

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**“INCIDENCIA DE PORTADORES DE ACINETOBACTER EN
PACIENTES DE CUIDADOS INTENSIVOS”**

INGRID FABIOLA CASTILLO ANGEL

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Posgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna**

Mayo 2015



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Ingrid Fabiola Castillo Angel

Carné Universitario No.: 100021468

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de tesis "Incidencia de portadores de acinetobacter en pacientes de cuidados intensivos"

Que fue asesorado: Dra. Iris Lorena Cazali Leal

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2015.

Guatemala, 04 de febrero de 2015


Dr. Carlos Humberto Vargas-Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Dr. Henry Briones Alvarado
Docente Responsable
Maestría de Medicina Interna
Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Briones:

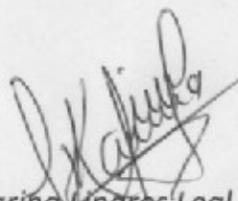
Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISORA del trabajo de tesis titulado:

"INCIDENCIA DE PORTADORES DE Acinetobacter EN PACIENTES DE CUIDADOS INTENSIVOS"

Realizado por **Ingrid Fabiola Castillo Angel**, de la Maestría de Medicina Interna, quien ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted.

Atentamente,



Dra. Vivian Karina Linares Leal
Docente de Investigación
Hospital Roosevelt
REVISORA

Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.
Medicina Interna
Col # 7681

Guatemala, 29 de septiembre de 2014

Guatemala, 29 de septiembre de 2014.

Dr. Henry Briones
Docente Responsable
Maestría de Medicina Interna
Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Briones:

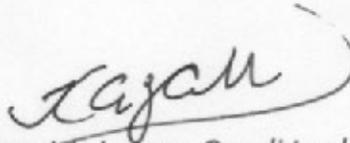
Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESORA del trabajo de tesis titulado:

"INCIDENCIA DE PORTADORES DE Acinetobacter EN PACIENTES DE CUIDADOS INTENSIVOS"

Realizado por Ingrid Fabiola Castillo Angel de la Maestría de Medicina Interna, la quien a cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dra. Iris Lorena Cazali Leal
Jefe de Departamento de Infectología
Coordinadora Comité Control de Infecciones Nosocomiales
Hospital Roosevelt
ASESORA

INDICE DE CONTENIDOS

	PÀGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
III. OBJETIVOS	19
IV. MATERIALES Y METODOS	20
V. RESULTADOS	27
VI. DISCUSION Y ANALISIS	32
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	35

Resumen

Las infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii* son responsables de infecciones graves como sepsis, neumonías, meningitis, infecciones urinarias, relacionadas con catéteres intravasculares, entre otras. Los pacientes que más las presentan son los de cuidados críticos por la utilización masiva de antibióticos, entre otros factores, que seleccionan la aparición de cepas multirresistentes.

Objetivo: determinar la incidencia de portadores de *Acinetobacter* en la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Roosevelt. **Metodología:** estudio prospectivo transversal en pacientes que ingresan a Cuidados Intensivos del Hospital Roosevelt sin antecedentes de infección activa por *Acinetobacter*. Al cuarto día de ingreso se les tomo coprocultivo el cual se cultivó para búsqueda de *Acinetobacter baumannii*. Se recopilaron datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes ingresados al estudio.

Resultados: se incluyeron 100 pacientes, 52% hombres; 8% con coprocultivo con *Acinetobacter*, 13% tuvieron cultivos positivos en otros sitios y 8 fueron catalogados como portadores y 13% fueron diagnosticados con infección por *Acinetobacter*. Tener coprocultivo positivo fue FR para mortalidad, sin embargo cultivos positivos de otros sitios representaron también riesgo para mortalidad ($p=0.0061$ vrs $p=0.0015$)

Conclusión: En 21% de pacientes se documentó *Acinetobacter*, 8% como portadores y 13% como infectados, 8 de ellos fueron detectados a través de coprocultivos. La presencia de infección determinó FR para mortalidad ($p=0.001$), el estado de portador no lo hizo ($p=0.58$)

Palabras clave:

Acinetobacter, Unidad de cuidados Intensivos, incidencia

I. INTRODUCCIÓN

El género *Acinetobacter* cuenta con 7 especies y 21 grupos de ADN; *Acinetobacter baumannii* como responsable de la mayoría de las infecciones.

Durante el periodo de estudio (7 meses) se incluyeron 100 de 154 pacientes que cumplieron los requisitos de inclusión; 21 presentaron cultivos positivos para *Acinetobacter*, aislándose en aspirado traqueal en 62%, y 38% en otros sitios: orina, catéter, secreción de herida. Se asoció a choque séptico en 61% (13 pacientes), con una letalidad de 15% (2 pacientes). 25% de 8 pacientes con coprocultivos al cuarto día, desarrollaron bacteremia. La resistencia a imipenem encontrada fue de 97% para *A. baumannii*.

Se ha reportado mayor colonización en vías respiratorias y tubo digestivo en individuos ingresados a centros de cuidados prolongados y hospitales, con el personal de salud, los equipos médicos, los alimentos y el ambiente como portadores y transmisores. Las unidades de cuidados intensivos son un lugar destacado de infección por *Acinetobacter*. En algunos centros la incidencia de infecciones por *Acinetobacter* en especial por cepas resistentes a antibióticos, va en aumento y ocurre tanto una infección esporádica como epidémica comúnmente una semana después de hospitalización. (2)

Debido a que no hay estudios en los que se determine la incidencia de portadores de *Acinetobacter* en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital Roosevelt se decide realizar la presente investigación. Se describirán las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes en quienes se aisló *Acinetobacter*; independientemente de ser portadores o no.

II. ANTECEDENTES

II.I DEFINICION:

Acinetobacter, cocobacilo gramnegativo, oxidasa-negativo, inmóvil. Por la complejidad de la nomenclatura de especies y biovariedades individuales, ha sido denominado «complejo *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*», el cual abarca todos los subgrupos pertenecientes a esta especie, como *A. baumannii*, *A. iwoffii* y *A. junii*. Que pertenecen al filo Proteobacteria.(1)

Acinetobacter baumannii es un patógeno oportunista causante de infecciones intrahospitalarias, particularmente asociado con neumonías y bacteriemias en unidades con pacientes críticos y salas de quemados. En el pasado, esta especie bacteriana no representaba un problema en el ámbito hospitalario ya que era susceptible a diferentes antibióticos. Sin embargo, en los últimos años se ha incrementado la aparición de resistencia múltiple.(1)

A. baumannii persiste en el ambiente por su versatilidad para utilizar diferentes fuentes de carbono y crecer en diferentes condiciones de temperatura, pH y humedad; lo que le permite subsistir en fomites, áreas inertes, superficies de equipos y soluciones de limpieza, lo que aunado a la facilidad de adquirir resistencia a antimicrobianos lo hacen un eficaz patógeno oportunista intrahospitalario. La resistencia a su vez favorece la persistencia, ya que los pacientes infectados pueden actuar como reservorios(1)

Se ha aislado en personas sanas a partir de la piel, faringe y varias otras localizaciones. (1)

II.II FUENTES Y PREVALENCIA

Las acinetobacterias son ubicuas en el suelo, el agua y las aguas residuales. Se ha aislado *Acinetobacter* en el 97% de muestras de aguas superficiales naturales, en concentraciones de hasta 100 bacterias/mililitro. Se ha comprobado que estos

microorganismos representan del 1,0 al 5,5% de los microorganismos detectados mediante RHP en muestras de agua de consumo y han sido aislados en entre el 5 y el 92% de las muestras de agua de distribución. Un estudio en los EE. UU. de aguas subterráneas no tratadas detectó *Acinetobacter* spp. en el 38% de las aguas subterráneas, siendo la densidad promedio de 8 bacterias/100 ml. El estudio reveló también que la producción de moco, un factor de virulencia de *A. calcoaceticus*, de aislados de agua de pozo no era significativamente diferente de la de cepas clínicas, lo que sugiere que las cepas aisladas de aguas subterráneas poseen cierto potencial patógeno. *Acinetobacter* spp. son parte de la flora microbiana natural de la piel y, en ocasiones, del aparato respiratorio de personas sanas.(2)

II.III VIRULENCIA Y PATOGENICIDAD

Presenta factores de Virulencia

- Cápsula
- LPS
- Producción de sustancia extracelular

Lo que favorece causar infecciones graves en inmunocomprometidos, en quienes causa enfermedad clínica grave que se asocia con una elevada tasa de mortalidad de hasta un 75%. En población no inmunocomprometida la virulencia no es tan alta como con *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus*, que tienen más factores de virulencia identificados.

II.IV EPIDEMIOLOGIA

Infecciones por *Acinetobacter* son raras y ocurren casi exclusivamente en los pacientes hospitalizados.

Acinetobacter sp es parte de la microbiota cutánea. El 31% del personal de salud se reportó como portador de bacilos gramnegativos en sus manos; con *Enterobacter* sp (16,5%) y *Acinetobacter* sp (7,5%) entre los más frecuentes. Se ha descrito que el *Acinetobacter* se aísla en trabajadores de salud, encontrándose

más comúnmente en los que manejan pacientes. En otro estudio, un tercio de los trabajadores sanitarios (enfermeras y kinesiólogos) presentaron colonización transitoria por *A. calcoaceticus* en sus manos. La faringe, vagina y recto son sitios excepcionales de colonización. Tanto la persistencia sobre superficies secas como su presencia en la piel del personal sanitario, contribuyen a la transmisión cruzada entre pacientes. De esta manera, para prevenir o minimizar potenciales brotes, es esencial el cumplimiento de las medidas de óptimo control de infecciones.(1)

Los pacientes con infección por *Acinetobacter* tienen signos y síntomas relacionados con los órganos y sistemas involucrados, es decir, la infección de la herida, episódica brotes de neumonía nosocomial, asociada a DPCA peritonitis, meningitis nosocomiales, o asociada a sonda foley.(1)

II.V CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS

Estado de portador humano: Se define como portador a aquel sujeto que presenta *Acinetobacter* en algún sitio de su cuerpo, sin desarrollar infección, ya sea clínica o por estudios de gabinete. En un estudio, un tercio de los trabajadores sanitarios (enfermeras y kinesiólogos) presentaron colonización transitoria por *A. calcoaceticus* en sus manos. La faringe, vagina y recto son sitios excepcionales de colonización. Tanto la persistencia sobre superficies secas como su presencia en la piel del personal sanitario, contribuyen a la transmisión cruzada entre pacientes. De esta manera, para prevenir o minimizar potenciales brotes, es esencial el cumplimiento de las medidas de óptimo control de infecciones.

Raro en población general:

- colonización cutánea < 5%
- Muy raro en cavidad oral y tracto respiratorio

Pacientes hospitalizados:

- Colonización faríngea 7-18%
- Colonización traqueotomía 45%
- En brotes:

- Alto nivel colonización en piel-mucosas: faringe, Ap. respiratorio, Ap. digestivo)
- Mayor riesgo pacientes graves, debilitados
- Importancia de transmisión cruzada y contaminación ambiental

También se ha visto que las especies de *A. baumannii* más frecuentemente aisladas en muestras clínicas humanas son el genotipo sp3 y sp.13TU; de estos, la 3 fue la más prevalente en aislamientos clínicos en un estudio sueco. En dos estudios europeos, *Acinetobacter lwoffii* fue la especie más predominante encontrada en la piel de individuos sanos, con tasas de portadores de entre el 29 y el 58%, mientras que otras especies de *Acinetobacter*, incluyendo *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter radiorresistens* y gen sp.15BJ, fueron mucho menos frecuentes. Las tasas de portadores de *Acinetobacter* (incluyendo gen sp. 13TU) en estos estudios oscilaba entre el 0,5% y el 3%, mientras que para el gen sp.3 las tasas variaban entre el 2% y el 6%. Los portadores fecales de *A. baumannii* entre pacientes no hospitalizados en el Reino Unido y Países Bajos llegaban a un 0,9%¹³. Las especies más predominantes en las muestras fecales de los Países Bajos eran *A. junii* (17,5%) y gen sp. 11 (4%)¹³. *A. baumannii* fue también aislado de los piojos de personas sin techo y se propuso que estos microorganismos causaban en estos pacientes bacteriemias transitorias. En un estudio en Hong Kong, las tasas de portadores de *A. baumannii*, gen. sp 3 y gen sp. 13TU en la piel de individuos sanos fue del 4, 32 y 14%, respectivamente¹⁴. Así, las tasas de portadores de gen sp3 y gen sp13TU en este estudio fueron notablemente superiores que en los estudios europeos. Estos hallazgos indican que, al menos en Europa, las tasas de colonización por *A. baumannii* en la comunidad son relativamente bajas.

Respecto a datos hospitalarios, existen datos nacionales de países europeos que han revisado el tema. En Francia, por ejemplo, en el año 2001, se evaluaron 1533 centros de cuidados de la salud, incluyendo en total 381,303 camas, con un total de 305,656 pacientes evaluados. Fue el quinceavo microorganismo aislado en orden de frecuencia, representando solamente el 1.2% de todos los

microorganismos aislados. La prevalencia de infección fue de alrededor de 0.075% de todos los casos evaluados, y menos de la mitad de casos de portadores. En otro ejemplo, en España en un estudio regional de tipo prospectivo, se evaluaron 28 centros que cubren a una población de 11,000,000 de habitantes., y en este la incidencia de infección o colonización fue de 0.39 casos / 1000 pacientes – día, variando desde 0 a 1.17 casos por / 1000 pacientes – día, dependiendo del centro que fuese evaluado y entre 0.14 a 4.55 casos / 1000 pacientes de área crítica – día. Sólo tres pacientes pertenecieron a la población pediátrica. Entre los 206 pacientes, 53% de los casos fue infección y 43.4% fue colonización y 3.6% fueron casos de adquisición comunitaria del germen.

Por otra parte, un estudio americano publicado en el año 2012 que buscaba medir la tasa de portadores de *Acinetobacter* en el Área Crítica de un Hospital de Tercer Nivel reportó que de 284 pacientes tamizados a su ingreso a UCIA, 5.6% lo hizo como portadores de *Acinetobacter*, mientras que un 15.7% lo adquirió en dicha estancia y reportaban que los principales factores de riesgo para adquirir el patógeno fueron el motivo de ingreso a UCIA, la duración del tratamiento antibiótico y la duración de la ventilación mecánica.

En un estudio realizado en la universidad de Murcia España se vio que la multirresistencia extendida a carbapenemes (MDR-C) probablemente se asocia con una mayor gravedad clínica de infecciones nosocomiales y un mayor número de complicaciones, con una mortalidad global del 49,3% y una mortalidad atribuible (en las primeras 72 horas tras el aislamiento) del 10,39%. El hecho de que el resto de fallecimientos se produzca a partir del séptimo día, lo cual nos lleva a plantearnos que la infección por *A. baumannii* multirresistente con resistencia extendida a carbapenemes puede ser la causante de la mortalidad. Sin embargo, en nuestra experiencia, el tratamiento antibiótico inadecuado y el tratamiento en monoterapia se asocian con una mayor mortalidad.(2)

En el Hospital Civil de Guadalajara, Mexico realizaron un estudio sobre bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* en pacientes en estado crítico en donde

identificaron a 46 pacientes con bacteriemia por *A. baumannii* con una tasa de 14 por mil ingresos. *A. baumannii* se adquirió en la unidad de cuidados intensivos en 85%. El periodo entre el ingreso y la Bacteriemia por *A. baumannii* fue de 9 ± 7 días. La bacteriemia se presentó en 31 pacientes y bacteremia polimicrobiana en 15. Las manifestaciones clínicas de los 31 pacientes: choque séptico en 42%, sepsis severa en 42% y sepsis en 16%. Dos o más episodios de bacteriemia por *A. baumannii* ocurrieron en 13%. Se presentó resistencia a imipenem en 17% de los *A. baumannii*. La mortalidad para los pacientes con bacteriemia *A. baumannii* fue de 45% y para bacteremia polimicrobiana de 40%. La mortalidad para los pacientes con choque séptico fue de 60%; 70% de los pacientes murió durante las primeras 72 horas seguidas a la bacteriemia por *A. baumannii*. La distribución de los casos de bacteriemia por *A. baumannii* se presentó en forma continua con un patrón endémico. Sepsis severa y choque séptico fueron las principales manifestaciones de bacteriemia por *A. baumannii*. Se concluyó que las Bacteriemias por *A. baumannii* se asocian con una tasa de mortalidad significativa. (25)

En un estudio prospectivo no aleatorio realizado en Chile sobre resistencia a antibióticos se comparó el tratamiento de la neumonía asociada a ventilador (NAV) debida a AB-MR con colistín endovenoso *versus* imipenem. El diagnóstico microbiológico de NAV se basó en muestras de cepillo protegido o aspirado traqueal. En caso que *A. baumannii* fuese susceptible, se utilizó imipenem reservándose colistín para aquellos aislados sólo susceptibles a este fármaco. El objetivo primario de análisis evaluado fue la cura clínica de NAV. Se monitorizó diariamente la función renal y en los últimos días de terapia antimicrobiana se realizaron estudios electrofisiológicos en ambos grupos. Las características basales de ambos grupos (puntuación Apache II, diagnóstico primario, enfermedad de base) no tenían diferencias estadísticamente significativas. El 57% de cada grupo finalizó tratamiento al considerarse que su NAV estaba curada. Las tasas de mortalidad intrahospitalaria fueron similares 61,9% (n 13) en el grupo de colistín y 64,2% (n 9) para imipenem. Veinte pacientes en el grupo de colistín se

sometieron a evaluación neurofisiológica. No se encontró evidencia de bloqueo neuromuscular pero la mitad de los pacientes tuvo neuropatía de enfermedad crítica. Este estudio demostraría que colistín es una opción eficaz para la NAV debida a AB-MR.

Otro estudio evalúa el uso de colistín en aislados de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* MR. Se identificaron pacientes con cepas sólo susceptibles a colistín de enero de 1993 a diciembre de 1994. Hubo 60 infecciones en 59 pacientes; 39 (65%) por *A. baumannii* y 21 (35%) producidas por *P. aeruginosa*. El diagnóstico incluía neumonía (33%), ITU (20%), bacteriemias (15%), infecciones del SNC (7%), infecciones del sitio quirúrgico (8%), peritonitis (7%), infecciones asociadas a catéter (7%) y otitis media (2%). De ellas, 56 (93%) se habían tratado previamente con otros antimicrobianos. Evolucionaron favorablemente 35 pacientes (58%), falleciendo 22 (37%). La dosis diaria media de colistín fue $152,8 \pm 62,8$ mg (60-300 mg) y la duración media de la terapia fueron $14 \pm 5,1$ días. El tratamiento con colistín fracasó en 15 de 20 neumonías ocasionadas por ambos microorganismos, pero este resultado no fue diferenciado por agente bacteriano. El resultado se consideró bueno para otras infecciones con 4/5 infecciones del SNC (meningitis, ventriculitis) y 7/9 infecciones del torrente circulatorio con evolución favorable. Un 27% de los pacientes (11/41) con función renal basal normal mostró deterioro de la creatininemia durante el tratamiento. De 19 pacientes con creatininemia alterada al inicio del tratamiento, 58% (n 11) tuvo un deterioro adicional de la función renal. El tratamiento no fue discontinuado por nefrotoxicidad. No se observó neurotoxicidad clínica, pero no se realizaron mediciones objetivas de función neurológica.

Este estudio sugiere que colistín es una opción eficaz para infecciones multi-resistentes, como meningitis y bacteriemia, pero tal vez no para neumonía. Si bien esto contradice estudios previos, se desconoce si este resultado insuficiente se debe a un patógeno específico (*P. aeruginosa* o *A. baumannii*) puesto que las fallas de tratamiento no se estratificaron por etiología.

Beltrán y cols reportan una serie de 14 pacientes, de los cuales 12 tenían infección por AB-PDR, tratados con colistín en dos centros chilenos. Once pacientes tuvieron neumonía, 1 ITU y 2 ambas infecciones. La dosis estándar de 100 mg cada 8 horas se dio a la mitad de los pacientes. En promedio los pacientes se trataron por 18,4 días, (mediana 17 días). La mitad de los pacientes mejoró clínicamente y erradicó el microorganismo. Otro 14,3% mejoró sin erradicación bacteriológica. Un 35,7% presentó deterioro reversible de la función renal. Fallecieron 4 pacientes (28,6%). Estos resultados confirman lo reportado en estudios extranjeros (23).

En los últimos años, las infecciones nosocomiales causadas por *Acinetobacter baumannii* en los diferentes centros asistenciales de Argentina han pasado de causar brotes esporádicos a ser hiperendémicas, sobre todo en las unidades de cuidados intensivos por lo que analizaron la distribución en los materiales clínicos, las características microbio-lógicas (relacionadas con la adherencia a catéteres y supervivencia en medios inanimados) y el perfil de resistencia a los antimicrobianos de los diferentes clones de *A. baumannii* resistentes a los carbapenemes aislados de pacientes internados en la UCI de un hospital universitario.

El 42,4% de los aislamientos pertenecieron al clon I y se caracterizaron por presentar altos recuentos bacterianos en el estudio de la adhesión a catéteres y por sobrevivir en medios inanimados durante más de 14 días. El clon III se recuperó casi exclusivamente de materiales no respiratorios; sólo 1 de 6 aislamientos se recuperó del TRI y 3 de las 4 bacteriemias documentadas en este trabajo correspondieron a aislamientos de este clon, el cual presentó también altos recuentos bacterianos en la prueba de adhesión a catéteres, pero perdió la viabilidad en medios inanimados en menos de 48 h. Las características primordiales de los aislamientos del clon IV fueron: recuperación de pacientes con un menor tiempo de internación en la UCI y que no habían recibido imipenem con anterioridad, y la habilidad de mantener la viabilidad en medios inanimados durante varios días. Los antimicrobianos más activos fueron la minociclina y la tigeciclina. Sólo un aislamiento perteneciente al clon I fue resistente a colistina. Si

bien se observó variación intraclonal de la sensibilidad a los antimicrobianos, el clon I sólo fue sensible a tetraciclinas y colistina, mientras que el clon III fue sensible, además, a gentamicina y levofloxacina. El clon IV presentó sensibilidad variable a dichos antibióticos.

Las infecciones por *A. baumannii* son endémicas en las UCI en muchos centros asistenciales de la Argentina. En estas circunstancias, la importancia de los reservorios ambientales es relativa, y los pacientes ya colonizados constituyen los principales focos de diseminación. Los clones involucrados son de comportamiento epidémico y se caracterizan por su habilidad de transmitirse rápidamente entre pacientes y entre el paciente y su entorno, colonizar la piel, resistir la desecación en superficies inanimadas y presentar resistencia a los antimicrobianos y desinfectantes (24).

La diseminación interhospitalaria, la policlonalidad y la permanencia en el tiempo de esta clase de clones han sido observadas por varios autores. En nuestro país, esta situación ha sido documentada por Limanski *et al.* en la provincia de Santa Fe y por Catalano *et al.* en la ciudad de Buenos Aires (24). Sin embargo, pocos autores han centrado su atención en las características propias de cada clon coexistente en la endemia y si éstas condicionan el tipo de infección que causan. (24)

Las infecciones son más frecuentes en el tracto urinario, respiratorio (especialmente en pacientes de cuidados intensivos).(15)

Acinetobacter sp se comporta generalmente como especies no virulentas pero, en pacientes críticamente enfermos, está bien documentado su rol patogénico. Los brotes de infecciones nosocomiales han sido comúnmente asociados con *A. baumannii*, otras especies son muy raras (6)

Neumonías asociadas a ventilación mecánica (NAVVM) e infecciones del torrente sanguíneo son las manifestaciones clínicas más frecuente asociadas a *Acinetobacter* sp. Estos dos orígenes son las fuentes más frecuentes de

bacteriemias cuyos crudos índices de mortalidad sólo pueden compararse a otros bacilos gramnegativos (28 a 32%). En infecciones del torrente sanguíneo se ha visto que *Acinetobacter* sp se aísla frecuentemente con otros agentes que forman parte de microbiota comensal de la piel (*Staphylococcus* coagulasa negativa y *Enterococcus* sp). Esto podría corresponder a cepas contaminantes del ambiente.

La NAVM debida a *Acinetobacter* sp ocurre mayoritariamente en UCI y es de inicio tardío. Los pacientes con estadías más en UCI hacen más infecciones por *Acinetobacter* sp que por otros bacilos gramnegativos. Estudios recientes muestran alta mortalidad en pacientes con infecciones por cepas multiresistentes pero cuando se toma en cuenta la gravedad de la enfermedad subyacente, la principal diferencia fue la estadía prolongada en UCI con infecciones por *Acinetobacter* sp multiresistente. Otro estudio no mostró diferencias entre infecciones por este y otros agentes, sugiriendo que las condiciones coexistentes fueron los mayores predictores de la mejoría y que en algunos casos habría sido un colonizante más que un patógeno.(8)

II.VII FACTORES DE RIESGO

Las especies de *Acinetobacter* se consideran generalmente microorganismos de baja virulencia, salvo en pacientes críticamente enfermos o inmunocomprometidos. Estos microorganismos se asocian más a menudo con infecciones nosocomiales que comunitarias. En regiones tropicales se han reportado, con alguna frecuencia, neumonías adquiridas en la comunidad, que comúnmente se presentan en meses húmedos y cálidos (9).

La identificación de factores de riesgo es importante para el desarrollo de medidas de prevención de colonización e infección. Los múltiples factores identificados para la adquisición de infecciones por *Acinetobacter* incluyen enfermedad grave, infección o sepsis previa, ventilación mecánica prolongada, antibioterapia previa, colonización previa por *Acinetobacter* y estadía prolongada en unidad de cuidado intensivo.

Se ha asociado el uso previo de antimicrobianos con la colonización e infección por *Acinetobacter*, situación que refuerza la necesidad de un uso prudente de los antimicrobianos(10, 11, 12).

Otros factores de riesgo, como la ventilación prolongada y la estadía en UCI, no serían específicos para *Acinetobacter* sp, sino que más bien estarían relacionados a la enfermedad subyacente del paciente. Por ejemplo, diversos factores de riesgo para infecciones del torrente sanguíneo por *Acinetobacter* son indistinguibles de los asociados con bacteriemias debidas a otros bacilos gramnegativos. Cuando se comparan otros factores de riesgo para bacteriemias por bacilos gramnegativos y *Acinetobacter* sp, tales como presencia de dispositivos intravasculares, nutrición parenteral o neutropenia, no se encuentran diferencias significativas(11)

Factores de riesgo mas frecuentes para infecciones por acinetobacter incluyen la ventilación mecánica, el uso de catéter central, sonda nasogástrica, sonda uretral, la realización de procedimientos invasivos, la diabetes mellitus, la falla renal crónica, el EPOC y la presencia de neoplasias.

En varios estudios se ha observado que pacientes que presentan la infección en unidad de cuidados intensivos y presentan leucopenia tienen un riesgo mayor de mortalidad, sin embargo se ha visto también que no existe mayor relevancia estadística entre sexo, edad, tiempo intrahospitalario, o datos clínicos como hipotermia, anemia, trombocitopenia a excepción de la leucopenia ya mencionada.(13)

Respecto a la adquisición del *Acinetobacter* en estado de portador, se ha descrito que existen múltiples factores de riesgo, en especial los de orden hospitalario: estancia prolongada en el hospital, sobre todo en áreas críticas, el uso de antibióticos de amplio espectro, estado de inmunocompromiso, uso prolongado de dispositivos invasivos y la epidemiología local. Estudios también han mencionado resultados contradictorios respecto a las comorbilidades asociadas.

Adicionalmente, se ha mencionado que la adquisición comunitaria es más fácil de presentarse en sujetos de escasos recursos económicos, sin embargo esto es verdadero para cepas virulentas y no virulentas por igual, por lo que la significancia clínica de este hecho aún está en entredicho. Cabe mencionar que no existen recomendaciones actuales que hagan referencia a la posibilidad de profilaxis. Se ha visto variación estacionaria.

II.VIII RESISTENCIA

Acinetobacter es resistente a muchos antibióticos y puede llegar a ser multiresistente con la exposición a antibióticos. La resistencia y multiresistencia han llegado a ser un problema en todos los hospitales alrededor del mundo. (14)

A menudo hay brotes que exhiben patrones de multiresistencia, lo que hace muy difícil su erradicación desde el paciente y desde el medioambiente. Los patrones de resistencia varían de región en región, en algunas áreas se reporta susceptibilidad exclusiva a carbapenémicos, mientras que en otras la resistencia comprende todos los antimicrobianos comercialmente disponibles. En los años recientes la incidencia mundial de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos ha aumentado paulatinamente. (7)

Diversos reportes han comunicado altas tasas de resistencia antimicrobiana en *Acinetobacter* sp, sus patrones de resistencias varían según especies aisladas y zona geográfica. Seifert y cols⁵⁵ informaron que *A. baumannii* es generalmente más resistente que *A. lwoffii*. Esto también se ha notado al revisar la base de datos de estudios en donde los aislados de *A. baumannii* son generalmente más resistentes que las especies no *baumannii* (por ej.: *radioresitens*, *junni*, *lwoffii*)(10). El género *Acinetobacter* tiene una rápida tendencia a desarrollar resistencia antimicrobiana. Los mecanismos de resistencia contemplan alteraciones de las proteínas ligadoras de penicilinas (PBP), disminución de la permeabilidad de la membrana externa, mutaciones de los sitios blanco e inactivación por enzimas modificantes. Dado que *Acinetobacter* sp son microorganismos gramnegativos,

poseen una membrana externa adicional que actúa como barrera de permeación. El transporte a través de la membrana externa está mediado por porinas que producen canales llenos de agua por difusión de moléculas hidrofílicas (por ej.: B-lactámicos, carbapenémicos). Algunos reportes sugieren que la expresión reducida o mutación de porinas estarían asociadas a resistencia a carbapenémicos(12).

La membrana externa de *A. baumannii* es menos permeable a los antimicrobianos que la membrana externa de *E. coli*. Al analizar la permeabilidad de la membrana externa de *A. baumannii* se detecta que el coeficiente de permeabilidad a las cefalosporinas es de 2 a 7 veces menor que el que presenta *P. aeruginosa* para los mismos B-lactámicos. Por todo ello, se sugiere que una causa de la resistencia intrínseca que presenta *A. baumannii* a los antimicrobianos puede ser atribuida a la presencia de un escaso número de porinas que además poseen un tamaño de poro pequeño. Sin embargo, no se descarta que la expresión constitutiva a niveles bajos de uno o varios sistemas de expulsión activa contribuya a la resistencia intrínseca basal que presenta *A. baumannii* a diversos agentes antimicrobianos. Los mecanismos de resistencia a B-lactámicos involucran la producción de B-lactamasas cromosomales o plasmidiales, alteraciones de las PBP y disminución de la permeabilidad a B-lactámicos de la membrana externa. Las B-lactamasas se dividen en tres grupos: clase A de Ambler (penicilinasas), clase B de Ambler (metaloenzimas) y clase D de Ambler (oxacilinasas). Estas enzimas hidrolizan, al menos parcialmente, carbapenémicos y otros B-lactámicos.

Las B-lactamasas de clase A se han reportado raramente en *Acinetobacter* sp y *Pseudomonas* sp. (17,18)

Se han descrito entre las *Enterobacteriaceas* (p ej: *E. coli*, *Klebsiella* sp) B-lactamasas de espectro extendido (BLEE), que inusualmente se asocian *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* sp. Los microorganismos poseedores de BLEE son distintivamente inhibidos por el ácido clavulánico y son resistentes a los oximino-B-lactámicos (por ejemplo cefotaxima, ceftriaxona, cefpodoxima o ceftazidima). La

mayoría de las BLEE encontradas en *Enterobacteriaceas* se relacionan con B-lactamasas tipo TEM y SHV. En Turquía, Corea y Francia, se ha identificado recientemente en *A. baumannii* una nueva BLEE (PER-1) no relacionada con las BLEE encontradas en *E. coli* y *Klebsiella* sp. Carbonne y cols70 reportaron el primer brote nosocomial con VEB-1, otra nueva BLEE sólo reportada anteriormente en *Enterobacteriaceas* y *P. aeruginosa* en el sudeste asiático(15).

Las B-lactamasas clase B son enzimas dependientes de zinc cuya actividad es inhibida por EDTA, pero no por carbapenémicos o inhibidores de B-lactamasas como el ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam. Estas metalo-enzimas constituyen un mecanismo de resistencia adquirida de localización cromosomal o plasmidial(17).

Las oxacilinasas, B-lactamasas de clase D, también se encuentran en especies de *Acinetobacter*, existen múltiples subtipos que tienen diversos patrones de hidrólisis pero, en general, las oxacilinasas hidrolizan débilmente a carbapenémicos (imipenem y meropenem) y no hidrolizan cefalosporinas de espectro extendido ni aztreonam. Su acción hidrolítica es inhibida por ácido clavulánico. Ocasionalmente los aminoglucósidos son empleados combinados con B-lactámicos para mejorar su actividad bactericida. La resistencia a aminoglucósidos está mediada por tres mecanismos: alteración del sitio de acción ribosomal, reducción de la captura y modificación enzimática del antimicrobiano. La alteración del blanco ribosomal no es significativa pues sólo afecta a estreptomycin y espectinomycin. El segundo mecanismo es bastante común en las especies de *Acinetobacter*, pero el tercer mecanismo es el que da cuenta de la mayoría de los aislados resistentes(16).

Las enzimas modificadoras, tales como Ofosfotransferasas, O-nucleotidil-transferasas y N-acetiltransferasas, están mediadas primariamente por plásmidos y trasposones que pueden jugar un importante rol en la diseminación de resistencia. Tales enzimas pueden también tener localización cromosomal. Cada una tiene un sustrato diferente que confiere a la bacteria un perfil específico de

resistencia. Las fluoroquinolonas tienen una buena actividad sobre *Acinetobacter* sp, pero la resistencia está aumentando(10,11).

Los mecanismos de resistencia se relacionan con mutaciones de la ADN-girasa y la topo-isomerasa IV, blancos específicos de tales antibacterianos. La ADN-girasa está compuesta de dos subunidades, codificadas por los genes *gyr A* y *gyr B*. La topo-isomerasa IV es estructuralmente similar a la ADN-girasa, pero es un blanco secundario de las fluoroquinolonas.

Las dos subunidades de la topoisomerasa IV están codificadas por los genes *par C* y *par E74*. La resistencia en *Acinetobacter* sp está mediada por mutaciones en los genes *gyr A* y *par C74*. En los aislados de *A. baumannii* con una o ambas mutaciones, ciprofloxacina ha reducido susceptibilidad comparada con gatifloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y trovafloxacina 75. Se han descrito otros mecanismos de resistencia, tales como bombas de eflujo e influjo, pero su rol no ha sido todavía dilucidado respecto de las fluoroquinolonas(14)

La multiresistencia de acinetobacter debería tomarse como un serio problema de salud global no solamente como problema de una sola institución.(19)

II.XI DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

- Frotis de Gram: bacilos gram negativos.
- *A. baumannii* las Colonias tienen 1 a 2 mm de diámetro, no pigmentadas, mucoides con hoyuelos en la superficie.

En la investigación de bacteremia se debe considerar que el análisis de los pacientes con bacteremia se realiza cuando se conoce el resultado del hemocultivo, ya que no hay pruebas rápidas para el diagnóstico y seguimiento. La prevalencia de las bacteremias tiene relación directa con la indicación clínica para realizar un hemocultivo, la técnica de obtención, la calidad de los medios de cultivo

utilizados, el volumen de la muestra, el número de hemocultivos por paciente y el proceso de los hemocultivos. El no tener indicación clínica no asegura que los pacientes no presenten bacteremia y el tener la indicación no asegura que el resultado del hemocultivo sea positivo.(20)

La identificación de la especie de *Acinetobacter* mediante la taxonomía vigente es importante para la correlación de las manifestaciones y pronóstico de los pacientes con BAb. Hacer la diferencia entre colonización de infección en ciertas muestras clínicas es difícil, no así en los hemocultivos. Los estudios de bacteremia proporcionan información de las características clínicas de las infecciones por *A. baumannii*. No realizar vigilancia activa con cultivos a todos los pacientes que ingresan a Terapia Intensiva es una limitante para determinar el porcentaje de pacientes colonizados que presentan BAb.(20)

II.IX TRATAMIENTO

El aislado de *A. baumannii* multi-resistente es un problema que desafortunadamente se hará cada vez más frecuente en la medida que no controlemos los factores de riesgo asociados a su emergencia. La restricción en el uso de cefalosporinas de amplio espectro y carbapenémicos es una probable herramienta de intervención al respecto. Por lo demás, siempre que se aísle *A. baumannii* debemos evaluar si se trata de una verdadera infección o de una simple colonización. Esta premisa es aún más importante en el caso de cepas pan-resistentes. De todas formas, si decidimos que debemos tratarlo y no se dispone de algún antibacteriano según el antibiograma, ni siquiera colistín, pudiéramos tener algunas otras opciones.(5,7)

Colistín

El colistín o colistina es un polipéptido catiónico integrante de la familia de las polimixinas colistimetato - sulfometato de colistina – o polimixina E). Las polimixinas fueron descubiertas en 1947, reconociéndose cinco componentes (polimixinas A-E)⁸⁴. Sólo polimixina B y E han sido utilizadas en clínica. Colistín

fue descrito por Koyama en 1949, sintetizado por el *Bacillus polymyxa* subespecie *colistinus*⁸⁵. Este agente se utilizó originalmente durante las décadas del sesenta y setenta, pero dada su nefro y neurotoxicidad su prescripción era infrecuente. Su rol en el manejo de infecciones graves por bacilos gramnegativos se ha reposicionado gracias a su potente actividad contra estas bacterias. La mayoría de los estudios clínicos que investigan el uso de polimixinas frente a microorganismos multiresistentes utilizan más bien colistín que polimixina B^{86,87}. Se componen de un anillo peptídico policatiónico que contiene 10 aminoácidos y una cadena lateral de ácidos grasos. Ambos agentes son bactericidas, al actuar sobre la pared celular bacteriana alteran su permeabilidad, llevando a la muerte celular por lisis. Son moléculas anfipáticas, lo que permite su distribución entre compartimientos acuosos y no acuosos. Se absorben pobremente en el tracto gastrointestinal. El sulfato de colistín sólo está disponible para el uso oral o tópico⁽²¹⁾

Colistín se concentra en el hígado, riñón, músculo, corazón y pulmones, pero no penetra consistentemente la barrera hematoencefálica ante meninge inflamada. En dosis repetidas, colistín puede acumularse en los tejidos, desde los cuales luego difunde cuando el fármaco ha sido discontinuado. Su ruta primaria de excreción es el riñón; por lo mismo, la dosis debe ser reducida en pacientes con insuficiencia renal⁸⁸. El rango de dosificación es de 2,5 a 5,0 mg/kg/día en pacientes con función renal normal, administrándose 2 a 4 veces al día ⁽²¹⁾

Los mayores efectos adversos de colistín son nefrotoxicidad, neurotoxicidad eversible y bloqueo neuromuscular. Puede causar un efecto tóxico directo que resulte en necrosis tubular aguda. Los efectos neurotóxicos incluyen parestesia perioral, ataxia, vértigo, disturbios visuales, confusión e inestabilidad vasomotora. Además puede causar bloqueo neuromuscular generador de falla respiratoria. Para evitar estos efectos indeseables, pudieran explorarse rutas de administración alternativas, como la vía inhalatoria e intraventricular. Colistín inhalatorio se ha utilizado para disminuir la colonización con agentes gramnegativos multiresistentes en fibrosis quística.

El colistimetato sódico se ha utilizado exitosamente por administración intraventricular en ventriculitis debida a *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (22).

En un estudio prospectivo no aleatorio se comparó el tratamiento de la neumonía asociada a ventilador (NAV) debida a AB-MR con colistín endovenoso *versus* imipenem. El diagnóstico microbiológico de NAV se basó en muestras de cepillo protegido o aspirado traqueal. En caso que *A. baumannii* fuese susceptible, se utilizó imipenem reservándose colistín para aquellos aislados sólo susceptibles a este fármaco. El objetivo primario de análisis evaluado fue la cura clínica de NAV. Se monitorizó diariamente la función renal y en los últimos días de terapia antimicrobiana se realizaron estudios electrofisiológicos en ambos grupos. Las características basales de ambos grupos (puntuación Apache II, diagnóstico primario, enfermedad de base) no tenían diferencias estadísticamente significativas. El 57% de cada grupo finalizó tratamiento al considerarse que su NAV estaba curada. Las tasas de mortalidad intrahospitalaria fueron similares 61,9% (n 13) en el grupo de colistín y 64,2% (n 9) para imipenem. Veinte pacientes en el grupo de colistín se sometieron a evaluación neurofisiológica. No se encontró evidencia de bloqueo neuromuscular pero la mitad de los pacientes tuvo neuropatía de enfermedad crítica. Este estudio demostraría que colistín es una opción eficaz para la NAV debida a AB-MR.

Sulbactam

Sulbactam, un inhibidor de B-lactamasas, sería otra opción para el manejo de infecciones por AB-MR. Sulbactam ha mostrado tener además de su actividad como inhibidor de B-lactamasas, cierta actividad antimicrobiana intrínseca. Los inhibidores de B-lactamasas son utilizados para proteger antimicrobianos B-lactámicos de la hidrólisis de enzimas bacterianas. Actualmente existen tres tipos de inhibidores: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Sulbactam tiene actividad contra *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Burkholderia*

cepacia y *Acinetobacter* sp. Los otros inhibidores de B-lactamasas tienen menor actividad que sulbactam frente a *Acinetobacter* sp¹⁰⁵. La actividad antibacteriana de sulbactam es consecuencia de su unión irreversible con PBP 2.

Ampicilina Sulbactam está formulado en combinación fija 2:1 de ampicilina/sulbactam dosificándose cada seis horas en pacientes con función renal normal. Se distribuye en forma amplia en el organismo, pero penetra en forma pobre al LCR con meninge no inflamada. Las concentraciones de sulbactam en LCR aumentan cuando la meninge está inflamada. El fármaco se excreta sin modificaciones a través de la orina. La vida media del sulbactam es aproximadamente una hora¹⁰⁶. Valcke y cols¹⁰⁷ comunicaron una concentración media de $26,6 \pm 7,6$ µg/ml de sulbactam luego de una hora de terminada la infusión, en fluido alveolar de pacientes con infección del tracto respiratorio. En general, ampicilina/sulbactam es bien tolerada, siendo sus efectos adversos más frecuentes diarrea y dolor en el sitio de infusión. Dado que sulbactam tiene actividad *in vitro* contra *Acinetobacter* sp, se ha utilizado en el manejo de infecciones por AB-MR.(20)

Se ha demostrado que ampicilina/sulbactam es una opción de manejo de la NAV por *A. baumannii* resistente a imipenem, pero tal alternativa requiere un uso combinado con este último antimicrobiano.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas también se han evaluado para el tratamiento de AB-MR. Wood y cols reportaron una pequeña serie de casos de NAV por *A. baumannii* tratados con doxiciclina y minociclina. Se diagnosticó NAV ante síntomas y signos clínicos de neumonía (por ejemplo: fiebre, leucocitosis, esputo purulento, hallazgos radiológicos torácicos, etc.) y cultivo de LBA con más de 10⁵ UFC. Cinco pacientes tenían cepas resistentes a todos los antimicrobianos salvo minociclina y doxiciclina. Seis pacientes se consideraron con mejoría clínica después del tratamiento. En cuatro pacientes se repitió el cultivo de LBA no evidenciando

crecimiento de *A. baumannii*. Los investigadores concluyeron que estas tetraciclinas podrían ser eficaces para tratar NAV por AB-PR. La tigeciclina, en rigor una gliciliciclina, ha mostrado una estupenda actividad *in vitro* frente a *A. baumannii*.

En 155 cepas de distintas colecciones internacionales de seguimiento de resistencia, tigeciclina fue activa en 98,7% (CIM > 2 µg/ml). En cepas clínicas de AB-MR, de las cuales 72% eran resistentes a imipenem (ABPR), todas fueron susceptibles a tigeciclina (CIM > 16 µg/ml, según puntos de corte NCCLS para minociclina); sin embargo, en el estudio de curvas de muerte en el tiempo la tigeciclina mostró ser sólo bacteriostática(23).

II.X PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN

La incidencia de infecciones por *A. baumannii* tiene una variación estacionaria, posiblemente relacionada a la variación del clima, ya que éste puede afectar también el ambiente hospitalario.^{28,29} Se debe considerar las características y condiciones propias de cada hospital y área, ya que la vigilancia de los aislamientos marca la pauta para determinar si se tiene una variación estacionaria. Las observaciones de este estudio indican que en el segundo cuatrimestre, donde se incluyeron los meses con mayor calor, el número de pacientes con BAb se mantuvo constante, no así en el último cuatrimestre, cuando el clima cambió a ser más frío y no se presentaron casos.(20)

La primera meta para el control de infecciones por *Acinetobacter* sp multirresistente es reconocer tempranamente su presencia en hospitales o unidades de cuidados prolongados, controlando su diseminación agresivamente y previniendo el establecimiento de cepas endémicas. Las medidas de control se basan en experiencias de brotes y generalmente apuntan los principales modos de transmisión epidémica y el excesivo uso de antimicrobianos. El control es exitoso cuando una fuente común es identificada y eliminada. La higiene agresiva del ambiente ha sido la siguiente intervención más frecuente. Se ha clausurado una sección o unidad para realizar la higiene, sistemáticamente los últimos 40 años, y

el control de brotes ha sido mayor en infecciones por *Acinetobacter* que por otros agentes. Al aplicar múltiples medidas de aseo simultáneamente ha sido difícil asumir el efecto independiente de cada acción por separado. Sin embargo, la falla en mantener bajos niveles de contaminación ambiental con *A. baumannii* se relaciona con un aumento en el riesgo de colonización de los pacientes. Cuando no es posible identificar fuentes comunes ni reservorios, el control va a depender de las actividades de vigilancia y el aislamiento de contacto para los pacientes colonizados, mejoramiento en la higiene de manos del personal (generalmente la medida más difícil de implementar) y el cuidado aséptico de catéteres vasculares y tubos endotraqueales. Se ha reportado en algunos brotes como medida de control reducir la prescripción de antibacterianos de amplio espectro como fluoroquinolonas o carbapenémicos. Sin embargo, la aplicación de múltiples intervenciones complica la interpretación de estos datos. Finalmente, la decolonización de los pacientes mediante la limpieza con clorhexidina o el uso de polimixinas tópicas, orales o inhalatorias han sido medidas coadyuvantes de control que garantizan evaluación. (20)

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General:

3.1.1 Determinar la incidencia de portadores de *Acinetobacter* en pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Roosevelt.

3.2 Objetivos Específicos:

3.2.1 Describir las características clínicas y epidemiológicas (edad, sexo, patología que presentan) de los pacientes con aislamiento de *Acinetobacter* en intensivo.

3.2.2 Determinar la presencia de infección por *Acinetobacter* y las patologías asociadas.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Tipo y Diseño de la Investigación

Estudio de cohorte

4.2 Unidad de Análisis

4.2.1 Unidad primaria de muestreo

Pacientes ingresados en el servicio de cuidados intensivos de adultos del Hospital Roosevelt.

4.2.2 Unidad de Análisis

Datos obtenidos de cada paciente que ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Roosevelt.

4.2.3 Población y muestreo:

4.2.3.1 Población o Universo:

Todo paciente que ingresó al intensivo de adultos mayor de 12 años de edad.

4.2.3.2 Muestra:

Por la falta de material para poder realizarle coprocultivo a todo paciente que ingresó a intensivo y realizarle un control a los 4 días de estancia en intensivo se tomaron 100 muestras de pacientes ingresados a los 4 días de estancia en intensivo de adultos.

4.3 Criterios de inclusión:

Pacientes ingresados al servicio de cuidados intensivos del Hospital Roosevelt trasladados de emergencia, pisos, pacientes referidos y no referidos de otros hospitales mayores de 12 años.

4.4 Definición y operacionalización de las variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo que un individuo a vivido desde su nacimiento	Datos obtenidos por paciente y expediente medico	Discreta	Razón	Años
Sexo	Características biológicas atómicas y fisiológicas que distinguen entre masculino y femenino	Datos obtenidos del expediente	Cualitativa	Nominal	Masculino/ femenino
Diagnostico de Ingreso a UCIA	Patología que causa el ingreso y/o traslado de paciente a intensivo	Cualquier patología que cause el ingreso o traslado a UCI constatada en el expediente medico	Cualitativa	Nominal	Positivo/ negativo
Portador de Acinetobacter	Paciente con algún cultivo positivo para Acinetobacter sin signos clínicos ni de	Paciente con algún cultivo positivo, sin importar la sensibilidad del	Cualitativa	Nominal	Positivo / negativo

	laboratorio de infección por el mismo	antibiograma, para Acinetobacter, sin signos clínicos ni de laboratorio de infección por Acinetobacter			
Paciente con infección por Acinetobacter	Paciente con algún cultivo positivo para Acinetobacter con signos clínicos y/o de laboratorio de infección atribuibles al mismo	Paciente con uno o mas de los siguientes positivo para Acinetobacter: hemocultivo, coprocultivo, cultivo de secreción, cultivo de aspirado traqueal o urocultivo, este ultimo obtenido por muestra por sonda uretral y obteniendo 50,000 UFC	Cualitativa	nominal	SI/NO
Mortalidad por Acinetobacter	Paciente con desenlace fatal atribuible a infección por Acinetobacter	Paciente quien fallece secundario a proceso infeccioso por Acinetobacter, sin importar su	Cualitativa	Nominal	SI/NO

		diagnostico de ingreso a UCIA			
Tipo de paciente	Distinción del abordaje terapéutico que recibe un paciente sobre si el mismo es medico o quirúrgico	Disticcion del abordaje terapéutico que recibe un paciente sobre si el mismo es medico o quirúrgico	Cualitativa	nominal	Medico/quirúrgico

4.5 Técnica y Procedimientos de Instrumentos de Recolección de Datos.

4.5.1 Técnica de recolección de datos:

Se obtuvieron los datos de la historia clínica de 100 pacientes que ingresaron al intensivo y de los resultados obtenidos por cultivos que se realizaron durante los meses de septiembre de 2012 a marzo de 2013.

4.5.2 Procedimientos:

1. Se solicitó permiso a las autoridades del Hospital para realizar el trabajo de campo en la Unidad de Cuidados Intensivos.
2. Se seleccionó a los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión antes descritos.
3. Se obtuvieron datos del paciente por medio de anamnesis a pacientes y familiares apoyándose en datos de papeleta de ingreso.
4. Se efectuó frotis rectal de la siguiente manera: se introdujo un hisopo por el esfínter anal más o menos 1 centímetro, donde existía evidencia

de materia fecal en el hisopo previamente humedecido con suero salino estéril la cual se introdujo en un medio estéril, se rotuló la muestra con nombres y apellidos y luego se transportó al laboratorio de microbiología en donde se cultivó en medio agar tomando el hisopo y frotándolo en dicho medio el cual permaneció por 48 horas en incubadora se ha demostrado que esta es la prueba de laboratorio que mas ha reportado confiabilidad en pacientes que están colonizados con *Acinetobacter* por lo que solamente se realizo coprocultivo.

5. Se tomo información de los pacientes al obtener el resultado del coprocultivo al ser positivo, las características clínicas y epidemiológicas de dicho paciente.
6. Se dio seguimiento a los pacientes para determinar si presentaban algún cuadro infeccioso u se determino en que tipo de pacientes es mas frecuente encontrar colonización por *Acinetobacter* ya sea de la emergencia o encamamiento.

4.6 Procedimiento y Análisis de datos:

se usó el programa Microsoft Excel para construir una base de datos, para realizar tablas que permitieron comparar y describir las variables estudiadas.

4.7 Alcances y Limites de la investigación

4.7.1 Alcances

Dar a conocer si los pacientes que ingresan al Intensivo del Hospital Roosevelt son portadores de *Acinetobacter* como factor coadyuvante de infección por *Acinetobacter* y aso con la información evaluar un mejor enfoque terapéutico desde el ingreso a cuidados intensivos.

4.7.2 Limites

No se conto con el material suficiente para poder realizarle coprocultivo a todo paciente de intensivo por lo que se procesaron 100 muestras de 154 pacientes ingresados.

4.8 Recursos:

- **Humanos:** paciente, investigador, medico asesor, medico revisor.
- **Fisicos:** Hospital Roosevelt, departamento de Medicina Interna, Intensivo de Adultos.
- **Materiales:** boleta de recolección de datos.
- **Económicos:** los recursos económicos que se requieran para tal estudio corren a cuenta del investigador, como papel, lápices, impresiones; los medios para toma y trasporte de muestras fue un donativo de microbiología y los medios de cultivo fueron donados por Labtronic.

V. RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Roosevelt, la cual cuenta con un espacio físico de doce camas, seis para pacientes médicos y seis para pacientes quirúrgicos. En el período de estudio, 154 pacientes ingresaron a dicha Área, de estos se tamizaron 100 pacientes (65%). 21 pacientes tuvieron algún cultivo positivo para *Acinetobacter*, 8 (38%) en coprocultivo y 13 (62%) en algún otro sitio.

Cuadro No. 1 Datos demográficos de la población estudiada y de los pacientes con cultivo positivo para *A. baumannii* en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos de adultos del Hospital Roosevelt en los meses de septiembre de 2012 a marzo de 2013.

Características demográficas		Total	<i>Acinetobacter</i> en coprocultivo (n=8)	<i>Acinetobacter</i> en otro sitio (n=13)
Sexo	Masculino	51	3	5
	Femenino	49	5	8
Edad	12-18 a	19	0	2
	19-50 a	52	5	7
	51-65 a	15	2	3
	+65 a	14	1	1
Paciente	Médico	42	3	7
	Quirúrgico	58	5	6
Proporción de <i>A. Baumannii</i>			8%	13%
Hospitalización previa		32	4	3
Tacto rectal al ingreso (%)		28	37.5%	77%
Uso previo de antibióticos		NHD	3	4

Fuente: datos obtenidos de la boleta de recolección de datos.

Cuadro No.2 Diagnósticos específicos en pacientes con coprocultivo positivo para *A. baumannii* en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos de adultos del Hospital Roosevelt en los meses de septiembre de 2012 a marzo de 2013. Cultivo tomado al cuarto día de estancia en UTIA.

Edad	Sexo	Diagnostico	Evolución
60	M	Pancreatitis aguda Con drenaje de abscesos peripancreáticos	Fallecido
65	F	Perforación intestinal	Fallecido
41	F	Trombosis arterial, necrosis en miembro inferior derecho, obesidad mórbida	Fallecido
23	F	Choque séptico por neumonía Estado Epiléptico	Vivo
31	M	Hemoglobinuria Paroxística nocturna	Vivo
35	M	Choque séptico, neumonía	Vivo
38	M	Quemaduras de segundo grado de 90%	Fallecido
85	F	Vólvulos intestinal perforación de intestino delgado	Fallecido

Fuente: boleta de recolección de datos.

A continuación se presentan los pacientes con coprocultivo positivo, y se hace la distinción entre los determinados como portadores y los infectados, mientras que en el cuadro siguiente se hace la misma distinción para aquellos pacientes con coprocultivo negativo, pero evidencia de *Acinetobacter* en algún otro sitio.

Cuadro No.3 relación entre los casos positivos para *A. baumannii* en coprocultivo con resultados obtenidos en otro sitio de toma de muestra en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos de adultos del Hospital Roosevelt en los meses de septiembre de 2012 a marzo de 2013.

Paciente	Coprocultivo*	Secreción de herida ⁿ	Aspirado traqueal ⁿ	Orina ⁿ	Hemocultivo ⁿ	Catéter ⁿ
1	++ (Infectado) F		++ (4)	++ (5)		
2	++ (Infectado) V		++ (1)		++ (7)	
3	++ (Infectado) F	++ (3)				++ (3)
4	++ (Infectado) F					++ (4)
5	++ (Infectado) F				++ (10)	
6	++ (Portador) F					
7	++ (Portador) V					
8	++ (Portador) V					

* F=fallecido; V=vivo

ⁿ En paréntesis se coloca el número de días que transcurrieron entre la toma del coprocultivo y la positivización del otro cultivo.

Fuente: boleta de recolección de datos.

Cuadro No. 4 relación entre los casos negativos para *A. baumannii* en coprocultivo con resultados positivos obtenidos en otros sitios de toma de muestra en pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos de adultos del Hospital Roosevelt en los meses de septiembre de 2012 Marzo de 2013.

Paciente	Coprocultivo*	Secreción de herida	Aspirado traqueal	Orina	Hemocultivo	Catéter
1 (I)	-- V		++			
2 (I)	-- F		++		++	
3(I) ⁺	-- V		++		++	++
4 (C)	-- V		++			
5 (I)	-- F		++			
6 (I)	-- V	++				
7 (I)	-- F		++			
8 (I)	-- V		++			
9 (C)	-- V		++			
10 (C)	-- V	++				
11 (I)	-- F		++			++
12(C)	-- F		++			
13 (C)	-- V		++			

* F=fallecido; V=vivo

⁺ En éste paciente se aislaron dos cepas diferentes de *A baumannii* según antibiograma.

Fuente: boleta de recolección de datos

En los cuadros siguientes se muestra la distribución de pacientes por mortalidad, la presencia o ausencia de *Acinetobacter* y el estado infectado / portador.

Cuadro No. 5 Distribución de pacientes acorde a mortalidad, presencia o ausencia de *Acinetobacter sp* y determinación de estado de portador, infectado o ausencia de *Acinetobacter Sp*.

	Muertos	Vivos	Total
Coprocultivo (+)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	8
Cultivo en otro sitio (+)	5 (38.46%)	8 (61.54)	13
Portadores	2 (25%)	6 (75%)	8
Infectados	8 (61.5%)	5 (38.5%)	13
Acinetobacter (-)	10 (12.65%)	69 (87.35%)	79
Total	20	80	100

Fuente: Datos recolectados

Cuadro No.6 Letalidad específica por subgrupos de pacientes

Clasificación de pacientes (N=100)	Fallecidos	Letalidad específica	p
Portadores (n=8)	2	5% (OR 0.54, IC 95% 0.06-4.7)	0.58
Infectados (n=13)	8	61.5% (OR 15.5, IC 95% 4.08-59.2)	0.0001
Coprocultivo positivo (n=8)	5	62.5% (OR 8.6, IC 1.84-39.7)	0.006
Cultivo positivo en otro sitio (n=13)	5	38.46% (OR 10.3, IC 95% 2.4-43)	0.0015

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La incidencia de *Acinetobacter* en coprocultivo fue de 8% y 13% en otros sitios durante la hospitalización, con 21% en total. De estos, 13% presentaron infección por *Acinetobacter* y 8% presentaron únicamente colonización, por lo que se les considero portadores. Estos valores son mayores a los reportados en la literatura internacional, donde las tasas de incidencia de infección no pasan de 4.55 por cada 1000 pacientes, con valores tan bajos como de 0.075% en algunas series. La incidencia de portadores, sin embargo, no es mayor a la previamente reportada, la cual era de 0.39 casos por 1000 pacientes-día, aquí fue de 0.37 casos por cada 1000 pacientes-día.

Al momento de analizar a los pacientes por grupos, se encontró que la letalidad global de pacientes con presencia de *Acinetobacter* fue de 47.6%, con un OR de 6.27, con IC 95% 2.12-18.53, con una $p = 0.0009$, siendo un dato significativamente estadístico, el cual se ve corroborado en el análisis por subgrupos.

Pacientes portadores: letalidad específica de 5%, OR 0.54 IC 95% de 0.06 - 4.7, con una $p = 0.58$.

Pacientes infectados: letalidad específica 61.5%, con un OR de 15.54, (IC 95% 4.08 – 59.17), con una $p=0.0001$.

Pacientes con coprocultivo positivo: letalidad específica de 62.5%, con un OR de 8.55 (IC 95% 1.84- 39.69) $p=0.0061$.

Pacientes con cultivo de otro sitio positivo: letalidad específica de 38.46%, con un OR 10.25 (IC 95% 2.43-43) $p=0.0015$.

Con lo anterior, se evidencia que los pacientes con presencia de *Acinetobacter* tienen riesgo incrementado de muerte, el coprocultivo positivo es un factor de riesgo y el único grupo que no vio aumentada la mortalidad fue el de los portadores.

6.1 Conclusiones:

6.1.1 La incidencia de *A baumannii* en UTIA fue del 21%; proporción similar en ambos sexos, mayor afección en pacientes de 19 a 50 años (23%), sin diferencia entre patología médica o quirúrgica. Del total de pacientes estudiados, la incidencia de coprocultivo positivo fue de 8%, y cultivos de otros sitios positivos fue de 13%.

6.1.2 Se encontraron en total 3 pacientes portadores con coprocultivo positivo (37.5% del total de coprocultivos positivos), el resto de pacientes con coprocultivo positivo estaban infectados al momento de toma de muestra o desarrollaron la infección posteriormente; se encontraron 5 portadores con cultivo positivo en otros sitios (38.4% del total de estos).

6.1.3 La letalidad específica para pacientes con coprocultivo positivo para *Acinetobacter* fue de 62.5%, adicionalmente el coprocultivo positivo representó un factor de riesgo encontrando un OR de 8.55 (IC 95% 1.84- 39.69) $p=0.0061$.

6.1.4 En pacientes con cultivo positivo en otro sitio la letalidad específica fue de 38.46%, con un OR 10.25 (IC 95% 2.43-43) $p=0.0015$. la letalidad global para pacientes con diagnóstico de *Acinetobacter* fue de 47.6% , con un OR de 6.27 (IC95% 2.12-18.53) $p= 0.0009$.

6.1.4 La proporción de pacientes infectados por *Acinetobacter* con bacteremia fue de 30.8%, representando 40% para pacientes con coprocultivo positivo, en tanto que en pacientes con coprocultivo negativo fue de 2.17% y 25% para pacientes con cultivo positivo en otro sitio e infección.

6.1.5 La presencia de infección por *Acinetobacter* representó un factor de riesgo para mortalidad, con un OR de 15.54, (IC 95% 4.08 – 59.17), con una $p=0.0001$.

6.2 Recomendaciones:

6.2.1 Tomar en cuenta solicitar los recursos necesarios para poder realizar coprocultivos y así poder identificar con mayor facilidad a los portadores de *Acinetobacter*.

6.2.2 Por la alta letalidad que se observó en pacientes portadores de *Acinetobacter* se recomienda realizar cultivos desde el ingreso de cada paciente a la unidad de Cuidados Intensivos para poder brindar un mejor enfoque terapéutico a dichos pacientes desde su ingreso.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Bartram J *et al.* (eds.), 2003: *Heterotrophic plate counts and drinking-water safety: the significance of HPCs for water quality and human health*. Serie de la OMS *Emerging Issues in Water and Infectious Disease*. Londres (Reino Unido), IWA Publishing.
- 2) A. Hernández Torres, E. García Vázquez, G. Yagüe, *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas Servicio de MI Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia Esp Quimioter 2010;23(1):12-19
- 3) Gales A C, Jones R N, Forward K R, Linares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrugresistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY. Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). Clin Infect Dis 2001; 32 (Suppl 2): S104 -S13.
- 4) Go E S, Urban C, Burns J, Kreiswirth B, Eisner W, Mariano N, et al. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. Lancet 1994; 344: 1329
- 5) Mahgoub S, Ahmed J, Glatt A E. Completely resistant *Acinetobacter baumannii* strains. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 477-9
- 6) Adams B G, Marrie T J. Hand carriage of aerobic gram-negative rods by health care personnel. J Hyg (Lond) 1982; 89: 23-31.
- 7) Guenther S H, Hendley J O, Wenzel R P. Gramnegative bacilli as non-transient flora on the hands of hospital personnel. J Clin Microbiol 1987; 25:

488-90.

7) Revista chilena de infectologia 2008 *Acinetobacter* infection. Muñoz-Pnce LS, Weinstein RA. *N Engl J Med* 2008; 358: 1271-81.

8) Chen M Z, Hsueh P R, Lee L N, Yu C J, Yang P C, Luh K T. Severe community-acquired pneumonia due to *Acinetobacter baumannii*. *Chest* 2001; 120:

1072-7.

10) Lortholary O, Fagon J Y, Hoi A B, Slama M A, Pierre J, Giral P, et al. Nosocomial acquisition of multiresistant *Acinetobacter baumannii*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 790-6.

11) Wisplinghof F H, Edmond M B, Pfaller M A, Jones R N, Wenzel R P, Seifert H. Nosocomial bloodstream infections caused by *Acinetobacter* species in United States hospitals: clinical features, molecular epidemiology, and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 690-7.

12).- Mahgoub S, Ahmed J, Glatt A E. Underlying characteristics of patients harboring highly resistant *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control* 2002; 30: 386-90.

13) *International Journal of Infectious Diseases* (2009) 13, 623—628

14) *International Journal of antimicrobial* 1997

15) Vila J. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Rev Med Microbiol* 1998; 9: 87-97.

- 16) .- Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in gram-negative aerobes. Clin Microbiol Infect
- 17) .www.elsevier.com/locate/ejcts European Journal of Cardio-thoracic Surgery
33 (2008) 1086—1090
- 18).- *Servicio de Terapia Intensiva y bLaboratorio de Microbiología,
Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco,
México cInvestigación en Microbiología Médica, Centro Universitario de
Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco,
México*
- 19).- Horton J, Pankey G A. Polymyxin B, colistin, and sodium colistimethate.
Med Clin North Am 1982; 66: 135-42.
- 20). Fernández-Viladrich P, Corbella X, Corral L, Tubau F, Mateu A.
Successful treatment of ventriculitis due to carbapenem-resistant
Acinetobacter baumannii with intraventricular colistin sulfomethate sodium.
Clin Infect Dis 1999; 28: 916-7.
- 21) Martín-Lozano D, Pichardo C, Pachón-Ibáñez M, Jiménez-Mejías M,
Rodríguez-Hernández M, Llanos A, et al. Antimicrobial activity of tigecycline
(GAR-936) against multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Clin Microbiol
Infect 2003; 9 (Suppl 1): 181. P807.
- 22).- Infection Control & Hospital Epidemiology Unit, The Alfred, 2007

- 23) Alexis Diomedi P. Hospital Del Salvador. Unidad de Infectología. Instituto Nacional del Tórax. Instituto Nacional de Oncología. Chile. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente. Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado Rev Chil Infect 2005; 22 (4): 298-320
- 24) C. H. Rodríguez*, K. Bombicino, G. Granados, C. Vay, A. Famiglietti Evaluación microbiológica y epidemiológica de los clones de *Acinetobacter baumannii* resistentes a los carbapenemes aislados en la unidad de cuidados intensivos de un Hospital Universitario de la ciudad de Buenos Aires Rev. argent. microbiol. v.41 n.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires jul./sep. 2009
- 25) Guadalupe Aguirre-Ávalos, Julio César M. Martha Luz Zavala-Silva, Servicio de Terapia Intensiva y Laboratorio de Microbiología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México Investigación en Microbiología Médica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México Gac Méd Méx Vol. 145 No. 1, 2009 pp 22-23

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "INCIDENCIA DE PORTADORES DE *Acinetobacter* EN PACIENTES DE CUIDADOS INTENSIVOS" para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.