



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA



TESIS DOCTORAL

***“FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD DE LA
BACTERIEMIA POR ACINETOBACTER BAUMANNII SENSIBLE A
COLISTINA EN PACIENTES CRÍTICOS”***

Autora:

Tania Amat Serna, Licenciada en Medicina.

Director y tutor:

Julián de la Torre Cisneros, Doctor en Medicina y Cirugía.

Córdoba, Diciembre 2018

TITULO: *FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD DE LA BACTERIEMIA
POR ACINETOBACTER BAUMANNII SENSIBLE A COLISTINA EN
PACIENTES CRITICOS*

AUTOR: *Tania Amat Serna*

© Edita: UCOPress. 2019
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>
ucopress@uco.es



TÍTULO DE LA TESIS: FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD DE LA BACTERIEMIA POR ACINETOBACTER BAUMANNII SENSIBLE A COLISTINA EN PACIENTES CRÍTICOS

DOCTORANDO/A: TANIA AMAT SERNA

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

La doctoranda ha realizado esta tesis doctoral mediante el periodo de formación como Medico Interno Residente (MIR) de cuidados criticos. Para ello se ha integrado en el grupo de Investigación “Enfermedades Infecciosas” del Instituto Maimónides de Investigación Clínica (IMIBIC).

Tras discutir la hipótesis y los objetivos, se realizo una revisión bibliografica en la que se basa la justificación de esta tesis. Tras diseñar el trabajo bajo mi dirección y obtener las aprobaciones correspondientes, contacto con los centros participantes. En cada uno de ellos se establecion un grupo colaborador. La doctoranda ha creado la base de datos, la ha analizado e interpretado bajo mi dirección. Se ha escrito un trabajo publicado en la revista “*Clinical Microbiology and Infection*” revista del primer cuartil.

En mi opinión cumple criterios para optar al grado de Doctor.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 1 de Diciembre de 2018

Fdo.: Prof. Julián de la Torre Cisneros

**JULIAN DE LA TORRE CISNEROS, Doctor en Medicina y Cirugía por la
Universidad de Córdoba,**

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada:

***“FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD DE LA BACTERIEMIA POR
ACINETOBACTER BAUMANNII SENSIBLE A COLISTINA EN PACIENTES
CRÍTICOS”***,

ha sido realizado bajo mi dirección por Tania Amat Serna, Licenciada en Medicina, y
reúne, a mi juicio, condiciones suficientes para su presentación.

Fdo: Dr. Julián de la Torre Cisneros.

Córdoba, Diciembre 2018.

“No existen más que dos reglas para escribir: tener algo que decir y decirlo”

Oscar Wilde (1854-1900)

Gracias por todo

INDICE

	Páginas
1.- RESUMEN	9-11
2.- JUSTIFICACIÓN DE LA HIPÓTESIS	12-14
3.- INTRODUCCIÓN	15-28
3.1 Incidencia e importancia clínica de la bacteriemia por <i>Acinetobacter baumannii</i> en pacientes críticos.	
a) Incidencia y localización	16-18
b) Manifestaciones clínicas en el paciente crítico	18-20
3.2 Diagnóstico	20-21
3.3 Implicación de un correcto manejo terapéutico en el pronóstico:	21-26
a) Importancia de un tratamiento empírico adecuado	22-24
b) Tratamiento dirigido óptimo: Opciones terapéuticas.	24-26
3.4 Pronóstico de la bacteriemia por <i>Acinetobacter baumannii</i> carbapenema resistente en pacientes críticos:	
a) Mortalidad cruda a los 30 días	26-27
b) Curación clínico-microbiológica	27-28
4.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	29-30
5.- MATERIAL Y MÉTODOS	31-38
5.1 Diseño del estudio y criterios de inclusión	32
5.2 Variable de exposición	33

	Páginas
5.3 Variable principal del análisis y posibles predictores de mortalidad.	34-35
5.4 Definiciones	35-36
5.5 Estudios microbiológicos	36-37
5.6 Análisis estadístico	37-38
6.- RESULTADOS	39-50
6.1 Características de los pacientes incluidos en el estudio	40-43
a) Características de los pacientes con bacteriemia por <i>Acinetobacter baumannii</i> carbapenema resistente	
b) Tratamiento antimicrobiano	
6.2 Calculo del propensity score para el tratamiento combinado: Colistina y Tigeciclina.	43-44
6.3 Mortalidad ajustada al día 14 y día 30 desde el diagnóstico de la bacteriemia según tratamiento administrado.	44-50
a) Análisis univariante y multivariante de mortalidad por análisis de Cox al día 14 y día 30 del diagnóstico de bacteriemia.	
b) Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia al día 14 y al día 30 en función del tratamiento administrado.	
7.- DISCUSIÓN	51-55

	Páginas
8.- CONCLUSIONES	56-57
9.- BIBLIOGRAFÍA	58-64
10.- ANEXO 1: STROBE	65-69
11.- ANEXO 2: Protocolo de inclusión	70-74
12.- ANEXO 3: Escore Apache II	75-78
13.- ANEXO 4: Índice de Charlson	79

1. RESUMEN

Las infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas están asociadas con una alta mortalidad, no solo por el estado crítico de los pacientes afectados, sino también por la dificultad del tratamiento. La colistina se ha convertido en el pilar de la terapia dirigida. Se desconoce si el uso combinado con otros antibióticos activos, como la tigeciclina, puede mejorar la supervivencia.

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar la asociación entre la mortalidad cruda al día 30, y el tratamiento dirigido combinado con colistina y tigeciclina en pacientes críticos con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas.

Se ha realizado un estudio de cohortes observacional retrospectivo multicéntrico incluyendo pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de enero de 2010 a diciembre de 2012 con diagnóstico de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* carbapenema resistente.

La variable de exposición fue el tratamiento dirigido con monoterapia (colistina), frente a terapia combinada (colistina más tigeciclina). La terapia dirigida consistía en monoterapia con colistina (9 millones UI / día), y la terapia combinada con colistina y tigeciclina (100 g / día). Se ha estudiado como objetivo primario la mortalidad cruda a los 30 días desde el diagnóstico de bacteriemia.

Se han analizado un total de 118 casos. Setenta y seis pacientes (64%) recibieron monoterapia con colistina y 42 pacientes (36%) recibieron terapia combinada (colistina con tigeciclina). El origen de la bacteriemia fue: primaria en el 18% (21/118) de los pacientes, neumonía asociada a ventilación mecánica en el 64% (76/118) y otras localizaciones en el 14% (16/118). La mortalidad bruta a los 30 días fue del 62% (42/76) para la monoterapia y del 57% (24/42) para la terapia combinada. Las variables asociadas con la mortalidad bruta a los 30 días fueron: índice de Charlson (HR 1,16, intervalo de confianza del 95% [IC] 1,02-1,32; p = 0,028), terapia empírica con colistina (HR 2,25, IC del 95% 1,33 P = 0,003) y disfunción renal antes del tratamiento (HR 1,91; IC del 95%: 1,01 - 3,61; p = 0,045). La terapia dirigida combinada no se asoció con una mortalidad bruta ajustada a los 30 días (HR ajustada 1,29; IC del 95%: 0,64-2,58; p = 0,494).

Con todo ello, concluimos que la terapia combinada dirigida con altas dosis de colistina y dosis estándar de tigeciclina no se asoció con menor mortalidad bruta de bacteriemia por a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas en pacientes críticos.

2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

En las últimas décadas se ha detectado un cambio en las características epidemiológicas y etiológicas de la bacteriemia nosocomial del paciente crítico [1]. Además está aumentando su incidencia, lo que conlleva asociada una elevada morbi-mortalidad. Entre los cambios destaca la emergencia de gérmenes multiresistentes, siendo el *Acinetobacter baumannii* un patógeno frecuente [2-3].

La mortalidad atribuible a la bacteriemia varía entre 16-40%. La alta mortalidad asociada a infecciones por gérmenes multirresistente explica la importancia de contemplarlo en los esquemas de tratamiento empírico [2,4].

A pesar de los avances de la práctica médica en los últimos años no se ha observado una disminución significativa de la mortalidad. El tratamiento antibiótico adecuado es un pilar fundamental en el pronóstico. La mayoría de los estudios que describen la asociación entre la terapia antimicrobiana empírica inicial y la mortalidad atribuible a la bacteriemia se han realizado en unidades de críticos y en pacientes seleccionados por su enfermedad de base o por microorganismos concretos, con resultados variables.

En una época de aumento de las tasas de resistencia a los antibióticos, tanto en el entorno hospitalario como en la comunidad, la selección del tratamiento antibiótico empírico inicial es un desafío cada vez mayor.

Conocemos que los carbapenemas son el tratamiento de elección de la bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* [5], pero en las últimas décadas se ha detectado un aumento considerable de bacteriemias por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas y, en estos casos, la colistina se ha empleado como alternativa terapéutica [2].

El tratamiento empírico de la bacteriemia del paciente crítico no incluye en la actualidad la colistina intravenosa y, por lo tanto, no se cubre adecuadamente *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas, contribuyendo a su elevada mortalidad [1,6]. Sería importante detectar aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* multirresistente y valorar el beneficio de iniciar tratamiento empírico con colistina en términos de reducción de la mortalidad

[6-7].

Otro problema en nuestro medio es la elección del tratamiento dirigido más adecuado. Tras obtener los resultados de las muestras microbiológicas, hay que elegir el tratamiento antimicrobiano dirigido más adecuado según la evolución clínica del paciente. Las resistencias que existen a los antimicrobianos actuales hacen que se centre la atención en encontrar nuevos antimicrobianos activos frente a cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii* como es la tigecilina, o combinaciones de antibióticos como la de colistina con tigeciclina que puedan mejorar la respuesta al tratamiento dirigido y así mejorar el pronóstico y la supervivencia.

3. INTRODUCCIÓN

Acinetobacter es un bacilo gram negativo estrictamente aerobio, no fermentador, inmóvil, catalasa positivo y oxidasa negativo cuya especie más representativa es el *Acinetobacter baumannii*. Se distribuye ampliamente por la naturaleza, son importantes en el suelo y contribuyen a su mineralización [1].

Las acinetobacterias son cocobacilos que crecen como saprófitos ubicuos en la naturaleza y en el entorno hospitalario. Sobreviven en las superficies húmedas, como los equipos de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, y en las superficies secas como la piel del ser humano. Estas bacterias forman también parte de la microflora bucofaríngea normal de un pequeño número de individuos sanos, y pueden crecer hasta alcanzar un número elevado durante la hospitalización [1-2].

Son patógenos oportunistas que pueden producir infecciones a nivel respiratorio, urinario y en las heridas, así como también pueden causar septicemia [1].

Aquellas personas con riesgo de contraer una infección por estas bacterias son aquellos que reciben antibióticos de amplio espectro, los que se encuentran en fase postoperatoria quirúrgica o los sometidos a ventilación mecánica.

Acinetobacter entra en el organismo por heridas abiertas, catéteres, tubos de respiración, etc... Usualmente infecta a los individuos inmunodeprimidos, como los ancianos, niños con enfermedades del sistema inmune, trasplantados...

3.1 INCIDENCIA E IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA BACTERIEMIA POR ACINETOBACTER BAUMANNII EN PACIENTES CRÍTICOS.

a) Incidencia y localización

En las últimas décadas ha acontecido un cambio en la epidemiología, etiología y en las características clínicas de las bacteriemias. Además hay que tener en cuenta que su incidencia se ha incrementado en los últimos años. Dicho cambio ha sido paralelo a los avances médicos, a la aparición de diferentes tipos de huéspedes y al desarrollo de nuevos antimicrobianos.

La incidencia de bacteriemia nosocomial se estima en 6 episodios de cada 1000 ingresos. La etiología y el patrón de sensibilidad de las bacteriemias nosocomiales son diferentes en cada área de un hospital y entre hospitales.

El origen más común de la bacteriemia nosocomial son los catéteres intravenosos (14-52%), seguido de la infección del tracto urinario (18-39%), la neumonía (10-16%), y la infección intraabdominal (9-13%). La bacteriemia es de origen desconocido en el 16% de los casos [3].

La mortalidad global es del 27-37%, con diferencias según la etiología.

El reservorio principal del *Acinetobacter baumannii* es el paciente colonizado o infectado. Las cepas endémicas suelen ser introducidas en el hospital por un paciente colonizado, a partir del cual la cepa puede extenderse a otros pacientes y al ambiente, ya que *Acinetobacter baumannii* puede sobrevivir en superficies secas (muebles, equipamiento médico...) [3].

La bacteria se puede diseminar a través del aire a distancias cortas mediante gotitas de agua y a través de la descamación de la piel de pacientes que están colonizados, pero el modo de transmisión más común es a través de las manos del personal sanitario [3]. Es por ello que *Acinetobacter baumannii* ocasiona brotes epidémicos y casos aislados de colonización/infección. El paso de colonización a infección ocurre cuando *Acinetobacter baumannii*, aprovecha la puerta de entrada que producen los procedimientos invasivos en la barrera cutáneomucosa [4-5].

Su colonización no representa ninguna amenaza para las personas sanas, aunque trabajadores de atención de la salud colonizados y visitantes de hospital pueden transmitir la bacteria a otras instalaciones médicas o instituciones sanitarias.

Por todo ello es importante las medidas de control obligadas para disminuir las tasas de colonización o infección, que son identificar al paciente colonizado o infectado de forma precoz, el aislamiento de contacto de estos enfermos, el cuidado de manos y la limpieza ambiental [6].

Acinetobacter baumannii se encuentra entre los principales responsables de infecciones nosocomiales y entre los tres agentes microbiológicos más frecuentes de neumonías intrahospitalarias. Tras el tracto respiratorio, los catéteres intravasculares son los orígenes más frecuentes de las bacteriemias por *Acinetobacter baumannii* [2-5].

Su importancia como patógeno nosocomial ha sido creciente, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos, y esto se debe a su rapidez y capacidad de desarrollar

resistencias a los antimicrobianos y su resistencia en el medioambiente inanimado [5-7].

*Bacteriemia en pacientes ingresados en cuidados intensivos:

Las bacteriemias que ocurren en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) tienen una incidencia elevada, mayor que las que ocurren en pacientes hospitalizados. Entre las bacterias gram negativas destacan microorganismos multirresistentes como *Acinetobacter baumannii* (6%), *Enterobacter* spp (5%) y *P. aeruginosa* (4-5%). [7]

Las bacteriemias solo representan un 4% de las muestras clínicas positivas para *Acinetobacter baumannii*, muy por detrás de las muestras respiratorias (40%), urocultivos (25%), y los exudados de la herida quirúrgica (22%), pero son importantes por su elevada morbimortalidad [8-9].

Algunos factores de riesgo que se asocian a bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* comparada con bacteriemias por otros bacilos gram negativos son la inmunodepresión, el uso de antimicrobianos de amplio espectro, la estancia en UCI, la ventilación mecánica y el mayor índice de procedimientos invasivos [10-13].

Es útil conocer estos factores de riesgo para dirigir las medidas de prevención, así como para mejorar la sospecha diagnóstica y, por tanto, la calidad del tratamiento empírico. Este es inapropiado en el 30-57% de los casos de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* [14].

Hay pacientes con determinadas enfermedades de base que tienen mayor predisposición a sufrir bacteriemia por dicho germen [15], y que pueden ser consideradas factores de riesgo, como son: terapias de reemplazo renal (hemodiálisis...), inmunodepresión, trasplantados, cirrosis hepática,... [16]

b) Manifestaciones clínicas en el paciente crítico:

Los aspectos clínicos de la bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* son menos conocidos que los epidemiológicos. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y con frecuencia se trata de una bacteriemia polimicrobiana [1]. El origen más común de la bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* es el tracto respiratorio, seguido de la herida quirúrgica y el catéter intravascular, pero hasta en el 44% de los episodios, el

origen de la bacteriemia es desconocido [5].

La posibilidad de bacteriemia aumenta en relación a la gravedad del cuadro clínico, y se da en el 17-31% de las sepsis y hasta el 25-53% de los pacientes en situación de shock séptico.

Es por ello que se recomienda clasificar la gravedad clínica inicial del paciente con sospecha de bacteriemia de acuerdo con los criterios internacionales (definiciones de la American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)) en sepsis y shock séptico del año 2016 [17-18].

-Sepsis [17]: Disfunción orgánica causada por una alteración en la respuesta del huésped a la infección. Existe una falta de homeostasis en el huésped y tiene una alta mortalidad. Se trata de una infección que cursa con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), entendiendo que esta infección supone la presencia de microorganismos patógenos en cualquier localización del organismo, y no en exclusiva ni necesariamente en la sangre.

-Shock séptico [17]: Lo definimos como la presencia de un cuadro de sepsis con hipotensión arterial (TAS baja o TAM baja) que persiste a pesar de la administración intensiva de fluidos e hiperlactacidemia junto con disfunción orgánica por hipoperfusión. A partir de este momento se requiere tratamiento más intensivo con soporte vasoactivo.

**Valoración clínica de los pacientes con sospecha de bacteriemia nosocomial:*

La valoración clínica de los pacientes con sospecha de bacteriemia requiere integrar los síntomas, los signos de la evaluación clínica y los datos de pruebas complementarias [19].

En la evaluación clínica, hay que llevar a cabo una anamnesis exhaustiva (inicio del cuadro clínico, síntomas, duración y si ha seguido algún tratamiento), recoger los antecedentes personales de interés (enfermedades crónicas, medicación habitual, uso de drogas...), y los antimicrobianos que hayan tomado en los últimos meses. Además hay que recoger la duración de la hospitalización y procedimientos invasivos realizados [19].

En la exploración hay que establecer como prioridad la gravedad del paciente

mediante la evaluación de las manifestaciones clínicas de la bacteriemia y de sus complicaciones. Hay que registrar las constantes vitales (frecuencia cardiaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura), el nivel de conciencia y debe medirse la diuresis. La exploración física debe ser exhaustiva buscando la presencia de lesiones cutáneas o mucosas, y de signos de afectación específica de órganos. Además hay que evaluar el estado de los procedimientos invasivos (catéter venoso central, sonda vesical...) y explorar las heridas quirúrgicas en pacientes postquirúrgicos [19].

También para evaluar la gravedad de forma más específica se deben realizar una serie de pruebas complementarias: hemograma y bioquímica (glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio y albúmina). En pacientes con patología previa hepática hay que valorar un perfil hepático con bilirrubina, enzimas de citolisis y colestasis. Si la sospecha del foco infeccioso es urinario debe realizarse un sedimento de orina. Y en aquellos pacientes que se encuentren en situación de sepsis o shock séptico debe solicitarse una gasometría con determinación de ph arterial, bicarbonato y lactato. A los pacientes críticos, tengan o no síntomas respiratorios, se les realizará una radiografía de tórax.

3.2 DIAGNÓSTICO

En todo paciente hospitalizado sospechoso de presentar bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* u otro microorganismo, ha de realizarse una recogida de datos como la duración de la hospitalización, los procedimientos invasivos realizados y si previamente a detectar la bacteriemia el paciente ha estado en tratamiento con antibióticos de amplio espectro [14-15].

Posteriormente hay que valorar el posible foco de entrada y actuar en consecuencia, y sobre todo si el paciente es portador de un catéter venoso central, hay que examinar el punto de inserción y su estado, analizar las circunstancias en las que se colocó, el funcionamiento del mismo y, si tenemos una alta sospecha de infección del mismo, retirarlo.

Cuando se sospecha una bacteriemia y tenemos signos o síntomas de infección se recomienda la toma de muestras para el estudio microbiológico previamente a instaurar el tratamiento antibiótico.

Con la información obtenida de la valoración clínica (gravedad del paciente), las

pruebas complementarias y las microbiológicas (origen y etiología de la bacteriemia), junto al conocimiento de la epidemiología de la unidad de ingreso actual o previo del paciente, puede establecerse con la mayor seguridad posible la sospecha diagnóstica de bacteriemia, y con todo ello elegir el tratamiento empírico más adecuado [19].

Ante el crecimiento de bacterias en los hemocultivos, hay que considerar que se trate de una bacteriemia verdadera o falsa bacteriemia.

La bacteriemia verdadera es la presencia cierta de bacterias en la sangre del paciente. Se considera bacteriemia verdadera cuando se aísla un microorganismo que no es una causa habitual de contaminación en al menos un hemocultivo y con cuadro clínico compatible con bacteriemia. O en el caso de que se trate de un microorganismo que sea frecuentemente contaminante, ha de detectarse la presencia de este en dos hemocultivos obtenidos de punciones en distintos lugares junto con cuadro clínico compatible [20].

La falsa bacteriemia o contaminación es la situación en la que se aísla en los hemocultivos microorganismos que no están causando bacteriemia verdadera. Se puede deber a una contaminación al tomar la muestra o al procesarla.

3.3 IMPLICACIÓN DE UN CORRECTO MANEJO TERAPÉUTICO EN EL PRONÓSTICO

El tratamiento de las infecciones por *Acinetobacter baumannii* es problemático, porque tiene gran capacidad para desarrollar resistencias a múltiples antimicrobianos y mediante diferentes mecanismos [5,21].

La resistencia a antimicrobianos entre las distintas especies de *Acinetobacter* se ha incrementado de manera sustancial en la última década. Su capacidad para adquirir resistencia a múltiples antimicrobianos puede deberse a la relativa impermeabilidad de su membrana externa y a la exposición ambiental a un gran reservorio de genes de resistencia.

Los mecanismos más habituales de resistencia antimicrobiana de esta bacteria incluyen: producción de betalactamasas, inactivación de los sistemas de flujo activo, disminución de la permeabilidad de la membrana externa, mutaciones en la diana celular de los antibióticos, es decir en segmentos definidos de los genes que codifican la

DNA girasa o topoisomerasa, como pueden ser las quinolonas, y producción de enzimas que inactivan los aminoglucósidos [5]. La mayoría de las cepas de *Acinetobacter baumannii* son resistentes a los aminoglucósidos, ureidopenicilinas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y fluorquinolonas, y no tienen indicación en el tratamiento empírico de estas infecciones.

El tratamiento específico debe orientarse por las pruebas de sensibilidad in vitro, pero el tratamiento empírico frente a las infecciones graves sería un beta-lactámico y un aminoglucósido [22].

En los casos de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* no multirresistente, la monoterapia con un betalactámico sería de elección, alcanzando una tasa de curaciones mayor del 80%. En los diversos estudios analizados no se han observado mejores resultados de curación en aquellos casos que se ha asociado un aminoglucósido en el tratamiento con betalactámicos.

Por todo ello, a lo largo de estos años se han señalado a los carbapenemas como los antimicrobianos de elección en el tratamiento de infecciones graves producidas por *Acinetobacter baumannii*.

Sin embargo, la resistencia a estos fármacos está incrementándose a nivel mundial y en las últimas décadas han aparecido cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii* a carbapenemas [7,21].

Estos datos son preocupantes ya que limitan las posibilidades terapéuticas actuales [23-24].

a) Importancia de un tratamiento empírico adecuado

El tratamiento empírico apropiado de las bacteriemias nosocomiales es difícil, especialmente las adquiridas en las Unidades de Cuidados Intensivos por la mayor frecuencia de bacterias multirresistentes como es el *Acinetobacter baumannii* y eso ocurre por los diversos mecanismos de resistencia a antimicrobianos que están descritos en la literatura. Por ello son necesarios informes de Microbiología local para guiar el tratamiento antimicrobiano empírico [19].

Los factores relacionados con una evolución clínica adversa de una bacteriemia son diversos, y algunos de ellos no son modificables como las características del

huésped, la enfermedad subyacente, el origen de la infección o los microorganismos implicados. Por otro lado existen factores pronósticos modificables como son la administración precoz de antibióticos apropiados, el tratamiento del foco de infección, el origen de la bacteriemia o el tratamiento de soporte hemodinámico.

La administración precoz de un antibiótico adecuado disminuye la mortalidad en pacientes con bacteriemia. El tratamiento empírico llega a ser inadecuado hasta en el 30% de los casos y es más frecuente en bacteriemias nosocomiales, bacteriemias asociadas a los cuidados sanitarios, administración previa de antibióticos y en microorganismos multirresistentes [19].

En pacientes con sospecha de bacteriemia nosocomial se recomienda iniciar un tratamiento antibiótico de amplio espectro, especialmente si los signos de infección persisten después de haber retirado el catéter venoso.

En los pacientes con sepsis grave o shock séptico el tratamiento empírico tiene que ser más amplio, teniendo en cuenta [19]:

- Actividad frente a *Pseudomona aeruginosa*, particularmente en los pacientes ingresados en UCI y con foco pulmonar.

- Actividad frente a las bacterias multirresistentes como *Acinetobacter Baumannii* y enterobacterias productoras de BLEE y *Estafilococo aureus* meticilin resistente, en el caso de que formen parte de la epidemiología local.

- Que incluya un antifúngico con actividad frente a *Candida* spp., ya que los pacientes con factores de riesgo de infección fúngica (colonización previa por especies de *Candida*, nutrición parenteral total, catéter venoso central, cirugía abdominal, insuficiencia renal y cáncer), con frecuencia presentan un shock séptico.

Es importante clasificar la gravedad clínica inicial de paciente con sospecha de bacteriemia (sepsis o shock séptico) para ajustar el tratamiento antimicrobiano empírico a su situación clínica [17].

La adecuada elección de un tratamiento empírico puede estar dificultada por la aparición de resistencias microbianas. Es frecuente el uso empírico de carbapenemas. Durante el periodo de nuestro estudio esta circunstancia epidemiológica ocurrió con *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas.

Una de las opciones puede ser el sulbactam, que ha demostrado ser una alternativa eficaz para el tratamiento de las infecciones graves por *A. baumannii* multirresistentes. Un estudio prospectivo comparó episodios de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM) por *Acinetobacter baumannii* solo sensible a colistina, que se trataron con dicho antibiótico por vía intravenosa, con 14 episodios tratados con imipenem-cilastatina, al cual eran sensibles dichas cepas. La tasa de curaciones y la presencia de fallo renal fue similar en ambos grupos. El porcentaje de fallo renal se explicaba más en el contexto del shock séptico y en el que la disfunción renal fuera secundaria al mismo [25].

b) Tratamiento dirigido óptimo: Opciones terapéuticas ¿Monoterapia o terapia combinada?

La confirmación de la bacteriemia con la identificación del microorganismo y la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos está disponible generalmente en las 48-72 horas tras la toma de muestras. Esta información junto a la evolución clínica del paciente son la base para modificar, si fuera necesario, el tratamiento empírico e indicar el tratamiento antimicrobiano dirigido más adecuado.

Los principios básicos que se tienen en cuenta para la elección del tratamiento antimicrobiano dirigido serían: el antimicrobiano más eficaz, el más seguro, el de espectro más reducido, el más fácil de administrar y el más económico.

La duración adecuada del tratamiento de las bacteriemias no está bien definida. En general, se recomiendan de 7 a 14 días de tratamiento para bacteriemias no complicadas. En el caso de bacteriemias complicadas (presencia de endocarditis infecciosa, infección en un tejido profundo o bacteriemia persistente tras 48-96 horas de tratamiento antibiótico adecuado), la duración puede prolongarse a 21 días.

El principal factor de riesgo de que *Acinetobacter baumannii* sea resistente a imipenem es el incremento del consumo de antimicrobianos y especialmente de carbapenemas [26-30].

Una alternativa razonable para el tratamiento de infecciones moderadas y graves causadas por cepas sensibles podría ser sulbactam, dado que tiene actividad intrínseca frente a *Acinetobacter baumannii*. Pero el problema actual es que casi el 80% de los

Acinetobacter baumannii aislados en las UCI españolas son resistentes a sulbactam.

Llegamos al punto donde las opciones terapéuticas para cepas panresistentes son escasas. Hasta ahora, la colistina (polimixina E) es la única opción terapéutica efectiva contra muchos bacilos gram-negativos multirresistentes como *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter* [26,27,31]. En los últimos años también se han detectado algunas cepas resistentes a colistina, dificultando así todavía más si cabe, el tratamiento dirigido [26-27].

La principal toxicidad descrita en el tratamiento intravenoso de la colistina es la nefrotoxicidad y neurotoxicidad, posiblemente debido a las altas dosis que se suministran. Es difícil el ajuste de dosis en pacientes con daño renal previo y sin monitorización de los niveles del fármaco en sangre. Estos efectos parecen ser pasajeros y pasan con el cese de la terapia o la disminución de la dosis.

La dificultad del uso de la colistina y la aparición de multiresistencias, incluyendo este antibiótico, justifica que el desarrollo de nuevos antimicrobianos, con actividad frente a bacilos gram-negativos multirresistentes sea una urgente necesidad. El desarrollo clínico de estos nuevos antibióticos debe incluir las infecciones por bacterias multirresistentes [14,23,29].

La tigeciclina es un derivado modificado de la minociclina, su vía de administración es parenteral y su espectro de actividad es muy amplio. La tigeciclina es activa contra patógenos grampositivos, gramnegativos (excepto *Pseudomona aeruginosa*, *Proteus* spp., *Providencia* y *Morganella*), anaerobios y atípicos, incluyendo microorganismos resistentes a múltiples antimicrobianos. Alcanza elevados niveles en los tejidos, desapareciendo con celeridad del torrente sanguíneo por lo que no es un fármaco que pueda recomendarse en caso de bacteriemias [32]. La tigeciclina ha sido aprobada para el tratamiento de infecciones moderadas y severas de la piel y sus partes blandas, e infecciones intraabdominales complicadas, pero no en neumonías.

La tigeciclina es activa in vitro frente a *Acinetobacter baumannii* incluyendo cepas resistentes a carbapenemas y colistina. Por tanto, constituye en ocasiones la única opción terapéutica. Existen series de casos que han evaluado la eficacia de tigeciclina en infecciones por *Acinetobacter baumannii* de diferentes localizaciones con una tasa de curación clínica alrededor del 60-70%. Por ello, podemos afirmar que tigeciclina es una

opción adecuada en las indicaciones aprobadas para el tratamiento de *Acinetobacter baumannii* multiresistentes, si bien debemos conocer que se han descrito el desarrollo de resistencias durante el tratamiento [32].

Todavía es desconocido si la actividad sinérgica in vitro puede mejorar la supervivencia en la bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* carbapenema resistente, ya que en los últimos años los estudios enfocados a la terapia dirigida en monoterapia o combinada se han visto multiplicados de forma significativa.

3.4 PRONÓSTICO DE LA BACTERIEMIA POR ACINETOBACTER BAUMANNII CARBAPENEM RESISTENTE EN PACIENTES CRÍTICOS:

a) Mortalidad cruda a los 30 días:

La sepsis es una enfermedad con una prevalencia y mortalidad elevada [17]. El aumento de esta incidencia se debe al mayor número de pacientes de edad avanzada e inmunodeprimidos, la mayor frecuencia de procedimientos invasivos que se realizan y al aumento de la resistencia a antibióticos [19].

En la actualidad la sepsis grave es considerada como la causa de muerte más común en unidades de cuidados intensivos (UCI) [33].

Las bacteriemias por *Acinetobacter baumannii* son una infección nosocomial que ocurre principalmente en pacientes con comorbilidad significativa sometidos a procedimientos invasivos y que han recibido en la mayoría de los casos antibioterapia previa [20]. Se asocian a focos respiratorios, urinarios y a la presencia de catéteres y mayoritariamente son de adquisición hospitalaria. La puerta de entrada de la infección puede influir en el pronóstico [33-34].

Las infecciones por *Acinetobacter baumannii* ocasionan una importante morbilidad y mortalidad en los pacientes ingresados en nuestros hospitales [12,34]. La bacteriemia produce shock séptico en el 25-30% de los casos y tiene una mortalidad relacionada del 25 al 34%. Entre los factores de mal pronóstico encontramos la gravedad del paciente, la existencia de shock séptico, la coagulación intravascular diseminada (CID) y el tratamiento empírico inapropiado. Este último factor se ha

considerado como uno de los más importantes [19].

Dado que la infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente normalmente ocurre en pacientes gravemente enfermos e ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, la mortalidad asociada cruda es alta (26-68%). Es muy difícil determinar en estos pacientes la mortalidad atribuible a la infección independientemente de la gravedad de sus enfermedades subyacentes [3].

b) Curación clínico-microbiológica:

Tras ajustar el tratamiento antimicrobiano de forma adecuada tras conocer el resultado del hemocultivo y antibiograma, hay que realizar un seguimiento del paciente mediante la evaluación clínica y microbiológica. La interpretación correcta de los datos clínicos y microbiológicos evolutivos permitirá definir las situaciones de fracaso o de éxito terapéutico y la duración final del tratamiento [19]

-Evaluación clínica:

Los pacientes con bacteriemia deben mejorar en las primeras 48-72 horas de tratamiento adecuado. La persistencia de la fiebre o la reaparición de la misma o de otros signos o síntomas de respuesta inflamatoria, más allá de 72 horas tras el inicio del tratamiento, deben alertar sobre un posible curso complicado de la bacteriemia, una evolución hacia una complicación supurada, la recidiva o la muerte.

La reaparición de fiebre o signos de sepsis tras la finalización del tratamiento de una bacteriemia implica la necesidad de reevaluar al paciente y descartar una recidiva o una complicación supurada. En este caso deberían repetirse los hemocultivos y solicitar pruebas complementarias específicas dependiendo del contexto clínico.

-Evaluación microbiológica:

El diagnóstico microbiológico de la bacteriemia proporciona una información de gran utilidad clínica sobre el origen, los factores desencadenantes y las enfermedades subyacentes.

Aunque el beneficio de los hemocultivos de control para establecer la curación microbiológica de la bacteriemia no está bien demostrada en la clínica, se recomienda

obtener hemocultivos a las 48-96 horas del inicio de tratamiento de la bacteriemia. Si el paciente con bacteriemia permanece con fiebre o sin respuesta clínica después de 48-72 horas de tratamiento apropiado o reaparece la fiebre o se sospecha endocarditis se recomienda obtener hemocultivos de control.

Se define como fracaso microbiológico durante el tratamiento, la bacteriemia persistente (presencia de hemocultivos positivos a partir de las 48-96 horas de tratamiento correcto) o la bacteriemia de brecha (ocurre durante el tratamiento antimicrobiano apropiado y cuando los hemocultivos previos eran negativos). La bacteriemia persistente se asocia a mayor mortalidad y son factores de riesgo la presencia de catéter venoso central, la cirrosis hepática, la etiología polimicrobiana y el tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado [19].

En el caso de bacteriemias por bacilos gram negativos como el *Acinetobacter baumannii* la dosificación inadecuada del tratamiento antimicrobiano es una de las causas de fracaso microbiológico, por lo que en el caso de bacteriemia persistente es recomendable optimizar el tratamiento antibiótico en términos farmacodinámicos.

-Recidiva

Se define como la reaparición de la bacteriemia por la misma cepa bacteriana después de haber finalizado el tratamiento. Ocurre en menos del 10% de las bacteriemias y es más frecuente en pacientes con enfermedades subyacentes graves y con bacteriemias complicadas en el momento del diagnóstico [19]. Sus principales causas son los catéteres venosos, cuerpos intravasculares, colecciones o abscesos no drenados y la duración insuficiente del tratamiento antimicrobiano.

En aquellos casos de bacteriemias complicadas, se recomienda la realización de hemocultivos de control al terminar el tratamiento antimicrobiano..

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

HIPÓTESIS:

El tratamiento combinado con colistina a altas dosis asociada a tigeciclina reduce la mortalidad en los casos de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas en pacientes críticos.

OBJETIVOS:

-Principal:

- Estudiar la mortalidad al día catorce y al día treinta tras el diagnóstico de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas y sensible a colistina.
- Identificar el mejor régimen de terapia dirigida.

-Secundarios:

- Caracterizar clínicamente los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas y sensible a colistina.
- Estudiar otros factores de riesgo relacionados con la mortalidad de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas y sensible a colistina al día catorce y al día treinta.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio multicentrico retrospectivo de cohortes en el que se han incluido pacientes críticos, mayores de 16 años ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con diagnóstico de bacteriemia monomicrobiana por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas y sensible a colistina (según criterios de EUCAST), acompañada de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), siempre que hubieran recibido tratamiento dirigido con colistina, durante el periodo de estudio desde Enero de 2010 a Diciembre de 2012. Para identificar los casos utilizamos la base de datos del sistema informático del Servicio de Microbiología.

Durante el periodo del estudio no se realizaron sistemáticamente cultivos de vigilancia en las UCIs participantes.

La resistencia de *Acinetobacter baumannii* a carbapenemas se definió cuando la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) era > 8 mg/L, y fue considerado sensible a colistina cuando la CMI era ≤ 2 mg/L y sensible a tigeciclina cuando la CMI era ≤ 2 mg/L [35]. La susceptibilidad de colistina se realizó mediante microdilución y se verificó en cepas seleccionadas utilizando un método de dilución de caldo.

En el estudio han participado tres hospitales españoles de tercer nivel (Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba), Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla) y Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla)), y un hospital español de segundo nivel (Complejo Hospitalario de Jaén), caracterizados por tener endemia de *Acinetobacter baumannii* carbapenema resistente en sus unidades de Cuidados Intensivos durante el periodo del estudio. Este estudio fue apoyado por la Red Española de Investigación en Enfermedades Infecciosas (REIPI). El Comité de Ética del Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba) aprobó el estudio y eliminó la necesidad de obtener consentimiento informado, y todos los datos recogidos fueron anónimos.

El objetivo principal fue evaluar la eficacia del tratamiento empírico con colistina y del tratamiento dirigido combinado. El análisis se presenta siguiendo las recomendaciones STROBE (Anexo 1).

5.2 VARIABLE DE EXPOSICIÓN:

La variable de exposición fue el tratamiento dirigido con monoterapia (colistina) versus terapia combinada (colistina más tigeciclina).

Para considerar que un paciente había recibido tratamiento empírico con colistina (TEC) se exigió que iniciara tratamiento en las primeras 24 horas tras extraer el hemocultivo y que se mantuviera al menos 48 horas.

Se incluyeron los pacientes que comenzaron la terapia dirigida con colistina en los primeros 3 días después de hemocultivos y que no recibieron ningún otro medicamento con actividad potencial contra *Acinetobacter baumannii*. Como criterio de inclusión a los pacientes en el grupo de terapia combinada con colistina y tigeciclina se exigió que ambos se administraran más del 50% del tiempo total de tratamiento. El tratamiento combinado con tigeciclina solo se indicó cuando la cepa era sensible in vitro. La dosis de colistina administrada fue de 9 millones de UI cada 24 h durante 14 días (corregida la dosis según la función renal en aquellos pacientes que fue preciso) incluyendo una dosis de carga. La dosis de tigeciclina administrada fue 50 mg cada 12 horas durante 14 días, junto con una dosis de carga de 100 mg. Para clasificar a los pacientes en los grupos de estudio, el mínimo de duración de dichos regímenes de terapias fue de 5 días. El tratamiento inhalado con colistina fue administrado en pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a ventilación mecánica y aislamiento de *Acinetobacter baumannii* en muestras respiratorias.

La cobertura antibiótica para gram positivos fue aceptada en aquellos casos necesarios como tratamiento empírico o dirigido. Sin embargo, para evitar problemas en la interpretación de los resultados por la eficacia potencial de la asociación en el tratamiento de vancomicina con colistina se excluyeron estos pacientes. Los pacientes que fallecieron en los primeros tres días de tratamiento se analizaron cuando habían completado al menos las dosis correspondientes a un día de tratamiento.

5.3 VARIABLE PRINCIPAL DEL ANÁLISIS Y POSIBLES PREDICTORES DE MORTALIDAD.

El resultado principal del análisis fue la mortalidad bruta a los 30 días después de obtener el primer aislamiento en sangre de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas. La recogida de datos de los pacientes incluidos en el estudio fue de forma retrospectiva. En los casos que fue necesario el estado de supervivencia se determinó a través de una llamada telefónica.

Los datos de los pacientes incluidos fueron recogidos de forma retrospectiva en un archivo electrónico de forma conjunta por todos los hospitales participantes mediante una hoja de recogida de datos (Anexo 2).

En todo paciente que se consideró caso dentro del estudio se recogieron las siguientes variables de confusión:

-Datos demográficos (sexo y edad).

-Procedencia del paciente antes del ingreso en la UCI (paciente hospitalizado o que ingresa desde la comunidad)

-Valorar la gravedad clínica de la infección de acuerdo con la fisiología aguda y la evaluación de salud crónica según escalas pronósticas:

*APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) [36], que se realiza en las primeras 24 horas tras el ingreso en la UCI. Se trata de un sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades, utilizado en las Unidades de Cuidados Intensivos. Una mayor puntuación se asocia a mayor riesgo de muerte [38]. (Anexo 3)

*Índice de comorbilidad de Charlson [39]. Se trata de un índice de comorbilidad diseñado para predecir la mortalidad a largo plazo (1 año) en función de las patologías crónicas asociadas. Según la puntuación final se clasifica como ausencia de comorbilidad (0 puntos), comorbilidad baja (1-2 puntos) o comorbilidad alta (3 o más puntos). (Anexo 4)

-Si se sometió a cirugía antes de bacteriemia

-Tiempo de hospitalización previo a la presencia de la infección.

-Ingreso previo en UCI.

-Procedimientos invasivos realizados al paciente en las 72 horas previas a la

infección. Aquellos potencialmente relacionados con el riesgo de infección nosocomial o muerte [4,13,14]: catéteres venosos centrales, ventilación mecánica invasiva, sonda vesical, nutrición parenteral, sonda nasogástrica, traqueotomía, técnicas de reemplazo renal...

-Si el paciente presentaba disfunción renal antes del tratamiento con antibióticos nefrotóxicos según la clasificación de AKIN (Acute Kidney Injury Network) [38].

-Origen de bacteriemia (primaria o secundaria).

-Si el paciente se encontraba en situación de shock séptico antes de iniciar la terapia con antibióticos. Se consideró que el paciente se encontraba en situación de shock séptico antes de iniciar la terapia antimicrobiana cuando la situación clínica del paciente se presenta con signos clínicos y analíticos de infección asociados a persistencia de hipotensión arterial, a pesar de la infusión de volumen y que precisan iniciar vasopresores [17].

-Si ha recibido antibiótico con anterioridad y, en su caso, el tipo de antibiótico.

-La fecha de inicio y el tipo de terapia antibiótica administrada. Tratamiento empírico. Tratamiento administrado: Monoterapia con colistina o tratamiento combinado de colistina con tigeciclina.

-Se consideró infección de tipo nosocomial cuando los síntomas de infección comenzaron a las 48 horas tras el ingreso hospitalario o dentro de las 48 horas posteriores al alta hospitalaria, de lo contrario el caso se consideró de inicio comunitario.

5.4 DEFINICIONES

- Se definió bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas y sensible a colistina como la presencia de esta cepa en al menos dos hemocultivos seriados en presencia de signos clínicos de SRIS [8-9].

- Se definió resistencia a carbapenemas cuando la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) a imipenen y a meropenen era mayor de 8 mg/L [6-7], según los límites de CMI de EUCAST [35].

- Se consideró que la cepa era sensible a colistina cuando la CMI era ≤ 2 mg/L (EUCAST) [35].

- Se consideró que el tratamiento empírico era adecuado cuando se utilizó colistina en dosis de 9 MU diarios (ajustado según la función renal del paciente en los casos que se precisara), incluyendo dosis de carga y que se inició inmediatamente después de extraer los hemocultivos.

- Para definir SRIS, sepsis y shock séptico se utilizaron las definiciones del American College of Chest Physicians and Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) del consenso del año 2016 [17-18]:

- SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica): conjunto de signos y síntomas comunes en la respuesta frente a agresiones diversas que suscitan inflamación (no necesariamente infecciones). Para diagnosticar un SRIS se deben reunir, al menos, dos de los siguientes criterios:

- Fiebre (>38 °C) o hipotermia
- Taquipnea (>20 respiraciones por minuto) o $PCO_2 <32$ mmHg
- Taquicardia (>90 latidos por minuto)
- Leucocitosis (>12.000 leucocitos/cc), leucopenia (<4.000 leucocitos/cc), o desviación izquierda (recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica $>10\%$)

- Sepsis: Infección documentada o sospechada junto a criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

- Shock séptico: Cuadro de sepsis con hipotensión arterial que persiste a pesar de la infusión de volumen (se trata de un tipo de shock distributivo), y presencia de hiperlactacidemia junto a disfunción orgánica por hipoperfusión.

5.5 ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS:

Los hemocultivos se procesaron utilizando el sistema BACTEC 9240. La identificación se realizó mediante el sistema WalkAway-96 (Dade MicroScan, Sacramento, Ca) y paneles NegCombo 6I. Se utilizó además el sistema API 20 NE (Biomérieux, La Balme les Grottes, France) cuando el sistema WalkAway no pudo determinar la identificación del género y especie del microorganismo analizado.

La sensibilidad antimicrobiana se determinó con el sistema WalkAway-96. Las categorías clínicas se determinaron de acuerdo con las guías del National Committee for

Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

Los test de sensibilidad de todos los microorganismos con un mismo fenotipo de sensibilidad/resistencia a los antimicrobianos incluidos en el panel comercial se determinaron también por un método de microdilución, de acuerdo con las guías establecidas por el NCCLS (M7-A4 1997, NCCLS, Wayne, PA).

Cuando estaban disponibles los límites de sensibilidad a los antibióticos: la concentración mínima inhibitoria (CMI) se clasificaron siguiendo los puntos de corte recomendados por el *European Committee on Antimicrobial Suceptibility Testing* (EUCAST) [35].

Se definió resistencia de *Acinetobacter baumannii* a carbapenemas cuando la CMI a imipenen y a meropenen era mayor de 8 mg/L, [6-7] y fue considerado sensible a colistina cuando la CMI era ≤ 2 mg/L, y sensible a tigeciclina cuando la CMI era ≤ 2 mg/L.

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de los pacientes incluidos en el estudio. Las variables cuantitativas se expresaron como medias \pm desviación estándar (DS). Las proporciones se compararon mediante el test χ^2 para variables categóricas y el test exacto de Fisher cuando estuvo indicado. Se comprobó su ajuste a la normalidad mediante la prueba de Saphiro-Wilk y se compararon mediante el test de *t* de Student o *U* de Mann-Withney (datos independientes).

Se calculó un propensity score para la terapia combinada usando un modelo de regresión logística. Se realizaron análisis multivariados usando regresión logística para controlar los factores de confusión. Las variables que fueron significativamente diferentes entre los pacientes tratados con monoterapia y los pacientes tratados con terapia combinada se incluyeron en el análisis.

La variable principal de análisis, mortalidad cruda al día 30 desde el aislamiento microbiológico, fue analizado mediante regresión de Cox. Todas las variables biológicamente plausibles y aquellos con una significación estadística de $p \leq 0.05$ obtenida en el análisis univariante fueron consideradas para su inclusión en el análisis

multivariante. El propensity score fue utilizado como una covariable en el análisis de regresión de Cox. La capacidad predictiva del modelo multivariable fue examinada calculando su área bajo la curva con un IC del 95%. Las curvas de supervivencia se trazaron de acuerdo con el Método Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de log-rank.

6. RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo en el que transcurrió el estudio, de Enero de 2010 a Diciembre de 2012, se detectaron 118 casos de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* que cumplieron criterios de inclusión en nuestro estudio.

Del total de pacientes, 48 (40%) recibieron tratamiento empírico con colistina. Respecto al tratamiento dirigido administrado 76 pacientes (64%) recibieron monoterapia con colistina y 42 (36%) tratamiento dirigido combinado de colistina con tigeciclina.

6.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO:

Las principales características epidemiológicas, descriptivas de la bacteriemia y el tipo de tratamiento recibido a los pacientes incluidos en el estudio se pueden ver en la siguiente tabla.

Tabla 6.1.1 Características de los pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* carbapenema resistente incluidos en el estudio.

VARIABLES	Total (N =118)	Tratamiento dirigido		P
		Monoterapia con colistina (N = 76)	Terapia combinada (tigeciclina + colistina) (N = 42)	
-Edad (años), media ± DS	57 ± 15	58 ± 17	56 ± 13	.377
-Sexo (hombre)	74 (63%)	47 (62%)	27 (64%)	.844
*Origen del paciente al ingreso en UCI:				
-Nosocomial	81 (68%)	56 (74%)	25 (60%)	.147
*Ingreso previo en UCI	12 (10%)	10 (13%)	2 (5%)	.149
*Cirugía previa	24 (20%)	18 (24%)	6 (14%)	.339
*Comorbilidades:				
-Diabetes mellitus	45 (38%)	32 (42%)	13 (31%)	.322
-EPOC	16 (13%)	5 (6%)	11 (26%)	.005
-Inmunodeprimido ^a	14 (12%)	6 (8%)	8 (19%)	.073

-Cirrosis hepática	8 (7%)	3 (4%)	5 (12%)	.100
-Enfermedad renal crónica	10 (8%)	8 (10%)	2 (5%)	.282
* APACHE II, media ± DS	23 ± 7	23 ± 7	24 ± 7	.666
* Índice de Charlson, media ± DS	2.7 ± 2	2.6 ± 1.8	2.7 ± 2.4	.906
*Procedimientos invasivos:				
-Traqueotomía	56 (47%)	35 (46%)	21 (50%)	.704
-Técnicas de reemplazo renal continuas	75 (63%)	49 (64%)	26 (62%)	.843
-Nutrición parenteral	83 (70%)	56 (74%)	27 (64%)	.300
* Estancia hospitalaria (días), media ± DS	22 ± 16	24 ± 16	17 ± 14	.032
* Disfunción renal antes del inicio del tratamiento	37 (31%)	32 (42%)	5 (12%)	.001
* Uso previo de carbapenemas	101 (86%)	71 (93%)	30 (71%)	.002
* Terapia empírica con colistina	48 (41%)	31 (41%)	17 (40%)	.657
* Terapia inhalada con colistina	41 (35%)	27 (35%)	14 (33%)	.860
*Tipo de bacteriemia				
-Primaria	21 (18%)	13 (17%)	8 (19%)	
-Secundaria:	97 (82%)	63 (83%)	34 (81%)	.805
+Neumonía asociada a ventilación mecánica	76 (64%)	50 (66%)	26 (62%)	.692
+Otros focos ^b	16 (14%)	12 (16%)	4 (9%)	.411
* Shock séptico	79 (67%)	49 (65%)	30 (71%)	.541
* Mortalidad al día 14^c	27 (23%)	17 (22%)	10 (24%)	1
* Mortalidad al día 30^d	71 (60%)	47 (62%)	24 (57%)	.696

Los datos son expresados en frecuencias absolutas (N) y porcentajes (%).

Abreviaturas: APACHE: Acute physiology and Chronic Health evaluation; DS, desviación estándar; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

P, terapia dirigida: comparación entre monoterapia con colistina y terapia combinada con comparación tigeciclina-colistina.

^a Inmunodeprimidos: incluyen pacientes trasplantados y pacientes que reciben terapias inmunosupresoras.

^b Otros focos: herida quirúrgica, infecciones de partes blandas/tejidos o infecciones del sistema nervioso central.

^c Mortalidad al día 14 desde el diagnóstico de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*

^d Mortalidad al día 30 desde el diagnóstico de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*.

****Características de los pacientes con Bacteriemia por Acinetobacter baumannii carbapenema resistente.***

Del total de pacientes (N=118) el 63% eran varones. La diabetes mellitus fue la comorbilidad más frecuente (45 pacientes, 38%). La puntuación media de la escala Apache II en las primeras 24 horas del ingreso fue de 23 ± 7 puntos y el Índice de Charlson medio de 2.7 ± 2 .

El origen de la bacteriemia fue primario en 21 pacientes (18%), y secundario en 97 pacientes (82%). El foco más frecuente fue la neumonía asociada a ventilación mecánica en 76 pacientes (64%).

La forma de presentación clínica de la bacteriemia en el momento del diagnóstico fue compatible con shock séptico en 79 pacientes (67%).

En el seguimiento al día 14 tras el diagnóstico la mortalidad cruda fue del 23% (N=27) y aumento hasta el 60% (N=71) al día 30.

****Tratamiento antimicrobiano.***

-Tratamiento empírico con colistina:

Se consideró el inicio de tratamiento empírico con colistina en 48 sujetos (41%) del total de la muestra. La decisión de iniciarlo estuvo abierta a la práctica clínica del médico responsable en función a la situación clínica del paciente y a la presencia en el módulo de aislamientos de *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas y sensible a colistina. Cuando se utilizó tratamiento antibiótico empírico con colistina esta se continuó al recibir el aislamiento en el hemocultivo.

-Tratamiento antimicrobiano dirigido:

En todos los pacientes se utilizó colistina. En el 64% de los casos (N = 76) se uso dicho antimicrobiano en monoterapia y la combinación más utilizada para obtener sinergia fue con tigeciclina en el 36% de los casos (N = 42), ya que en dichos casos la cepa de *Acinetobacter baumannii* aislada era sensible a dicho antimicrobiano.

No se observaron diferencias entre el origen de la bacteriemia (primaria/secundaria) con los grupos de terapia antibiótica dirigida.

Los pacientes que recibieron colistina en monoterapia presentaban peor función renal al inicio de tratamiento (42%, (32/76) versus los pacientes que recibieron terapia combinada 12% (5/42), p 0.001). Hemos observado que pacientes que tenían como comorbilidad previa EPOC se administró más frecuentemente terapia combinada hasta en el 26% de los casos (11/42) frente al 6% (5/72), que recibieron monoterapia con colistina (p 0.005).

El uso de carbapenemas previos a la infección por *Acinetobacter baumannii* fue más frecuente en pacientes que recibieron monoterapia con colistina 93% (71/76) que en pacientes que recibieron terapia combinada 71% (30/42), p 0.002.

6.2 CÁLCULO DEL PROPENSITY SCORE PARA TRATAMIENTO COMBINADO (COLISTINA CON TIGECICLINA).

El análisis multivariante de regresión logística realizado para calcular el propensity score de la terapia combinada se puede observar en la Tabla 6.2.1.

Tabla 6.2.1 Análisis multivariante de regresión logística para calcular el propensity score de la terapia combinada.

VARIABLES	P	OR (95% IC)
<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</i>	.003	11.06 (2.31-53.00)
<i>Disfunción renal previa al tratamiento</i>	.000	.07 (.02-.30)
<i>Estancia hospitalaria previa al tratamiento</i>	.010	.95 (.91-.99)
<i>Uso previo de carbapenemas</i>	.000	.06 (.01-.28)

OR, Odds Ratio; IC, intervalo de confianza. Área bajo la curva (AUROC) con intervalo de confianza 95% para el modelo multivariante: .86 (.79-.92).

Las variables asociadas con el uso de terapia dirigida combinada con tigeciclina y colistina fueron: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como enfermedad subyacente (odds ratio (OR) 11.06, IC 95% 2.31-53.00; p 0.003), disfunción renal previa al inicio del tratamiento antibiótico (OR 0.07, IC 95% 0.02-0.30; p 0.000), estancia hospitalaria previa al inicio del tratamiento (OR 0.95, IC 95% 0.91-0.99; p 0.010), y el uso de carbapenemas antes del diagnóstico de la bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* (OR 0.06, IC 95% 0.01-0.28; p 0.000).

6.3 MORTALIDAD AJUSTADA AL DÍA 14 Y 30 DESDE EL DIAGNÓSTICO DE LA BACTERIEMIA SEGÚN EL TRATAMIENTO ADMINISTRADO.

El análisis de mortalidad cruda al día 14 desde el diagnóstico de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* se puede observar en la siguiente tabla.

Tabla 6.3.1 Análisis univariante y multivariante de regresión de Cox de la asociación entre diferentes variables y la mortalidad al día 14.

VARIABLES			<i>Análisis univariante</i>		<i>Modelo multivariante</i>	
	Muertos (N = 27)	Supervivientes (N = 91)	p	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)
*Variables demográficas						
-Edad (años), media ± DS	60 ± 15	56 ± 15	.268	1.02 (.99-1.04)		
-Sexo (hombres)	22 (82%)	52 (57%)	.042	.37 (.14-.97)		
*Origen del paciente al ingreso en UCI:						
-Comunidad	3 (11%)	34 (37%)		Base		
-Hospital	24 (89%)	57 (63%)	.017	4.32 (1.30-14.36)		
*Ingreso previo en UCI	2 (7%)	10 (11%)	.521	.62 (.15-2.64)		
*Cirugía previa a la bacteraemia	10 (37%)	14 (15%)	.009	2.85 (1.30-6.22)		

*APACHE II, media ± DS	25 ± 7	23 ± 7	.134	1.04 (.99-1.10)		
*Índice de Charlson, media ± DS	4 ± 2	2 ± 1.7	<.001	1.35 (1.15-1.58)	.002	1.38 (1.13-1.70)
*Tipo de bacteriemia:						
-Primaria	6 (22%)	20 (22%)	.296	.62 (.25-1.53)		
-Secundaria:	21 (78%)	71 (78%)				
+Neumonía asociada a ventilación mecánica	17 (63%)	59 (65%)	.664	.84 (.39-1.84)		
+Otros focos ^b	4 (15%)	12 (13%)	.827	1.13 (.39-3.26)		
*Shock séptico	26 (96%)	53 (58%)	.007	15.26 (2.07-112.47)	.012	13.25 (1.77-99.11)
*Uso previo de carbapenemas	26 (96%)	75 (82%)	.115	4.99 (.68-36.78)		
*Tratamiento empírico con colistina	15 (56%)	33 (36%)	.118	1.83 (.86-3.92)	.894	1.06 (.44-2.55)
*Tratamiento dirigido:						
-Monoterapia con colistina	17 (63%)	59 (65%)		Referencia		
-Terapia combinada						
+Colistina/tigeciclina	10 (37%)	32 (35%)	.918	1.04 (.48-2.28)	.796	1.14 (.41-3.16)
*Disfunción renal antes del inicio del tratamiento	11 (41%)	26 (29%)	.240	1.59 (1.74-3.42)		
*Propensity score de la terapia combinada			.723	.78 (.20-3.05)	.024	.30 (.04-2.21)

Los datos son expresados en frecuencias absolutas (N) y porcentajes (%).

Abreviaturas: APACHE: Acute physiology and Chronic Health evaluation; DS, desviación estándar; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HR, Hazard ratio.

Área debajo de la curva (AUROC) con intervalo de confianza 95% para el modelo multivariante: 0.61 (0.50-0.71)

^aInmunodeprimidos: incluyen pacientes trasplantados y pacientes que reciben terapias inmunosupresoras.

^bOtros focos: herida quirúrgica, infecciones de partes blandas/tejidos o infecciones del sistema nervioso central.

En el análisis se ha observado que fallecieron 24 pacientes (20%) en el día 14 del seguimiento tras el diagnóstico de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*. Las variables asociadas con la mortalidad al día 14 fueron: el Índice de Charlson (HR 1.38 IC 95% 1.13-1.70; p.002), la presencia de shock séptico (HR 13.25 IC 95% 1.77-99.11; p .012) y el propensity score de la terapia combinada (HR .30 IC95% .04-2.21; p .024).

El análisis de mortalidad cruda al día 30 desde el diagnóstico de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* se puede observar en la siguiente tabla.

Tabla 6.3.2 Análisis de regresión de Cox univariante y multivariante de la asociación entre diferentes variables y la mortalidad en el día 30.

VARIABLES			<i>Análisis univariante</i>		<i>Modelo multivariante</i>	
	Muertos (N = 71)	Supervivientes (N = 47)	P	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)
<i>*Variables demográficas</i>						
-Edad (años), media ± DS	59 ± 14	54 ± 16	.059	1.02 (.99-1.03)		
-Sexo (hombre)	46 (65%)	28 (60%)	.632	.89 (.55-1.46)		
<i>*Origen del paciente previo ingreso en UCI:</i>						
-Comunidad	18 (25%)	19 (40%)		Base		
-Hospital	53 (74%)	28 (60%)	.302	1.33 (.78-2.27)		
<i>*Ingreso previo en UCI</i>	6 (8%)	6 (13%)	.404	.71 (.30-1.62)		
<i>*Cirugía previa a la bacteriemia</i>	12 (16%)	12 (25%)	.869	.95 (.51-1.77)		
<i>* APACHE II, media ± DS</i>	25 ± 6	22 ± 9	.088	1.03 (.99-1.06)		
<i>*Índice de Charlson, media ± DS</i>	3 ± 2	2 ± 1.6	.002	1.20 (1.07-1.35)	.028	1.16 (1.02-1.32)

*Tipo de bacteriemia:						
-Primaria	14 (20%)	12 (25%)	.212	.68 (.37-1.25)		
-Secundaria:	57 (80%)	35 (74%)				
+Neumonía asociada a ventilación mecánica	49 (69%)	27 (57%)	.640	1.13 (.68-1.87)		
+Otros focos ^b	8 (11%)	8 (17%)	.170	.59 (.29-1.25)		
*Shock Séptico	47 (66%)	32 (68%)	.198	1.38 (.84-2.26)		
*Uso previo de carbapenemas	60 (85%)	41 (87%)	.878	1.05 (.55-2.00)		
*Tratamiento empírico con colistina	37 (52%)	11 (23%)	.003	2.05 (1.28-3.27)	.003	2.25 (1.33-3.80)
*Tratamiento dirigido:						
-Monoterapia con colistina	47 (66%)	29 (62%)		Referencia		
-Tratamiento combinado						
+Colistina/Tigeciclina	24 (34%)	18 (38%)	.832	1.06 (.64-1.73)	.494	1.29 (.64-2.58)
*Disfunción renal antes del inicio del tratamiento	24 (34%)	13 (28%)	.045	1.66 (1.01-2.74)	.045	1.91 (1.01-3.61)
*Propensity score de la terapia combinada			.983	.99 (.46-2.14)	.494	.65 (.19-2.25)

Los datos son expresados en frecuencias absolutas (N) y porcentajes (%).

Abreviaturas: APACHE: Acute physiology and Chronic Health evaluation; DS, desviación estándar; UCI, Unidad de Cuidados Intensivos; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HR, Hazard ratio.

Área debajo de la curva (AUROC) con intervalo de confianza 95% para el modelo multivariante: 0.71 (0.61-0.80).

^a Inmunodeprimidos: incluyen pacientes trasplantados y pacientes que reciben terapias inmunosupresoras.

^b Otros focos: herida quirúrgica, infecciones de partes blandas/tejidos o infecciones del sistema nervioso central.

En el análisis se ha observado que fallecieron 71 pacientes (60%) en el día 30 del seguimiento tras el diagnóstico de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*. Las variables asociadas con la mortalidad al día 30 fueron: Índice de Charlson (HR 1.16, IC 95% 1.02-1.32; p 0.028), terapia empírica adecuada con colistina (HR 2.25, IC 95% 1.33-3.80; p 0.003) y disfunción renal antes del tratamiento (HR 1,91, IC del 95% 1,01-3,61; p 0.045).

La terapia dirigida combinada no se ha asociado con una menor mortalidad bruta ajustada el día 30 (HR ajustado 1.29, IC 95% 0.64-2.58; p 0.494) ni al día 14 (ajustado HR 1,14, IC del 95%: 0,41-3,16; p 0,796).

Como el uso empírico de colistina se asoció con la mortalidad bruta al día 30 tras el diagnóstico de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*, estudiamos las variables que se asociaban con mortalidad cruda a los 30 días en pacientes que habían sido tratados o no empíricamente con colistina.

Tabla 6.3.3 Distribución de las variables asociadas con la mortalidad en el análisis de regresión de Cox univariante.

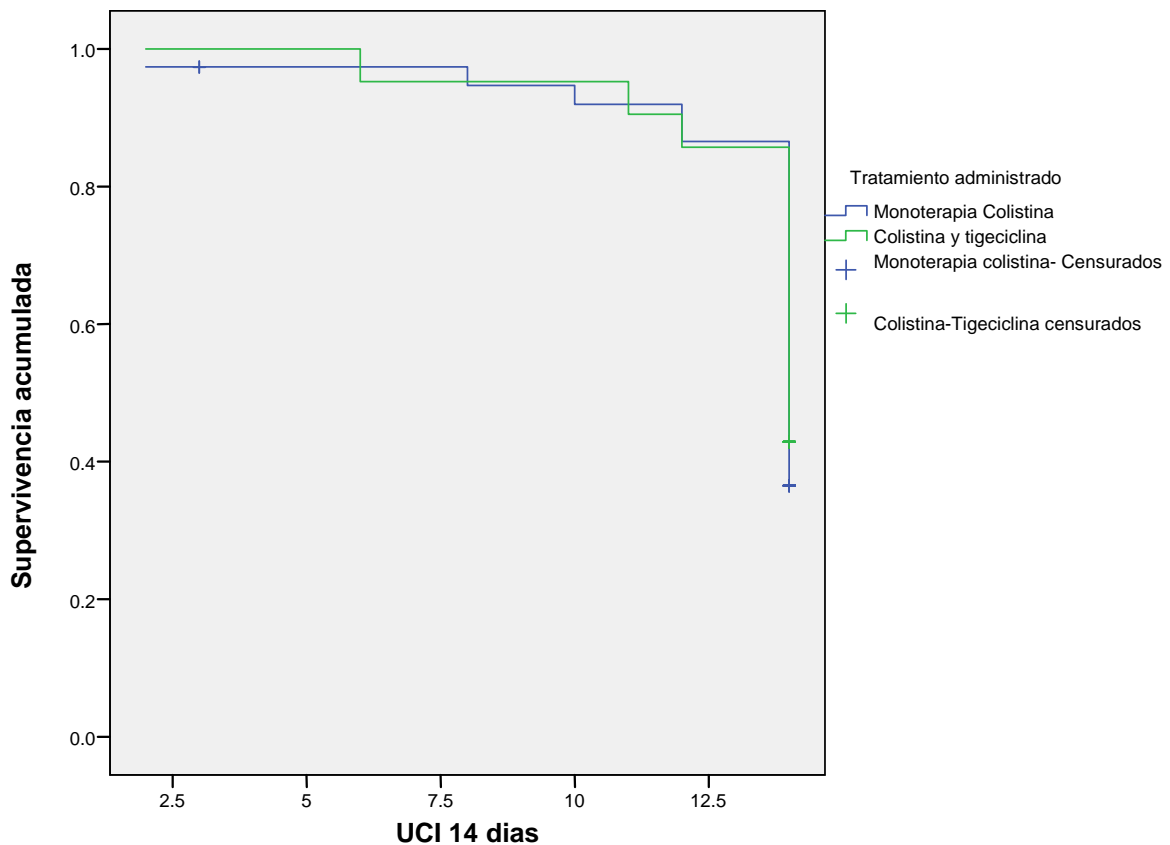
	Terapia empírica		P	HR (IC 95%)
	Colistina (n=48)	No colistina (n=70)		
*Índice de Charlson, media ± DS	3 ± 2	2 ± 1.8	.002	1.25 (1.09-1.45)
*APACHE II, media ± DS	24 ± 6	23 ± 8	.442	1.02 (.97-1.07)
*Disfunción renal previa al tratamiento	13 (27%)	24 (34%)	.511	1.24 (.65-2.36)

La única variable asociada con el tratamiento empírico con colistina fue el Índice de Charlson (OR 1.25, IC 95% 1.09-1.45; p 0.002).

Se realizaron las curvas de Kaplan-Meier para mostrar la tasa de supervivencia a los 14 y a los 30 días según el tratamiento con monoterapia o terapia combinada.

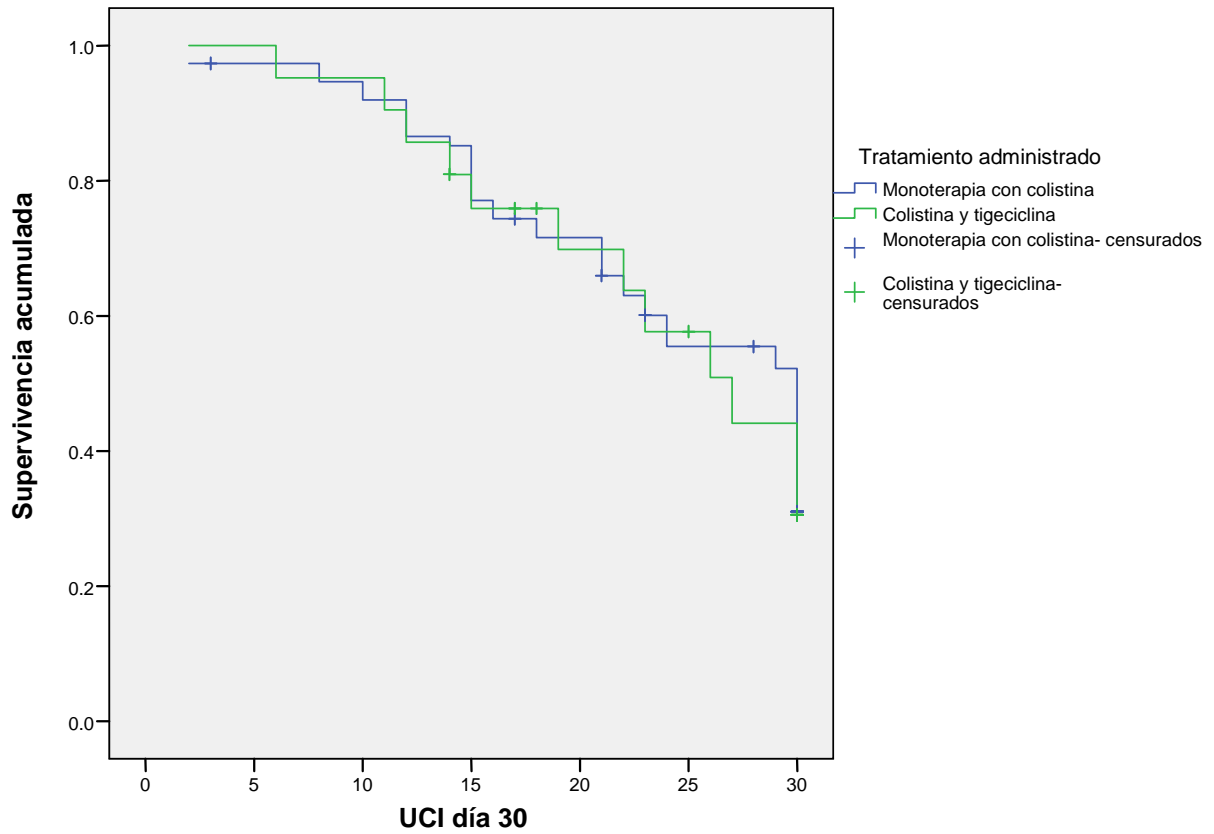
Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para mostrar la tasa de supervivencia en función del tratamiento administrado: monoterapia con colistina o tratamiento combinado colistina con tigeciclina al día 14 (figura 1.a) y al día 30 (figura 1.b).

Figura 1.a



Nota: Una comparación usando la prueba de log rank confirmó que no había una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia en el día 14 (prueba de log-rank 1, p 0.605).

Figura 1.b



Nota: Una comparación usando la prueba de log rank confirmó que no había una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia en el día 30 (prueba de log-rank 1.6, p 0.822).

7. DISCUSIÓN

El tratamiento adecuado de la infección por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas y sensible a colistina en las unidades de cuidados intensivos en situación de brote o epidemia es un problema emergente. *Acinetobacter baumannii* se ha caracterizado en los últimos años por el desarrollo de resistencias a numerosas familias de fármacos. Esta capacidad de adquirir resistencias se debe a las características propias de la bacteria y de su capacidad para adquirir material genético externo [4]. La consecuencia clínica de todo ello es catastrófica. En muchos centros es habitual que *Acinetobacter baumannii* sea resistente a más de 3 familias de fármacos (multiresistencia). En los cuatro centros participantes en este estudio, la resistencia a carbapenemas es casi del 100%. Son frecuentes los aislamientos que sólo son sensibles a colistina y tigeciclina, y en esta situación, la colistina se ha convertido en la base del tratamiento dirigido [32].

La colistina es un antimicrobiano que actúa alterando la membrana celular de la bacteria [22-23]. Es bactericida y actúa de manera concentración-dependiente [28]. Los estudios experimentales y clínicos son contradictorios sobre la eficacia de la colistina en el tratamiento de las infecciones graves por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas. En una evaluación del uso de ampicilina-sulbactam versus polimixinas en infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas, el uso de polimixinas fue un factor independiente asociado con la mortalidad durante el tratamiento [39]. Existe otro estudio de Paul M et al realizado en casos de bacteriemia por bacilos gram negativos multiresistentes (la mayoría *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas) donde el tratamiento con colistina se asocia también de forma independiente a una mayor mortalidad al día 30 [40]. Estos estudios deben interpretarse con cautela ya que en la mayoría de ellos las dosis de colistina no fueron apropiadas. Estas experiencias negativas en el uso de colistina como monoterapia han alentado el uso combinado de colistina con otros antibióticos cuando la sensibilidad de la cepa lo permite [41]. En los últimos años también se han hecho notables esfuerzos para estandarizar la dosis y establecer la necesidad de dosis de carga [40-42].

Aunque se han aumentado los estudios para evaluar los resultados en la asociación de la terapia dirigida combinada con una mayor supervivencia en pacientes críticos con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* carbapenema resistente y sensible a colistina, todavía no se ha abordado suficientemente en la literatura. Zusman et al realizan una revisión de diferentes estudios observacionales y ensayos controlados aleatorios sobre el tratamiento combinado o monoterapia con polimixinas en las infecciones por bacterias gram negativas resistentes a carbapenemas, en la que se concluye que los datos obtenidos por los estudios observacionales no pueden ser tomados en cuenta por la baja evidencia, ya que en ellos la mortalidad es mayor en la monoterapia con colistina. Por otro lado en los únicos tres ensayos realizados las combinaciones de colistina con rifampicina o con fosfomicina no mostraban impacto beneficioso sobre la mortalidad [43].

Existe otro estudio donde se analiza la mortalidad según monoterapia con colistina frente a tratamiento combinado de colistina con meropenem donde la terapia combinada no fue superior a la monoterapia y la asociación de meropenem no mejoró el fracaso clínico en las infecciones graves por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas [27].

Para evaluar efectos sinérgicos entre antimicrobianos en el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas Bae et al realizó un estudio in vitro utilizando la prueba bactericida de combinación múltiple, concluyendo que las combinaciones basadas en colistina junto rifampicina, glucopeptidos o betalactamicos pueden conferir beneficios terapéuticos frente a dicho germen [44]. Pero también existe un ensayo aleatorizado que refutó una ventaja clínica del uso combinado de colistina y rifampicina sobre la monoterapia con colistina para *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas, ya que la asociación de colistina con rifampicina no reducía la mortalidad a los 30 días [28].

La tigeciclina es una glicilciclina semisintética que actúa inhibiendo la síntesis proteica bacteriana a nivel de la subunidad 30s de los ribosomas [42]. En general se considera un antibiótico bacteriostático aunque puede tener actividad bactericida

tiempo-dependiente en algunas bacterias [42-45]. Está descrito que algunas bacterias gram negativas multirresistentes mantienen sensibilidad adecuada a tigeciclina [45-46]. Aunque los puntos de corte de sensibilidad siguen siendo un tema a debate, se consideran sensibles los aislamientos con una CMI ≤ 2 mg/l [35]. La evidencia reciente ha demostrado que la resistencia a la tigeciclina se puede sobreestimar [48]. En nuestro estudio, todos los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenemas en los que se utilizó terapia combinada tenían una CMI ≤ 2 mg/l para tigeciclina. Aunque la tigeciclina ha sido aprobada para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y partes blandas o infecciones intra-abdominales complicadas, no está aprobada para el tratamiento de la bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*. Sin embargo, con frecuencia se indica cuando no hay opciones de tratamiento disponibles y la CMI es ≤ 2 mg/l.

Además el uso “off-label” de la tigeciclina en infecciones por bacterias gram-negativas resistentes a múltiples fármacos, como *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas se ha expandido en los últimos años [48]. Los estudios pivotaes randomizados han mostrado mayor mortalidad en los pacientes tratados con tigeciclina sin que se sepa la razón [49]. Además, a las dosis habituales, la dosis máxima (C_{max}) alcanzada en suero es baja, por lo que existen dudas de si es adecuado su uso en pacientes con bacteriemia, especialmente cuando se usa en monoterapia [50]. Por tanto, su utilización en terapia combinada dirigida en bacterias sensibles resulta atractiva cuando no existen otras posibilidades terapéuticas. Son necesarias evidencias que avalen su eficacia en esta indicación. Existen datos que indican que puede tener efecto sinérgico con colistina y otros antibióticos como rifampicina, amikacina y cotrimoxazol [50-51].

Existe un estudio observacional retrospectivo realizado por Liang et al donde se realiza tratamiento en monoterapia o combinado de tigeciclina con colistina en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas y concluyen que la asociación de tigeciclina no aporta beneficios adicionales a la monoterapia con colistina. En monoterapia, esta última sería

la mejor estrategia de tratamiento en estos casos [52].

Nuestro estudio no demuestra que el tratamiento dirigido combinado de colistina y tigeciclina mejore la eficacia de la colistina en monoterapia, porque estos resultados se apoyarían en el trabajo de Liang et al [52]. Nuestro estudio tiene las típicas limitaciones de un estudio observacional retrospectivo, incluyendo la falta de randomización y la posibilidad de tener variables de confusión. Un gran número de pacientes con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* tenían neumonía asociada a ventilación mecánica que se ha asociado con una alta tasa de mortalidad cuando se trata con tigeciclina [53]. Sin embargo, nuestro estudio también tiene fortalezas. Se han aplicado unos criterios de asignación a una pauta terapéutica muy estrictos, dado que en la práctica clínica son frecuentes los cambios de antibiótico. La variable resultado es mortalidad bruta, que es considerada una variable de evolución “dura”, que infra-estima las diferencias de los tratamientos. Hemos evitado el análisis de respuesta clínica y microbiológica que consideramos sensible pero “blanda”.

Mientras no se disponga de estudios mejor diseñados, a ser posible análisis de cohortes prospectivas o ensayos clínicos randomizados, el análisis de la práctica clínica es la mejor evidencia disponible. En base a ella podemos concluir que no encontramos asociación entre la terapia dirigida combinada con colistina más tigeciclina y una mayor supervivencia en pacientes críticos con bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas y sensible a colistina.

8. CONCLUSIONES

- La mortalidad al día 14 del seguimiento tras el diagnóstico de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas es del 20% (24 pacientes) y al día 30 del seguimiento es del 60% (71 pacientes).

- La terapia combinada dirigida con altas dosis de colistina y dosis estándar de tigeciclina no se asoció con menor mortalidad bruta al día catorce y al día treinta tras el diagnóstico de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas y sensible a colistina en pacientes críticos. Por tanto, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas relacionadas con la mortalidad según la terapia administrada.

- La forma de presentación clínica de la bacteriemia en el momento del diagnóstico fue compatible con shock séptico en 79 pacientes (67%).

- Las variables asociadas con la mortalidad al día 14 del seguimiento tras el diagnóstico de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemas fueron: el Índice de Charlson, la presencia de shock séptico y el propensity score de la terapia combinada. Y al día 30 fueron: el Índice de Charlson, la terapia empírica adecuada con colistina y la presencia de disfunción renal antes del tratamiento.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Baño J, Pascual A, Gálvez J, Muniain MA, Ríos MJ, Martínez-Martínez L, et al. Bacteriemias por *Acinetobacter baumannii*: características clínicas y pronósticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 2:242-7.
2. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 2008; 358:1271-81.
3. Hernandez-Torres A, García Vázquez E, Yague G, Gómez Gómez J. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Rev Esp Quimioter* 2010; 23:12-19.
4. Joly-Guillou ML. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:868-73.
5. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteriemia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 2002, 8:687-93.
6. Poirel L, Nordman P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:826-36.
7. Falagas ME, Karveli EA, Siempos II, Vardakas KZ. *Acinetobacter* infections: a growing threat for critically ill patients. *Epidemiol Infect* 2008; 136:1009-19.
8. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Insausti J, Bermejo B, Cerdá E. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2002. *Med Intensiva* 2005; 29:1-12.
9. Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med* 2003; 31:2478-2482.
10. Wareham D, Bean D, Khanna P, Hennessy EM, Krahe D, Ely A, et al. Bloodstream infection due to *Acinetobacter spp*: epidemiology, risk factors and impact if multi-drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008, 27:607-12.
11. Magret M, Lisboa T, Martin-Loeches I, Máñez R, Nauwynck M, Wrigge H et al. Bacteriemia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study. *Critical Care*

2011, 15:R62.

12. García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ, Paredes-Paredes C, Barrero-Almodóvar EA, et al. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis* 2001; 33:939-46.
13. Baran G, Erbay A, Bodur H, Onguro P, Akinci E, Balaban N, et al. Risk factors for nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Int J Infect Dis* 2008; 12:16-21.
14. Dizbay M, Tunccan OG, Sezer BE, Hizel K. Nosocomial imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and risk factors. *Scand J Infect Dis* 2010; 42:741-6.
15. Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL, Ko WC, Chen YS, Liu JW, et al. A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis* 2010; 14:e764-9.
16. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Nanas S, Markaki V, et al. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. *Infection* 2010; 38:173-80.
17. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Chankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801-810.
18. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest* 1992; 101:1644-55.
19. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujo-Rojo M, Rodríguez-Baño J y Salavert-Lleti M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25:111-30.

20. Ng TK, Ling JM, Cheng AF, Norrby SR. A retrospective study of clinical characteristics of *Acinetobacter* bacteremia. *Scand J Infect Dis Suppl* 1996; 101:26-32.
21. Pérez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3471-84.
22. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1254-63.
23. Kuo LC, Lai CC, Liao CH, Hsu CK, Chang YL, Chang CY, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:196-8.
24. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5:939-51.
25. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, Barrero-Almodóvar AE, García-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, et al. Treatment of multiresistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem susceptible episodes. *Clin Infect Dis*. 2003; 36:1111-8.
26. Choi WS, Kim SH, Jeon EG, Son MH, Yoon YK, Kim JY, et al. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care units and successful outbreak control program. *J Korean Med Sci* 2010; 25:999-1004.
27. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, Yahav D, Carmeli Y, Benatar YD, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:391-400.
28. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, et al. Colistin and Rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant

- Acinetobacter baumannii*: A multicenter, randomized clinical trial. Clin. Infectious Diseases 2013; 57: 349-58.
29. Tumbarello M, Sali M, Trecarichi EM, Leone F, Rossi M, Fiori B, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Echerichia coli*: risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:3244-52.
 30. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality en patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing. Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:1987-94.
 31. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum betalactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-análisis. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 913-20.
 32. López-Pueyo MJ, Barcenilla-Gaite F, Amaya-Villar R, Garnacho-Montero J. Multirresistencia antibiótica en unidades de críticos. Med Intensiva. 2011; 35:41-53.
 33. Pérez Bocanegra MC, Villegas E, Guallar A, Rosado R, Barbéa J, Vilardel Tarrés M. Utilidad de un nuevo índice pronóstico de mortalidad tras el alta hospitalaria en pacientes mayores de 70 años. Med Clin 2006; 127:492-3.
 34. Jamulitrat S, Arunpan P, Phainuphong P. Attributable mortality of imipenem-resistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection. J Med Assoc Thai 2009, 92:413-19.
 35. Wayne PA. Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI M100-S22. CLSI 2012.
 36. Knaus WA, Draper EA, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985, 13:818-29.
 37. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies: development and

- validation. J Chron Dis 1987; 40:373-83.
38. Mehta RI, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007; 11:R31.
39. Oliveira MS, Prado GVB, Costa SF, Grinbaum RS, Levin AS. Ampicilin/sulbactam compared with polymyxins for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. J Antimicrob Chemoth 2008; 61:1369-75.
40. Paul M, Bishara J, Levcovich A, Chowers M, Goldberg E, Singer P, et al: Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study. J Antimicrob Chemoth 2010; 65:1019-1027.
41. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos y Polimixinas. Enf infecciosas y microbiología clínica 2009; 3:178-188.
42. Giamarellou H, Poulakou G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of tigecycline. Expert Opin Drug Met 2011; 7:1459-70.
43. Zusman O, Altunin S, Koopel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymixin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemoth 2017; 72:29-39.
44. Bae S, Kim MC, Park SJ, Kim HS, Sung H, Kim MN, et al. In vitro synergistic activity of antimicrobial agents in combination against clinical isolates of colistina-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60:6774-9.
45. Pankey GA. Tigecycline. J Antimicrob Chemoth 2005; 56:470-80.
46. Kasbekar N. Tigecycline: a new glycylycylcine antimicrobial agent. Am J Health-Syst Pharm 2006; 63:1235-43.
47. Dafopoulou K, Zarkotou O, Dimitroulia E, Hadjichristodoulou C, Gennimata V, Pournaras S, et al. Comparative Evaluation of Colistin Susceptibility Testing Methods among Carbapenem-Nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:4625-30.

48. Meagher AK, Passarell JA, Cirincione BB, Van Wart SA, Liolios K, Babinchak T, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated skin and skin-structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1939-45.
49. Poulakou G, Kontopidou FV, Paramythiotou E, Kompoti M, Katsiari M, Mainas E, et al. Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens. *J Infection* 2009; 58:273-84.
50. Rodvold KA, Gotfried MH, Cwik M, Korth-Bradley JM, Dukart G, Ellis-Grosse EJ, et al. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:1221-9.
51. Principe L, D'Arezzo S, Capone A, Petrosillo N, Visca P. In vitro activity of tigecycline in combination with various antimicrobials against multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009;8:18.
52. Liang CA, Lin YC, Lu PL, Chen HC, Chang HL, Sheu CC. Antibiotic strategies and clinical outcomes in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24:908.
53. Teng SO, Yen MY, Ou TY, Chen FL, Yu FL, Lee WS. Comparison of pneumonia and non-pneumonia-related *Acinetobacter baumannii* bacteremia: Impact on empiric therapy and antibiotic resistance. *J Microbiol Immunol Infect* 2015; 48:525-30.

ANEXO 1: CHECKLIST OF ITEMS ACCORDING TO STROBE DOCUMENT

	Recommendation	Assessment in article
Title and abstract	(a) Indicate the study design with a commonly used term in the title or abstract	Study design specified in the abstract
	(b) Provide an informative and balanced summary in the abstract of what was done and what was found	Balanced summary included in the abstract
Background/ Rationale	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	The scientific background and rationale is included in the Introduction
Objectives	State specific objectives, including any pre-specified hypotheses	Pre-specified hypothesis and objectives are stated in the introduction
Study design	Present key elements of study design early in the paper	Study design described in the first part of Methods
Setting	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	Described in Methods
Participants	(a) Give the eligibility criteria and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	Described in Methods

	(b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	This is not a matched study
Variables	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	Defined in Methods
Data sources/ measurement	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	Specified in Methods. The same methods for data collection were used in the groups.
Bias	Describe any efforts to address potential sources of bias	Selection bias: Inclusion of consecutive cases. Information bias: use of well defined, standard, easy to collect variables (piloted). Use of hard outcome variables.
Study size	Explain how the study size was arrived at	The attempted sample size was specified in Methods
Quantitative variables	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	Quantitative variables were handled as such. No groupings were made.
Statistical methods	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	Included in Methods

	(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	Included in Methods
	(c) Explain how missing data were addressed	Patients with missing data were excluded
	(d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	No patient was lost to follow-up
	(e) Describe any sensitivity analyses	Included in Methods
Participants	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	Included in Results
	(b) Give reasons for non-participation at each stage	Specified in Methods
	(c) Consider use of a flow diagram	Not included
Descriptive data	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	Table 1
	(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	Not included
	(c) Summarize follow-up time (e.g., average and total amount)	Information for 30 days was available from all patients
Outcome data	Report numbers of outcome events or summary measures over time	Table 1

Main results	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	Specified in Results and supplemental material
	(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	Continuous variables were not categorized
	(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	Not applicable
Other analyses	Report other analyses done—e.g., analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	Specified in Results
Key results	Summarize key results with reference to study objectives	Specified in Abstract and Discussion
Limitations	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	Included in Discussion
Interpretation	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	Included in Discussion
Generalizability	Discuss the generalizability (external validity) of the study results	Included in Discussion

Funding	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	Included
---------	---	----------

ANEXO 2: PROTOCOLO DE PACIENTE INCLUIDO

HOJA RECOGIDA DE DATOS

**BACTERIEMIA POR ACINETOBACTER BAUMANNII CARBAPENEMA
RESISTENTE**

- **NHC**
- **Cama (modulo)**
- **Nombre y apellidos**
- **Edad**
- **Sexo**

Hombre

Mujer

- **Fecha ingreso hospitalario**
- **Fecha ingreso UCI**
- **Fecha alta UCI**
- **PREUCI**

FACTORES DE RIESGO	DE	FECHA	
C VENOSO CENTRAL			
SONDA VESICAL			
INTERVENCION QX			
TRATAMIENTO ATB			
MICROORGANISMOS PREVIOS			

- **INGRESO en UCI:**

Fecha ingreso	
Apache II	
Procedencia	

****CAUSA DE INGRESO EN UCI:**

- Fallo respiratorio
- Fallo cardiaco (Shock cardiogénico)
- Infarto agudo de miocardio
- Fallo renal
- Fallo hepático
- Procedimientos quirúrgicos
 - Cirugía urgente
 - Cirugía programada
 - No intervenido
- Proceso infeccioso
 - Sepsis
 - Sepsis grave
 - Shock séptico
- Politraumatizado
- Neurológico:
 - Ictus isquémico
 - ACVA hemorrágico
 - HSA
 - Otros:
- Trasplante
 - Cardiaco
 - Pulmonar
 - Unipulmonar
 - Bipulmonar
 - Renal
 - Páncreas-riñón
 - Hepático
 - Hepático-renal

- **INDICE CHARLSON**

--

TOTAL

- **Enfermedades subyacentes crónicas:**

- Alcohol
- DM
- EPOC
- Enf. Renal Crónica
- Cirrosis hepática.
- Enfermedad hematológica maligna
- Enf. Neurológica
- IS

- Evolución en UCI:

FACTOR DE RIESGO	DE	SI	FECHA	DIAS DURACIÓN
C. venoso central				
V. mecánica invasiva				
Traqueo				
Sonda vesical				
Drenaje torácico				
BCIAo				
VAFO				
ECMO				
Aminas vasoactivas				
Hemofiltración				
SNG-NE				
Nutrición parenteral				

****INFECCION POR ACINETOBACTER:**

Fecha	
Foco	COLONIZACIÓN RESPIRATORIO URINARIO QUIRÚRGICO PIEL Y TEJ. BLANDOS BACTERIEMIA PRIMARIA BACTERIEMIA SECUNDARIA OTRAS: -
Cultivos positivos (donde se aisló AB) y la fecha	BAS HC UROCULTIVOS EXUDADO PURULENTO LCR OTROS: -
¿Ha recibido tratamiento empírico?	SI / NO
¿Cuál? ¿Es adecuado?	
Tratamiento dirigido	MONOTERAPIA COLISTINA TRATAMIENTO COMBINADO: TIGECICLINA Y COLISTINA.
Fecha inicio tratamiento	
Fecha fin tratamiento	
Fecha cultivos positivos	

- **Otros microorganismos aislados:**
 -
 -
- **Antibióticos carbapenemas previos a la infección:**
 - SI
 - NO
- **Otros antibióticos administrados previo a la infección:**
 -
 -
 -
- **Pronóstico**
 - Vivo
 - Alta UCI
 - Alta hospital:
 - Vivo
 - Muerto
 - Muerto
 - Causa:
- **Días de estancia en UCI**

ANEXO 3³⁸: SISTEMA DE PUNTUACIÓN APACHE II.

Lo forman dos componentes:

-12 variables fisiológicas:

PUNTUACIÓN	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
Temperatura central (°C)	>41	39-40,5		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Presión arterial media (mmHg)	>160	130-159	110-129		70-109		50-69	40-54	<49
Frecuencia cardiaca (latidos/min)	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
Frecuencia respiratoria (con o sin VM)	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
Oxigenación (mmHg)									
-si FiO ₂ >0.5 considerar A-aDO ₂	>500	350-490	200-349		<200				
-Si FiO ₂ <0.5 considerar PaO ₂ .					>70	61-70		55-60	<55
Ph arterial	>7.70	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15

Sodio (mMol/l)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Potasio (mMol/l)	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina (mg/dl), tendrá doble valor si existe fallo agudo	>3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrito (%)	>60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos ($\times 10^3/l$)	>40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1

*Puntuación de Glasgow Coma Scale: El GCS del paciente se restará de 15, y el valor de la diferencia 15-GCS se consignará como puntos.

-La edad y el estado de salud previo:

- Edad:

AÑOS	PUNTOS
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

- Estado de salud crónico: Si antes del ingreso en el hospital, el paciente tiene historia de insuficiencia severa de órganos o de compromiso inmunitario:
 - Pacientes urgentes, no quirúrgicos o postoperatorios de cirugía urgente: 5 puntos.
 - Para postoperados de cirugía electiva: 2 puntos.
 - Enfermedades crónicas: cardíaco, renal, hepático, respiratorio, inmunodepresión.

Definiciones:

Un estado de insuficiencia orgánica o inmunodeficiencia ha de ser evidente antes del ingreso hospitalario y cumplir los criterios siguientes:

- *Hígado*: Cirrosis demostrada por biopsia e hipertensión portal documentada; episodios de hemorragia GI alta y previa, atribuida a la hipertensión portal, o episodios previos de insuficiencia hepática/encefalopatía/coma.
- *Cardiovascular*: Clase funciona IV de la New York Heart Association.
- *Respiratoria*: Enfermedad restrictiva, obstructiva crónica, o vasculopatía que origina una grave limitación del ejercicio, por ejemplo, incapaz de subir escaleras o realizar actividades domésticas; o hipoxia crónica, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar grave (> 40 mmHg) documentadas, o dependencia de un ventilador.
- *Renal*: Dependencia de diálisis crónica.
- *Inmunocomprometido*: El paciente ha recibido tratamiento que suprime la resistencia a las infecciones, por ejemplo, tratamiento inmunosupresor, quimioterapia/radioterapia, tratamiento esteroide prolongado o reciente con dosis

elevadas; o padece una enfermedad que está lo bastante avanzada como para suprimir la resistencia a las, por ejemplo, leucemia, linfoma, SIDA.

ANEXO 4³⁹: INDICE DE CHARLSON:

Escala de comorbilidad que predice la mortalidad a largo plazo (1 año) en función de las patologías crónicas asociadas.

PESO	CONDICIONES
1	IAM (enfermedad coronaria) ICC Arritmia Enf. Vascular periférica (Aneurisma aorta) Demencia/Enf. Cerebrovascular DM sin afectación diana HTA Alcoholismo ETEV EPOC Enf. Tejido conectivo Enf. Ulcerosa Enf. Hepática leve (sin HT portal)
2	Hemiplejia Enf. Renal moderada o grave DM con afectación de órgano diana Tumor sin MTs (excluir si + de 5 años del dx) Leucemia aguda o crónica Linfoma
3	Enfermedad hepática grave o moderada
6	Tumor sólido metastásico SIDA