



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIGALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA



HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO

PROYECTO TERMINAL

**“EVALUACIÓN DE DOS ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON
NEUMONÍA POR *Acinetobacter baumannii* MULTIDROGORRESISTENTE EN
EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO DE
MARZO DE 2017 A MARZO DE 2019”**

QUE PRESENTA LA LICENCIADA EN MEDICINA GENERAL

MYRNA ICELA BALLESTEROS VALENZUELA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

M.C. ESP. CÉSAR PEDRAZA HERVERT
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
ASESOR CLINICO DEL PROYECTO TERMINAL

DRA. EN C. MARÍA DEL CARMEN VALADEZ VEGA
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

DR. EN C. EDUARDO OSIRIS MADRIGAL SANTILLÁN
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2020

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO:

“EVALUACIÓN DE DOS ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR *Acinetobacter baumannii* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO DE MARZO DE 2017 A MARZO DE 2019”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA QUE SUSTENTA LA MEDICO CIRUJANO.

MYRNA ICELA BALLESTEROS VALENZUELA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2020

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB ESP. MARÍA TERESA SOSA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DRA. EN C. MARÍA DEL CARMEN VALADEZ VEGA
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

DR. EN C. EDUARDO OSIRIS MADRIGAL SANTILLÁN
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO

M.C. ESP. JAVIER LOZANO HERRERA
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL REGIONAL
DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO

M.C. ESP. MIGUEL ÁNGUEL PÉREZ GUERRERO
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. CÉSAR PEDRAZA HERVERT
PROFESOR TITULAR DE LA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
ASESOR CLINICO DEL PROYECTO TERMINAL



"2020. Año del Laura Méndez de Cuenca; emblema de la mujer Mexiquense".

Zumpango de Ocampo, Estado de México a 14 de octubre de 2020

Asunto: Autorización para impresión de Tesis

MÉDICO CIRUJANO
MYRNA ICELA BALLESTEROS VALENZUELA
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T E

Derivado de la revisión por los asesores académicos e institucionales, cuyas firmas aparecen al calce y ratificadas por el Titular de la Unidad de Enseñanza e Investigación de este Organismo; del trabajo titulado:

EVALUACIÓN DE DOS ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR *Acinetobacter baumannii* MULTIDROGORESISTENTE EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO DE MARZO DE 2017 A MARZO DE 2019.

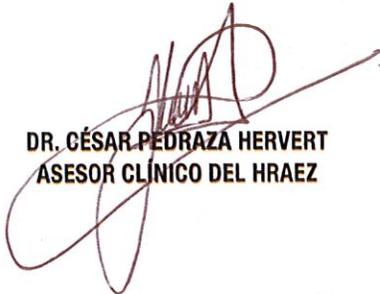
Se hace constar que cumple con los requisitos establecidos y no habiendo impedimento alguno, se comunica la:

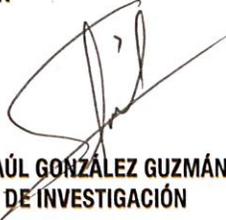
AUTORIZACIÓN PARA IMPRESIÓN DE TESIS

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.


A T E N T A M E N T E

M.C. ESP. MIGUEL ÁNGEL PÉREZ GUERRERO
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN


DR. CÉSAR PEDRAZA HERVERT
ASESOR CLÍNICO DEL HRAEZ


DR. EN C. SAÚL GONZÁLEZ GUZMÁN
ENLACE DE INVESTIGACIÓN


LCDA. MARIET JEZABEL VARGAS TÉLLEZ
JEFA DE ÁREA DE POSGRADO

Ccp. Archivo

UEI/ MAPG/*mjvt

“2020. Año de Laura Méndez de Cuenca; emblema de la mujer Mexiquense”

Estimado: M.C. Myrna Icela Ballesteros Valenzuela

PRESENTE.

Por este medio le informo que el protocolo presentado por Usted, cuyo título es:

“Evaluación de dos esquemas antibióticos en pacientes con neumonía por *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango de marzo de 2017 a marzo de 2019”

Fue sometido a revisión por el Comité de Investigación y de acuerdo a las recomendaciones de sus integrantes, se emite el dictamen de:

APROBADO

Quedando registrado con el número: CI/HRAEZ/2019/01

Sin más por el momento le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. Javier Lozano Herrera

Presidente del Comité de Investigación del
Hospital de Alta Especialidad de Zumpango

UEI/MAPG/SGG

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO
UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

“2020. Año de Laura Méndez de Cuenca, emblema de la mujer mexiquense”.

Zumpango, Estado de México, a 16 de junio del 2020

Asunto: DICTAMEN COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACION

M.C Myrna Icela Ballesteros Valenzuela
Residente de Medicina Interna
P R E S E N T E

Por medio del presente y en seguimiento a la solicitud de revisión del protocolo de investigación, por parte del Comité de Ética en Investigación titulado: “EVALUACIÓN DE DOS ESQUEMAS ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES CON NEUMONÍA POR *Acinetobacter baumannii* MULTIDROGORRESISTENTE EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE ZUMPANGO DE MARZO DE 2017 A MARZO DE 2019”. Hago de su conocimiento que después de someterlo a sesión del Comité de Ética en Investigación de esta unidad hospitalaria se ha dictaminado como:

A P R O B A D O

Para su desarrollo, registrado con el número: CEI/HRAEZ/2020/012.

Le expreso mi más sincera felicitación por este hecho, deseándole el mayor de los éxitos.

Sin otro particular quedo a sus órdenes.

Atentamente

Atentamente



Dr. Humberto Rolando Benítez Márquez
Presidente
Comité de Ética en Investigación

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por comprensión y permanecer junto a mí en la distancia. Han sido mi principal motor.

A mis compañeros por su apoyo y constancia durante estos cuatro años. El mejor ejemplo de trabajo en equipo.

A mis profesores por la paciencia y dedicación a mi enseñanza, tanto en lo profesional como en lo personal.

ÍNDICE

1. Introducción	8
2. Antecedentes	10
3. Justificación	12
4. Objetivo General	13
4.1 Objetivos Específicos	13
5. Planteamiento del Problema	14
6. Hipótesis	15
7. Método	16
8. Marco Teórico	22
8.1 Generalidades	22
8.2 Epidemiología	23
8.3 Virulencia	25
8.3.1 Porinas	25
8.3.2 Lipopolisacáridos y Polisacáridos Capsulares	25
8.3.3 Fosfolipasa	26
8.3.4 Vesículas de Membrana Externa	26
8.3.5 Sistemas de Secreción de Proteínas	27
8.3.6 Proteínas de Unión a Penicilina	27
8.4 Mecanismos de Resistencia	27
8.4.1 Betalactamasas	29
8.4.2 Bombas de Efusión	30
8.4.3 Defectos de Permeabilidad	30
8.4.4 Enzimas Modificadoras de Aminoglucósidos	31
8.4.5 Alteraciones de Sitios Diana	31
8.5 Tratamiento Antibiótico	31
8.5.1 Carbapenémicos e Inhibidores de Betalactamasas	32
8.5.2 Tigeciclina	32
8.5.3 Polimixinas (Colistimetato y Polimixina B)	33
8.5.4 Terapia Combinada	34

8.5.4.1 Colistimetato y Carbapenémico	34
8.5.4.2 Colistimetato y Tigeciclina	34
9. Propuesta de Solución	35
10. Análisis	36
11. Conclusiones	52
12. Recomendaciones	53
13. Fuentes de Consulta	54

1. Introducción

Acinetobacter baumannii es un bacilo gram negativo, oportunista, y se ha encontrado aislado en infecciones serias, especialmente en pacientes inmunosuprimidos y/u hospitalizados.¹ En muchas ocasiones se trata de una cepa multirresistente que afecta heridas, tracto respiratorio o hueso.² Se encuentra clasificado dentro del grupo de mayor riesgo para multidrogoresistencia.² Debido a sus múltiples mecanismos de resistencia, la mortalidad en los pacientes infectados por *A. baumannii* es mayor al 50%.³ Por lo que se han realizado múltiples estudios de terapias combinadas para dar tratamiento.⁵ Si bien la terapia de elección ha sido a base de carbapenémicos, el aumento en la resistencia en los últimos años ha obligado a buscar alternativas con diferentes antibióticos para lograr dar tratamiento.¹⁹

En este protocolo, retrospectivo, se analizaron dos grupos de combinaciones diferentes para tratar pacientes con neumonía intrahospitalaria secundaria a *baumannii* en un hospital de tercer nivel de atención. Este grupo de pacientes ha sido de especial preocupación por la pobre respuesta a combinaciones antibióticas en estudios previos, ya que en pacientes con otros sitios de infección se ha encontrado mejor sobrevida con combinaciones variadas.¹⁹ Los grupos analizados en este protocolo son dos; tigeciclina/colistimetato (200 mg de carga + 100 mg cada 12 horas y 300 mg de carga + 150 mg IV cada 12 horas respectivamente) y meropenem/colistimetato (2 gr IV cada 8 horas el primero y 300 mg de carga + 150 mg IV cada 12 horas el segundo), los cuales *in vitro* han demostrado mejor eficacia en tratamiento de pacientes con neumonía por *A. baumannii*.⁵

En los dos grupos se valoró mejoría clínica, disminución de complicaciones durante el tratamiento y mortalidad. Ambos tenían características demográficas similares, y fueron ingresados con diagnósticos diversos a servicios clínicos o quirúrgicos previo a ser diagnosticados con neumonía. En los dos grupos la sobrevida fue similar, sin

embargo, en pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades se encontró menos mortalidad en el grupo al que se le administró tigeciclina/colistimetato, además de no encontrarse diferencia entre los efectos adversos farmacológicos en ambos grupos. En el grupo tratado con meropenem/colistimetato se encontró mayor sobreinfección, especialmente de enterobacterias, mientras que en el grupo tratado con tigeciclina/colistimetato se reportaron aislamientos por *Pseudomonas aeruginosa*, aunque en menor porcentaje. Se concluyó que el uso de ambos esquemas puede ser indicado para el tratamiento de neumonía intrahospitalaria por *A. baumannii*. En los pacientes manejados con tigeciclina/colistimetato se debe de tener a consideración que en caso de falla al tratamiento con sospecha de sobreinfección, es probable que se trate de *P. aeruginosa*, lo cual puede ser de utilidad al momento de iniciar tratamiento empírico.

2. Antecedentes

Las infecciones bacterianas son causa importante a nivel mundial de morbilidad y mortalidad. Aunque el descubrimiento de antibióticos controló las infecciones bacterianas, su uso de forma errónea escaló la selección de organismos difíciles de tratar.²¹ *A. baumannii* es parte de este grupo de bacterias con prevalencia clínica significativa, conocido como patógenos “ESKAPE”. Estos patógenos además de *A. baumannii*, incluye *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.* Estas bacterias fueron clasificadas por su habilidad para resistir antibióticos, llevando a una mayor mortalidad en pacientes vulnerables. Se ha encontrado un aumento en la prevalencia de *A. baumannii* en hospitales y zonas de combate a nivel mundial, reportando además altos porcentajes de resistencia antibiótica.²⁴

Estudios en nueve países europeos indican una alta incidencia en pacientes en unidades de cuidados intensivos, con el 17.9% de pacientes con bacteremia.²² En los últimos años se ha encontrado *A. baumannii* como el patógeno más frecuentemente aislado en neumonía asociada a ventilación mecánica. Las cepas aisladas son altamente resistentes a antibióticos, incluyendo penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas, aminoglucósidos, quinolonas y carbapenémicos; que rutinariamente se utilizan para tratar infecciones por *A. baumannii*.²³ Las opciones terapéuticas para estos patógenos altamente resistentes son limitadas, lo que ha llevado al uso de antibióticos no convencionales como colistimetato, que tiene eventos adversos como nefrotoxicidad y selección de cepas resistentes.²⁴

Dijkshoorn en 2007 sugirió un aumento en la resistencia antibiótica. Sin embargo, la falta de estudios de vigilancia epidemiológica desde el año 1970 hasta el año 2000 y la falta de homogeneidad en los reportes, hacen que estas tendencias sean difíciles de corroborar a nivel global. La resistencia puede variar acorde al país y al hospital de manera individual dependiendo de factores biológicos, epidemiológicos

o metodológicos. Por ejemplo, las pruebas de susceptibilidad locales sin corrección de las cepas predominantes de MDR tienden a sobrestimar el nivel de resistencia.²⁴ Además, se ha visto que las cepas MDR de áreas geográficas distantes pueden ser similares, mientras que las cepas susceptibles suelen ser genotípicamente heterogéneas, lo que sugiere que el problema de resistencia puede estar asociado con un número limitado de cepas.³⁰

A pesar de la dificultad para estimar la tendencia de resistencia, el potencial de *A. baumannii* para seleccionar resistencia ante todos los fármacos disponibles no es cuestionada.²⁸ Especialmente la resistencia a carbapenémicos, introducidos en 1985 y que por años fueron los agentes de tratamiento más importantes en infecciones causadas por *A. baumannii* MDR. Aunque los aislamientos fueron susceptibles en los primeros estudios, los brotes en hospitales causados por cepas resistentes a carbapenémicos se reportaron desde 1990 y actualmente la resistencia de estas cepas en algunas áreas puede ser mayor del 25%.²⁴ Recientemente se han descrito resistencia a polimixinas y a tigeciclina, lo que indica que *A. baumannii* puede causar infecciones que son por completo refractarias a los antibióticos disponibles en la actualidad.²⁵

3. Justificación

A. baumannii XDR es causante de infecciones nosocomiales graves, caracterizado por su alto nivel de resistencia a diferentes antimicrobianos (cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas), que en los últimos años ha incrementado su incidencia, así como seleccionado resistencia a casi todos los antibióticos disponibles.⁴

El nuevo conocimiento sobre la farmacocinética y farmacodinamia de medicamentos con actividad *in vitro* para *A. baumannii*, ha motivado a la realización de nuevos estudios comparativos, con dosis ajustadas. Sin embargo, faltan estudios prospectivos aleatorizados que demuestren disminución en la mortalidad en el tratamiento de infecciones por *A. baumannii* XDR.⁵

En los estudios realizados en hospitales de tercer nivel en México se ha observado que el principal mecanismo de resistencia de *A. baumannii* XDR son las carbapenemasas, y fenotípicamente se ha conservado una sensibilidad completa a tigeciclina y colistimetato.⁸⁻¹⁰ Por lo que se requiere realizar estudios clínicos para probar si las terapias alternativas a carbapenémicos implementadas en países desarrollados;^{1,2} pueden ser empleadas en pacientes mexicanos que cursan con estas infecciones, a dosis ajustadas de acuerdo con la evidencia actual,¹⁹ con el objetivo de probar su eficacia clínica, impacto en la mortalidad y asociación con eventos adversos en estos pacientes.

4. Objetivo general

Evaluar dos esquemas antibióticos [tigeciclina más colistimetato (100 mg y 150 mg IV cada 12 horas respectivamente) y meropenem más colistimetato (2 gr IV cada 8 horas y 150 mg IV cada 12 horas cada uno)] en pacientes con neumonía intrahospitalaria por *A. baumannii* XDR, en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango.

4.1 Objetivos específicos

- Comparar el tiempo de resolución de la sintomatología entre ambos esquemas antibióticos.
- Evaluar el tiempo de estancia hospitalaria previo y posterior al diagnóstico de neumonía intrahospitalaria con ambos esquemas.
- Comparar la mortalidad en pacientes con ambos esquemas antibióticos.
- Evaluar eventos adversos secundarios en los dos esquemas antibióticos.
- Evaluar comorbilidades en los pacientes con neumonía intrahospitalaria.

5. Planteamiento del problema

En el Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango desde el año 2011 a la fecha se ha observado un aumento en infecciones bacterianas por patógenos multidrogoresistentes, similar a otros centros de atención de tercer nivel.³ En los últimos meses del año 2016, así como en el primer trimestre del año 2017, se observó un incremento de infecciones intrahospitalarias, siendo los servicios con mayor reporte de casos por frecuencia absoluta: cirugía general, medicina interna y unidad de cuidados intensivos. Las bacterias aisladas con más frecuencia son en 80% gram negativas, en orden decreciente son: *A. baumannii* XDR, *Pseudomonas aeruginosa* MDR, *Escherichia coli* Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Staphylococcus aureus* Multirresistente (MR) y *Enterococcus faecium*. Las bacterias antes mencionadas se caracterizan por seleccionar cepas multidrogoresistentes las cuales se asocian a mayor mortalidad, estancia intrahospitalaria e incremento en los costos de atención a la salud.⁵

6. Hipótesis

En pacientes con neumonía intrahospitalaria por *A. baumannii* XDR; la combinación de tigeciclina a dosis de 100 mg intravenoso cada 12 horas + colistimetato de sodio a dosis de 150 mg intravenoso cada 12 horas, tiene mayor eficacia clínica y disminución de la mortalidad en comparación con la terapia convencional que consiste en meropenem a dosis de 2 gr intravenoso cada 8 horas + colistimetato de sodio a dosis de 150 mg intravenoso cada 12 horas, en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango.

7. Material y métodos

7.1 Tipo y diseño del estudio: Estudio retrospectivo, comparativo y transversal

7.2 Lugar: Áreas clínicas y quirúrgicas del Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango

7.3 Muestra: Pacientes adultos, con neumonía intrahospitalaria por *A. baumannii* con resistencia extendida a antimicrobianos (XDR) que incluyen los aislamientos categorizados como multidrogoresistentes (MDR) o pandrogoresistente (PDR) a nivel pulmonar, hospitalizados en las áreas clínicas o quirúrgicas del Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango. Los datos se recabaron del expediente electrónico y la base de datos de aislamiento bacteriológico desde marzo del 2017 a marzo del 2019.

7.4 Población de estudio: Pacientes adultos (mayores de 18 años), con el diagnóstico de neumonía intrahospitalaria por *A. baumannii* con resistencia extendida a antimicrobianos (XDR), que incluyen los aislamientos categorizados como multidrogoresistentes (MDR) y pandrogoresistente (PDR), criterios de gravedad por índices de predicción de mortalidad (APACHE II; Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II y SAPS II; Simplified Acute Physiology Score II) bajo tratamiento antibiótico intravenoso de acuerdo a las guías de práctica clínica internacionales, en pacientes hospitalizados.

7.5 Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años, con neumonía intrahospitalaria por *A. baumannii* XDR, MDR o PDR, establecida por signos, síntomas y paraclínicos nuevos, persistentes o progresivos, confirmados con aislamiento microbiológico. Gravedad establecida por APACHE II (puntuación igual o mayor a 8).

7.6 Criterios de exclusión:

1. Pacientes con inmunocompromiso grave, [neutropenia grave, uso de

inmunosupresores, infección por virus de la inmunodeficiencia humana adquirida/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA)].

2. Muerte inminente.
3. Falta de correlación clínica y microbiológica.
4. Diagnósticos alternativos.
5. Pacientes con síndrome isquémico coronario agudo, enfermedad vascular cerebral y/o falla hepática aguda.

7.6 Criterios de eliminación

Pacientes que tuvieron menos de 72 horas ambos esquemas de antibiótico.

7.7 Metodología

Se revisaron los reportes de cultivos desde marzo del 2017 a marzo del 2019 en el laboratorio del hospital, seleccionando los expedientes con aislamientos positivos de *A. baumannii*; donde se reportan todos los cultivos realizados, expediente del paciente, si se aisló o no un microorganismo, sitio de aislamiento y el antibiograma que se le realizó.

De los expedientes en los que se reportó el aislamiento, se anotaron aquellos con aislamientos positivos en secreción bronquial y/o expectoración. Posteriormente, se accedió al archivo electrónico del hospital para revisar los expedientes de estos pacientes. Se descartaron los aislamientos en pacientes menores de 18 años, y se continuó con la revisión. En estos pacientes, se volvió a revisar la base de datos de los cultivos, para separar a los que se encontraron con cepas de *A. baumannii* multidrogoresistentes de las sensibles. En los que se corroboró multidrogoresistencia se revisó nuevamente el expediente electrónico para valorar qué pacientes cursaron con síntomas de neumonía y qué pacientes no los tenían. Se consideró como pacientes con neumonía aquellos con tos y expectoración de inicio reciente, disnea, polipnea, dolor pleurítico, estertores, matidez, fiebre mayor a 38°C, hipotermia (menos de 36 °C), leucocitosis (>12,000 cel/mm³) o linfopenia (<4,000 cel/mm³), cambios en la coloración o cantidad de secreción bronquial y

aparición de nuevos infiltrados a nivel pulmonar en estudio de imagen (radiografía simple de tórax o tomografía simple de tórax).

Una vez determinados los pacientes con aislamiento positivo y sintomatología de neumonía se procedió a revisar en el expediente electrónico los diagnósticos de ingreso y el tiempo de hospitalización previo y posterior al diagnóstico de neumonía. Se dividió a los pacientes en dos grupos con base en el esquema antibiótico que recibieron; en el primero se incluyó a los pacientes que recibieron tigeciclina y colistimetato y en el segundo grupo a los que se les administró meropenem y colistimetato. En el grupo uno se les administró tigeciclina, con dosis inicial de 200 mg intravenosos de inducción y posteriormente 100 mg cada 12h. En el grupo 2 se administró a los pacientes meropenem a dosis de 2g intravenoso cada 8h. A los dos grupos se les administró colistimetato a dosis de 300 mg intravenoso de carga inicial, seguido de 150 mg intravenoso cada 12 h.

En los dos grupos se revisó si cursaban con falla orgánica al momento del diagnóstico; considerándose falla hemodinámica en aquellos pacientes con hipotensión (tensión arterial media menor de 65 mmHg) y requerimiento de vasopresor, falla renal en aquellos pacientes con anuria o elevación de niveles de creatinina sérica mayor a 1.5 veces el valor basal y falla respiratoria en pacientes con ventilación mecánica invasiva durante más de 24 horas.

En todos los pacientes, se llevó seguimiento diario por el médico tratante. También se analizó si hubo complicaciones durante el tratamiento, considerándose complicaciones a nivel local el cursar con absceso pulmonar, empiema o derrame pleural y complicaciones sistémicas como: hiperglucemia, falla renal posterior al inicio del tratamiento y aparición de delirium. Mediante el expediente clínico y la base de datos de cultivo se revisó si durante el tratamiento se tuvo sobreinfección con otra bacteria y su respectivo antibiograma.

Finalmente, en ambos grupos se evaluó el desenlace dividiéndose en: mejoría clínica para aquellos pacientes con mejoría de la sintomatología y con ausencia de aislamiento bacteriano en los cultivos de control a los días 7, 14 y 21 del tratamiento, falla al tratamiento para aquellos pacientes que persistían con sintomatología o con aislamiento de *A. baumannii* durante los cultivos de control en los días 7, 14 y 21 del tratamiento y muerte.

7.8 Variables

Variable	Definición	Definición operacional	Tipo de variable
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se inicia el tratamiento	Número de años cumplidos al inicio del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa • Ordinal
Días de estancia intrahospitalaria	Días durante hospitalización	Número de días de hospitalización posterior al inicio del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Dependiente • Ordinal
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad primaria	Todas las enfermedades previas del paciente al inicio del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cualitativa • Nominal
Índice de Charlson	Puntaje de clasificación de sobrevida a 10 años acorde a comorbilidades	Puntaje otorgado por comorbilidades previas, con afectación cardíaca, neurológica, endocrinológica,	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cuantitativa • Nominal

		gastrointestinal y/o neoplásica	
Enfermedad grave por APACHE II	Pacientes con enfermedad grave según la escala de gravedad APACHE II.	Puntuación en escala de gravedad por APACHE II mayor a 8.	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cualitativa • Nominal
Enfermedad grave por SAPS II	Pacientes con enfermedad grave según la escala de gravedad SAPS II.	Puntuación en escala de gravedad por SAPS II mayor a 30.	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente • Cualitativa • Nominal
Eficacia antibiótica	Respuesta clínica, respecto a resolución del cuadro infeccioso.	Disminución de la puntuación de APACHE II a los 14 - 21 días de tratamiento antibiótico y cultivos negativos en paciente con Infección documentada.	<ul style="list-style-type: none"> • Dependiente • Cualitativa • Nominal
Días de uso de ventilación mecánica	Días con requerimiento de soporte mediante ventilación invasiva o no invasiva	Requerimiento de ventilación mecánica invasiva o no invasiva en intervalos de 0-3, 4-7 y más de 7 días	<ul style="list-style-type: none"> • Dependiente • Cuantitativa • Ordinaria
Uso de vasopresor	Manejo coadyuvante en pacientes con choque para mejorar tensión arterial	Requerimiento o no, de norepinefrina o vasopresina para mantener tensión arterial media mayor a 65 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> • Dependiente • Cualitativa • Dicotómica
Mortalidad a 14 días	Defunción	Mortalidad del paciente en los primeros 14 días de iniciado el tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Dependiente • Cualitativa

Erradicación microbiológica	Ausencia del patógeno original en cultivo subsecuente recolectado del sitio original	Cultivo negativo o con aislamiento de otro patógeno en control subsecuente	<ul style="list-style-type: none"> • Dependiente • Cualitativa • Nominal
Falla al tratamiento	Falla o retraso en la mejoría clínica	Presencia de cualquiera de los siguientes 72 horas posterior a iniciado el tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • Temperatura >37.8°C • Frecuencia respiratoria ≥24 resp/min. • Presión arterial sistólica ≤90 mmHg, • Requerimiento de vasopresores • Exacerbación de comorbilidades 	<ul style="list-style-type: none"> • Dependiente • Cualitativa • Nominal

8. Marco Teórico

8.1 Generalidades

Acinetobacter es un cocobacilo gram negativo, aerobio estricto, no fermentador, catalasa y oxidasa positivo, inmóvil, cuya especie más representativa es *baumannii*. Uno de los rasgos de este microorganismo es su gran facilidad para seleccionar cepas con resistencia a antibióticos.¹

A. baumannii es causa de infecciones serias, especialmente en pacientes inmunosuprimidos y/u hospitalizados.¹ En muchas ocasiones se trata de una cepa multirresistente que afecta heridas, tracto respiratorio o hueso.²⁻⁴ A principios de 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista donde detalla las diez mayores amenazas para la salud pública, siendo una de ellas la resistencia a antibióticos, y esta bacteria se clasificó dentro del grupo principal de mayor riesgo para la multidrogoresistencia (MDR), el cual puede ser resistente a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos.^{24,28}

La resistencia de las cepas de *A. baumannii* se basan en tres mecanismos; 1) inactivación de enzimas en antibióticos, 2) mutaciones que cambian el blanco de los antibióticos o cambio en las funciones de la pared celular (bombas de flujo y expresión de proteínas), y 3) la protección de los blancos de bacterias contra los antibióticos.²⁷ Como ejemplo del primer mecanismo, hay genes que codifican betalactamasas,²⁶ que hidrolizan la unión B-lactam en carbapenémicos, cefalosporinas y penicilinas. Ejemplo del segundo mecanismo se relaciona a la mutación en los cromosomas bacterianos que afectan sus funciones o los blancos de los antibióticos en la pared bacteriana, las mutaciones espontaneas pueden llevar a mayor expresión en las proteínas que forman las bombas de flujo. Estos mecanismos también protegen a *Acinetobacter* de las quinolonas y de colistimetato.²⁹ Ejemplo del tercer mecanismo consiste en la modificación de las

proteínas de la parte externa de la membrana (ejemplo; canales de porinas) las cuales son necesarias para transportar antibióticos dentro de la célula bacteriana.²⁶ La ausencia de la proteína CarO en la parte externa de la membrana de *A. baumannii* llevó a la resistencia a meropenem e imipenem. Como resultado del sobreuso de antibióticos, las bacterias adquieren mecanismos de resistencia nuevos y más sofisticados, lo que las vuelve casi imposible de destruir con los antibióticos disponibles.²⁹

8.2 Epidemiología

A. baumannii es el responsable del 2 al 10% de todas las infecciones hospitalarias por gram negativos, incluyendo piel, tejidos blandos, heridas, tracto urinario, respiratorio y meningitis secundaria, entra al cuerpo por heridas abiertas, catéteres intravasculares y ventiladores mecánicos, además de ser uno de los seis microorganismos multidrogoresistentes intrahospitalarios referidos por la sociedad americana de enfermedades infecciosas. Atunes, en 2014 describe la mortalidad entre el 8 al 35%, asociándose el patógeno la resistencia a mayor mortalidad.⁵

En el estudio SENTRY (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program de Laboratorios JMI), donde se monitoriza la frecuencia y resistencia antimicrobiana de patógenos en hospitales de todo el mundo desde 1997, se encontró que el 73% de las cepas de *A. baumannii* aislado en diferentes centros de América Latina era resistente a Imipenem, relacionándolas a resistencia por hidrolisis del carbapenémico.⁶

En cuanto a la resistencia en América Latina, ha habido un aumento en la frecuencia de los reportes de carbapenemasas, mostrando que éstas se han esparcido y se han vuelto endémicas en algunos países; proviniendo la mayoría de los reportes de; Brasil, Colombia, Argentina y México. Es necesario la alta sospecha y detección temprana para implementar programas de manejo antibiótico y controlar bacterias productoras de carbapenemasas.⁷ Bocanegra y colaboradores determinaron las

características moleculares de las cepas aisladas en un hospital de tercer nivel en México, encontrando resistencia de *A. baumannii* en un 50.7% para Imipenem, 35.5% Meropenem y de 0.66% para colistimetato; sin encontrar resistencia en ninguno a tigeciclina y observándose el 14.5% de mortalidad en los pacientes del estudio.⁸

Alcantar-Curiel y cols. (2014), reportó que el 78% de los aislamientos eran positivos para betalactamasas, de los cuales el 84% fueron resistentes a Meropenem y 71% a Imipenem; de estos aislamientos el 14.5% expresó un fenotipo de bombas de flujo para Meropenem y el 31.6% para imipenem.⁹ Se encontró que la alta resistencia a carbapenémicos es resultado de la asociación entre carbapenemasas de clase D y otros mecanismos de resistencia (pérdida de porinas, y sobreexpresión de bombas de flujo); siendo los grupos más frecuentemente descritos de beta-lactamasas de clase D que hidrolizan carbapenémicos, correspondientes a OXA-23, OXA-27, y OXA-49.⁴ Recientemente se han aislado otras clases de carbapenemasas, aislando OXA-58 de un paciente sin relación a clonas internacionales.¹⁰

Las infecciones con bacterias MDR en pacientes gravemente enfermos son causas de mortalidad importante en pacientes hospitalizados, del 26% al 68%.²⁴ En aquellos afectados por *A. baumannii*, se ha encontrado mayor mortalidad que en otras bacterias MDR, porque causa infecciones a nivel respiratorio, óseo, bacteremia, abdominal o en heridas. Se ha clasificado como una bacteria oportunista que usualmente no afecta a personas sanas, sin embargo, su alta virulencia y la formación de biofilm han contribuido a la dificultad de su tratamiento.²⁵ Este patógeno se encuentra en el ambiente hospitalario, con cepas aisladas en equipo hospitalario como; laringoscopios, cortinas, equipo para manejo de pacientes, teclados, puertas, etc. Así como en el aire de unidades de cuidados intensivos, por lo que se ha determinado que el uso de equipo necesario para procedimientos y cuidado de los pacientes (ventiladores, humidificadores, lavado de heridas) son factores importantes de riesgo para la transmisión de este patógeno.²⁶⁻

8.3 Virulencia

La virulencia hace referencia a factores propios del patógeno que interactúan con el hospedero causando daño celular. Se han descrito múltiples factores de virulencia en *A. baumannii* entre los que se encuentran porinas, porinas, vesículas, lipopolisacáridos, fosfolipasa, proteína de unión a penicilinas y sistemas de secreción de proteínas. Dichos factores se asocian a altas tasas de mortalidad.²⁶ A continuación se describen de forma puntual.

8.3.1 Porinas

Las porinas son proteínas en la porción externa de la membrana que se asocian con la modulación de la permeabilidad celular. OmpA es una porina de barril y de las más abundantes en la pared externa. En *A. baumannii* OmpA es un factor de virulencia bien caracterizado con una variedad de propiedades biológicas identificadas in vitro.²⁶ Una pared de mutagénesis aleatoria mostró que induce apoptosis en células humanas epiteliales. Se une a las células del hospedero, apunta a la mitocondria e induce apoptosis lanzando moléculas proapoptóticas como citocromo C y factor de inducción de apoptosis. También juega un papel importante en la adherencia e invasión de células interactuando con fibronectina y se une al factor H, lo que puede permitir que *A. baumannii* evite la muerte mediada por complemento.²⁷

8.3.2 Lipopolisacáridos y polisacáridos capsulares

La pared celular de *A. baumannii* se asocia con muchos factores que contribuyen a su patogenicidad, dentro de estos los lipopolisacáridos y exopolisacáridos son los factores patogénicos principales.²⁶ Notablemente, muchos aislamientos de cepas

de pacientes infectados expresan polisacáridos de capsula en la superficie celular y contienen un grupo de genes llamados locus K que determinan la producción de polisacáridos. Estos genes son esenciales para crecimiento en liquido de exudado y su sobrevivencia en el mismo.³⁰

8.3.3 Fosfolipasa

La fosfolipasa en *A. baumannii* es una enzima lipolítica esencial para el metabolismo de los fosfolípidos y es un factor de virulencia.²⁶ Se han definido 3 tipos de fosfolipasas en base a el sitio de hendidura; fosfolipasa A, fosfolipasa C y fosfolipasa D. La fosfolipasa A hidroliza ácidos grasos de las estructuras de glicerol, mientras que la fosfolipasa C modifica la cabeza del grupo del fosfolípido, mientras que la fosfolipasa D es una transfosfatidilasa que solo modifica una porción de la cabeza del grupo. La degradación de fosfolípidos afecta la estabilidad de las membranas de las células del hospedero y la cabeza del grupo de fosfolípidos puede interferir con la señalización celular, resultando en cambios en la respuesta inmune del hospedero.²⁷

8.3.4 Vesículas de membrana externa

Las vesículas de membrana externa son vesículas esféricas secretadas por la membrana de varias bacterias gram negativas. Están compuestas de lipopolisacáridos, proteínas periplásmicas y de membrana, fosfolípidos y DNA o ARN, y son reconocidas como vehículos de efecto bacteriano en las células del hospedero. Las vesículas llevan diversos factores de virulencia la interior de la célula de forma simultánea y permiten que el patógeno interactúe con el hospedero sin contacto cercano entre la bacteria y las células.²⁶ Las vesículas envían efectores bacterianos a las células del hospedero vía cadenas de lípidos, resultando en citotoxicidad.³⁰

8.3.5 Sistemas de Secreción de proteínas

Se han identificado diferentes sistemas de secreción de proteínas en *A. baumannii*.²⁶ El más reciente es un sistema tipo II. Este es un complejo de proteínas múltiples que estructuralmente es muy similar al sistema de pili tipo IV, el cual se encuentra comúnmente como un apéndice en bacterias gram negativas. Este complejo transloca un amplio rango de proteínas del espacio periplásmico al extracelular o a la superficie de membrana. Se compone de 12-15 proteínas ensambladas en subunidades que forman pseudo filus, ATPasa de secreción citoplásmica, una plataforma de ensamblaje intramembrana y un complejo de salida de membrana de dos cámaras. La secreción de este sistema es un proceso de dos pasos, las proteínas diana son traslocadas al periplasma, donde posteriormente son secretadas.²⁷

8.3.6 Proteínas de unión a penicilina

Generalmente están involucradas en la resistencia a betalactámicos. Pueden afectar la estructura de peptidoglucanos, que afectan la susceptibilidad de los factores de defensa del hospedero. Se considera un factor de virulencia, además de codificar para genes de betalactamasa de espectro extendido y asociarse a la adhesión celular.²⁶

8.4 Mecanismos de resistencia

La multiresistencia se refiere a resistencia a dos de los grupos de antibióticos más usados, en los que se incluyen Cefalosporinas, Carbapenémicos, Fluoroquinolonas o Aminoglucósidos. La Panresistencia se refiere a la resistencia de casi todos los grupos de antibióticos menos a uno; habitualmente siendo las polimixinas.¹ La

resistencia de *A. baumannii* a los antimicrobianos es mediada por todos los mecanismos de resistencia que son conocidos en las bacterias, incluyendo la modificación de sitios diana, inactivación enzimática, aumento en el flujo y disminución de la penetración de fármacos.²⁵ Las betalactamasas son el grupo de enzimas más diverso asociado con resistencia y se han identificado más de 50 enzimas en *A. baumannii*.²⁶ La resistencia a aminoglucósidos se ha atribuido por lo menos a 9 enzimas modificantes. Se han correlacionado puntos de mutación específicos en los genes que codifican para DNA girasa y Topoisomerasa 4, con la resistencia a fluoroquinolonas. La resistencia a tetraciclinas ha sido asociada con genes que codifican bombas de flujo específicas para esta. La mayoría de los genes que codifican enzimas inactivadoras y bombas de flujo específicas están presentes en algunas de las cepas y se asocian a elementos genéticos como plásmidos, integrasas o transporinas, lo que sugiere que fueron adquiridas por transferencia horizontal. Algunos de estos genes también son comunes en bacterias de otros géneros, mientras que otros son predominantemente asociados con el género *Acinetobacter*.²⁶

Algunos genes de resistencia en cromosomas están presentes en casi todas las cepas. Normalmente se expresan poco, pero pueden ser sobre expresados como resultado de eventos genéticos. Múltiples betalactamasas pueden ser sobre reguladas por inserciones de secuencias que les ayudan a promoverse. Esto se considera que funciona como un apagador para iniciar estos genes.²⁷

La diversidad de los determinantes que confieren resistencia a un grupo particular de antibióticos puede ser mejor ilustradas por los mecanismos asociados a resistencia a carbapenémicos. Estos incluyen metalobetalactamasas, los que ha sido reportados nivel mundial, y confieren resistencia a todos los betalactámicos con la excepción de monobactam.²⁷ La susceptibilidad disminuida con carbapenémicos también se ha asociado con la modificación de las proteínas de unión a penicilinas y porinas o con la sobreexpresión de las bombas de flujo, y ha sido sugerido que

la mezcla de diferentes mecanismos es lo que resulta en los altos niveles de resistencia a carbapenémicos.³⁰

A pesar del progreso en la elucidación de la función y bases genéticas de mecanismos de resistencia, el conocimiento de los factores genéticos que contribuyen a la multidrogoresistencia en *A. baumannii* es limitada. Aunque la resistencia a múltiples fármacos se puede asociar a linajes epidémicos, las cepas MDR pueden diferir mucho entre ellas en términos de la presencia de determinantes de resistencia en particular y sus combinaciones.²⁹

Múltiples cepas de *A. baumannii* son altamente resistentes a la mayoría de los antibióticos disponibles, mediante diferentes mecanismos y resistencia.²⁶ La acumulación de múltiples mecanismos de resistencia ha disminuido de forma gradual el número de clases antibióticos disponibles para tratar la infección en la práctica clínica.²⁷

8.4.1 Betalactamasas

La inactivación de betalactámicos por betalactamasas es un mecanismo de resistencia a antibióticos importante, basado en secuencias homologas, las betalactamasas se agrupan en clases moleculares A, B, C y D. Las cuatro clases se han identificado en *A. baumannii*. Además, se ha encontrado que tiene una competencia natural de incorporar ADN exógeno y su genoma tiene frecuentemente ADN ajeno, implicando la transferencia frecuente de genes de forma horizontal. Adicionalmente, la albumina humana aumenta la competencia natural para la transferencia de genes.²⁶

Las betalactamasas de tipo A inhiben más eficientemente el clavulanato y las cefalosporinas a comparación de carbapenémicos. Las betalactamasas clase B son metalobetalactamasas, que requieren metales pesado como zinc para catalizar. Estas hidrolizan prácticamente todos los betalactámicos, incluyendo carbapenémicos, pero no a Monobactam. Las betalactamasas clase C confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas y otras combinaciones. Las betalactamasas clase D, también llamadas oxacilinasas, hidrolizan isoxazolilpenicilina, generalmente con actividad contra carbapenémicos.²⁷

8.4.2 Bombas de efusión

Las bombas de efusión se asocian con resistencia contra muchos tipos diferentes de antibióticos, como imipenem y tigeciclina. Hay cuatro categorías: superfamilia de resistencia a la nodulación, familia de extracción de compuestos, familia de facilitadores y la de transportadores de multidrogoresistencia. La primera se asocia con resistencia a aminoglucósidos y con disminución de susceptibilidad a tigeciclina y no-fluoroquinolonas. Las otras tres bombas de flujo se sinergizan y se asocia a resistencia tigeciclina.²⁶

8.4.3 Defectos de permeabilidad

Un cambio en la permeabilidad de la envoltura celular puede influir en la resistencia antibiótica. Por ejemplo, las porinas forman canales que permiten el transporte de moléculas a través de la membrana ayudando a la virulencia y juegan un papel significativo como mecanismo de resistencia. La expresión reducida de las porinas se asocia con resistencia a carbapenémicos, así como resistencia a Aztreonam, Cloranfenicol y Ácido Nalidixico.²⁶

8.4.4 Enzimas modificadoras de aminoglucósidos

Estas enzimas son el principal mecanismo de resistencia a aminoglucósidos. Se pueden clasificar en acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas. Estas enzimas típicamente están presentes, se transfieren entre las bacterias y pueden ser producidas en combinación.²⁶

8.4.5 Alteraciones de sitios diana

La modificación en los sitios diana de los antibióticos puede producir resistencia en *A. baumannii*. En la ausencia de otros mecanismos de resistencia conocidos, la sobreexpresión de proteínas de unión a penicilina con afinidad baja a carbapenémicos induce resistencia.²⁶ La resistencia de quinolona se asocia a modificaciones en la subunidad de DNA girasa. La protección del ribosoma confiere resistencia a tetraciclina. Al igual que en otras bacterias, se ha encontrado reductasas dihidrofolatos, responsable por la resistencia a trimetoprim.³⁰

8.5 Tratamiento antibiótico

Aunque los carbapenémicos son antibióticos efectivos, la cantidad de cepas resistentes ha ido aumentando de manera gradual, con una pequeña cantidad de antibióticos efectivos disponibles.²⁶ Para combatir *A. baumannii* MDR o PDR, se han estudiado diferentes terapias combinadas.²⁹

8.5.1 Carbapenémicos e inhibidores de betalactamasas

Los carbapenémicos en monoterapia fueron considerados los agentes para tratar infecciones por *A. baumannii* por su actividad efectiva y perfil de seguridad. Sin embargo, la disminución en la susceptibilidad ha forzado a explorar alternativas terapéuticas. Debido a que las cepas resistentes a carbapenémicos también son resistentes a otros antibióticos de uso común, nos dejan un espectro limitado de antibióticos para su tratamiento, como: tigeciclina y polimixinas.²⁹ Las terapias combinadas de carbapenémicos con antibióticos efectivos han sido estudiadas y mostraron efectos sinérgicos contra infecciones por *A. baumannii*. Sin embargo, el incremento reciente de cepas resistentes a tigeciclina o colistimetato es una amenaza para la salud pública a nivel mundial.²⁶

Sulbactam es un inhibidor de betalactamasa y tiene afinidad por las proteínas de unión a penicilina. La terapia combinada de ampicilina con sulbactam es efectiva para las bacteremias por *A. baumannii* MDR. La terapia combinada de ampicilina/sulbactam/carbapenémico también puede ser efectiva en infecciones de piel y tejidos blandos, pero no en neumonía asociada a ventilación mecánica. Otro inhibidor de betalactamasas, tazobactam, incrementa la actividad de antibióticos peptídicos, como colistimetato y daptomicina en modelos murinos. Se sugiere que pueden tener efectos similares en pacientes humanos.²⁷

8.5.2 Tigeciclina

Es un antibiótico del grupo de las glicilciclinas, con actividad bacteriostática. Sin embargo, se han detectado resistencias determinadas por la regulación de bombas de efusión del *A. baumannii*.¹ El mecanismo de la tigeciclina es dirigido hacia la subunidad 30S del ribosoma y su distribución de la circulación sanguínea a los tejidos es rápida, por lo que se ha reportado como un tratamiento efectivo,

especialmente en terapia combinada con ciertas clases de antibióticos como amikacina y colistimetato. Sin embargo, por razones aún no establecidas, se ha asociado a mayor riesgo de muerte.²⁶ Otros efectos adversos incluyen náusea, vómito y diarrea. Estos efectos tienen un riesgo de aparición aproximada del 10% de los pacientes.¹² Tigeciclina es menos efectiva que carbapenémicos en modelos murinos, por lo que se recomendó usar betalactámicos o carbapenémicos en infecciones con concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) de más de 2 mg/L por su alta mortalidad.²⁹

8.5.3 Polimixinas (Colistimetato y Polimixina B)

Las polimixinas son un grupo de antibióticos de péptidos policatiónicos que fueron descubiertos hace más de 60 años que tienen efectos potentes contra casi todas las bacterias gram negativo. Dentro de los 5 tipo de polimixinas (A-E), solo la polimixina B y la E (colistimetato) se usan en la práctica clínica. Colistimetato es un componente clave en las terapias combinadas usadas para tratar *A. baumannii* MDR.²⁶ El porcentaje de resistencia a colistimetato es menor que el de rifampicina o tigeciclina, por lo tanto, parece ser el único antimicrobiano efectivo. Muchas de las combinaciones estudiadas con colistimetato hacen sinergia in vivo o in vitro.²⁹

El colistimetato produce alteraciones en la membrana celular de las bacterias, incrementando su permeabilidad y conduciendo a la muerte de esta; mostrando un efecto dosis dependiente, encontrándose tasas de curación o mejoría del 57 a 77% en pacientes gravemente enfermos.¹ La vía de administración de colistimetato ha sido causa de diferentes estudios para determinar su mayor eficacia y la disminución de efectos adversos, destacando lesión renal aguda y neurotoxicidad, siendo mayor al ser aplicada vía intravenosa.¹¹ También se ha observado ser eficaz en su uso de forma nebulizada, con menor incidencia de afectación renal; sin embargo, debido a

la baja biodisponibilidad por esta vía de administración se recomienda su uso como terapia combinada con otro grupo antibiótico.¹²

Desafortunadamente, la emergencia de cepas resistentes a colistimetato ha aumentado a nivel mundial. Los mecanismos de resistencia a colistimetato incluye la pérdida de lipopolisacáridos y la adición de fosfoetanolamina al lipopolisacárido. En modelos murinos se ha encontrado que las combinaciones más efectivas han sido con minociclina o tigeciclina, con un incremento significativo en la sobrevida.²⁶

8.5.4 Terapia combinada

8.5.4.1 Colistimetato y carbapenémico

Estudios in vitro comparativos han demostrado una sinergia consistente y se ha observado una sobrevida del 50% en pacientes con infección por *A. baumannii*, aunque se ha asociado a una mayor tasa de coinfección (54.5%) comparándolo con otras terapias combinadas.¹²

8.5.4.2 Colistimetato y Tigeciclina

Ha mostrado tasas de éxito variables, con una sobrevida de hasta 62.8%, aunque, se ha visto con mayor mortalidad y menor erradicación microbiológica, específicamente en subgrupos donde el aislamiento de *A. baumannii* tiene una concentración máxima inhibitoria mayor a 2 mg/dl; sin embargo, las dosis utilizadas de tigeciclina fueron estándar (100 mg de impregnación y 50 mg cada 12).¹²

9. Propuesta de solución

Utilizar un esquema antibiótico diferente al tradicional en pacientes con neumonía intrahospitalaria por *A. baumannii*, debido a la alta resistencia previamente demostrada hacia este.

Adecuar el esquema antibiótico a seleccionar dependiendo de las características particulares de cada paciente, incluyendo comorbilidades y tiempo de estancia hospitalario previo al inicio de síntomas.

Dar seguimiento a la evolución clínica del paciente y al aislamiento bacteriológico en cultivo para determinar si hay erradicación o colonización, complicaciones asociadas a la patología y eventos adversos secundarios al antibiótico utilizado.

10. Análisis de Resultados

Del primero de marzo de 2017 al 31 de marzo de 2019, en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Zumpango, se analizaron los expedientes de 850 pacientes con aislamiento positivo por *Acinetobacter baumannii* en el área clínica y quirúrgica. De los 850 expedientes revisados, se obtuvieron 29 registros con diagnóstico de neumonía intrahospitalaria que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 19 (65.5%) masculinos y 10 (34.48%) femeninos. En la tabla 1 se observan las características de ambos grupos.

Tabla 1. Características basales de pacientes de ambos grupos.
Fuente: expediente electrónico MedSuite HRAEZ.

	Tigeciclina + Colistimetato (n=16)	Meropenem + Colistimetato (n=13)
Edad	45.5 (+/- 2.3)	48.92 (+/- 2.5)
Masculino no. (%)	11 (68.75)	8 (61.53)
Antecedentes (%)		
Tabaquismo	7 (43.7)	6 (46.15)
Alcoholismo	8 (50)	8 (61.5)
Diabetes	5 (31.2)	4 (30.7)
Hipertensión	3 (18.3)	5 (38.4)
Servicio Proveniente (%)		
Urgencias	9 (56.2)	4 (30.7)
Unidad de Cuidados Intensivos	2 (12.5)	2 (13.3)
Cirugía General	5 (31.2)	7 (53.8)
Diagnóstico de ingreso (%)		
Quirúrgico	8 (50)	9 (69.2)
Médico	8 (50)	4 (30.7)
Días estancia previo a diagnóstico	19.25 (5-67)	17.07 (5-33)
Días de estancia hospitalaria	38.8	35.6
1 a 15 días	1 (6.25)	2 (13.3)
16 a 30 días	7 (43.7)	3 (23.07)
31 a 45 días	3 (18.3)	6 (46.15)
46 a 60 días	2 (12.5)	1 (7.6)
61 a 75 días	1 (6.25)	1 (7.6)
≥ 76 días	2 (12.5)	0

En cuanto a los grupos de antibióticos, 13 (44.8%) pacientes pertenecen al grupo de meropenem y colistimetato y 16 (55.17%) pacientes al grupo de tigeciclina y colistimetato. Por grupos de edad: 19 (65%) pacientes se encuentran entre 31 y 60 años, 10 (35%) pacientes en el grupo de 46 a 60 años. La media de la edad en el grupo 1 (tigeciclina + colistimetato) fue de 48 años, y en el grupo 2 (meropenem + colistimetato) de 45 años. En el primer grupo, 11 (69%) pacientes fueron del género masculino y 5 (31%) del género femenino. En el segundo grupo, 8 (62%) pacientes fueron del género masculino y 5 (38%) del género femenino. Las comorbilidades en ambos grupos fueron similares. En total 9 (30%) pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2, 5 (31%) pacientes en el grupo de tigeciclina y colistimetato y 4 (30%) pacientes en el grupo de meropenem y colistimetato. Con respecto a la hipertensión se encontró una prevalencia del 3 (18.3%) pacientes en el primer grupo vs 5 (38.4%) pacientes en el segundo grupo.

Al análisis de grupos por servicio de ingreso se encontró en el grupo de tigeciclina y colistimetato que 9 (56%) pacientes provenían del servicio de urgencias, 5 (31%) pacientes de cirugía general y el 2 (13%) pacientes de cuidados intensivos, y en el grupo de meropenem y colistimetato 7 (54%) pacientes provenía de cirugía general, 4 (31%) pacientes de urgencias y el 2 (13%) pacientes de la unidad de cuidados intensivos.

Al análisis por patología de ingreso en el grupo de tigeciclina y colistimetato se encontró que 8 (50%) pacientes ingresaron por patologías quirúrgicas y 8 (50%) pacientes por patologías médicas. En el grupo de meropenem y colistimetato, 9 (70%) pacientes con patologías quirúrgicas y 4 (30%) pacientes con patologías médicas.

Respecto a los días de estancia previo a diagnóstico, en el grupo de tigeciclina y colistimetato se determinó un promedio de 19 días y en el grupo de meropenem y colistimetato 17 días. Al análisis del total de días de estancia hospitalaria, el grupo de tigeciclina y colistimetato tuvo 38 días vs 35 días en el grupo de meropenem y

colistimetato, no encontrando diferencias significativas en el tiempo total de estancia hospitalaria.

En el grupo de tigeciclina y colistimetato 7 (44%) pacientes tuvieron estancia de 16 a 30 días, comparado con el grupo de meropenem y colistimetato, donde 6 (46%) pacientes tuvieron de 31 a 45 días de estancia.

Se encontró en ambos grupos la mayoría de los pacientes se encontraban dentro de los 30 a 60 años, con comorbilidades en porcentajes similares en ambos grupos, por lo que los resultados de mortalidad en ambos grupos de antibióticos no es influenciada por estas.

En el grupo de tigeciclina y colistimetato se encontró más pacientes provenientes de urgencias y cuidados intensivos, con patologías médicas de ingreso, a comparación de los pacientes en grupo de meropenem y colistimetato, donde fue más frecuente el ingreso de pacientes provenientes de cirugía general por patología quirúrgica.

El tiempo de estancia previo a diagnóstico fue similar en los dos grupos, pero el de estancia general fue mayor en el grupo de meropenem y colistimetato. Esto se puede asociar más a la causa de ingreso, predominantemente quirúrgica, y su resolución durante el internamiento que a la neumonía asociada a ventilación mecánica.

Tabla 2. Escalas de mortalidad y falla orgánica al momento del diagnóstico.

Fuente: expediente electrónico MedSuite HRAEZ

	Tigeciclina + Colistimetato (n=16)	Meropenem + Colistimetato (n=13)
Índice de Charlson		
0 puntos	4 (25)	6 (46.15)
1-2 puntos	2 (12.5)	1 (7.6)
3-4 puntos	5 (31.2)	3 (23.07)
≥5 puntos	5 (31.2)	3 (23.07)
Apache II no. (%)		
I-II	3 (18.7)	1 (9.09)
III-IV	10 (62.5)	8 (61.5)
V	3 (18.7)	4 (30.7)
SAPS II no. (%)		
I-II	7 (43.7)	5 (38.4)
III-IV	8 (50)	7 (53.8)
V	1 (6.2)	1 (9.09)
Pittsburg bacteremia score no. (%)		
0-1	0	1 (9.09)
2-3	2 (12.5)	1 (9.09)
≥4	14 (87.5)	11 (84.6)
Falla Orgánica no. (%)	14 (87.5)	10 (76.9)
Hemodinámica	12 (75)	8 (61.5)
Renal	8 (50)	7 (53.8)
Respiratoria	13 (81.2)	7 (53.8)
Otra	1 (6.2)	1 (9.09)

Se utilizó el índice de Charlson para valorar comorbilidades y esperanza de vida a los 10 años encontrando: en el grupo de tigeciclina y colistimetato 10 (62%) pacientes tuvieron puntuación de 3 o más, que indica una supervivencia a 10 años del 21 al 77%. En el grupo de meropenem y colistimetato 7 (53%) pacientes tuvieron puntuación de 2 puntos o menos, que indica una supervivencia a 10 años mayor al 90%.

Para valorar gravedad se usó la escala APACHE II. En el grupo de tigeciclina y colistimetato se encontró que 3 (18%) pacientes estaban en el grupo I-II de gravedad, 10 (62%) pacientes en el grupo III-IV, 3 (18%) pacientes en el grupo V. Con respecto al grupo de meropenem y colistimetato, se encontró que 1 (9%) paciente estaba en el grupo I-II de gravedad, 8 (61.5%) en el grupo III-IV y 4 (30%) en el grupo V de gravedad. Encontrando en ambos grupos mortalidad estimada de acuerdo con escala APACHE II entre el 40 a 60%.

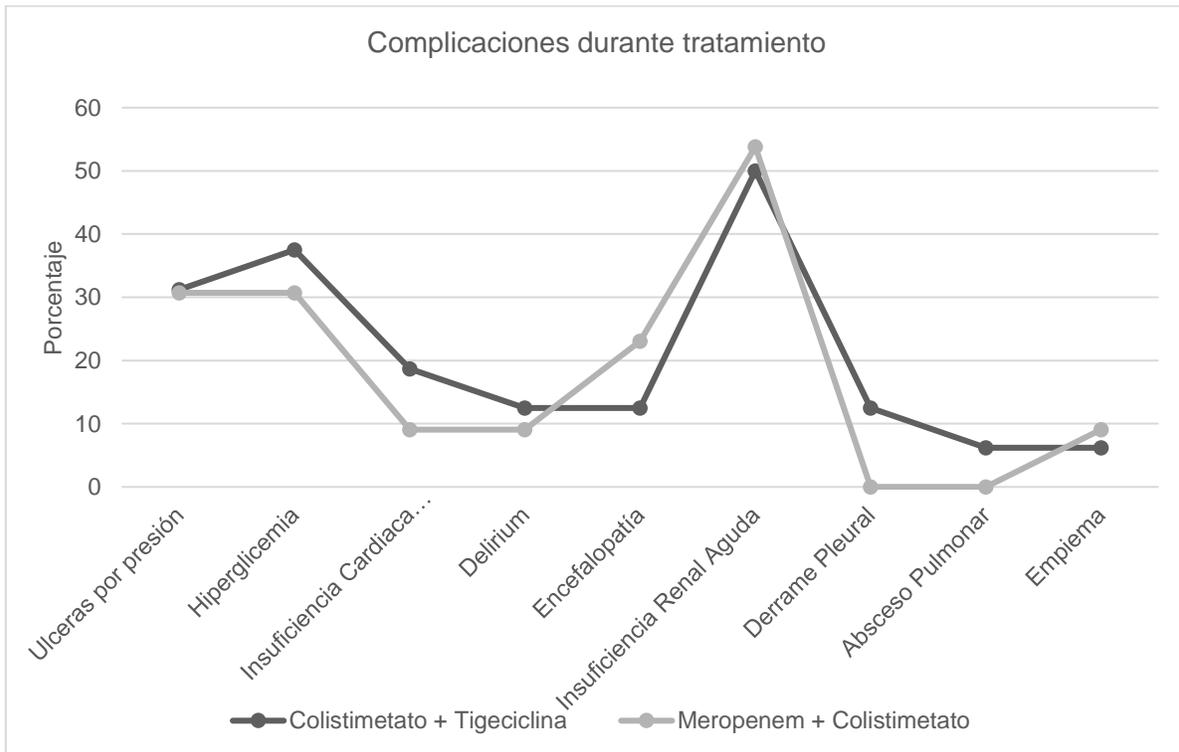
Además se valoró gravedad con escala de SAPS II. En el grupo de tigeciclina y colistimetato se encontró que 7 (44%) pacientes estaban en el grupo I-II de gravedad, 8 (50%) pacientes en el grupo III-IV y 1 (6%) paciente en el grupo V de gravedad. En el grupo de meropenem y colistimetato se encontró que 5 (38%) pacientes estaban en el grupo I-II de gravedad, 7 (54%) pacientes en el grupo III-IV y 1 (9%) paciente en el grupo V de gravedad.

Al análisis de falla orgánica por grupo, en el grupo de tigeciclina y colistimetato 14 (87.5%) pacientes tuvieron falla orgánica múltiple al momento de iniciar esquema antibiótico, resultando la falla orgánica más frecuente: falla respiratoria con 13 (81%) pacientes, seguido de falla hemodinámica con 12 (75%) pacientes y falla renal con 8 (50%) pacientes. En el grupo de meropenem y colistimetato 10 (77%) tuvieron falla orgánica múltiple, resultando la falla orgánica más frecuente: falla hemodinámica con 8 (61%) pacientes, seguido de 7 (54%) pacientes con falla renal y 7 (54%) pacientes con falla respiratoria.

La sobrevida estimada por el índice de Charlson es menor en el grupo de tigeciclina y colistimetato en comparación con el grupo de meropenem y colistimetato. Lo que habla de más comorbilidades en el grupo de tigeciclina y colistimetato, correlacionándose con la causa de ingreso, por patología médica en más de la mitad de estos pacientes, y descontrol en sus comorbilidades, lo que dificulta más el tratamiento.

En cuanto a los índices predictores de mortalidad (APACHE II y SAPS II), son similares en ambos grupos y nos hablan del estado de gravedad de los pacientes al momento de diagnóstico de neumonía intrahospitalaria independientemente del esquema antibiótico seleccionado.

Gráfico 1. Complicaciones durante el tratamiento dividido por grupo antibiótico.
Fuente: expediente electrónico MedSuite de HRAEZ



Con respecto a complicaciones durante el tratamiento por grupo, se encontró: en el grupo de tigeciclina y colistimetato 8 (50%) pacientes tuvieron insuficiencia renal aguda, 8 (50%) pacientes tuvieron sobreinfección, 4 (30%) pacientes tuvieron úlceras por presión, 4 (30%) pacientes tuvieron hiperglucemia, 1 (10%) paciente tuvo insuficiencia cardíaca, 1 (10%) paciente tuvo delirium y 1 (10%) paciente tuvo empiema. En el grupo de meropenem y colistimetato 7 (55%) pacientes tuvieron insuficiencia renal, 7 (55%) pacientes tuvieron sobreinfección, 4 (30%) pacientes tuvieron úlceras por presión, 4 (30%) pacientes tuvieron hiperglucemia, 1 (10%) paciente tuvo insuficiencia cardíaca, 1 (10%) paciente tuvo delirium, 3 (22%)

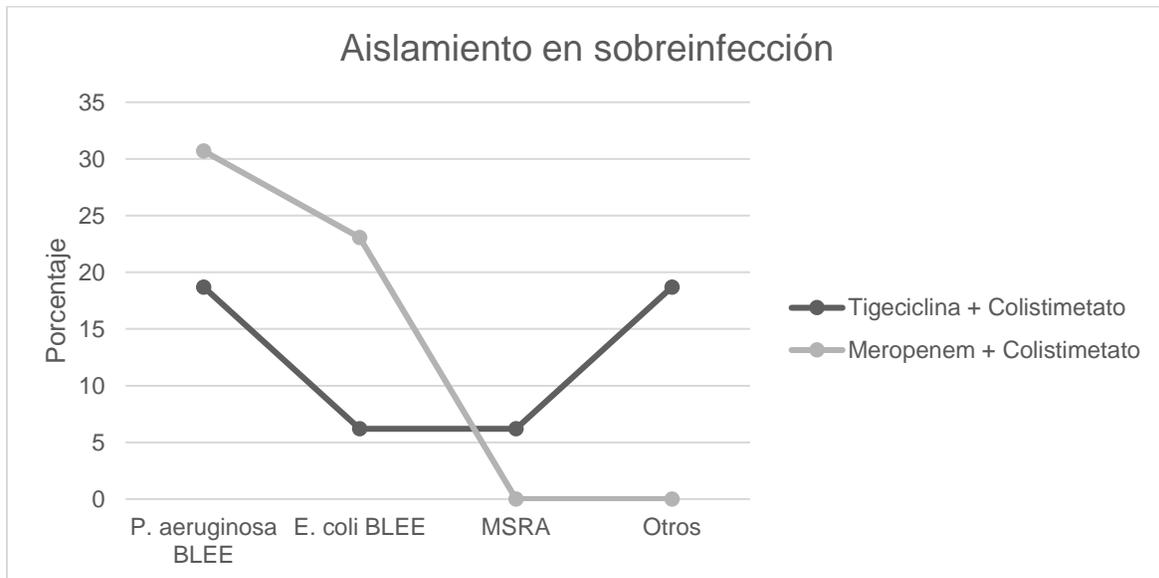
pacientes tuvieron encefalopatía y 1 (10%) paciente tuvo empiema. En total en el grupo de tigeciclina y colistimetato 8 (50%) pacientes tuvieron alguna complicación, comparado con 7 (55%) pacientes en el grupo de meropenem y colistimetato.

En ambos grupos el porcentaje de complicaciones fue similar, y estadísticamente fue no significativo ($p=0.6$). Además, al ser pacientes con inestabilidad hemodinámica y falla orgánica secundaria a la enfermedad de base, no se pudo correlacionar el uso de algún antibiótico en específico como causa directa de las complicaciones, por lo que no se encontró una asociación entre el uso de antibiótico y la falla renal. En comparación con lo reportado en la literatura, Plachouras y cols., sí reportaron mayor prevalencia de insuficiencia renal aguda, en pacientes que usaron colistimetato a pesar de las condiciones críticas de los pacientes por la falla multiorgánica.

Se determinó la frecuencia de complicaciones por género en ambos grupos, encontrándose similares en ambos: en el grupo de tigeciclina y colistimetato la afectación más frecuente en el género masculino fue la hiperglicemia, y en el femenino fue la insuficiencia renal aguda y sobreinfección. En el grupo de meropenem y colistimetato lo más frecuente en el género masculino fue la sobreinfección y en el femenino fue la lesión renal aguda.

Gráfico 2. Aislamientos en sobreinfección por grupo de antibiótico.

Fuente: expediente electrónico MedSuite de HRAEZ



Al análisis de sobreinfección por grupos: en el grupo de tigeciclina y colistimetato se encontró sobreinfección por *Enterobacter cloacae* en 2 (19%) pacientes y *Pseudomonas aeruginosa* BLEE en 2 (19%) pacientes. En comparación con el grupo de meropenem y colistimetato donde la sobreinfección más frecuente fue por *P. aeruginosa* BLEE en 4 (30%) pacientes.

Por género se encontró: en el grupo de tigeciclina y colistimetato 5 (45%) pacientes masculinos cursaron con sobre infección, siendo *E. cloacae* y *P. aeruginosa* los más frecuentes. Comparado con 3 (60%) pacientes del género femenino: 1 paciente tuvo aislamiento a *E. cloacae*, 1 paciente a *E. coli* BLEE y 1 paciente a *S. aureus* MR. En el grupo tratado con meropenem y colistimetato no hubo sobreinfección en el género femenino, en el género masculino se determinaron aislamientos positivos en 7 (87%) pacientes, con 4 (50%) de ellos con aislamiento de *P. aeruginosa*.

Niu y cols. describieron la sobreinfección como una complicación frecuente al tratamiento con tigeciclina. También se encontró que había más porcentaje de pacientes con colonización (sin erradicación microbiológica) en los pacientes

manejados con meropenem y colistimetato, y también en los del género masculino, sin haber distinción en antecedentes y evolución comparados con los de género femenino. Se desconoce si hay alguna característica en especial asociada a género que otorgue protección referente a la posibilidad de sobreinfección.

Tabla 3. Desenlace, cura clínica y erradicación microbiológica dividida por grupo antibiótico.

Fuente: expediente electrónico MedSuite de HRAEZ

	Tigeciclina + Colistimetato (n=16)	Meropenem + Colistimetato (n=13)
Desenlace no. (%)		
Mejoría clínica	10 (62.5)	8 (61.5)
Muerte	6 (37.5)	5 (38.5)
Cura clínica (%)		
Sin cura	6 (37.5)	4 (30.7)
A los 7 días	9 (56.2)	8 (61.5)
A los 14 días	1 (6.2)	0
A los 21 días	0	1 (7.6)
Falla al tratamiento (%)	1 (6.2)	3 (23.07)
Erradicación microbiológica (%)		
Sin erradicación	5 (31.2)	6 (46.1)
A los 7 días	10 (62.5)	6 (46.1)
A los 14 días	1 (6.2)	0
A los 21 días	0	1 (7.6)

Para evaluar desenlace se dividió en mejoría clínica y muerte; encontrando de forma general mejoría en 10 (62.5%) pacientes tratados con tigeciclina y colistimetato y muerte en 6 (37.5%) pacientes. En el grupo de meropenem y colistimetato 8 (61.5%) pacientes tuvieron mejoría clínica y 5 (38%) pacientes defunción.

Con respecto a falla a tratamiento se observó mayor falla a tratamiento en el grupo de meropenem y colistimetato con 3 (23%) pacientes. Comparado con el grupo de tigeciclina y colistimetato donde se observó falla al tratamiento en 1 (6%) paciente.

Se analizó mortalidad general con curva de Kaplan meier sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.67$). Durante los primeros 30 días de estancia se encontró menor mortalidad en el grupo tratado con tigeciclina y colistimetato, aunque tampoco fue estadísticamente significativa ($p=0.84$).

Se valoró cura clínica en los días: 7, 14 y 21 del tratamiento, sin encontrar diferencias significativas: 9 (56.2%) pacientes cursaron con cura clínica a los 7 días en el grupo de tigeciclina y colistimetato, y 8 (61.5%) pacientes cursaron con cura clínica a los 7 días en el grupo de meropenem y colistimetato.

Se determinó erradicación microbiológica a los 7, 14 y 21 días: 10 (62%) pacientes tuvieron erradicación a los 7 días en el grupo de tigeciclina y colistimetato. Comparado con 6 (46.1%) pacientes en el grupo de meropenem y colistimetato. En general lograron erradicación 11 (69%) pacientes del grupo tratado con tigeciclina y colistimetato vs 7 (53.7%) pacientes en el grupo de meropenem y colistimetato. En ambos grupos se encontraron pacientes sin erradicación, con 5 (31%) pacientes en el grupo de tigeciclina y colistimetato vs 6 (46.1%) pacientes en el grupo de meropenem y colistimetato.

Kim y colaboradores reportaron mejoría clínica similar en pacientes tratados con los antibióticos previamente descritos, discretamente mayor en el grupo de meropenem y colistimetato, pero estadísticamente no significativa. Zolts y cols. refieren que la mortalidad fue mayor en los grupos donde se utilizó tigeciclina a dosis de 50 mg cada 12 horas, comparándola con grupos donde se utilizó a 100 mg cada 12 horas o grupos donde se utilizó carbapenémico, independiente del uso de colistimetato. Mundy y cols. reportan que la sobrevida comparada en estos pacientes en los que se usa tigeciclina a dosis elevadas (100 mg intravenoso cada 12 horas), es similar a los que se tratan con carbapenémicos, llegándose a reportar inclusive como mayor en algunos estudios, pero sin llegar a ser significativa en ninguno de ellos. Nuestros resultados son similares a los que reportan Mundy y cols. ya que no encontramos diferencias significativas en mejoría clínica y mortalidad en ambos grupos.

Tabla 4 Desenlace, cura clínica y erradicación microbiológica dividida por grupo antibiótico y género.

Fuente: expediente electrónico MedSuite de HRAEZ

Desenlace no. (%)	Tigeciclina + Colistimetato		Meropenem + Colistimetato	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
Mejoría clínica	7 (63.6)	3 (60)	5 (62.5)	3 (60)
Muerte	4 (36.3)	2 (40)	3 (37.5)	2 (40)
Cura clínica (%)				
Sin cura	4 (36.3)	2 (40)	2 (25)	2 (40)
A los 7 días	6 (54.5)	3 (60)	5 (62.5)	3 (60)
A los 14 días	1 (9.09)	0	0	0
A los 21 días	0	0	1 (12.5)	0
Falla al tratamiento (%)	1 (9.09)	0	3 (37.5)	0
Erradicación microbiológica (%)				
Sin erradicación	3 (27.2)	2 (40)	2 (25)	4 (80)
A los 7 días	7 (63.6)	3 (60)	5 (62.5)	1 (20)
A los 14 días	1 (9.09)	0	0	0
A los 21 días	0	0	1 (12.5)	0

Se evaluó el desenlace, mejoría clínica y la erradicación por género. En grupo de tigeciclina y colistimetato se encontró mejoría clínica en 7 (63.6%) pacientes en el género masculino y 3 (60%) pacientes en el género femenino. La mortalidad fue de 4 (36.3%) pacientes de género masculino y 2 (40%) pacientes de género femenino. En el grupo de meropenem y colistimetato 5 (62.5%) pacientes del género masculino y 3 (60%) del género femenino tuvieron mejoría clínica. La mortalidad fue de 3 (37.5%) pacientes del género masculino y 2 (40%) pacientes del género femenino.

Con respecto a falla al tratamiento: en el grupo de tigeciclina y colistimetato se encontró falla al tratamiento en 1 (9%) paciente de género masculino y del 0% en el

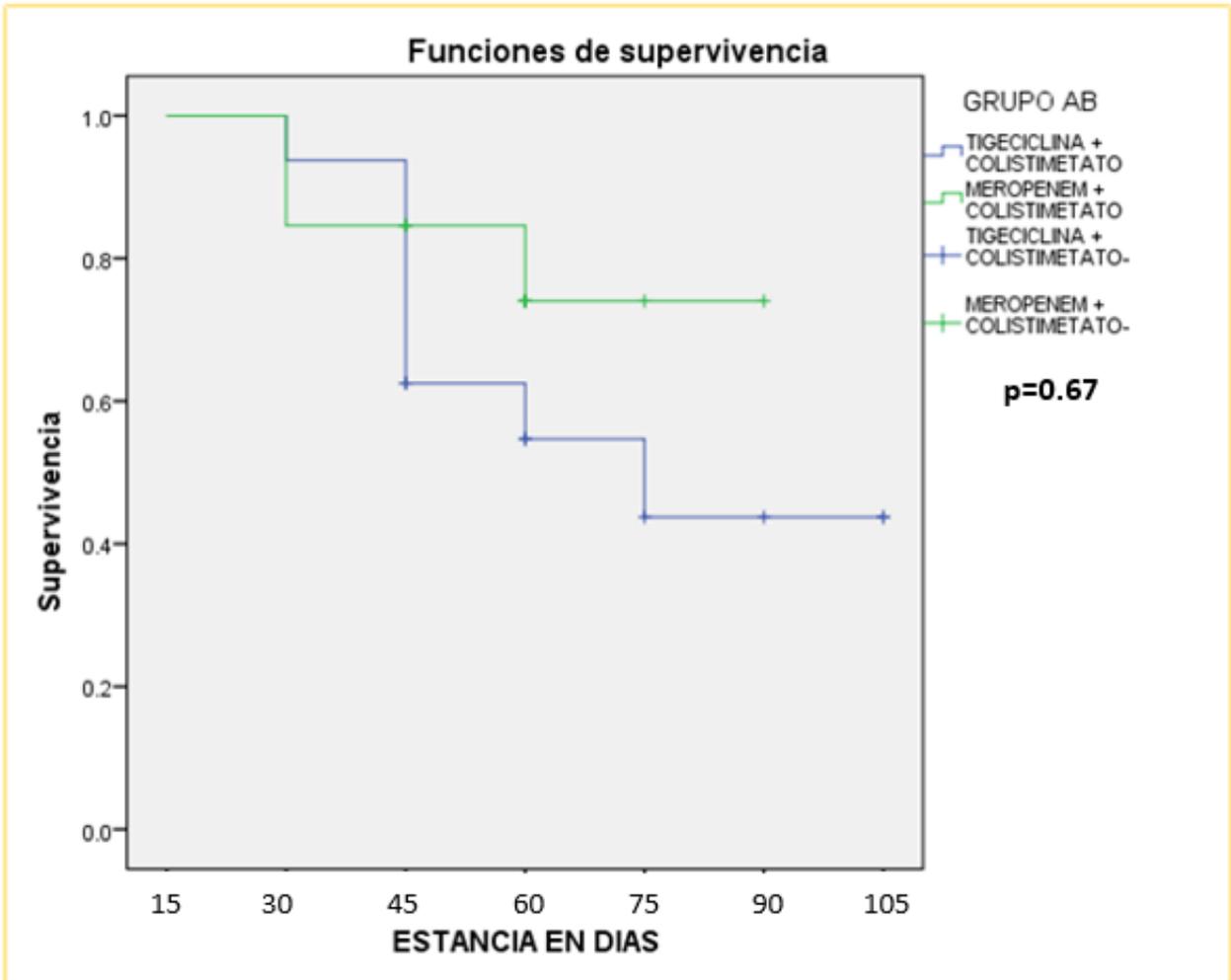
femenino vs el grupo de meropenem y colistimetato donde 3 (37.5%) pacientes del género masculino tuvieron falla al tratamiento, y ninguno del género femenino.

Al análisis de la erradicación microbiológica por grupo y género, en el grupo de tigeciclina y colistimetato 8 (72.9%) pacientes del género masculino y 3(60%) pacientes del género tuvieron erradicación. En el grupo de meropenem y colistimetato, 6 (75%) pacientes de género masculino y 1 (20%) paciente de género femenino tuvieron erradicación.

Hernández-Torres y Chapartegui-González y cols. reportan como factor de riesgo de colonización y falla al tratamiento el género y la edad, sin embargo, no se reporta algún factor en específico que se correlacione, ya que en los mecanismos de resistencia de *A. baumannii* no se habla de modificaciones genéticas asociadas a género que vuelvan al hospedero más sensible ni tampoco de inmunosenescencia. Así que a pesar de ser similar lo encontrado con lo previamente descrito, el género no tiene relevancia al momento de elegir esquema antibiótico basándose en la resistencia de *A. baumannii*. En nuestro estudio las diferencias encontradas entre el género masculino y femenino puede deberse a un sesgo de población, ya que el 65% de la muestra es de género masculino y 35% del género femenino.

Gráfico 3. Curva de Kaplan meier de supervivencia dividido por grupo de antibiótico.

Fuente: expediente electrónico MedSuite de HRAEZ



Ya que en la curva de Kaplan meier se observó mayor supervivencia en los pacientes tratados con tigeciclina y colistimetato en los primeros 30 días por lo que se realizó un análisis de subgrupo incluyendo variables como: edad, género, antecedentes, servicio proveniente, tipo de diagnóstico de ingreso, índice de Charlson y desenlace clínico dividido por tratamiento antibiótico.

Tabla 5. Desenlace, cura clínica y erradicación microbiológica dividida por grupo antibiótico en pacientes con 30 días de estancia hospitalaria o menos

Fuente: expediente electrónico MedSuite de HRAEZ

	Tigeciclina + Colistimetato (n=8)	Meropenem + Colistimetato (n=5)
Edad	38.3	49.2
Masculino no. (%)	8 (100)	3 (60)
Antecedentes (%)		
Tabaquismo	4 (50)	4 (80)
Alcoholismo	5 (62.5)	3 (60)
Diabetes	2 (25)	2 (40)
Hipertensión	3 (37.5)	3 (60)
Servicio Proveniente (%)		
Urgencias	3 (37.5)	2 (40)
Unidad de Cuidados Intensivos	2 (25)	
Cirugía General	3 (37.5)	3 (60)
Diagnóstico de ingreso (%)		
Quirúrgico	4 (50)	3 (60)
Médico	4 (50)	2 (40)
Índice de Charlson		
0 puntos	3 (37.5)	1 (20)
1-2 puntos	1 (12.5)	1 (20)
3-4 puntos	3 (37.5)	2 (40)
≥5 puntos	1 (12.5)	1 (20)
Desenlace no. (%)		
Mejoría clínica	7 (87.5)	3 (60)
Muerte	1 (12.5)	2 (40)
Falla al tratamiento no.(%)		
Con falla a tratamiento	1 (12.5)	1 (20)
Sin falla a tratamiento	7 (87.5)	4 (80)

La edad promedio del grupo tratado con tigeciclina y colistimetato fue de 38 años, y la del grupo tratado con meropenem y colistimetato fue de 49 años. Del grupo de tigeciclina y colistimetato 8 (100%) pacientes eran del género masculino y 3 (60%) pacientes eran del género femenino. En el grupo de tigeciclina y colistimetato 5 (62%) pacientes tenían antecedente de alcoholismo, en el grupo de meropenem y colistimetato el antecedente más frecuente fue de tabaquismo, siendo positivo en 4 (80%) pacientes, seguido de alcoholismo e hipertensión en 3 (60%) pacientes cada uno.

Con respecto al diagnóstico de ingreso, en el grupo de tigeciclina y colistimetato 4 (50%) pacientes tuvieron patología quirúrgica y 4 (50%) pacientes tuvieron patología médica. En el grupo de meropenem y colistimetato 3 (60%) pacientes ingresaron por patología quirúrgica y 2 (40%) pacientes por patología médica.

La sobrevida por el índice de Charlson: en el grupo tratado con colistimetato y tigeciclina 4 (50%) pacientes tenían 2 o menos puntos, con una sobrevida a 10 años aproximadamente del 90%, y el grupo tratado con meropenem y colistimetato 3 (60%) pacientes tenían 3 puntos o más, con una sobrevida a 10 años estimada en menos del 70%.

Al análisis de desenlace, en el grupo de tigeciclina y colistimetato se encontró a 7 (82.5%) pacientes con mejoría clínica y 1 (12.5%) paciente falleció. En el grupo de meropenem y colistimetato se encontró a 3 (60%) pacientes con mejoría clínica y 2 (40%) pacientes fallecieron. Se encontró falla a tratamiento en 1 (12.5%) paciente de grupo de tigeciclina y colistimetato y en 1 (20%) paciente del grupo de meropenem y colistimetato.

En el análisis de subgrupos para pacientes con menos de 30 días de estancia, se encontró menor mortalidad en el grupo de tigeciclina y colistimetato secundario a menor edad y menos comorbilidades en comparación con los pacientes del grupo de meropenem y colistimetato. Estos hallazgos son similares a lo descrito por Tucker y cols. quienes reportaban mayor sobrevida en pacientes jóvenes con esta

terapia al compararla con el uso de carbapenémicos, manteniéndose similar el porcentaje de complicaciones y de sobreinfección. Ramírez y colaboradores en su estudio reportan mejor sobrevida en pacientes sin comorbilidades, y menor edad, siendo su corte a los 45 años, donde la combinación de tigeciclina y colistimetato fue superior a imipenem y colistimetato. Esto es similar a lo encontrado en este estudio, donde los pacientes con menor edad tenían menos comorbilidades y puntuación en índice de Charlson, y tuvieron mejor sobrevida.

11. Conclusiones

1. La mortalidad fue similar en ambos esquemas antibióticos. Se deben tomar en cuenta otras características del paciente al momento del diagnóstico de neumonía para personalizar el tratamiento antibiótico. Los factores más importantes que deben de influir en la prescripción de antibiótico son: infecciones asociadas, esquemas antibióticos previos y la disponibilidad de los fármacos.
2. Mas del 60% de los pacientes tenían comorbilidades, con mejor probabilidad de sobrevida a 10 años en el grupo de meropenem y colistimetato, aunque no significativa.
3. Las complicaciones más frecuentes durante el tratamiento fueron la lesión renal aguda y la hiperglucemia en ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa. No se puede establecer una asociación entre las complicaciones y los esquemas de antibiótico prescritos.
4. Mayor sobreinfección en el grupo tratado con meropenem y colistimetato (53.8%) comparándolo con el grupo tratado con tigeciclina y colistimetato (50%). El aislamiento más frecuente en los tratados con meropenem y colistimetato fue *Pseudomonas aeruginosa*, vs Enterobacterias en grupo de colistimetato-tigeciclina.
5. En el subgrupo de pacientes con estancia hospitalaria de 30 días o menos la supervivencia fue mayor en el grupo tratado con tigeciclina y colistimetato, aunque no fue estadísticamente significativa.
6. Los pacientes con menor edad y sin comorbilidades se beneficiaron más del esquema de tigeciclina y colistimetato, con menor falla a tratamiento y mortalidad a los 30 días de estancia hospitalaria.

12. Recomendaciones

1. Identificar pacientes en riesgo de neumonía hospitalaria por *Acinetobacter baumannii*.
2. Prescribir esquemas antibióticos acorde a reporte de cultivos para evitar sobreinfección por bacterias multidrogoresistentes.
3. En caso de sobreinfección en pacientes tratados con esquema de meropenem y colistimetato, que no responden a los 14 días de tratamiento, sospechar de sobreinfección por *Pseudomonas aeruginosa*.
4. En caso de sobreinfección en pacientes tratados con esquema de tigeciclina y colistimetato, que no responden a los 14 días de tratamiento, sospechar de infección por Enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*. Realizar el ajuste de manejo antibiótico de manera acorde.
5. Determinar comorbilidades para elegir terapia antibiótica adecuada a cada paciente (falla renal y diabetes mellitus mal controlada).
6. Realizar los ajustes al tratamiento necesarios acorde a complicaciones presentadas por el mismo.
7. Es necesario realizar un estudio prospectivo en pacientes con neumonía hospitalaria con menos de 30 días de estancia para determinar mejoría clínica con ambos esquemas antibióticos, para posteriormente determinar cuál esquema utilizar acorde a tiempo de estancia hospitalaria acorde a nuestra población.

13. Fuentes de consulta

1. Hernández Torrez. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Rev Esp Quimioter* 2010;23(1):12-19
2. Jung J. *Acinetobacter* species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2015;99(1):2533-2548.
3. Garnacho-Montero J. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(1):332-9.
4. Potron A. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*.2015;45(1):568-585.
5. Antunes L. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens and Disease* 2014;71(1):292–301
6. H.S. Sader. Dissemination and diversity of metallo-lactamases in Latin America: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *International Journal of Antimicrobial Agents* 25 2005;57–61
7. Escandón-Vargas K, Reyes S, Gutiérrez S, Villegas M. The epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *The Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2017;15(3):277-297
8. Bocanegra-Ibarias P. Genetic characterisation of drug resistance and clonal dynamics of *Acinetobacter baumannii* in a hospital setting in Mexico. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;45(3):309-313
9. Alcántar-Curiel MD. Molecular mechanisms associated with nosocomial carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Mexico. *Arch Med Res*.2014;45(1):553-60.

10. Pérez-Oseguera Á, Castro-Jaimes S, Salgado-Camargo AD, Silva-Sánchez J, Garza-González E, Castillo-Ramírez S, Cevallos MÁ.. Complete genome sequence of a *bla*OXA-58-producing *Acinetobacter baumannii* strain isolated from a Mexican hospital. *Genome Announc.* 2017 5:e00949-17.
11. Khawcharoenporn T, Pruetpongpana N, Tiamsak P, Rutchanawech S, Mundy L, Apisarnthanarak A. Colistin-based treatment for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2014;43(4):378-382.
12. Cheng A. Excess Mortality Associated with Colistin-Tigecycline Compared with Colistin- Carbapenem combination therapy for extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: a multicenter prospective observational study. 2015 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc.
13. Garnacho-Montero J. Optimum treatment strategies for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:769-77.
14. Plachouras D. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulphonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with Gram-negative bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3430-6.
15. Karven M. Colistin methanesulfonate and colistin pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:668-71.
16. Landersdorfer CB. Colistin: how should it be dosed for the critically ill? *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36:126-35.
17. Garonzik SM. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:3284-94.

18. Liou BH. Efficacy of tigecycline for secondary *Acinetobacter* bacteremia and factors associated with treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3637-3640
19. Niu T, Luo Q, Li Y, Zhou Y, Yu W, Xiao Y. Comparison of Tigecycline or Cefoperazone/Sulbactam therapy for bloodstream infection due to Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2019;8(52):1–12.
20. Barbour A. Clinical pharmacokinetics y pharmacodynamics of tigecycline. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:575-584.
21. Ramirez J. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastin for treatment fo hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013.57:1756-1762.
22. De Pascale G. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care* 2014;18:R90.
23. Hernández-Torres A, García-Vázquez E, Gómez J, Canteras M, Ruiz J, Fernández-Rufete A, Herreroa Ja, Yague G. Colonización/infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente y resistente a carbapenémicos: epidemiología y factores predictivos de infección. *Medicina Clínica* 2010;135(9): 389-39
24. Baginska N, Pichlak A, Gorski A, Jonczyk-Matysiak E. Specific and Selective Bacteriophages in the Fight against Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Virologica Sinica*. 2019;34(1):347–357.
25. Chapartegui-González I, Lázaro-Díez M, Bravo Z, Navas J, Icardo JM, Ramos-Vivas J. *Acinetobacter baumannii* maintains its virulence after long-time starvation. *Plos One, Open Access*. 2018;13(8):1–14.
26. Lee C-R, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, Cha C-J, Jeong BC and Lee SH. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7:55.

27. Harding C, Hennon S, Feldman M. Uncovering the mechanisms of *Acinetobacter baumannii* virulence. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;16(2):91–102.
28. Li F-J, Starrs L, Burgio G. Tug of war between *Acinetobacter baumannii* and host immune responses. *Pathogens and Disease*. 2019;76(9):1–12.29. Antunes C, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens and Disease*. 2014;71(1):292–301.
30. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nature Reviews Microbiology*. 2007;5(1):939–951.