≥ 4
Terapia antimicrobiana apropiada	Uso de al menos un antibiótico al cual <i>A. baumannii complex</i> mostró susceptibilidad in vitro	Tratamiento que incluya al menos un agente antimicrobiano con actividad in vitro contra <i>A. baumannii complex</i> de acuerdo a los resultados del antibiograma	Cualitativa	Nominal dicotómica	1:Si 2:No
Terapia antimicrobiana combinada	Uso de al menos dos clases de antibióticos	Uso de un agente antimicrobiano activo in vitro contra <i>A. baumannii complex</i>	Cualitativa	Nominal dicotómica	1:Si 2:No

		combinado con ≥ 1 antimicrobianos con actividad contra bacilos gramnegativos independientemente de la susceptibilidad in vitro		Categoría	1: colistina+carbapenémico 2: tigeciclina + Carbapenémico 4: tigeciclina+colistina 5: tigeciclina (monoterapia) 6: colistina (monoterapia)
Terapia antimicrobiana empírica apropiada	Tratamiento con al menos un antibiótico activo contra <i>A. baumannii</i> después de obtener muestras de sangre para hemocultivos	Inicio del tratamiento antibiótico no más tarde de 24 horas después de la extracción de las muestras de sangre para el hemocultivo inicial sin resultado del antibiograma, con un antibiótico con actividad in vitro contra <i>A. baumannii</i>	Cualitativa	Nominal dicotómica	1:Si 2:No
Terapia antimicrobiana dirigida/definitiva	Tratamiento antibiótico basado en la susceptibilidad informada por el antibiograma	Tratamiento que se continuó o comenzó el día en que se informó a los médicos el resultado del antibiograma (no mayor a 72 horas después de obtener la muestra de sangre para el hemocultivo) y que contenía al menos un agente antimicrobiano con actividad in vitro contra el aislamiento de <i>A. baumannii complex</i>	Cualitativa	Nominal dicotómica	1:Si 2:No
Tratamiento antimicrobiano concomitante	Antibióticos administrados al mismo tiempo que el tratamiento de la bacteriemia por <i>A. baumannii complex</i> , que no estén incluidos en la categoría de tratamiento combinado	Antibióticos administrados para tratar otros procesos infecciosos en el mismo periodo de tiempo en que se administró tratamiento para la bacteriemia por <i>A. baumannii complex</i>	Cualitativa	Nominal categórica	1:Fluoroquinolonas 2:TMP-SMX 3:Vancomicina 4:cefalosporinas 5: Macrólidos 6: Ninguno
Tratamiento con corticosteroides	Uso concomitante de algún tipo de esteroide	Uso de una dosis de corticosteroides equivalente a 10 mg/día de prednisona Uso de dexametasona 6 mg/día	Cualitativa	Nominal dicotómica	1:Si 2:No

Choque séptico	Hipotensión refractaria al uso de líquidos intravenosos asociada a un proceso infeccioso	Presión arterial sistólica <90 mmHg y evidencia clínica de hipoperfusión periférica con necesidad de uso de vasopresores	Cualitativa	Nominal dicotómica	1:Si 2:No
Caso sospechoso de COVID 19	Persona de cualquier edad que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea. Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: disnea, artralgias, mialgias, odinofagia / ardor faríngeo, rinorrea, conjuntivitis, dolor torácico.	Síntomas y signos asociados a COVID 19 en ausencia de una prueba RT-PCR para SARS COV2 positiva	Cualitativa	Nominal dicotómica	1: si 2: no
Caso confirmado de COVID 19	Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE).	Síntomas y signos asociados a COVID 19 y una prueba RT-PCR para SARS COV2 positiva	Cualitativa	Nominal dicotómica	1: si 2: no
Severidad de COVID 19	Clasificación de la gravedad de la enfermedad	Enfermedad leve: Síntomas leves (por ejemplo fiebre, tos, cambios en el gusto u olfato) sin disnea Enfermedad moderada: Evidencia clínica o radiográfica de enfermedad del tracto respiratorio inferior; Saturación de oxígeno > 94% Enfermedad severa: Saturación de oxígeno < 94%; frecuencia respiratoria	Cualitativa	Nominal categórica	1: leve 2: moderada 3: severa 4: crítica

		> 30 respiraciones/minuto; infiltrados pulmonares > 50% Enfermedad crítica: Falla respiratoria, choque y disfunción o falla multiorgánica			
Proteína C reactiva	Proteína parte de la subfamilia de pentraxinas cortas, integrante característico de las proteínas de "fase aguda", cuya síntesis aumenta extraordinariamente en los procesos inflamatorios	Nivel sérico de proteína C reactiva determinado por el laboratorio del hospital	Cuantitativa continua	Ordinal Nominal dicotómica	mg/L 1: Mayor o igual a 10 mg/L 2: Menor a 10 mg/L
Procalcitonina	Precursor de la hormona calcitonina, fundamental para la regulación metabólica del calcio en los seres humanos, con producción extra tiroidea durante los procesos inflamatorios o de estrés oxidativo, cuya producción es inducida por la presencia de endotoxinas y proteínas de superficie microbianas y citocinas como IL-1, IL-6 y TNFα independientemente de los niveles de calcio	Nivel sérico de procalcitonina determinado por el laboratorio del hospital	Cuantitativa continua	Ordinal Nominal dicotómica	mg/L 1: Menor o igual a 0.5 mg/L 2: Menor o igual a 0.5 mg/L

Índice de comorbilidad de Charlson: propuesto por Mary Charlson y colaboradores en 1987, se utiliza como como indicador de comorbilidad lo que permite utilizarlo como una variable de ajuste en modelos multivariantes, fue creado con el objetivo de desarrollar un instrumento pronóstico de comorbilidades que individualmente o en combinación pudiera incidir en el riesgo de mortalidad a corto plazo de pacientes incluidos en estudios de

investigación. El índice de Charlson ha sido adaptado para su uso con la Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena revisión, Modificación clínica (ICD-9-CM) por varios grupos, con el algoritmo de codificación propuesto por Deyo et al. Además de la edad incluye 19 condiciones médicas catalogadas en grupos donde a cada categoría se le asocia una ponderación basada en el riesgo de mortalidad a un año, a cada condición se asigna una puntuación de 1, 2, 3 o 6 dependiendo de su asociación con la mortalidad. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para la supervivencia a los 10 años (anexo 1). Estas condiciones médicas pueden ser obtenidas mediante expedientes clínicos, bases de datos médicos-administrativos y entrevista clínica detallada; la puntuación total es la sumatoria de todas las entidades clínicas presentadas por el paciente evaluado que da como resultado el riesgo relativo de mortalidad, el índice de Charlson ha demostrado tener una aceptable confiabilidad interobservador mediante kappa ponderada de 0.945. La concordancia mediante prueba-reprueba analizada por medio del coeficiente de correlación intraclass (CCI) fue de 0.92. La validez predictiva se ha confirmado al encontrar muchas relaciones significativas del índice de Charlson con varios criterios resultados, como mortalidad, discapacidad, readmisiones y duración de la estancia hospitalaria (39-40). Para el cálculo del índice se utilizará la aplicación electrónica Charlson score incluida en el paquete de calculadoras electrónicas MDCalc disponible en línea de forma gratuita.

Escala de bacteriemia de Pitt: la puntuación de bacteriemia de Pitt se utiliza ampliamente en la investigación de enfermedades infecciosas como un índice de gravedad de la enfermedad aguda. Varía de 0 a 14 puntos, con una puntuación ≥ 4 comúnmente utilizado como indicador de enfermedad crítica y mayor riesgo de muerte. La escala de bacteriemia de Pitt fue desarrollada originalmente para predecir la mortalidad en pacientes con infección del torrente sanguíneo por *Pseudomonas aeruginosa* y desde entonces se ha demostrado que también es predictiva en pacientes con bacteriemia debido a otras bacterias gram negativas, gram positivas así como por *Candida spp.* La escala de bacteriemia de Pitt es considerado dentro de los de gravedad específicos para las bacteriemias, al incluir variables como la temperatura, tensión arterial, nivel de conciencia y la función pulmonar. Para el determinar el valor en la escala de la bacteriemia de Pitt se utilizara la tabla incluida en el anexo 2 (41).

Escala APACHE II: el sistema de puntuación APACHE II se desarrolló en 1985 e incorporó una serie de cambios del APACHE original, estos incluyeron una reducción en el número de variables a 12 mediante la eliminación de variables medidas con poca frecuencia, como el lactato y la osmolalidad. Se alteró la ponderación de otras variables; más notablemente, se incrementaron las ponderaciones para la escala de coma de Glasgow y la insuficiencia renal aguda. Además, se agregaron ponderaciones para la disfunción de los órganos

terminales y se otorgan puntos para los ingresos de emergencia o no quirúrgicos. Cada variable se pondera de 0 a 4, y las puntuaciones más altas indican una desviación creciente a partir del valor normal. El APACHE II se mide durante las primeras 24 h de ingreso en UCI; la puntuación máxima es 71. Una puntuación de 25 representa una mortalidad prevista del 50% y una puntuación de más de 35 representa una mortalidad prevista del 80% (42). Para el cálculo del índice se utilizará la aplicación electrónica APACHE II score incluida en el paquete de calculadoras electrónicas MDCalc disponible en línea de forma gratuita.

Evaluación de la severidad de la COVID 19: la gravedad de la enfermedad se evalúa acuerdo a la clasificación utilizada en el reporte inicial del brote de Wuhan, China por Wu et al, en cuatro categorías: **enfermedad leve:** síntomas leves (por ejemplo fiebre, tos, cambios en el gusto u olfato) sin disnea; **enfermedad moderada:** evidencia clínica o radiográfica de enfermedad del tracto respiratorio inferior, saturación de oxígeno $\geq 94\%$; **enfermedad grave:** disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 / min, saturación de oxígeno en sangre $\leq 93\%$, presión parcial de oxígeno arterial a fracción de la proporción de oxígeno inspirado < 300 , y / o infiltrados pulmonares $> 50\%$ dentro de 24 a 48 horas; **enfermedad crítica:** insuficiencia respiratoria, choque séptico y / o disfunción o insuficiencia de múltiples órganos (37, 43).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación se realizó tomando en consideración lo establecido en los artículos 4, cuarto párrafo, de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 96, fracción II y 100 de la Ley General de Salud (LGS); artículos 13, 14, 16, 17, fracción I, 20, 21 y 22 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; así como, acorde a lo dispuesto en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) Finlandia, junio 1964 - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre de 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM) Washington 2002, Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea en octubre del 2008.

Con base en lo establecido en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México la presente constituye una investigación sin riesgo, entendido este último,

como la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, pues se trató únicamente de un método de investigación retrospectivo en el que se realizó revisión de expedientes clínicos, y en el que no se realizó ninguna intervención en las variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales de los sujetos participantes en el mismo. Por lo anterior no se requirió carta de consentimiento informado ya que se trata de un estudio observacional que no involucra ninguna intervención y no se incluyó información de identificación de los pacientes a fin de resguardar en todo momento su confidencialidad, cabe destacar que además la selección de los participantes se llevará a cabo de forma imparcial, sin importar el estrato social, raza, preferencia sexual o cultural y atendiendo únicamente a los factores clínicos y microbiológicos que los participantes presentaron, así mismo previo al desarrollo de la investigación se sometió el presente protocolo a la autorización del comité local de investigación y ética.

Finalmente, cabe precisar que la presente investigación se llevó a cabo protegiendo en todo momento la privacidad de los sujetos partícipes en ella, en el entendido que se trata de información confidencial a la que únicamente tendrán acceso los titulares de la misma. Su participación en este estudio no planteo ningún riesgo a su salud ya que no se realizaron intervenciones fisiológicas, psicológicas y/o sociales que pudieran influir en la vida de los pacientes, así mismo la no participación en la presente investigación tampoco tuvo implicaciones en la atención que recibe en este hospital y aunque los participantes no obtuvieron beneficios directos a través de su participación en la investigación, ésta sí tuvo un impacto que puede beneficiar a los pacientes que en un futuro desarrollen un episodio de bacteriemia por esta bacilo gram negativo resistente a múltiples antibióticos para el que las opciones de tratamiento básicamente están limitadas a dos antibióticos activos en nuestro medio hospitalario, su participación permitió identificar cuáles son las características de los pacientes y de las bacterias que están asociadas a más fallecimientos a fin de modificarlos cuando esto sea posible en forma temprana, además debido a que hasta el momento no se ha definido a través de ensayos clínicos prospectivos cual es el tratamiento de elección de las bacteriemias por *Acinetobacter baumannii complex* multiresistente y extensamente resistente a antibióticos su participación contribuyo a ampliar el conocimiento que se tiene hasta el momento de cuál es el esquema de tratamiento antibiótico que se ha asociado a una mayor supervivencia lo que puede permitir ofrecer en forma temprana el mejor tratamiento disponible a fin de beneficiar a este tipo de pacientes tan graves y vulnerables.

RESULTADOS

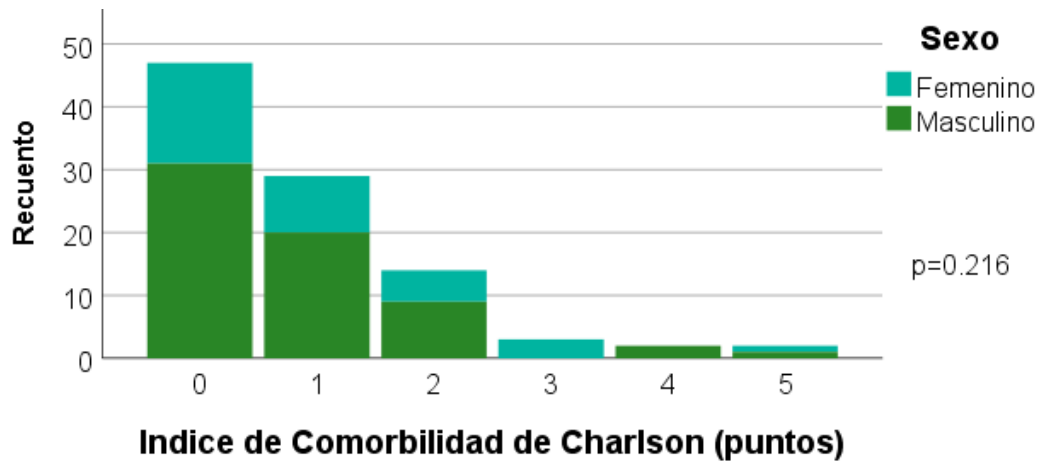
Para el análisis final se incluyeron 98 pacientes, con un ligero predominio del sexo masculino (n=64, 65.3% y femenino: n=34, 34.7%), y una media de edad de 59.35 ±14.3 años (rango: 21 a 91 años, prueba K-S: p=0.200). La comorbilidad que predominó fue hipertensión arterial sistémica, seguida de diabetes mellitus, obesidad y enfermedad renal crónica (Tabla 1).

Tabla 1. Comorbilidades de los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021 (n: 98).

Comorbilidad	Frecuencia (n=)	Porcentaje
Asma	1	1.02%
Diabetes (con daño a órgano blanco)	14	14.30%
Diabetes (sin complicaciones)	22	22.40%
Dislipidemias	1	1.02%
Enfermedad cerebrovascular	2	2.00%
Enfermedad del tejido conectivo	4	4.10%
Enfermedad hepática leve	1	1.02%
Enfermedad pulmonar crónica	3	3.10%
Enfermedad renal moderada o severa	6	6.10%
Epilepsia	4	4.10%
Esclerosis múltiple	1	1.02%
Hemiplejía	1	1.02%
Hipertensión arterial sistémica	43	43.90%
Hipotiroidismo	2	2.00%
Insuficiencia cardíaca congestiva	2	2.00%
Obesidad	18	18.40%
Postoperado trasplante órgano sólido	1	1.02%
Trastorno del estado de ánimo	1	1.02%
Tumor sólido secundario (metastásico)	1	1.02%

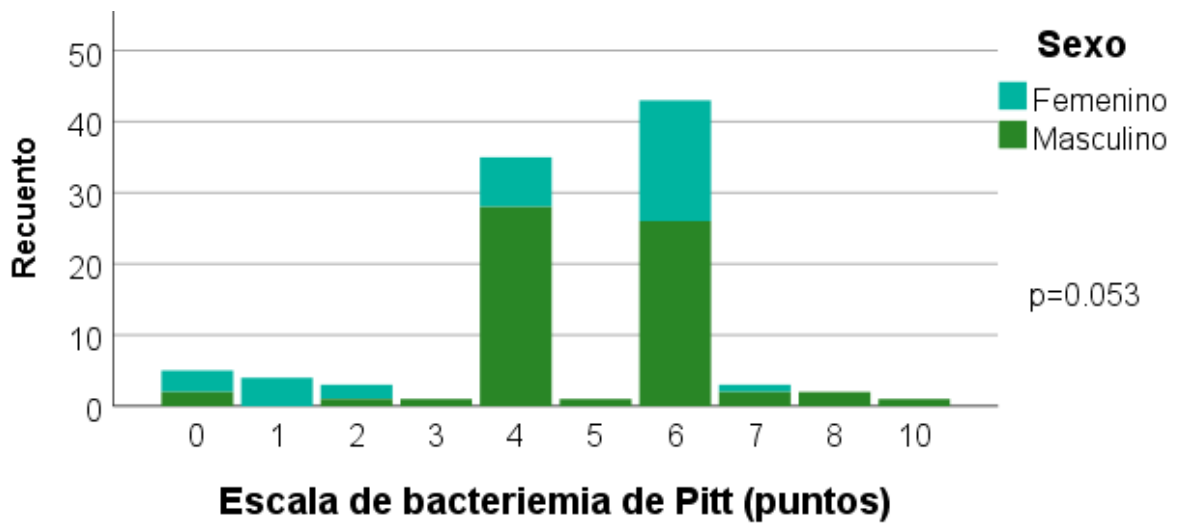
De las escalas y puntajes con fines pronósticos, el índice de comorbilidad de Charlson tuvo una media de 0.87 ±1.1 puntos (prueba K-S: p=0.000), la distribución de los puntajes observados se ilustra en la Figura 1, sin existir diferencias de frecuencias de puntajes entre sexos (p=0.216). La media de puntajes para la escala de bacteriemia de Pitt fue de 4.72 ±1.8 puntos (prueba K-S: p=0.000), siendo lo más frecuente obtener 4 y 6 puntos (35.7%, n=35; 43.9%, n=43 respectivamente) sin diferencias de frecuencia de los puntajes entre sexos (Figura 2). La puntuación APACHE II promedio observado en los pacientes fue de 21.95 ±7.5 puntos (rango: 5-41, prueba K-S: p=0.002), con una mortalidad estimada promedio del 43.08 ±21.6 % (rango: 1-92.2%, prueba K-S: p=0.002). La mediana del puntaje APACHE II fue ligera pero significativamente mayor para el sexo masculino (23 vs 21 puntos, p=0.042, Figura 3).

Figura 1. Frecuencia de los puntajes del índice de comorbilidad de Charlson observado en los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021.



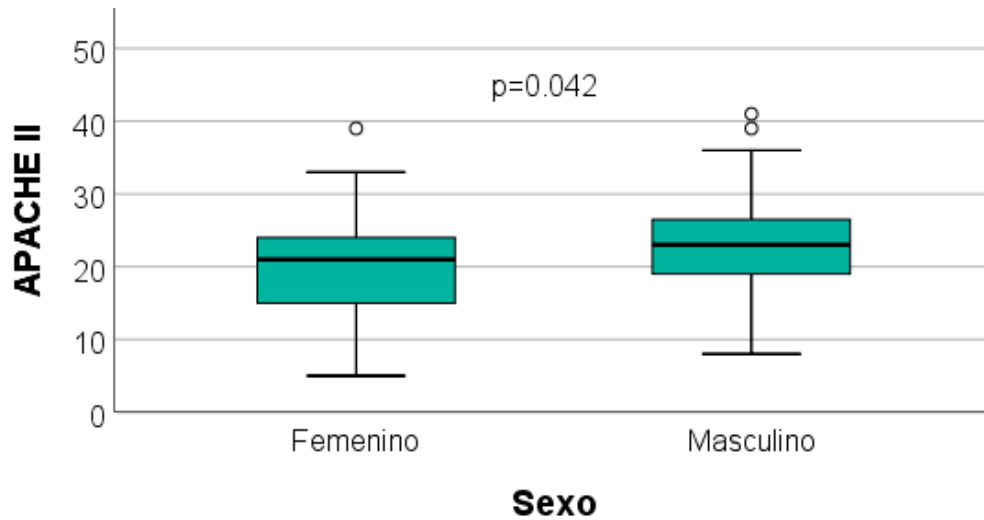
p: Prueba U de Mann-Whitney

Figura 2. Puntajes de la escala de bacteriemia de Pitt observado en los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021.



p: Prueba U de Mann-Whitney

Figura 3. Comparativa de los puntajes APACHE II por sexo de los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021.



APACHE II: Acute Physiology Score And Chronic Health Evaluation
 p: Prueba U de Mann-Whitney

Todos los pacientes fueron casos confirmados de COVID-19 mediante técnica RT-PCR para SARS-CoV-2.

La media de días transcurridos entre el inicio de los síntomas por COVID-19 y el ingreso hospitalario fue de 8.5 ±5.6 días (rango: 0 a 38 días, prueba K-S: p=0.000). Todos fueron intubados y requirieron ventilación mecánica invasiva, las medias de tiempo transcurridas entre la fecha de intubación y el inicio de síntomas e ingreso hospitalario se resumen en la Tabla 2, las fechas negativas señalan pacientes que fueron trasladados desde otra unidad médica.

Tabla 2. Periodos entre la intubación y el ingreso e inicio de síntomas COVID-19 de los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021.

Periodo	Media ±DS	Rango	Prueba K-S
Síntomas COVID-19 hasta Intubación (días)	10.9 ±5.5	0 – 39	0.002
Ingreso hasta Intubación (días)	2.3 ±3.8	-18 – 13	0.000

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019.
 K-S: prueba de Kolmogorov-Smirnov
 DS: desviación estándar.

El 94.9% (n=93) recibieron corticoesteroides como parte del protocolo de atención para pacientes con COVID-19. Los marcadores de inflamación medidos se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Marcadores de inflamación determinados en los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021.

Marcador	Media \pm DS	Rango	Prueba K-S
PCR (mg/L)	16.77 \pm 10.8	0.23 – 53.6	0.004
Procalcitonina (mg/L)	5.4 \pm 15.0	0.02 – 100	0.000

PCR: proteína C reactiva
K-S: prueba de Kolmogorov-Smirnov
DS: desviación estándar.

El 100% de los pacientes tuvieron un hemocultivo positivo con aislamiento de *A. baumannii complex*, todos los aislamientos fueron XDR, las susceptibilidades a antibióticos observadas son detalladas en la Tabla 4. La bacteriemia fue confirmada en promedio a los 13.8 \pm 11.3 días del ingreso hospitalario (rango: 0 a 67 días, prueba K-S: p=0.004). El origen más frecuente de la bacteriemia fue la neumonía asociada a ventilación mecánica en el 62.2% de los casos, seguida por las bacteriemias asociadas a catéteres venosos centrales, el detalle se muestra en la Tabla 5. En el 76.5% (n=75) los cultivos adicionales reportaron aislamientos bacterianos diferentes a *A. baumannii complex*, siendo lo más frecuente el aislamiento de Enterobacterias en cultivos de muestras traqueales (Tabla 6).

Tabla 4. Susceptibilidades a antibióticos de los hemocultivos de los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021.

Antibiótico	MIC (μ /ml) (n=, %)	Susceptibilidad (n=, %)
Imipenem	\geq 16 (98, 100)	Resistente (98, 100)
Meropenem	\geq 16 (98, 100)	Resistente (98, 100)
Tigeciclina	\leq 0.5 (4, 4.08) \geq 8 (67, 68.4) 1 (9, 9.2) 2 (13, 13.3) 4 (5, 5.1)	No aplica
Colistina	NR (8, 8.2) \leq 0.5 (90, 91.8)	No reportado (8, 8.2) Intermedio (90, 91.8)

NR: no reportado.
MIC: concentración mínima inhibitoria.

Tabla 5. Detalle de las bacteriemias secundarias de los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021.

Sitio	Frecuencia (n=98)	Porcentaje
NAVM	61	62.2%
Asociada al CVC	32	32.7%
Infección del tracto urinario	3	3.1%
Infección intrabdominal	1	1.0%
Otros sitios	1	1.0%

NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica.
CVC: catéter venoso central.

Tabla 6. Sitios y aislamientos de los cultivos adicionales en los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* complex en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021.

Sitio cultivo adicional	Hemocultivo (n=7)		Herida (n=1)		Traqueal (n=65)		Urocultivo (n=2)		Total (n=75)	
	n=	% fila	n=	% fila	n=	% fila	n=	% fila	n=	% fila
Enterobacterias	2	6.90%	1	3.40%	26	89.70%	0	0.00%	29	29.60%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	8.30%	0	0.00%	11	91.70%	0	0.00%	12	12.20%
Otros bacilos gram negativos no fermentadores	0	0.00%	0	0.00%	3	100.00%	0	0.00%	3	3.10%
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	20.00%	0	0.00%	8	80.00%	0	0.00%	10	10.20%
Enterococos	0	0.00%	0	0.00%	8	100.00%	0	0.00%	8	8.20%
Estafilococos coagulasa negativos	0	0.00%	0	0.00%	1	50.00%	1	50.00%	2	2.00%

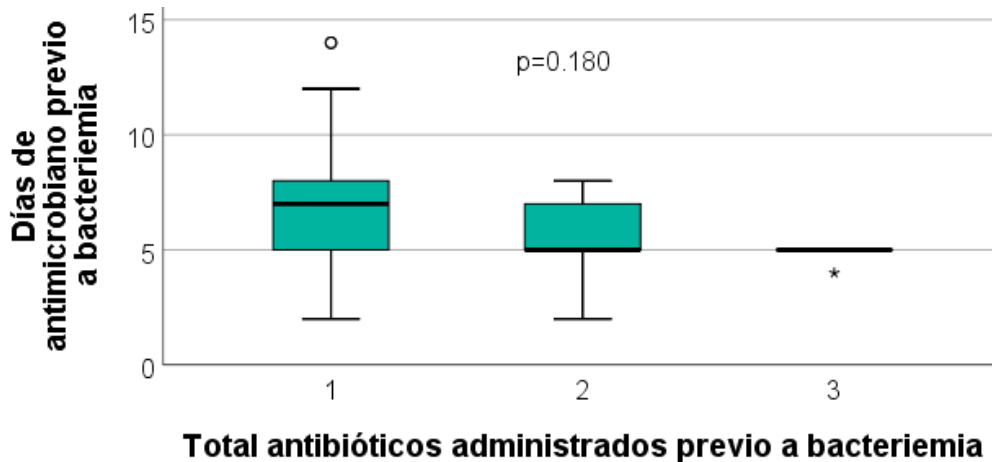
Previo al desarrollo de la bacteriemia, el 16.3% (n=16) de los pacientes no recibieron ningún antibiótico, el 48% (n=47) recibió al menos un antibiótico, 30.6% (n=30) dos antibióticos, y 5.1% (n=5) tres antibióticos (Tabla 7). La media de días de uso de antibioticoterapia previo a la bacteriemia fue de 6.13 ±2.5 días (rango: 2 – 14 días, prueba K-S: p=0.000), y aunque la mediana (7 días) fue ligeramente mayor entre los que recibieron 1 solo medicamento, no hubo diferencia significativa respecto a los que recibieron 2 o 3 antibióticos simultáneos (prueba de Kruskal-Wallis: p=0.180, Figura 4).

Tabla 7. Antibióticos administrados previo al desarrollo de bacteriemia en los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* complex en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021.

Esquema	Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)
Cefalosporinas	31	31.6
Macrólidos	26	26.5
Quinolonas respiratorias	24	24.5
Piperacilina-tazobactam	17	17.3
Carbapenémicos	20	20.4
TMP-SMX	3	3.1
Aminoglucósidos	1	1

TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol

Figura 4. Días y número de antibioticoterapia previa al desarrollo de bacteriemia en los pacientes con *Acinetobacter baumannii complex* en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021



p: Prueba de Kruskal-Wallis

La terapia antimicrobiana empírica emprendida no más tarde de 24 horas después de la extracción de las muestras de sangre para el hemocultivo inicial sin resultado del antibiograma, fue apropiada solamente en el 35.7% de los casos (n=35). Una vez informados los resultados del antibiograma, en el 69.4% de los casos (n=68) se instauró una terapia antimicrobiana dirigida/definitiva contenía al menos un agente antimicrobiano con actividad in vitro contra el aislamiento de *A. baumannii complex*; y en un 63.2% (n=62) se instauró una terapia antimicrobiana combinada que contenía uno o más antibióticos con actividad contra el aislamiento de *A. baumannii complex*, el detalle de los esquemas empleados se resume en la Tabla 8.

Tabla 8. Terapias antimicrobianas dirigidas empleadas en los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021.

Esquema	Frecuencia (n=)	Porcentaje absoluto (%)	Porcentaje recibieron antimicrobiano dirigido (%)
Colistina + Carbapenémico	51	52.0	75.0
Tigeciclina + Carbapenémico	9	9.2	13.2
Tigeciclina + Colistina	2	2.0	2.9
Tigeciclina (monoterapia)	1	1.0	1.5
Colistina (monoterapia)	5	5.1	7.4
Total	68	69.4	75.0

Además de la terapia dirigida, el 44.9% (n=44) de los pacientes recibió alguna terapia antimicrobiana concomitante detallada en la Tabla 9, sólo 2 casos recibieron más de 1 antibiótico de forma concomitante: vancomicina más fluoroquinolona o TMP-SMX.

Tabla 9. Antimicrobianos concomitantes a la terapia dirigida en los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* complex en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021.

Antimicrobiano	Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)
Fluoroquinolona	1	1
TMP-SMX	3	3.1
Vancomicina	28	28.6
Cefalosporinas	1	1
Linezolid	15	15.3

TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol

Un 81.6% (n=80) de los pacientes recibieron valoración del servicio de infectología, la cual ocurrió en promedio a los 11.95 ± 11 días (rango: 0 a 82 días, prueba K-S: $p=0.000$) de ocurrido el ingreso hospitalario, y -2.49 ± 7.6 días (rango: -34 a 15 días, prueba K-S: $p=0.000$) del reporte del hemocultivo positivo.

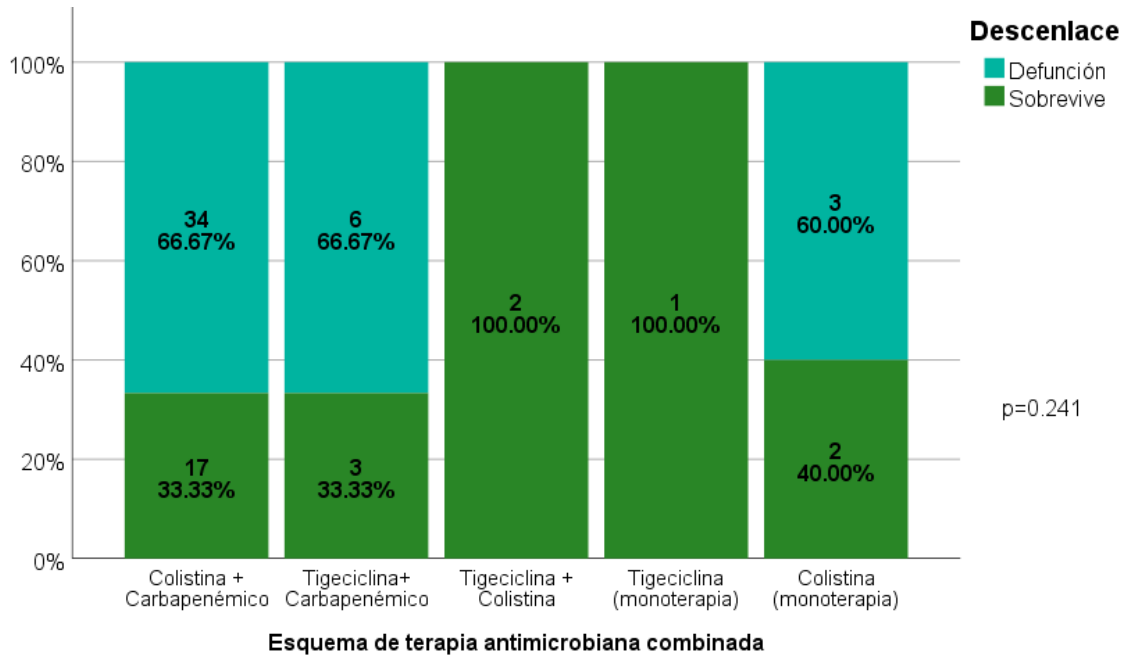
El 65.3% (n=64) de casos desarrollaron choque séptico, y 72.4% (n=71) fallecieron, el tiempo en que ocurrió la defunción en relación con los momentos clínicos relevantes se resume en la Tabla 10. La mortalidad fue similar entre los esquemas de antimicrobianos dirigidos empleados con una supervivencia entorno al 33.3-40%, $p=0.241$ (Figura 5), salvo tigeciclina + colistina y tigeciclina como monoterapia, en donde sobrevivieron el 100% de pacientes que recibieron tales esquemas.

Tabla 10. Días a los que ocurrió la defunción en relación a los momentos clínicos relevantes en los pacientes con bacteriemia por *A. baumannii* complex en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021.

Periodo hasta la defunción	Media \pm DS	Rango	Prueba K-S
Síntomas COVID-19 (días)	24.24 \pm 8.6	10 a 62	0.002
Ingreso hospitalario (días)	16.12 \pm 8.6	1 a 48	0.000
Hemocultivo positivo	5.35 \pm 6.09	2 a 32	0.000

K-S: prueba de Kolmogorov-Smirnov.
DS: desviación estándar.

Figura 5. Proporción de defunciones por esquema antimicrobiano dirigido empleado en los pacientes con bacteriemia por *A. baumannii* complex en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021.



p: Prueba de chi cuadrada

Encontramos que el choque séptico incrementó el riesgo de muerte en 5.4 veces ($p=0.000$) y la puntuación mayor a 4 en la escala de bacteriemia de Pitt incrementó el riesgo de mortalidad en 1.39 veces ($p=0.009$). Por el contrario, administrar cualquier terapia antimicrobiana combinada y dirigida fue un factor protector para morir (OR: 0.192, $p=0.007$), aunque al analizar cada terapia en forma individual, ninguna tuvo impacto real. Curiosamente el ser obeso resultó ser un factor protector frente a la defunción en los primeros 30 días posteriores al desarrollo de bacteriemia (OR: 0.258, $p=0.023$). El análisis de riesgo para mortalidad a los 30 días se resume en la Tabla 11.

Tabla 11. Factores asociados a mortalidad a 30 días en los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* complex en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021. Análisis univariado.

Variable	OR	IC 95%	Valor de p
Sexo femenino	0.561	0.226 – 1.395	0.211 ^a
Diabetes (sin complicaciones)	1.385	0.455 – 4.218	0.565 ^a
Diabetes (con daño a órgano blanco)	0.943	0.269 – 3.306	1.000 ^b
Enfermedad renal crónica	1.415	1.241 – 1.615	0.183 ^b
Hipertensión arterial sistémica	1.193	0.486 – 2.932	0.700 ^a
Obesidad	0.290	0.100 – 0.840	0.018^{a*}
Choque séptico	5.400	2.083 – 13.998	0.000^{a*}
PCR >10 (mg/L)	1.109	0.845 – 1.455	0.438 ^a
Procalcitonina > 0.5 (mg/L)	1.088	0.833 – 1.420	0.522 ^a
Índice de Charlson > 3 puntos	NA	-	0.157 ^b

Continúa en la siguiente página.

Continuación de la tabla 11.

Escala de Pitt > 4 puntos	1.390	1.073 – 1.801	0.009^{a*}
Bacteriemia secundaria (cualquiera)	4.313	0.679 – 27.386	0.127 ^b
NAVM	0.959	0.383 – 2.397	0.928 ^a
Bacteriemia asociada a CVC	1.213	0.464 – 3.172	0.694 ^a
Terapia antimicrobiana empírica apropiada	0.599	0.242 – 1.484	0.266 ^a
Terapia antimicrobiana combinada (cualquiera)	0.192	0.053 – 0.698	0.007^{b*}
Colistina + carbapénemico	0.541	0.218 – 1.342	0.182 ^a
Tigeciclina + carbapénemico	0.738	0.171 – 1.474	0.703 ^b
Tigeciclina + colistina	NA	--	1.000 ^b
Tigeciclina (monoterapia)	0.821	0.397 – 1.696	0.276 ^b
Colistina (monoterapia)	0.551	0.087 – 3.497	0.614 ^b
Recibir corticoesteroides	0.644	0.069 – 6.037	1.000 ^b
Terapia antibacteriana concomitante			
TMP-SMX	0.918	0.066 – 8.668	1.000 ^b
Fluoroquinolona	NA	--	0.276 ^b
Cefalosporinas	NA	--	0.276 ^b
Linezolid	0.907	0.620 – 1.327	0.586 ^a
Vancomicina	0.980	0.745 – 1.290	0.886 ^a
Aislamientos microbianos concomitante			
Enterobacterias	1.215	0.757 – 6.672	0.139 ^a
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.784	0.478 – 1.285	0.243 ^a
<i>Acinetobacter baumannii</i> (aislamiento diferente al torrente sanguíneo)	0.878	0.692 – 1.116	0.306 ^a
Otros bacilos gram negativos no fermentadores	0.918	0.408 – 2.063	1.000 ^b
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.962	0.629 – 1.473	1.000 ^b
Enterococos	1.038	0.682 – 1.581	1.000 ^b
Estafilococos coagulasa negativos	0.686	0.171 – 2.756	0.477 ^b

PCR: proteína C reactiva. NAVM: neumonía asociada a ventilación mecánica. CVC: catéter venoso central.

TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol

^a: Prueba de Chi-cuadrada; ^b: Prueba exacta de Fisher; *p<0.05

Al analizar los factores asociados a mortalidad, encontramos que únicamente los pacientes que presentaron choque séptico tuvieron un riesgo independiente significativo para mortalidad (OR 5.7, IC 95% 2.1 a 15.6 p 0.001) (Tabla 12).

Tabla 12. Análisis multivariado de riesgos sobre la mortalidad a 30 días en los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* complex en el HE UMAE CMN Siglo XXI durante 2020-2021.

Variable	B	DS	OR	Lim. Inf.	Lim. Sup	Valor de p
Paso 1^a						
Obesidad	-1.386	0.606	0.022	0.076	0.820	0.022
Choque séptico	1.449	0.569	0.011	1.395	12.987	0.011
Pitt > 4 puntos	0.648	0.582	0.266	0.266	5.984	0.266
Constante	0.153	0.584	0.139			0.139
Paso 2^b						
Obesidad	-1.355	0.597	0.258	0.080	0.831	0.023
Choque séptico	1.753	0.508	5.771	2.131	15.633	0.001
Constante	-0.658	0.543	0.518			0.226

^a: análisis multivariado de dependencia, variable dependiente: Defunción, R² de Nagelkerke: 0.257, Prueba de chi-cuadrado=19.024, p=0.000; ^b:análisis multivariado de dependencia, variable dependiente: Defunción, R² de Nagelkerke: 0.242, Prueba de chi-cuadrado=17.961, p=0.266 *: p<0.05.

DISCUSIÓN

En este estudio encontramos una relación entre el uso de la terapia antimicrobiana combinada que incluyó colistina y la supervivencia de pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii complex* y COVID19 crítica. Detectamos que el choque séptico fue el único factor asociado a mortalidad en forma independiente.

En general más de 65% de los pacientes de nuestra investigación fueron hombres, con un índice de comorbilidades bajo (puntuación media en el índice de Charlson 0.87 ± 1.1 puntos) y sin asociación con la mortalidad. Todos los pacientes incluidos tuvieron falla respiratoria y necesidad de ventilación mecánica invasiva la cual se inició en promedio solo 2.3 días después del ingreso hospitalario pero 11 días después del inicio de la sintomatología compatible con COVID19. En general su condición clínica al momento de desarrollar bacteriemia era muy grave de acuerdo a la estimación realizada a través de la escala APACHE II con una puntuación media de 21.95 ± 7.5 y una mortalidad estimada promedio muy alta (43.08 ± 21.6 %). La NAVM como sitio primario de infección por *A. baumannii complex* fue el origen más frecuente de la bacteriemia presentándose en el 62.2% de los casos, seguida de la bacteriemia asociada a CVC en el 32.7%, sin que se identificara una asociación significativa entre este tipo de infecciones y la mortalidad (OR 0.95, p 0.92 y OR 1.213, p 0.69 respectivamente), a pesar de que esperábamos que la mortalidad asociada a CVC fuera menor debido a que se trata de un foco infeccioso que rápidamente puede controlarse, sin embargo esto depende de que sea identificado rápidamente como el origen de la bacteriemia y sea extraído de los tejidos del paciente. Solo el 16.3% de los pacientes no recibió algún tratamiento antibiótico antes de desarrollar bacteriemia, sin embargo no encontramos diferencia entre el número de antibióticos usado y el riesgo de bacteriemia ($p=0.180$). Tampoco encontramos una asociación entre el nivel sérico de PCR y procalcitonina con la mortalidad. A pesar de que en el análisis univariado encontramos que una puntuación de al menos 4 en la escala de bacteriemia de Pitt se asocia a mayor riesgo de mortalidad con un OR 1.39 (IC 95% 1.07 – 1.80 $p=0.009$) esta asociación significativa no se mantuvo al realizar el análisis multivariado (OR 0.26, IC 95% 0.26-5.98 $p=0.266$) como se reportó en otros estudios que encontraron un OR de 1.2 a 1.4 (24, 32) y no podemos considerarlo un factor independiente para mortalidad entre los pacientes de nuestra investigación. Solo el choque séptico fue un factor de riesgo independiente para mortalidad entre los pacientes, el cual incremento el riesgo de muerte casi 6 veces frente a quienes no lo desarrollaron (OR 5.77, IC 95% 2.13 – 15.63 $p=0.001$).

Todos los aislamientos de *A. baumannii complex* (100%) fueron resistentes a carbapenémicos (imipenem y meropenem), esta frecuencia es mayor a la reportada en 2019 por Shi Xianhong et al. (26) en China donde se encontró que la resistencia fue de 91.5% a imipenem y de 93.6% a meropenem, pero siguió la tendencia ascendente en cuanto a resistencia a carbapenémicos observada desde 1997 (25). Actualmente no hay valores

de referencia determinados por CLSI para clasificar la susceptibilidad de *A. baumannii complex* a tigeciclina sin embargo el aislamiento de estos bacilos con una MIC mayor o igual a 2 mg/L se ha asociado a peores resultados clínicos cuando este antibiótico se usó como parte de un tratamiento combinado con colistina comparado con el uso de colistina más carbapenémicos incrementando el riesgo de mortalidad casi 7 veces entre los pacientes con bacteriemia (21), nosotros encontramos que el 86.7% de los aislamientos tuvieron una MIC de al menos 2 mg/L para tigeciclina, sin embargo en nuestro estudio esta antibiótico se usó solo en 10 pacientes (9 como parte del tratamiento combinado con carbapenémicos y 1 como monoterapia) por lo que no pudimos evidenciar la asociación entre el uso de tigeciclina y el aumento de mortalidad.

Ninguno de los aislamientos de *A. baumannii complex* incluido en el estudio se reportó resistente a colistina sin embargo el valor real de esta información debe ser tomado con reserva debido a que la susceptibilidad no fue determinada a través de pruebas de microdilución en caldo aceptadas como el estándar de oro, lo cual tiene un impacto directo en el tratamiento de los pacientes ya que la concordancia esencial (porcentaje de aislamientos que producen una MIC que están dentro de ± 1 dilución doble) entre la MIC determinada por Vitek[®]2 (utilizado en esta investigación) y por la técnica de microdilución en caldo es de solo 61.9 a 88.23% (45-46) a pesar de una concordancia categórica (porcentaje de aislamientos con una MIC en la misma categoría de susceptibilidad que el estándar de referencia) de hasta el 94% (46) lo que le da al método automatizado Vitek[®]2 en general una confiabilidad moderada y destaca la importancia de tomar estos resultados con reserva ya que esto puede resultar en una terapia antimicrobiana inadecuada con impacto directo en la supervivencia de los pacientes cuando son tratados con colistina a pesar de tener aislamientos de *A. baumannii complex* resistentes incluso a este antibiótico, y que lleva a considerar que en hospitales donde se tiene alta frecuencia de infecciones graves por este bacilo MDR es indispensable el reporte de susceptibilidad a antibióticos basado en técnicas validadas a fin de apoyar a los médicos en la toma de decisiones terapéuticas correctas, además de considerar la necesidad de incluir antibióticos activos contra *A. baumannii complex* resistentes no solo a carbapenémicos y tigeciclina sino también a polimixinas lo cual en un futuro puede convertirse en una necesidad básica de tratamiento. No pudimos determinar la asociación entre la mortalidad y la MIC de los aislamientos de *A. baumannii complex* para imipenem y meropenem porque todos los aislamientos fueron resistentes a estos antibióticos, tampoco para colistina porque en este caso todos los aislamientos se reportaron susceptibles.

Aunque el 81.6% de los pacientes fueron valorados por el servicio de infectología, esto se realizó desde 2.5 días antes y hasta 15 días después del desarrollo de la bacteriemia, en general la media hasta la valoración por infectología fue de 12 días después del ingreso de los pacientes al hospital, esta demora limita la posibilidad de disminuir la mortalidad en este tipo de pacientes a través del manejo temprano por especialistas en

enfermedades infecciosas, ya que entre los 71 pacientes que fallecieron en nuestro estudio la media hasta la defunción fue de solo 5 días posteriores a la bacteriemia. La disminución de la mortalidad entre pacientes con bacteriemias por otros microorganismos virulentos como *S. aureus* ha sido demostrado por estudios como el de Lahey T. et al. (47) que en 2009 reportaron después de ajustar variables de confusión que los pacientes tratados por especialistas en enfermedades infecciosas tuvieron la mitad del riesgo de morir comparado con pacientes que no fueron manejados por estos especialistas (HR 0.5, $p=0.02$) (46), otros estudios también han reportado esta disminución de la mortalidad a 28 días en pacientes con bacteriemias por *S. aureus* (HR 0.44, $p=0.022$) (48) otros han reportado una mortalidad de 8.0% frente a 27.0%, ($p<0.001$) (49). Esto también ha sido reportado en el caso de bacteriemias por *P. aeruginosa* por Chiong F, et al. en 2021 quienes detectaron que la mortalidad a 30 días por todas las causas fue significativamente mayor entre pacientes no tratados por especialistas en enfermedades infecciosas (56.8% frente a 11%, OR 10.63, $p<0.001$) (50). En cuanto a infecciones por microorganismos MDR un estudio realizado en 2018 también encontró que la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas se asoció con reducciones significativas en la mortalidad a 30 días en infecciones por *S. aureus* y *Enterobacteriaceae* (HR 0.48 $p<0.0001$ y HR 0.41 $p<0.0001$ respectivamente) sin embargo no encontró una asociación significativa en el caso de infecciones por *Enterococcus*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter* MDR sin embargo concluyó que el tamaño de muestra de estos grupos fue pequeño y sin el poder estadístico necesario para demostrar diferencias en la mortalidad (807, 96 y 190 pacientes respectivamente de un total de 4214 pacientes) (51). La demora hasta la valoración por infectología en nuestro estudio puede explicar el que solo 36 de los pacientes recibió un tratamiento empírico adecuado (35.7%), este número reducido de pacientes en nuestra investigación puede no haber tenido suficiente poder estadístico para demostrar una asociación significativa con reducción de la mortalidad (OR 0.59, $p=0.26$) cómo ha sido reportado en otras investigaciones (24, 32), sin embargo otra posible explicación de la falta de capacidad para reducir la mortalidad es que el tratamiento empírico es de corta duración y se puede modificar dentro de las 48 horas posteriores a la detección de la bacteriemia por lo que su impacto en el curso de la infección podría ser limitado como lo han referido algunos investigadores (27).

A pesar de que el 76.5% de los pacientes tuvieron una coinfección por otros microorganismos en el momento de la bacteriemia por *A. baumannii complex*, ninguno de ellos se asoció con un mayor riesgo de mortalidad.

Entre los factores analizados en nuestro estudio solo el tratamiento antibiótico dirigido y combinado que incluyó colistina se asoció a menor mortalidad (OR 0.19, IC 95% 0.05 – 0.69 $p=0.007$) sin embargo no encontramos relación entre la supervivencia y el uso de alguna combinación de antibióticos en particular y, aunque el uso de colistina más carbapenémicos se asoció a un riesgo de mortalidad menor al del uso de tigeciclina y

carbapenémicos ninguno de los dos tuvo significancia estadística (OR 0.54, IC 95% 0.21 – 1.34 p 0.18 y OR 0.73, IC 95% 0.17 – 1.47 p 0.68), es de destacar que el número de pacientes tratados con esquemas antimicrobianos diferentes a colistina más carbapenémicos en nuestro estudio fue pequeño (25% de los pacientes que recibieron tratamiento dirigido) por lo que es difícil determinar su asociación con la supervivencia de los pacientes, a pesar de esto nuestros hallazgos son similares a los reportados en el metanálisis de 2018 realizado por Vardakas Konstantinos et al. (33) quienes encontraron beneficio en el uso de tratamiento combinado con colistina en los pacientes que desarrollan bacteriemia por *A. baumannii complex* comparado con la monoterapia, lo cual había sido reportado previamente en otro metanálisis de 2016 el cual encontró también una mortalidad mayor con el uso de colistina en monoterapia comparado con uso de colistina combinada (con carbapenémicos, aminoglucósidos o tigeciclina) (34). La mayor mortalidad con el uso de tigeciclina y colistina comparado con el uso de colistina y carbapenémicos no se demostró en nuestro análisis como fue reportado por Cheng Aristine et al. (21) en su estudio prospectivo de 2015 en el que el uso de tigeciclina y colistina se asoció a un riesgo casi siete veces mayor de mortalidad comparado con el esquema que incluye colistina y carbapenémicos a pesar de la resistencia de *A. baumannii complex* a este último tipo de antibióticos (21) sin embargo como se mencionó antes el tamaño del grupo de pacientes tratado con tigeciclina y carbapenémicos fue pequeño sin el poder estadístico suficiente. Un 44.9% de los pacientes recibieron al menos un antibiótico adicional diferente a los carbapenémicos, tigeciclina y colistina en forma concomitante al uso del tratamiento antibiótico dirigido a este bacilo, algunos de los cuales se han investigado en el tratamiento de infecciones por *A. baumannii complex* resistentes a carbapenémicos sin evidencia clara de su beneficio hasta el momento (11, 52-54). Lo que evidencia que las opciones de tratamiento actuales para las infecciones por *A. baumannii complex* son muy limitadas y actualmente además de las polimixinas y la tigeciclina que tienen además una farmacocinética que limita su efectividad únicamente se encuentran disponibles fármacos de difícil acceso a nivel institucional como cefiderocol, minociclina o eravaciclina.

La mortalidad esperada en los pacientes con infección por SARS-COV-2 que presentan falla respiratoria y requieren ventilación mecánica es de 49% por lo que el desarrollo de bacteriemia por *A. baumannii complex* significó un exceso de mortalidad de al menos 23.4% ya que la mortalidad encontrada en nuestro estudio fue de 72.4% la cual también es mayor al 69.9% reportado por Lee Hao Yuan et al. (32) en 2018 en Taiwán donde también se incluyeron pacientes críticos hospitalizados en UCI.

Es controversial el hallazgo en nuestra investigación de menor mortalidad entre los pacientes con obesidad, consideramos que este resultado se debió a que el número de pacientes con y sin obesidad no fue homogéneo en el estudio (8 pacientes frente a 80 pacientes respectivamente), y consideramos que se necesita analizar este

factor en una población que tenga la misma proporción de pacientes con obesidad y sin obesidad a fin de determinar si realmente este fue un factor protector.

Con respecto a las limitaciones del presente estudio la investigación se realizó con información de un solo hospital en forma retrospectiva, la mortalidad fue muy alta lo que genero poca homogeneidad entre el grupo de pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron. La susceptibilidad a colistina el antibiótico de mayor importancia en el tratamiento de estas bacteriemias no se determinó con el método considerado estándar de oro, además en cuanto al tratamiento dirigido el 75% de los pacientes recibió el mismo esquema por lo que la comparación con los otros esquemas de tratamiento está muy limitada. A pesar de que no pudimos determinar el mecanismo de resistencia a betalactámicos y de que el laboratorio del hospital no reporta susceptibilidad a aztreonam lo que nos permitiría orientarnos hacia la producción de una betalactamasa clase B de Ambler, son las betalactamasas de la clase D el principal mecanismo de resistencia en *A. baumannii complex* por lo que la ausencia de esta información puede tener solo un impacto limitado en el tratamiento. Fortalezas del estudio: se investigaron factores clínicos presentes en la población mexicana que pudieran estar asociados a mortalidad en pacientes con bacteriemia por este bacilo gram negativo XDR, se evidencio cual es el comportamiento de un brote por *A. baumannii complex* durante un periodo de contingencia sanitaria y la importancia que su adecuado manejo tiene a fin de mejorar los resultados entre los pacientes afectados.

CONCLUSIONES

En pacientes hospitalizados por COVID19 que desarrollaron falla respiratoria y que además presentaron bacteriemia por *A. baumannii complex* encontramos que todos los aislamientos fueron resistentes a carbapenémicos mientras mantuvieron la susceptibilidad a colistina y que el tratamiento antibiótico combinado que incluyó colistina se asoció a una menor mortalidad entre los pacientes independientemente de que en la combinación se usaran carbapenémicos o tigeciclina, lo que contribuye a aumentar la información que respalda la recomendación de usar tratamiento combinado y no monoterapia para tratar las bacteriemias por esta bacilo gram negativo XDR. Se encontró que el choque séptico fue el único factor que predice en forma independiente el riesgo de mortalidad entre estos pacientes por lo que su desarrollo debe llevar a la búsqueda y control inmediato cuando esto sea posible del origen de la infección además de la administración sin demora del mejor tratamiento antibiótico disponible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moubareck CA, Halat DH. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A Review of Microbiological, Virulence, and Resistance Traits in a Threatening Nosocomial Pathogen. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Mar; 9(3): 119.
2. Vijayakumar S, Biswas I, Veeraraghavan B. Accurate identification of clinically important *Acinetobacter* spp: an update. *Future Science OA*, 2019; 5: 6.
3. Harding CM, Hennon SW, Feldman MF. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Feb; 16(2): 91– 102.
4. McConnell MJ, Actis L, Pachón J. *Acinetobacter baumannii*: human infections, factors contributing to pathogenesis and animal models. *FEMS Microbiology Reviews* 2013;37;2, 130–155.
5. Espinal P, Marti S, Vila J. Effect of biofilm formation on the survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Hosp Infect* 2012;80(1):56-60.
6. Vijayakumar S, Rajenderan S, Laishram S, et al. Biofilm Formation and Motility Depend on the Nature of the *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates. *Front Public Health*. 2016; 4: 105
7. Luna KH, Weber B, Feldman MF. Subinhibitory Concentrations of Trimethoprim and Sulfamethoxazole Prevent Biofilm Formation by *Acinetobacter baumannii* through Inhibition of Csu Pilus Expression. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61-9.
8. Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;13:7:55.
9. Morris FC, Dexter C, Kostoulas X, et al. The Mechanisms of Disease Caused by *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1601.
10. Aliramezani A, Soleimani M, Fard RMN et al. Virulence determinants and biofilm formation of *Acinetobacter baumannii* isolated from hospitalized patients. *Germes*. 2019: 9(3): 148–153.
11. Piperaki ET, Tzouvelekis LS, Daikos GL. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clinical Microbiology and Infection* 25 (2019) 951- 957.
12. Treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: report of the British society for antimicrobial chemotherapy/healthcare infection society/British infection association joint working party. *Antimicrob Chemother*. 2018; 73: III,2-III,78.
13. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006; (9):12, 201-220.
14. Nowak P, Paluchowska P. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance, role of carbapenemases. *Folia Histochem Cytobiol*. 2016;54(2):61- 74

15. Ramirez MS, Bonomo RA, Tolmasky ME. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace. *Biomolecules* 2020, 10(5), 720.
16. Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, et al. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan;30(1):409-447.
17. Wright MS, Lovleva A, Jacobs MR, et al. Genome dynamics of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* during infection and treatment. *Genome Med.* 2016; 8: 26.
18. Beceiro A, Moreno A, Fernandez N, et al. Biological Cost of Different Mechanisms of Colistin Resistance and Their Impact on Virulence in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(1): 518-526
19. Carretero M, Garcia M, Martin R, et al. Phenotypic changes associated with Colistin resistance due to Lipopolysaccharide loss in *Acinetobacter baumannii*. *Virulence.* 2018; 9(1): 930–942.
20. Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *International Journal of Antimicrobial Agents* 35 (2010) 219–226.
21. Cheng A, Chir MBB, Chuang YC, 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. *Critical Care Medicine*, 43(6), 1194–1204.
22. WHO. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections including tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2017, 8-83.
23. Lob SH, Hoban DJ, Sahm DF, et al. Regional differences and trends in antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 47 (4), 317-323.
24. Du X, Xu X, Yao J, et al. Predictors of mortality in patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Infection Control* 47 (2019) 1140–1145
25. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63(7): 355-419
26. Shi X, Wang H, Wang X, et al. Molecular characterization and antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* in cerebrospinal fluid and blood. *PLoS One.* 2021; 16(2): 247-318.
27. Son HJ, Cho EB, Bae M, et al. Clinical and Microbiological Analysis of Risk Factors for Mortality in Patients With Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Open Forum Infectious Diseases*, 2020; 7:10, 1-7.

28. Freire MP, de Oliveira D, Garcia CP, et al. Bloodstream infection caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in cancer patients: high mortality associated with delayed treatment rather than with the degree of neutropenia. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22 : 352-358
29. Isler B, Doi Y, Bonomo RA, et al. New Treatment Options against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63(1): e01110-18.
30. Lemos EV, de la Ho FP, Einarson TR, et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:416–423
31. Amat T, Gutierrez A, Machuca I, et al. Multidrug and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: factors associated with mortality. *Med Clin (Barc).* 2012; 138: 650-655
32. Lee HY, Chen CL, Wu Sr, et al. Risk Factors and Outcome Analysis of *Acinetobacter baumannii* Complex Bacteremia in Critical Patients. *Crit Care Med.* 2014; 42 (5): 1081-8.
33. Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, et al. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents,* 2018; 51:4, 535-547
34. Zusman O, Altunin S, Koppe F, et al. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016: 72(1), 29–39
35. Amat T, Gutierrez-Pizarra A, Machuca I, et al. The combined use of tigecycline with high-dose colistin might not be associated with higher survival in critically ill patients with bacteraemia due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 24: 630- 634.
36. Panel de control de coronavirus (COVID 19) de la OMS, (consultado 9 Agosto 2021) disponible en <https://covid19.who.int>
37. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242.
38. Ioannidis JPA. Infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data. *Bull World Health Organ* 2021;99:19–33F
39. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
40. de Groota V, Beckermana H, Lankhorst GJ, et al. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol.* 56 (2003) 221–229.
41. Henderson H, Luterbach CL, Cober E, et al. The Pitt Bacteremia Score Predicts Mortality in Non-Bacteremic Infections. *Clin. Infect. Dis.* 2020;70:9, 1826–1833.

42. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 2008;8:5, 181–185.
43. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:1757-1766
44. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 31st ed. CLSI M100 guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021
45. Sacco F, Visca P, Runci F, et al. Susceptibility Testing of Colistin for *Acinetobacter baumannii*: How Far Are We from the Truth? *Antibiotics (Basel)*. 2021 Jan; 10(1): 48
46. Singhal L, Sharma M, Verma S, et al. Comparative Evaluation of Broth Microdilution with Polystyrene and Glass-Coated Plates, Agar Dilution, E-Test, Vitek, and Disk Diffusion for Susceptibility Testing of Colistin and Polymyxin B on Carbapenem-Resistant Clinical Isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Microb Drug Resist*, 2018;24(8):1082-1088.
47. Lahey T, Shah R, Gitzus J, et al. Infectious Diseases Consultation Lowers Mortality From *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2009; 88(5): 263–267.
48. Honda H, Krauss MJ, Jones JC, et al. The Value of Infectious Diseases Consultation in *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Am. J. Med.* 2010, 123; 7: 631-637.
49. Robinson J, Pozzi-Langhi S, Phillips M, et al. Formal infectious diseases consultation is associated with decreased mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012, 31, 2421–2428.
50. Chiong F, Wasef MS, Liew KC, et al. The impact of infectious diseases consultation on the management and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in adults: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*, 2021, 21, 671.
51. Burnham JP, Olsen MA, Stwalley D, et al. Infectious Diseases Consultation Reduces 30-Day and 1-Year All-Cause Mortality for Multidrug-Resistant Organism Infections, *Open Forum Infectious Diseases*, 2018;(5)3:26.
52. Armengol E, Asuncion T, Viñas M, et al. When Combined with Colistin, an Otherwise Ineffective Rifampicin–Linezolid Combination Becomes Active in *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii*. *Microorganisms*. 2020; 8(1): 86
53. Irvem, A. Colistin-daptomycin, colistin-linezolid, colistin-vancomycin combination effects on colistin in multi-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Medical Science and Discovery*, 2019, 5(2), 124-129.
54. Liu B, Liu Y, Di X, et al. Colistin and anti-Gram-positive bacterial agents against *Acinetobacter baumannii*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2014, 47 (4).

ANEXOS

Anexo 1: Instrucciones para el llenado de la escala de comorbilidad de Charlson.

Infarto del miocardio	Historia de infarto del miocardio médicamente documentado
Insuficiencia cardíaca congestiva	ICC sintomática con respuesta a tratamiento específico
Enfermedad vascular periférica	Claudicación intermitente, puente arterial periférico para el tratamiento de la insuficiencia, gangrena, insuficiencia arterial aguda, aneurisma no tratado (≥ 6 cm)
Enfermedad vascular cerebral	Historia de AIT o EVC sin o con secuelas menores (excepto hemiplejía)
Demencia	Deterioro cognitivo crónico
Enfermedad pulmonar crónica	Disnea sintomática debido a condiciones respiratorias crónicas (incluye asma)
Enfermedad del tejido conectivo	LES, polimiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, polimialgia, AR severa o moderada
Enfermedad ulcerativa	Pacientes que han requerido tratamiento por enfermedad ulcerativa péptica
Enfermedad hepática leve	Cirrosis sin hipertensión portal, hepatitis crónica
Diabetes (sin complicaciones)	Diabetes en tratamiento médico
Diabetes con daño a órgano blanco	Retinopatía, neuropatía, nefropatía
Hemiplejía (paraplejía)	Hemiplejía o paraplejía
Enfermedad renal moderada	Creatinina > 3 mg/dL o severa (265 mmol/L), diálisis, transplantados, síndrome urémico
Tumor sólido secundario (no metastásico)	Inicialmente tratado en los últimos cinco años. Excluye cáncer de piel no melanomatoso y carcinoma de cérvix <i>in situ</i>
Leucemia	LMC, LLC, LAM, LAL, PV
Linfoma, MM	Linfoma no-Hodgkin y de Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple
Enfermedad hepática moderada o severa	Cirrosis con hipertensión portal, con o sin hemorragia por várices esofágicas
Tumor sólido secundario (metastásico)	Sin comentarios
Sida	Sida y complejos relacionados con el sida

Adaptación: no toma en cuenta los cánceres de piel no melanóticos o los carcinomas cervicales in situ.

ICC = insuficiencia cardíaca congestiva, AIT = ataque isquémico transitorio, EVC = enfermedad vascular cerebral, LES = lupus eritematoso sistémico, LMC = leucemia mieloide crónica, LLC = leucemia linfocítica crónica, LAM = leucemia aguda mieloide, LAL = leucemia aguda linfoblástica, PV = policitemia vera, AR = artritis reumatoide

Anexo 2: Escala de gravedad de bacteriemia de Pitt (versión 1998).

Temperatura	
< 35 °c	2 Puntos
35,1 - 36 °c	1 Punto
36,1 - 38,9°c	0 Punto
39 - 39,9°c	1 Punto
>40°c	2 Puntos
Tensión arterial	
A. Caída de 30 mm Hg TAS o 20 mm Hg en la TAD	2 Puntos.
B. Uso de drogas vasoactivas	2 Puntos.
C. TAS < 90 mm Hg	2 Puntos.
Ventilación mecánica artificial	2 Puntos.
Repercusión cardiaca	4 Puntos.
Estatus mental	
Alerta	0 Punto.
Desorientado	1 Punto
Estuporoso	2 Puntos
Coma	4 Puntos.

Anexo 3: Diámetro de zona y puntos de corte de MIC para *Acinetobacter* spp.

Grupo de prueba / informe	Agente antimicrobiano	Contenido del disco	Categorías interpretativas y puntos de corte de diámetro de zona, mm entero más cercano			Categorías interpretativas y puntos de corte de MIC, µg / mL			Comentarios
			S	I	R	S	I	R	
Penicilinas									
O	Piperacilina	100 µg	≥ 21	18-20	≤ 17	≤ 16	32-64	≥ 128	
AGENTES COMBINADOS DE β-LACTAM									
A	Ampicilina-sulbactam	10/10 µg	≥ 15	12-14	≤ 11	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	
B	Piperacilina-tazobactam	100/10 µg	≥ 21	18-20	≤ 17	≤ 16/4	32 / 4-64 / 4	≥ 128/4	
O	Ticarcilina-clavulánico	75/10 µg	≥ 20	15-19	≤ 14	≤ 16/2	32 / 2-64 / 2	≥ 128/2	
CEFEMAS (PARENTERAL) (Incluidas las cefalosporinas I, II, III y IV. Consulte el Glosario I.)									
A	Ceftazidima	30 µg	≥ 18	15-17	≤ 14	≤ 8	dieciséis	≥ 32	
B	Cefepima	30 µg	≥ 18	15-17	≤ 14	≤ 8	dieciséis	≥ 32	
B	Cefotaxima	30 µg	≥ 23	15-22	≤ 14	≤ 8	16-32	≥ 64	
B	Ceftriaxona	30 µg	≥ 21	14-20	≤ 13	≤ 8	16-32	≥ 64	
Inv.	Cefiderocol	30 µg	≥ 15	11-14	≤ 10	≤ 4	8	≥ 16	(2) Los puntos de corte se basan en un régimen de dosificación de 2 g cada 8 h administrado durante 3 h.

CARBAPENÉMICOS									
A	Doripenem	10 µg	≥ 18	15-17	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8	(3) Los puntos de corte para el doripenem se basan en un régimen de dosificación de 500 mg administrados cada 8 h.
A	Imipenem	10 µg	≥ 22	19-21	≤ 18	≤ 2	4	≥ 8	
A	Meropenem	10 µg	≥ 18	15-17	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8	(5) Los puntos de corte para meropenem se basan en un régimen de dosificación de 1 g administrado cada 8 h o 500 mg administrados cada 6 h.

Grupo de prueba / informe	Agente antimicrobiano	Contenido del disco	Categorías interpretativas y puntos de corte de diámetro de zona, mm entero más cercano			Categorías interpretativas y puntos de corte de MIC, µg / mL			Comentarios
			S	I	R	S	I	R	
LIPOPÉPTIDOS									
(6) ADVERTENCIA: Los datos clínicos y de PK / PD demuestran que la colistina y la polimixina B tienen una eficacia clínica limitada, incluso si se obtiene un resultado intermedio. Se prefieren fuertemente los agentes alternativos. La colistina y la polimixina B deben usarse en combinación con uno o más agentes antimicrobianos activos. Se recomienda la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas.									
O	Colistina o polimixina B	-	-	-	-	-	≤ 2 ≤ 2	≥ 4 ≥ 4	(7) La colistina (metanosulfonato) debe administrarse con una dosis de carga y dosis máximas ajustadas a nivel renal (consulte las Pautas de consenso internacional ⁴). (8) La polimixina B debe administrarse con una dosis de carga y las dosis máximas recomendadas (consulte las Directrices de consenso internacional ⁴). (9) Cuando se administra colistina o polimixina B por vía sistémica, es poco probable que el fármaco sea eficaz para la neumonía. (10) El único método MIC aprobado es la microdilución en caldo. No se deben realizar CBDE, CAT, difusión en disco ni difusión en gradiente. (11) Se aplica únicamente al complejo <i>A. baumannii</i> .

AMINOGLICOSIDOS									
A	Gentamicina	10 µg	≥ 15	13-14	≤ 12	≤ 4	8	≥ 16	
A	Tobramicina	10 µg	≥ 15	13-14	≤ 12	≤ 4	8	≥ 16	
B	Amikacina	30 µg	≥ 17	15-16	≤ 14	≤ 16	32	≥ 64	
O	Netilmicina	-	-	-	-	≤ 8	dieciséis	≥ 32	
TETRACICLINAS									
(12) Los organismos que son sensibles a la tetraciclina también se consideran susceptibles a la doxiciclina y la minociclina. Sin embargo, algunos organismos que son intermedios o resistentes a la tetraciclina pueden ser susceptibles a la doxiciclina, la minociclina o ambas.									
B	Doxiciclina	30 µg	≥ 13	10-12	≤ 9	≤ 4	8	≥ 16	
B	Minociclina	30 µg	≥ 16	13-15	≤ 12	≤ 4	8	≥ 16	
U	Tetraciclina	30 µg	≥ 15	12-14	≤ 11	≤ 4	8	≥ 16	
FLUOROQUINOLONAS									
A	Ciprofloxacina	5 µg	≥ 21	16-20	≤ 15	≤ 1	2	≥ 4	
A	Levofloxacina	5 µg	≥ 17	14-16	≤ 13	≤ 2	4	≥ 8	
O	Gatifloxacina	5 µg	≥ 18	15-17	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8	
ANTAGONISTAS DE VÍA FOLATE									
B	Trimetoprim-sulfametoxazol	1,25 / 23,75 µg	≥ 16	11-15	≤ 10	≤ 2/38	-	≥ 4/76	

Abreviaturas: ATCC, American Type Culture Collection; CAMHB, caldo de Mueller-Hinton ajustado a cationes; CAT, prueba de agar colistina; CBDE, prueba de dilución en caldo de colistina; Yo, intermedio; MHA, agar Mueller-Hinton; MIC, concentración inhibitoria mínima; PK / PD, farmacocinética / farmacodinámica; QC, control de calidad; R, resistente; S, susceptible.

Anexo 4: Instrumento para la recolección de datos

Bacteriemias por *Acinetobacter baumannii* complex en pacientes con COVID 19 critica de marzo 2020 a marzo 2021

Fecha de hemocultivo positivo	numero de identificación del paciente	Edad	Sexo	Fem:1 Masc:2 fecha de ingreso hospital	Comorbilidades 1= presente/si	infarto del miocardio	insuficiencia cardiaca congestiva	enfermedad vascular periférica	enfermedad cerebrovascular	enfermedad pulmonar crónica	enfermedad del hígado conectivo	úlceras gastroduodenales	enfermedad hepática leve	diabetes (sin complicaciones)	diabetes con daño a órgano blanco	hemiplejía	enfermedad renal moderada o severa	tumor sólido secundario (no metastásico)	leucemia	linfoma	enfermedad hepática moderada o severa	Tumor sólido secundario (metastásico)	SIDA	Índice de Comorbilidad de Charlson	otras comorbilidades no
																									1: Ninguna 2: HAS 3: Epilepsia 4: obesidad 5: HAS +

Escala Pitt	APACHE II	Bacteriemia secundaria 1= presente/si	mortalidad esperada %	1: neumonía nosocomial	2: NAVM	3: infección del tracto urinario	4: infección intrabdominal	5: meningitis/ventriculitis nosocomial	6: infecciones de piel y tejidos blandos	7: otras infecciones	8: Bacteriemia asociada a CVC	Fecha de hemocultivo positivo	A. baumannii MDR	A. baumannii XDR	Susceptibilidad a imipenem MIC/µg/ml	Susceptibilidad a meropenem MIC/µg/ml	Susceptibilidad a tigeciclina	Susceptibilidad a colistina		
Escala de gravedad de la bacteriemia de Pitt	Escala APACHE II	1= presente/si 2= ausente/no											Cepa MDR	Cepa XDR	1: susceptible_2 2: intermedio_4 3: resistente_8	MIC	1: susceptible_2 2: intermedio_4 3: resistente_8	MIC	MIC no hay una definición de S. I. R	1: susceptible NA 2: intermedio_2 3: resistente_4

valoracion por infectologia	fecha valoracion infectologia	Terapia antimicrobiana empírica	Terapia antimicrobiana dirigida/definitiva	Terapia antimicrobiana combinada	bx AB antes de bacteriemia antibiótico /	dias / dias / dias....	Tratamiento antimicrobiano concomitante	Tratamiento con corticoester	Choque séptico	Caso confirmado de COVID	Severidad de COVID 19	Proteína C reactiva	Procalcitonina
1= presente/si 2= ausente/no		1= presente/si 2= ausente/no	1= presente/si 2= ausente/no	1= presente/si 2= ausente/no	1: colistina + carbapenémico 2: tigeciclina + carbapenémico 3: tigeciclina + colistina	dias de antibiótico previo a desarrollo de bacteriemia	1: Fluoroquinolonas 2: TMP-SMX 3: Vancomicina 4: cefalosporinas 5: Macrólidos	1= presente/si 2= ausente/no	1= presente/si 2= ausente/no	1= presente/si 2= ausente/no	1: leve 2: moderada 3: severa 4: crítica		

fecha de inicio de sintomas	fecha de ingreso hospital	fecha de intubación	Fecha de hemocultivo positivo	Desenlace	mortalidad
dias				1= defunción 2= sobreviviente	fecha de defunción dias hasta defunción despues de inicio de sintomas covid 19 dias hasta defunción despues de ingreso hospitalario Dias de estancia hospitalaria hasta el desarrollo de bacteriemia dias hasta defunción despues de inicio de bacteriemia