

Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

MEDICINA INTERNA

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

UTILIDAD DE PROCALCITONINA COMO MARCADOR DE
MORTALIDAD EN INFECCIÓN POR ACINETOBACTER BAUMANNII
XDR

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
CAMACHO REBOLLAR LESLIE

Asesores:

DR. MARTIN DE JESUS SANCHEZ ZUÑIGA
DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS

México, D. F. [29 DE JULIO DEL 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	IV
ABREVIATURAS	V
RESUMEN	VI
INTRODUCCIÓN	1
MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVOS	13
OBJETIVO GENERAL	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
HIPOTESIS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
TIPO DE ESTUDIO	15
POBLACION EN ESTUDIO	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSION Y ELIMINACIÓN	16
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION	17
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	17
IMPLICACIONES ETICAS DEL ESTUDIO	18
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	26
REFERENCIAS	27
ANEXOS	30
I. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE INFECCION POR ACINETOBACTER BAUMANNI	30
II.... OTROS ANEXOS	31

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Caracterización de los pacientes por género y grupo de tratamiento.....

Tabla 2. Area bajo la curva

AGRADECIMIENTOS

A mi amada familia que ha sido el impulso durante toda mi carrera y el pilar principal para la culminación de la misma, que con su apoyo constante e incondicional han sido fuente de sabiduría, calma y consejo en todo momento.

Un especial agradecimiento a mi amigo y compañero Dr. Tellez Baca Luis Alberto por confiar en mí haciéndome parte de este proyecto.

Agradezco a mis asesores de tesis por la orientación y ayuda que me brindaron para la realización de esta tesis, por su apoyo y amistad que me permitieron aprender mucho más que lo estudiado en el proyecto.

A mis amigos que siempre estuvieron a lado mío para ayudarme, motivarme, aconsejarme y en infinidad de ocasiones fueron una guía.

Por último a Jordi Guzmán Casta por hacer de este pequeño instante un gran momento.

ABREVIATURAS

Acinetobacter baumannii de resistencia extendida] A. baumannii XDR

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II APACHE II

Hospital General de México HGM

Infección Asociada a Cuidados de la Salud IACS

Procalcitonina PCT

Procalcitonina inicial PCT inicial

Procalcitonina final PCT final

Simplified Acute Physiology SAPS

Unidad de Cuidados Intensivos UCI

RESUMEN

Las infecciones asociadas a cuidados de la Salud (IACS) son un problema debido a la morbilidad y mortalidad que provocan; *Acinetobacter baumannii* XDR es un coco bacilo resistente a factores ambientales adversos y con múltiples mecanismo de resistencia a antibióticos; es causante de infección nosocomial grave ocupando uno de los primeros lugares como agente infeccioso en el Hospital General de México. Nuestro objetivo fue valorar la utilidad de procalcitonina como factor predictor de mortalidad en pacientes con infección a diferentes niveles por *Acinetobacter baumannii* XDR en comparación con escalas predictivas de mortalidad SAPS II y APACHEII.

Se trata de un estudio prospectivo, comparativo, longitudinal y aleatorizado; en donde se estudiaron 29 pacientes los cuales se dividieron en dos grupos; el grupo control tratado con meropenem / colestimetato y el grupo de tigeciclina / colestimetato a quienes se les midió procalcitonina al momento de indentificar infección por *A. baumannii* (procalcitonina inicial); fueron seguidos hasta el desenlace (mejoría ó muerte) resgitrando como procalcitonina final la determinación previa al desenlace. Encontramos que no hubo diferencias significativas entre los grupos identificando una mortalidad del 51.2% en donde observamos que existe una asociación lineal entre el tipo de tratamiento empleado y el desenlace; observando ya que el 87.5% de los sujetos que fallecieron correspondían al grupo de Meropenem vs 12.5% del grupo de tigeciclina. Calculamos el área bajo la curva (ROC) derivadas de los niveles de procalcitonina exhibiendo que la razón procalcitonina final/procalcitonina inicial tiene un área bajo la curva de 0.808, mayor al SAPS II para predecir muerte. Proponiendo un punto de corte de 0.24 con una sensibilidad: 92% y especificidad: 93% pudiendo funcionar como un parámetro complementario a las puntuaciones clínicas como el SAPS II].

INTRODUCCIÓN

Marco de referencia y antecedentes

Las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) son un problema de salud pública importante debido a la frecuencia con que se producen, la morbilidad y mortalidad que provocan y la carga que imponen a los pacientes, al personal sanitario y a los sistemas de Salud(1).

En cuanto al panorama de América Latina se sabe que las IACS son causa importante de mortalidad en los hospitales y repercuten significativamente en los costos asistenciales; sin embargo los datos que se dispone son de trabajos puntuales, que reflejan situaciones específicas de algunos países.

Con frecuencia, las IACS son difíciles de tratar porque son causadas por microorganismos resistentes a los antibióticos.(2)

Acinetobacter baumannii XDR es causante de infección nosocomial grave, que en los últimos años ha incrementado su incidencia(3). De acuerdo a las estadísticas locales del Hospital General de México, *A. baumannii* XDR, ocupa los primeros lugares como agente infeccioso nosocomial, y una de las principales causas de mortalidad intrahospitalaria.

Acinetobacter baumannii XDR

Es caracterizado como cocobacilo aeróbico estricto, resistente a factores ambientales adversos, y con capacidad para adquirir múltiples mecanismos de resistencia a antibióticos(4)(5)(6). Es motivo de estudio y preocupación ante su creciente incidencia y asociación con mortalidad(3). Dentro de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de una infección por este microorganismo se encuentra la presencia de dispositivos invasivos en el paciente (p.ej. catéteres centrales, tubos endotraqueales).(1)

El Sistema de Vigilancia Nacional de infecciones nosocomiales implicó a *Acinetobacter* species en 7% de las neumonías nosocomiales y en 2% para bacteriemias asociadas a catéter, infección de herida quirúrgica e infecciones urinarias, en las unidades de cuidados intensivos (UCI) de los Estados Unidos de América en el 2003(1) La infección por *Acinetobacter* es factor de riesgo independiente de muerte que, aunados a comorbilidades alcanza tasas de mortalidad del 30-75%.(3)(7)(8)

Mecanismo de Resistencia

El estudio SENTRY reportó en América Latina resistencia de cepas aisladas de *A. baumannii* a imipenem de 14% en 2004.(2) También el estudio Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MISTYC), demostró en América Latina, el incremento en la resistencia a meropenem de 5.9% en 1998 a 28.6% en 2005.(9) En México, se reportó la disminución sostenida de susceptibilidad a imipenem en cepas aisladas en el Hospital Civil de Guadalajara (HCG), de 88.2% en el año 1999 a 13.9% en 2011; y disminución en susceptibilidad a meropenem

de 91.7% en 1999 a 11.8% en 2011.(10) La alta resistencia a carbapenémicos, resulta de la asociación entre carbapenemasas de clase D y otros mecanismos de resistencia, incluidos la pérdida de porinas, y sobreexpresión de bombas de flujo. Grupos frecuentemente descritos de beta-lactamasas de clase D que hidrolizan carbapenémicos, corresponden a OXA-23, OXA-27, y OXA-49.(6) Y últimamente, nuevas clases han sido reportadas en EUA y México, incluyen OXA-235, OXA-236, y OXA 237.(6)(11)

Alcántar-Curiel y cols. en el Hospital Civil de Guadalajara, determinaron los mecanismos moleculares de resistencia a carbapenémicos de *A. baumannii*. El 78.3% fue positivo para metallo-betalactamasas, de los cuales el 84% fue resistente a meropenem, el 71% a imipenem. El 14.5% expresaron fenotipo de bomba de flujo para meropenem y el 31.6% para imipenem en aislamientos resistentes.(12) Tamayo-Legorreta y cols, analizaron infecciones nosocomiales por *A. baumannii*, resistentes a imipenem en 2 hospitales en México, en los cuales OXA-51 fue identificada en todos los aislamientos, seguido por OXA-239 y OXA58.(13) Bocanegra-Ibarias y cols, determinaron las características clínicas y epidemiología molecular de *A. baumannii* en un hospital de Nuevo León México, encontrando una mortalidad de 14.5%. Los niveles de resistencia fueron de 50.7% para imipenem, 35.5% para meropenem, de 0.66% para colisitín, ninguno de los aislamientos fue resistente a tigeciclina. Todos los aislamientos fueron positivos para gen blaOXA-51; el 25.7% para los genes blaOXA-24 y blaOXA-72; el 28.3% para blaOXA-58, asociados con resistencia a imipenem ($p < 0.001$). (14)

Escalas pronósticas

Son instrumentos que nos permiten comparar variables y formar un criterio de diagnóstico, de manejo ó como su nombre lo indica de pronóstico; por ejemplo nos permite comparar grupos de pacientes y su gravedad, ero además predecir su comportamiento clínico. Estas medidas o los resultados de ellas se utilizan para apoyar la toma de decisiones clínicas, para toma de decisiones con sustento científico e incluso se puede utilizar para comparara la calidad de atención entre diferentes terapias intensivas.(15)(16)

Son muchos los sistemas de escalas de puntuación médica que se utilizan dentro de las terapias intensivas, de ellas podemos mencionar la de APACHE II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SAPS II (Simplified Acute Physiology), MPM (Mortality Probability Models) y SOFA (Sequetial Organ Failure Assessment)(17)(15).

APACHE II Y SAPS II

La puntuación Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) y la puntuación Simplified Acute Physiology (SAPS) son los dos sistemas de puntuación más frecuentemente utilizados en adultos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).(17)(18) Las primeras generaciones de estos sistemas fueron introducidos en 1980 y fueron rápidamente introducidos en la práctica médica por los intensivistas.(19)

Útiles para predecir los resultados individuales de los pacientes que ingresan a UCI.(17) La puntuación de APACHE II se fundamenta en la determinación de las alternativas fisiológicas y de parámetros de laboratorio; tomando en cuenta 12

variables fisiológicas, más la edad y el estado de salud previo. Se divide en dos componentes; el primero, es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad, llamado APS (Acute Physiology Score) califica las variables fisiológicas; a cada variable se le asigna un valor que va del 0 al 4. El segundo componente denominado Chronic Health Evaluation, califica la edad y el estado de salud previo. La puntuación máxima posible del sistema APACHE II es de 71, aunque apenas existe supervivencia sobrepasando 55 puntos.³ Esta escala ha demostrado ser confiable en la estratificación de la severidad, resultado y caracterización del cuadro clínico.⁽¹⁹⁾⁽¹⁷⁾

La escala de SAPS II probó un método para identificar la probabilidad de mortalidad intrahospitalaria; comprende 17 variables, 12 fisiológicas, edad, tipo de admisión y 3 variables de patologías de base (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cáncer metastásico y neoplasia malignas).⁽¹⁷⁾ Las puntuaciones más altas corresponden a los pacientes más graves. El SAPS se basó en datos de 8,500 pacientes, siendo validado en una muestra de 4,500 pacientes, sus valores pronósticos tienen adecuada calibración y discriminación, su área bajo la curva fue de 0.850.⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽¹⁷⁾

Una validación dada por lo primeros estudios realizados en Unidad de Cuidados Intensivos de Bélgica realizado por Ledoux et al quienes evaluaron el desempeño de SAPS II en comparación con APACHE II⁽²²⁾ En este estudio se evaluaron 851 pacientes observando que las tablas ROC de la puntuación de APACHE II fueron significativamente más bajas que para la puntuación de SAPS II⁽²²⁾⁽²³⁾.

Teniendo en cuenta las ventajas y desventajas de los sistemas de puntuación, se puede concluir que para predicción de resultados y la evaluación comparativa la mejor opción sería usar el puntaje mejor desarrollado, accesible y el más validado en el país.(17) Recalcando que los sistemas de puntuación por si solos no suelen ser suficientes para proporcionar datos sólidos sobre el beneficio del tratamiento; por lo que estas puntuaciones se deben integrar con datos que aumenten su rendimiento pronóstico.(17)(20)

Reactantes de Fase Aguda

Las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Ha habido un creciente enfoque en el uso de reactantes de fase aguda (RFA) en el tratamiento de las infecciones debido a que la presencia de estos marcadores en el suero implica inflamación y lesión.(24)

Los reactantes de fase aguda con un grupo heterogéneo de proteínas en el plasma que incrementan o disminuyen en respuesta a los estímulos inflamatorios como infecciones, trauma, artritis aguda, enfermedades autoinmunes y neoplasias.(25)

La respuesta es proporcional a la severidad del estímulo inflamatorio y que es mediado por citocinas proinflamatorias como interleucinas IL-6, IL-1, factor de necrosis tumoral alfa y gamma. Estas citocinas son producidas por los macrófagos, monocitos y otras células que participan en la respuesta inflamatoria

y que posteriormente estimulan la producción de los reactantes de fase aguda por el hígado.(26)

La mayoría de los reactantes de fase aguda son producidos por el hígado; sin embargo otras células como los macrófagos, células endoteliales, fibroblastos y adipocitos están también implicados en su producción.(24)(27)

Los reactantes de fase aguda con mayor importancia clínica incluye; velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG); procalcitonina (PCT), fibrinógeno, ferritina, alfa 1-antitripsina, hatoglobulina, alfa 1 glicoproteína ácida, ceruloplasmina y las proteínas C3 y C4 del complemento.(28)

La VSG y la PCR son actualmente los marcadores de fase aguda más utilizados en la práctica clínica. Procalcitonina es un marcador de infecciones bacterianas que ha generado un gran interés en la última década y existe una creciente evidencia para apoyar su utilidad específicamente en infecciones.(24)

Procalcitonina como predictor de mortalidad

Procalcitonina, uno de los péptidos precursores de la calcitonina, que normalmente se encuentra indetectable en el plasma, ha sido reportado como un marcador sensible de infección bacteriana grave. Existe evidencia que el sistema monocito-macrófago es capaz de sintetizar procalcitonina, así mismo lo hacen otros tejidos no tiroideos bajo el estímulo de productos bacterianos. La expresión de procalcitonina se incrementa por citocinas pro-inflamatorias como IL-1 y es

inhibida por INF-g lo que explica que las concentraciones de PC tengan un menor incremento en las infecciones virales en comparación con las bacterias.(29,30)

La procalcitonina es un marcador específico de infección bacteriana y sus niveles correlacionan con el agente etiológico y la gravedad de la neumonía. Incluso se ha propuesto que la medición subsecuente de procalcitonina puede ayudar a reducir la prescripción de antibiótico durante el periodo de identificación microbiana sin afectar la recuperación del paciente. (31)

Múltiples sistemas celulares que median la respuesta del hospedero contra la infección se activan durante neumonía adquirida en la comunidad, por lo que los investigadores han propuesto que estos parámetros pueden ser útiles como biomarcadores para pronóstico de esta enfermedad. Con esta finalidad es que se han evaluado múltiples biomarcadores y su relación con mortalidad a corto y largo plazo.(31)

Sin embargo aún cuando se ha establecido un tratamiento antibiótico adecuado, algunos pacientes no tienen la mejoría adecuada; lo que se explica porque no solamente la terapia antimicrobiana, sino también las terapias inmunomoduladoras pueden condicionar la resolución clínica. Las escalas de evaluación de gravedad y pronóstico miden el efecto fisiológico de la infección en el hospedero pero no toman en cuenta el microorganismo y la respuesta inflamatoria del órgano dañado. (30)

Se ha demostrado que la procalcitonina tiene adecuada sensibilidad y especificidad en la predicción de la mortalidad y predicción de la etiología bacteriana de la afección pulmonar, sin embargo, ninguno de los marcadores séricos, incluyéndola, han mostrado superioridad sobre las escalas de evaluación; incluso en algunos casos de exacerbación de EPOC se demostró que tenía una asociación directa del nivel sérico de procalcitonina con la mortalidad a corto plazo. (30,31,27,32)

Por ejemplo, la escala de APACHE II refleja el estatus clínico del paciente, y la escala de PSI mide el riesgo de muerte. Sin embargo, ninguno de los dos es específico para la gravedad de la infección. Sin embargo, se ha detectado que los niveles elevados de procalcitonina tienen una correlación directa con la extensión anatómica de tejido pulmonar inflamado. (30)

Por lo anterior se ha estudiado la comparación de los niveles de procalcitonina en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, con diferentes niveles de gravedad de acuerdo a las escalas de PSI, CURB-65, SMART-COP y IDSA/ATS; en donde se encontró que la correlación es mayor con el biomarcador y la gravedad del cuadro infeccioso. Y lo más importante fue que si se agrega la variable de procalcitonina a las escalas ya mencionadas mejora el área bajo la curva para cada una de las escalas. (33).

Finalmente destaca que en algunos estudios la mortalidad entre los sujetos con diferentes niveles de procalcitonina no es diferente. Sin embargo, los niveles de

procalcitonina mayores de 10ng/ml tenían mayores posibilidades de requerir cuidados intensivos. (34).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El HGM “Dr. Eduardo Liceaga”, O.D., es un hospital de tercer nivel.

Otorga atención en más de 40 especialidades a población nacional, predominantemente de nivel socioeconómico bajo. Y de acuerdo a las estadísticas del servicio de infectología del HGM, *A. baumannii* es el cuarto agente infeccioso aislado más frecuente, y se ha asociado a alta mortalidad. Tomando en cuenta que las infecciones asociadas a cuidados de la salud son de gran impacto para los pacientes como para el sector salud, se necesitan la optimización de recursos a los que tenemos acceso así como el uso de escalas que nos ayuden a la toma de decisiones en este tipo de pacientes. De ahí la importancia de determinar que marcadores de inflamación a los que tenemos acceso; como lo es la medición sérica de procalcitonina son de utilidad clínica para la determinación de pronóstico, ó incluso apoyo diagnóstico, además de las escalas predictivas de mortalidad que usualmente son utilizadas tomando en cuenta que no están estandarizadas para nuestra población.

JUSTIFICACIÓN

Dado que la infección por *Acinetobacter baumannii* multiresistente normalmente ocurre en pacientes gravemente enfermos e ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos, la mortalidad asociada es alta. Y podría estar relacionada por su alto nivel de resistencia a antimicrobianos, que en los últimos años ha incrementado su incidencia. De acuerdo a las estadísticas locales del Hospital General de México, *A. baumannii* XDR, ocupa los primeros lugares como agente infeccioso nosocomial, y una de las principales causas de mortalidad intrahospitalaria

La infección por *A. baumannii* XDR ha demostrado prolongar de forma significativa la duración de la estancia en UCI (6días) y la media de la estancia hospitalaria global (18 días) intrahospitalaria. En diferentes estudios se identifican como factores de mal pronóstico los marcadores de gravedad de la enfermedad de base y la presencia de shock séptico en el momento de presentación de la infección(35) de ahí la importancia de determinar la mortalidad atribuible a la infección; independientemente de la gravedad de sus enfermedades subyacentes.

Por lo que es importante valorar la utilidad de diferentes reactantes de fase aguda que se tienen al alcance de los pacientes en el HGM como lo es la procalcitonina que en conjunto a escalas de predicción de mortalidad podrían impactar de manera directa en toma de decisiones en cuanto al manejo de pacientes con infección por *A. baumannii* y sobre todo para valoración del pronóstico intrahospitalario.

Objetivos

Objetivos General:

1. Determinar la utilidad clínica de la procalcitonina como factor predictor de mortalidad en sujetos con infección a diferentes niveles por *Acinetobacter baumannii* XDR

Objetivos Específicos

1. Determinar riesgo de mortalidad con las escalas APACHE Y SAPS en sujetos con infección a diferentes niveles por *Acinetobacter baumannii* XDR.
2. Correlacionar los valores de procalcitonina al momento del diagnóstico de infección a diferentes niveles por *Acinetobacter Baumannii* XDR con las escalas predictivas de mortalidad SAPS II y APACHE II.
3. Correlacionar los valores de procalcitonina al momento previo al desenlace con las escalas de mortalidad así como su correlación entre las escalas predictivas de mortalidad SAPS II y APACHE II.
4. Determinar el área bajo la curva de la procalcitonina inicial, procalcitonina final, diferencia de procalcitonina y cociente de procalcitonina final/procalcitonina inicial con el desenlace de defunción en pacientes con infección a diferentes niveles por *Acinetobacter Baumannii* XDR.

Hipótesis

1. Procalcitonina como reactante de fase aguda sirve como factor predictor de mortalidad en sujetos con infección por *Acinetobacter baumannii* XDR en el Hospital General de México.
2. Los niveles de procalcitonina se correlacionan con las escalas predictivas de mortalidad SAPS II y APACHE II en pacientes al momento del diagnóstico de infección por *Acinetobacter baumannii* XDR en el Hospital General de México.
3. Los valores de procalcitonina al momento previo al desenlace se correlacionan con las escalas de mortalidad como SAPS II y APACHE en pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii*.
4. El índice PCT final/PCT inicial se relaciona con el desenlace (mejoría/muerte) de los pacientes con infección a diferentes niveles por *Acinetobacter baumannii*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio prospectivo, comparativo, longitudinal, aleatorizado, abierto.

Lugar: Servicios de terapia intensiva y áreas clínicas del HGM.

Muestra: Pacientes adultos, con infección por *A. baumannii* con resistencia extendida a antimicrobianos (XDR) que incluyen los aislamientos categorizados como multidrogorresistente (MDR) o pandrogoresistente (PDR) a nivel pulmonar, abdominal, infección urinaria, tejidos blandos o bacteriemia hospitalizados en las diferentes áreas clínicas o quirúrgicas del Hospital General de México.

Considerando:

Población de estudio:

Pacientes adultos (≥ 18 años), inmunocompetentes hospitalizados con el diagnóstico de infección por *A. baumannii* (Anexo 1) con resistencia extendida a antimicrobianos (XDR), que incluyen los aislamientos categorizados como multidrogorresistente (MDR) y pandrogorresistentes (PDR), con criterios de gravedad por índices de predicción de mortalidad (APACHE II, y SAPS II, por sus siglas en inglés), (Anexo 2 y 3), bajo tratamiento antibiótico intravenoso de acuerdo a las guías de práctica clínica Internacionales, en pacientes hospitalizados en el HGM.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes >18 años, cualquier género con infección por *A. baumannii* (Anexo 1), establecida por signos y síntomas clínicos nuevos, persistentes o progresivos, confirmados con aislamiento microbiológico, de acuerdo a las guías mundiales actuales.
2. Gravedad establecida por APACHE II y SAPS II (Anexo 2 y 3).

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con inmunocompromiso grave, [neutropenia <500 céls./ μ L, uso de inmunosupresores, virus de la inmunodeficiencia adquirida humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA)].
2. ≥ 2 de los siguientes: muerte inminente, embarazo, falta de correlación clínica y microbiológica o diagnósticos alternativos.
3. Pacientes con descompensación aguda de comorbilidades crónicas como ICC, síndrome urémico, descompensación de diabetes (estado hiperosmolar y/o cetoacidosis diabética), insuficiencia hepática crónica clasificada como Child C y/o descompensación aguda y síndrome confusional agudo.
4. Pacientes con comorbilidades agudas como síndrome isquémico coronario agudo, EVC y/o falla hepática aguda.

Procedimiento (Anexo 4)

1. Detección de casos potencialmente reclutables con diagnóstico confirmado de Infección por *A. baumannii* (criterios de inclusión/exclusión).
2. Invitación a participar y firma del consentimiento informado (Anexo 5).

3. Aleatorización para una de las 2 combinaciones de antibiótico. (Anexo 6)
4. Registro de fecha y hora de primera dosis de antibiótico IV (Anexo 7).
5. Seguimiento de evolución clínica y desarrollo de complicaciones.
6. Visita diaria por investigador, para el registro de cambio y/o ajuste de antibiótico, desarrollo de EA y/o complicaciones, desde su ingreso hasta el egreso hospitalario y consignación en el formato de captura. (Anexo 7)

Variables

Dependientes. Curación clínica, mortalidad intrahospitalaria

Independientes. Edad, género, APACHE II (Anexo 2), SAPS II (Anexo 3), cuenta leucocitaria, Índice de Kirby, procalcitonina inicial y procalcitonina final.

Análisis de los resultados

Estadística descriptiva. Frecuencias, proporciones y tasas. Medidas de tendencia central (media aritmética, mediana) y de dispersión (desviación estándar e intervalo intercuartilar, en su caso).

Estadística inferencial. Paquete estadístico: SPSS v. 13 (SPSS®, Chicago, Ill, USA).

Implicaciones Éticas del Estudio

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría III Investigación con riesgo mayor al mínimo para el sujeto de investigación. El procedimiento de combinación de antibióticos, basadas en nuevos conocimientos sobre su farmacocinética y farmacodinamia, servirán para tener nuevas opciones de tratamiento para *Acinetobacter baumannii*, que es resistente a casi todos los antibióticos disponibles. - Beneficios. Ofrecer una mejor terapéutica para el enfermo. Y a futuro poder ofrecer mejores tratamientos a enfermos con este mismo germen. - Riesgos. Puede suceder que en 1 de cada 10 enfermos, falla al tratamiento y muerte. El seguimiento diario, permitirá el ajuste al tratamiento habitual. El fármaco novedoso a probar es la tigeciclina, de la cual a continuación describimos sus riesgos: La administración de tigeciclina a dosis alta conlleva el riesgo de reacciones gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea esto sucede en 2 de cada 10 pacientes, y/o complicaciones más graves como lesión en hígado como trastornos en la coagulación, y elevación de bilirrubinas, que se presenta en 5 de cada 100 pacientes. La administración de colistina conlleva riesgo de reacciones neurológicas como mareo, dolor de cabeza, calambres y debilidad esto en 7 de cada 100 pacientes, así como complicaciones más graves como lesión renal con frecuencia de 3 a 6 de cada 10 pacientes. La administración de meropenem lleva el riesgo de reacciones gastrointestinales como náusea, diarrea y estreñimiento esto en 1 de cada 100 pacientes,

alteración en la función hepática en 1 de cada 100 pacientes. El investigador será responsable de la conducción del estudio en su sitio. El investigador asegurará que el estudio se realice de acuerdo con el proyecto y con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, así como con la Nota de la Conferencia Internacional de Armonización (CIA) para la Guía sobre Buenas Prácticas Clínicas (BPC) (Tópico E6 de la CIA, 1996) y requisitos regulativos aplicables

RESULTADOS

Se estudiaron 29 pacientes de los diferentes servicios del hospital general de México a quienes se les demostró infección por Acinetobacter Baumannii XDR a diferentes niveles.

De la población estudiada 58.6% (17) sujetos correspondieron al género masculino; y el sitio de infección más frecuente donde se aisló Acinetobacter Baumannii fue en cultivo de bronquiales (neumonía asociada a ventilación) con 21 casos (72.4%)

Se registro una mortalidad de 51.2% (16 sujetos).

La población se dividió en dos grupos respecto al tratamiento que recibieron posterior al manejo empírico. Dieciocho de ellos pertenecían al grupo donde se administro terapia combinada de Meropenem más Colestimetato y 11 correspondían al grupo de Tigeciclina más Colestimetato.

Existe una relación y asociación lineal entre el tipo de tratamiento empleado y el desenlace, observándose que el 87.5% de los sujetos que fallecieron correspondían al grupo de Meropenem vs 2 sujetos (12.5%) del grupo de Tigeciclina, (X^2 , $p=0.003$).

Para el análisis de los valores de procalcitonina se calculo la razón procalcitonina inicial / procalcitonina final. Para su determinación se considero la procalcitonina inicial como aquella obtenida al diagnostico de la infección por Acinetobacter

Baumannii XDR y se considero a la procalcitonina final como la última registrada previo al fallecimiento o a la mejoría clínica.

Tabla. 1 Caracterización de pacientes por género y tipo de tratamiento.

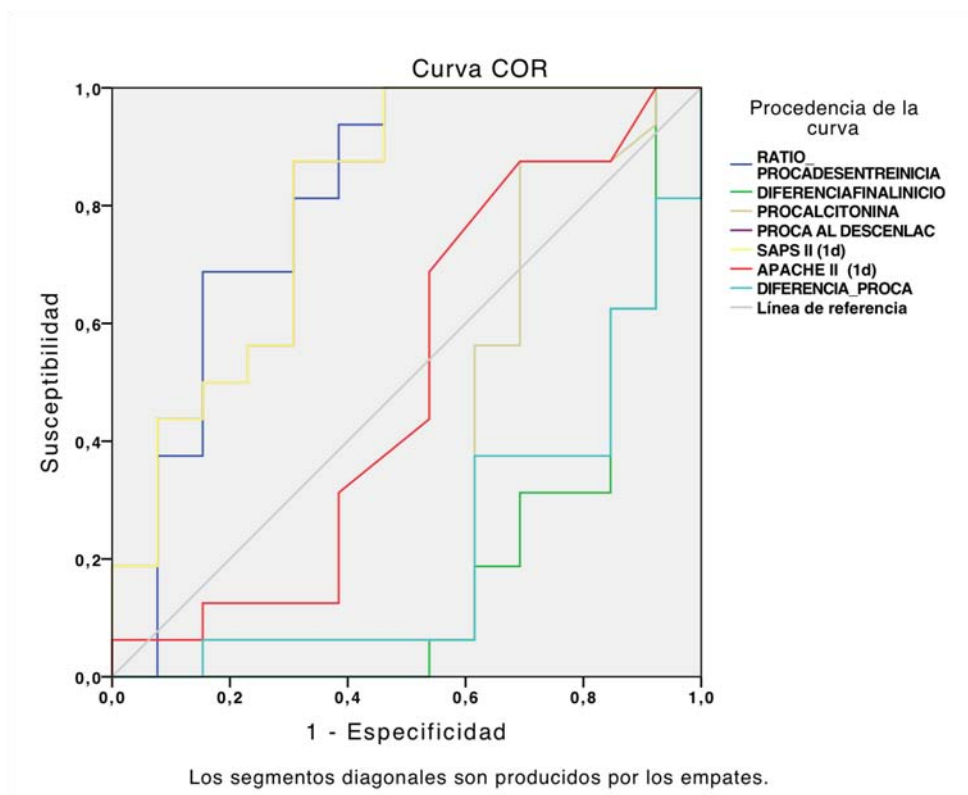
	Mujeres	Hombres	p	Meropenem + Coestimetato	Tigeciclina + Coestimetato	p
Edad	50 (11.6)	48.08 (18.2)	0.68	50.55 (10.99)	48.72 (16.42)	0.74
Kirby	186.12 (159.92)	165.33 (83.23)	0.68	196.18 (131.82)	166.11 (134.70)	0.56
Procalcitonina inicial	5.41 (9.31)	13.35 (32.73)	0.34	8.63 (12.40)	8.75 (26.65)	0.98
Procalcitonina final	0.80 (0.75)	0.56 (0.75)	0.39	0.56 8 (0.65)	0.79 (0.81)	0.43
APACHE II	18 (3.52)	23 (6.64)	0.34	20.55 (7.4)	19.82 (4.23)	0.43
SAPS II	88.8 (75)	56.33 (75.14)	0.03	56.55 (65.61)	79.33 (81.22)	0.77

No existen diferencias entre las medias de la edad, el índice de Kirby, la procalcitonina inicial y la procalcitonina final en el grupo de hombres vs mujeres ($p=0.68,0.68,0.34$ y 0.49 respectivamente). Así mismo no se encontraron diferencias entre las misma variables en los grupos de Tigeciclina vs Meropenem (ver tabla 1).

Se compararon las medias de los puntajes de las escalas de severidad APACHE Y SAPS al momento del diagnostico de infección por Acinetobacter Baumannii. Únicamente el puntaje de SAPS II fue significativamente mayor ($p=0.03$) en el grupo de hombres respecto a mujeres. No hay diferencias significativas entre el APACHE y el género, y entre ambas escalas y el tipo de tratamiento.

Se calculo el área bajo la curva (ROC) con las distintas variables (diferencias y razones) derivadas de los niveles de procalcitonina para determinar cuál de estas mediciones predice el evento de defunción.

Las áreas bajo la curva se muestran en la tabla 2. La procalcitonina desenlace tiene una curva similar (área= 803), y su logaritmo (área= 803), con SAPS II (área= 803).



Se calculo la diferencia entre la procalcitonina final y la inicial la cual tiene un área bajo la curva de 0.20; así mismo se calculo la razón PCT inicial/PCT final con una curva de 0.808.

DISCUSIÓN

En este estudio mostramos que la razón PCT final/ PCT inicial es de utilidad como predictor de mortalidad intrahospitalaria, justificamos que un punto de corte adecuado para este índice es de 0.24 con lo cual obtuvimos una S:92% y E:93% por lo anterior podría funcionar como un parámetro complementario a las puntuaciones clínicas como el SAPS II y APACHE II.

En un estudio publicado recientemente por Arora et al mostraron que los niveles de PCTa al día uno de diagnóstico de sepsis difiere significativamente entre el grupo de paciente que sobrevivieron vs no sobrevivientes, encontrando una diferencia de PCT en estos grupos con una media de 6.02ng/ml y al día 3 continuó siendo una diferencia significativa.(36) En nuestro estudio a diferencia del anteriormente mencionado encontramos que la procalcitonina desenlace que tiene una curva similar (área= 803), y su logaritmo (área= 803), con SAPS II (área= 803); revelando que los niveles de PCT continuaron siendo significativamente diferentes entre ambos grupos; sin embargo para estudios posteriores tendremos que determinar en que momento las evaluaciones secuenciales de los niveles séricos de PCT tiene que ver con el valor pronóstico del desenlace letal, dado que también se ha sugerido que la persistencia de valores altos, así como la lentitud en el aclaramiento en un lapso de 24 horas se asocian significativamente con mayor mortalidad en pacientes diagnosticados con sépsis.

El sitio de infección más frecuente donde aislamos *Acinetobacter Baumannii* fue en cultivo de bronquiales (neumonía asociada a ventilación) con 21 casos

(72.4%); lo cual concuerda con los reportes de literatura donde las manifestaciones clínicas más frecuentes en caso de infección nosocomial por *Acinetobacter baumannii* son la neumonía asociada a ventilación mecánica; asociada a una mortalidad elevada de hasta el 50% que es concordante con la reportada en este estudio (51.2%).(35)

Encontramos que una amplia diferencia en cuanto al desenlace (mejoría vs muerte) mostrando que 87.5% de los sujetos que fallecieron correspondían al grupo de meropenem y solo el 12.5% del grupo de tigeciclina fallecieron. Evidenciando el impacto positivo en la mortalidad en el grupo de tigeciclina en cuanto a eficacia clínica vs la terapia habitual de colistina más meropenem en infección por *Acinetobacter baumannii* XDR. Esto es comparable con lo recientemente sugerido por el estudio De Pascale et al; quienes también utilizaron un régimen de altas dosis (200mg en carga seguido de 100mg cada 12 horas) en 46 pacientes, críticamente enfermos con infecciones predominantemente secundarias a CRAB (bla oxa-58, bla oxa-23) y *Klebsiella pneumoniae*, reportando en el subgrupo con neumonía asociada a ventilador, que el porcentaje de curación clínica y la erradicación microbiológica fue mayor cuando tigeciclina fue usada a dosis altas (57.5 vs 33.3; $p=0.05$ y 57.1% vs 30.4% $p=0.07$, respectivamente)(37); sin embargo en el estudio anteriormente mencionado a diferencia del nuestro no se encontraron diferencias significativas en mortalidad entre ambos grupos.

Es indudable que la combinación de estimación de los niveles séricos de PCT con las escalas de puntuación pronóstica tendrán utilidad en el diagnóstico temprano de infecciones nosocomiales como la causada por *Acinetobacter baumannii* y probablemente para toma de decisiones críticas en la evolución de este tipo de infecciones que a la vez nos permitan estimar el pronóstico a corto plazo por lo tanto son variables que deberán conjugarse en favor del paciente.

CONCLUSIONES

La procalcitonina es un predictor de evolución de los procesos infecciosos debido a su estrecha relación con los reactantes de fase aguda, citocinas, el crecimiento de las poblaciones de células sanguíneas. Nuestro estudio demostró que la procalcitonina previa a el desenlace (mejoría /defunción) tiene alta sensibilidad para predecir mortalidad con un área bajo la curva similar a la escala SAPS II.

Sin embargo los tiempos en los que se determino la procalcitonina final varían entre los sujetos y es difícil identificar cual determinación de procalcitonina debería considerarse como la final en la vida práctica. Debido a esto se recomendaría la toma seriada de la misma a intervalos regulares.

Debido a lo anterior se propone la Razón Procalcitonina final/ Procalcitonina inicial, la cual obtiene un área bajo la curva de 0.808, mayor al SAPS II para predecir muerte. Proponiéndose el punto de corte de 0.24 con una S:92% y E:93% y como tal podría funcionar como un parámetro complementario a las puntuaciones clínicas como el SAPS II

Referencias

1. Gaynes R, Edwards JR, National Nosocomial Infections Surveillance S. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005;41(6):848–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107985>
2. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78(4):443–8.
3. Mehrad B, Clark NM, Zhanel GG, Lynch 3rd JP. Antimicrobial resistance in hospital-acquired gram-negative bacterial infections. *Chest* [Internet]. 2015;147(5):1413–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940252>
4. Jung J, Park W. Acinetobacter species as model microorganisms in environmental microbiology: current state and perspectives. Vol. 99, *Applied microbiology and biotechnology*. 2015. p. 2533–48.
5. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2010;23(4):332–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581674>
6. Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015;45(6):568–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.03.001>
7. Lee YT, Kuo SC, Yang SP, Lin YT, Chiang DH, Tseng FC, et al. Bacteremic nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter nosocomialis*: A single or two distinct clinical entities? *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(7):640–5.
8. Kim YJ, Kim S II, Hong K-W, Kim YR, Park YJ, Kang M-W. Risk factors for mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: impact of appropriate antimicrobial therapy. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2012;27(5):471–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3342535&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Vol. 51, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007. p. 3471–84.
10. Morf??n-Otero R, Alc??ntar-Curiel MD, Rocha MJ, Alpuche-Aranda CM, Santos-Preciado JI, Gayosso-V??zquez C, et al. *Acinetobacter baumannii* infections in a tertiary care hospital in Mexico over the past 13 years. *Chemotherapy*. 2013;59(1):57–65.
11. Higgins PG, Pérez-Llarena FJ, Zander E, Fernández A, Bou G, Seifert H. OXA-235, a novel class D β -lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2121–6.
12. Alc??ntar-Curiel MD, Garc??a-Torres LF, Gonz??lez-Ch??vez MI, Morf??n-

- Otero R, Gayosso-Vázquez C, Jarillo-Quijada MD, et al. Molecular Mechanisms Associated with Nosocomial Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Mexico. *Arch Med Res*. 2014;45(7):553–60.
13. Tamayo-Legorreta EM, Garza-Ramos U, Barrios-Camacho H, Sanchez-Perez A, Galicia-Paredes A, Meza-Chavez A, et al. Identification of OXA-23 carbapenemases: Novel variant OXA-239 in *Acinetobacter baumannii* ST758 clinical isolates in Mexico. Vol. 2, *New Microbes and New Infections*. 2014. p. 173–4.
 14. Bocanegra-Ibarias P, Peña-López C, Camacho-Ortiz A, Llaca-Díaz J, Silva-Sánchez J, Barrios H, et al. Genetic characterisation of drug resistance and clonal dynamics of *Acinetobacter baumannii* in a hospital setting in Mexico. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(3):309–13.
 15. Strand K, Flaatten H. Severity scoring in the ICU: A review. Vol. 52, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2008. p. 467–78.
 16. Le Gall JR. Modeling the severity of illness of ICU patients. *European Journal of Internal Medicine*. 2001;12(4):321.
 17. Salluh JIF, Soares M. ICU severity of illness scores: APACHE, SAPS and MPM. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2014;20(5):557–65. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00075198-201410000-00015>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25137401>
 18. Breslow MJ, Badawi O. Severity scoring in the critically ill: part 1--interpretation and accuracy of outcome prediction scoring systems. *Chest* [Internet]. 2012;141(1):245–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215834>
 19. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* [Internet]. 1985;13(10):818–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3928249>
 20. Capuzzo M, Valpondi V, Sgarbi A, Bortolazzi S, Pavoni V, Gilli G, et al. Validation of severity scoring systems SAPS II and APACHE II in a single-center population. *Intensive Care Med*. 2000;26(12):1779–85.
 21. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European / North American multicenter study. *Jama*. 1993;270(24):2957–63.
 22. Zimmerman JE, Kramer A a. A history of outcome prediction in the ICU. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2014;20(5):550–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25137400>
 23. Ledoux D, Canivet JL, Preiser JC, Lefrancq J, Damas P. SAPS 3 admission score: An external validation in a general intensive care population. *Intensive Care Med*. 2008;34(10):1873–7.
 24. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open forum Infect Dis*. 2015;2(3):ofv098.
 25. Eckersall PD. Acute phase reactants. *J Am Vet Med Assoc*. 1991;199(6):675–6.
 26. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to

- inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448–54.
27. Lacoma A, Prat C, Andreo F, Lores L, Ruiz-Manzano J, Ausina V, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:157–69.
 28. Bedell SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate. From folklore to facts. Vol. 78, *The American Journal of Medicine*. 1985. p. 1001–9.
 29. Lin C, Pang Q. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.
 30. PRAT C, DOMINGUEZ J, ANDREO F, BLANCO S, PALLARES A, CUCHILLO F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. *J Infect*. 2006 Mar;52(3):169–77.
 31. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Acosta-Reyes J, Garavito A, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016 Mar;72(3):273–82.
 32. Lacoma A, Prat C, Andreo F, Domínguez J. Biomarkers in the management of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009 Jun;18(112):96–104.
 33. Naderi H, Sheybani F, Sarvghad M, Nooghabi MJ. Can Procalcitonin Add to the Prognostic Power of the Severity Scoring System in Adults with Pneumonia? *Tanaffos*. 2015;14(2):95–106.
 34. Ugajin M, Yamaki K, Hirasawa N, Yagi T. Predictive Values of Semi-Quantitative Procalcitonin Test and Common Biomarkers for the Clinical Outcomes of Community-Acquired Pneumonia. *Respir Care*. 2014 Apr;59(4):564–73.
 35. Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2007;5(12):939–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18007677> \n <http://www.nature.com/nrmicro/journal/v5/n12/pdf/nrmicro1789.pdf>
 36. Arora S, Singh P, Singh PM, Trikha A. Procalcitonin Levels in Survivors and Nonsurvivors of Sepsis. *Shock* [Internet]. 2015;43(3):212–21. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00024382-201503000-00002>
 37. Pascale G De, Montini L, Pennisi M, Bernini V, Maviglia R, Bello G, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care*. 2014;18(3):R90.

Anexos

ANEXOS.

Anexo 1. Criterios diagnósticos de infección por *A. baumannii*.

Radiografía torácica con infiltrados radiológicos, tomografía sugerentes de neumonía más uno o más de los siguientes criterios:

- Tos reciente con expectoración
- Disnea
- Polipnea (>24 resp./min.)
- Dolor pleurítico
- Estertores
- Matidez
- Sibilancias
- Fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- Hipotermia ($\leq 36^{\circ}\text{C}$)
- Leucocitos $> 12,000$ céls./mm³
- Leucocitos $< 4,000$ céls./mm³

Anexo 2. Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica II para predecir la mortalidad hospitalaria (APACHE II, por sus siglas en inglés).

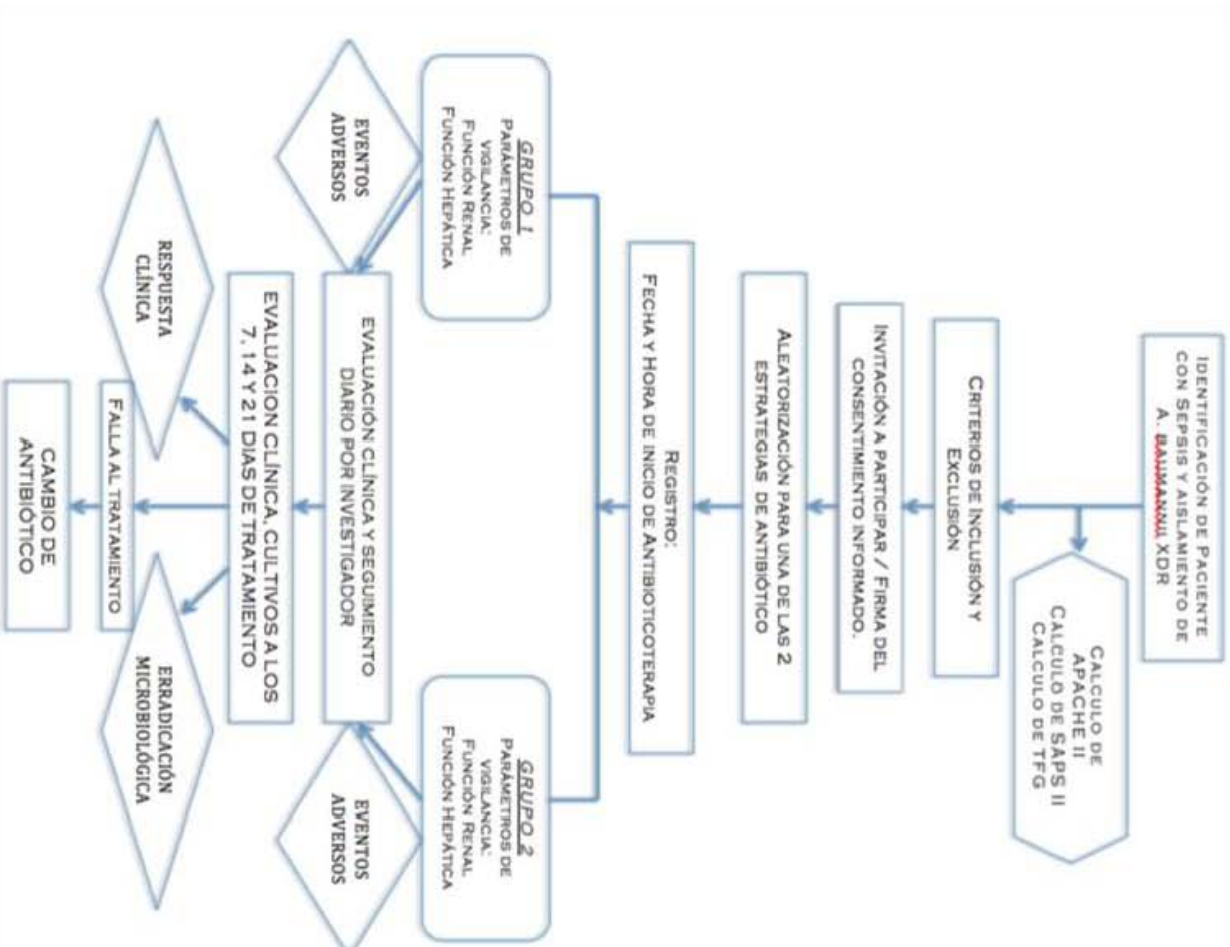
Variables fisiológicas	Rango elevado				Rango bajo				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (axial +0.5°C)	≥ 41	39-40.9°		38.5-38.9°	36-35.9°	34-35.9°	32-33.9°	30-31.9°	≤29.9°
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frecuencia Cardíaca (respuesta ventricular)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxigenación: elegir a o b									
a. si FiO2 ≥0,5 anotar PA-aO2	≥ 500	350-499	200-349		<200				
b. si FiO2 < 0,5 anotar PaO2					> 70	61-70		55-60	≤55
*Ph arterial (preferido)	≥ 7.7	7.6-7.59		7.5-7.49	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
*HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Na+ sérico (mEq/l)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
K+ sérico (mEq/l)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
*Creatinina sérica (md/dl)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
*Doble puntuación en caso de fallo renal agudo									
Hematocrito (%)	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos (total/mm3 en miles)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Escala de Glasgow									
Puntuación=15- Glasgow actual									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (≤ 44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = puntos; >75 = 6 puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica									
Puntuación APACHE II (suma de A+B+C)									

PUNTUACIÓN	MORTALIDAD (%)
0 - 4 puntos:	4 %
5 - 9 puntos:	8 %
10 - 14 puntos:	15 %
15 - 19 puntos:	25 %
20 - 24 puntos:	40 %
25 - 29 puntos:	55 %
30 - 34 puntos:	75 %
>34 puntos:	85 %

Anexo 3. Puntuación Simplificada Aguda Fisiológica II para predecir la mortalidad hospitalaria (SAPS II, por sus siglas en inglés).

		SCORE SAPS II						
Edad			0	7	12	15	16	18
			<40	40 - 59	60 - 69	70 - 74	75 - 79	>80
Pulso	11	2	0	4	7			
	<40	40 - 69	70 - 119	120 - 159	>160			
TA sistólica	13	5	0	2				
	<70	70 - 99	100 - 199	>200				
Temperatura °C			0	2				
			<39	>39				
Pa O2 mmHg/FIO2				6	9	11		
				>200	100 - 199	<100		
Diuresis c/24 hrs	11	4	0					
	500	500 - 999	1000					
BUN mg/dL			0	6	10			
			<28	28 - 83	>84			
Leucocitos 10 ³ /L		12	0	3				
		<1.0	10 - 19.9	>20				
Potasio mM/L		3	0	3				
		<3	3 - 4.9	>5				
Sodio mM/L		5	0	1				
		<125	125 - 144	>145				
Bicarbonato mEq/L	6	3	0					
	<15	15 - 19	>20					
Bilirrubinas mg/dL			0	4	9			
			<4.0	4 - 5.9	>6			
EG			0	5	7	13	26	
			14 - 15	11 - 13	9 - 10	6 - 8	<6	
Enfermedad Crónica				9	10	17		
				Ca Mets	Neo Hem	SIDA		
Tipo de Admisión			0	6	8			
			C. Prog	C Médica	C. Urg			

NOTA. Logit= -7.7631 + 0.0737 (SAPS II) + 0.9971 ln (SAPS II) + 1=





"COMPARACIÓN DE EFICACIA CLÍNICA ENTRE TIGECICLINA A DOSIS ALTAS

MAS COLISTINA Y COLISTINA MAS MEROPENEM. Estudio prospectivo en Sepsis por *A. baumannii* XDR"

A través de este documento se le está invitando a usted como familiar responsable y a su paciente a formar parte de un proyecto de investigación. Se brindará a usted toda la información correspondiente al proyecto. Este proyecto corresponde a un tipo de investigación, con riesgo mayor al mínimo y se llevará a cabo en las unidades de Terapia Intensiva (Neurología, Oncología, Terapia Central, Neumología e Infectología) y Pabellón de Infectología del Hospital General de México.

- **Objetivo del estudio.** Identificar si la combinación de antibióticos Tigeciclina mas Colistina es igual o mas efectiva que la combinación Colistina mas Meropenem, para el tratamiento de infecciones por la bacteria *Acinetobacter baumannii* multirresistente, identificada en su familiar, que es paciente en la terapia intensiva de _____, que logre disminuir la posibilidad de muerte, con menos efectos secundarios y/o complicaciones, y su importancia en gastos.

- **Justificación.** La comparación de dos combinaciones de antibióticos en pacientes con infección por la bacteria *A. baumannii*, para demostrar mejor eficacia clínica, con menos efectos secundarios, complicaciones y reducción de costos. En los últimos años se conoce mejor el funcionamiento de los antibióticos, y gracias a nuevos estudios, se ha demostrado que al aumentar la dosis, logran ser igual de efectivos o incluso superiores comparados con los que regularmente se utilizan.

- **Procedimiento.** Una vez determinado que la infección en su familiar, es causada por la bacteria *Acinetobacter baumannii*, pasara a formar parte de uno de los dos siguientes grupos al azar: al grupo **A** le daremos los antibióticos Meropenem + Colistina, al grupo **B** le daremos los antibióticos Tigeciclina + Colistina. Una vez iniciado el tratamiento se dara seguimiento diario para vigilar la evolución clínica, la presencia de eventos secundarios y/o complicaciones asociadas al tratamiento, si hubiera falla al mismo, y si así fuera el caso, se realizara cambio al tratamiento habitual que son los antibióticos meropenem + colistina. La decisión de otras intervenciones diagnósticas y de tratamiento serán tomadas por el equipo médico a su cargo.

- **Propósito.** Estos procedimientos de combinación de antibióticos, basadas en nuevos conocimientos sobre su funcionamiento, servirán para tener nuevas opciones para eliminar a la bacteria *Acinetobacter baumannii*, que es resistente a casi todos los antibióticos disponibles, con la posibilidad de un mejor resultado para su enfermo.

- **Beneficios.** Sera ofrecerle un mejor tratamiento para su enfermo. Y a futuro poder ofrecer mejores tratamientos a enfermos con este mismo germen.

- **Los riesgos.** Puede suceder que en 1 de cada 10 enfermos, el paciente no mejore, o empeore e incluso pueda fallecer, por lo que el seguimiento diario, nos permitirá cambiar al tratamiento habitual para evitar que suceda esta complicación.

El fármaco novedoso a probar es la tigeciclina, de la cual a continuación describimos sus riesgos.

Anexo 6. Combinaciones de antimicrobianos.

GRUPOS	ESPECIFICACIONES
A. Meropenem 2g intravenoso cada 8 horas + Colistin dosis de impregnacion y cada 12 horas.	Dosis de Meropenem: <i>dosis estandar para el tratamiento de A. baumannii. Con ajuste de acuerdo a filtrado glomerular</i> Dosis de Colistin: <i>calculada por algoritmo en base a actividad, a peso y filtrado glomerular.</i>
B. Tigeciclina 200mg dosis unica seguido de 100mg cada 12 horas + Colistin dosis de impregnacion y cada 12 horas (<i>calculada por algoritmo en base a actividad, a peso y filtrado glomerular.</i>)	Dosis de Tigeciclina: <i>dosis altas probadas in vitro y en estudios clínicos previos para el tratamiento de A. baumannii.</i> Dosis de Colistin: <i>calculada por algoritmo en base a actividad, a peso y filtrado glomerular.</i>

Anexo 7. Hoja de captura.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS					
Caso		Expediente		Nivel Socioeconóm.	
Nombre				Género	
Tipo de cultivo		Folio de cultivo		Ingreso UCI	
Diagnósticos				Sitio de infección	
Diagnóstico infectológico		Servicio de Procedencia		Fecha antibiótico	
				Cama	
				Edad	
				Grupo de estudio	
				Ingreso infectología	
				Hora antibiótico	
COMORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO PARA FALLA AL TRATAMIENTO					
Infarto de miocardio		Enfermedad Vascular Perif.		Patología de Tej. Conect	
Ventilación Mec.		EVC		Enfermedad Ulcerosa	
Inmunosupresión		Ca metastásico		Ca no metastásico	
IRC		Insuf. Resp. Cr.		IMC >40	
Cirrosis		Demencia		DM con daño orgánico	
				Esteroides	
				Quimioterapia	
				Ca hematól.	
				ICC NYHA IV	
				DM	
EVALUACIÓN CLÍNICA					
Diagnóstico Clínico				Pittsburgh Bacteremia Score	
Diagnóstico Microbiológico				Leucocitos >12,000 o <4000 céls./mm ³	
Índice de Charlson				Infiltrados radiológicos	
Bacteremia	*Especifique			Oximetría de pulso	
Hemocultivos				Procalcitonina	
Sitio de cultivo				SAPS II	
Índice de Kirby				PSI	
Falla orgánica SI/NO	**Especifique			APACHE II	
A. BAUMANNII PERFIL DE RESISTENCIA**					
Imipenem				Ampicilina Sulbactam	
Meropenem				Colistin	
Aminoglicosidos				Cefalosporinas de 3ra	
Tigeciclina				Quinolonas	
BITÁCORA DE LA ESTRATEGIA					
DIA 7		DIA 14		DIA 21	
CULTIVO		CULTIVO		CULTIVO	
APACHE II		APACHE II		APACHE II	
SAPS II		SAPS II		SAPS II	
PITT BACT SCORE		PITT BACT SCORE		PITT BACT SCORE	
LEUCOCITOS		LEUCOCITOS		LEUCOCITOS	
PIEBRE		PIEBRE		PIEBRE	
FALLA A TRATAMIENTO		FALLA A TRATAMIENTO		FALLA A TRATAMIENTO	
*ESPECIFIQUE SI / No					
** ESPECIFIQUE órgano y marcador de falla (ej. Creatinina, PFH, etc)					
**REPORTE MIC Y RESISTENCIA (R), INTERMEDIO (I), SENSIBLE (S)					

Anexo 8. Índice de Charlson. Componentes y puntuación.

Comorbilidad	Puntuación
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Úlcera péptica	1
Afección hepática benigna	1
Diabetes	1
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada o severa	2
Diabetes con afección orgánica	2
Cáncer	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o severa	3
Metástasis	6
SIDA	6

Anexo 9. Índice de Gravedad de Bacteriemia de Pittsburgh

TEMPERATURA	
<35°C	2 puntos
35.1-36	1 punto
36.1-38.9°C	0 puntos
39-39.9°C	1 punto
≥40°C	2 puntos
TENSION ARTERIAL	
Caída de 30mmHg en TAS o de 20mmHg en TAD	2 puntos
Drogas vasoactivas	2 puntos
TAS <90mmHg	2 puntos
VENTILACION MECANICA	2 puntos
PARADA CARDIACA	4 puntos
ESTATUS MENTAL	
Alerta	0 puntos
Desorientado	1 punto
Estuporoso	2 puntos
Coma	4 puntos

* Mayor de 4 puntos = Enfermedad grave.