



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"**

**CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

## **T E S I S**

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCION POR  
A. BAUMANNII Y PATRÓN DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS EN EL  
HECMNR**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**Dr. Alberto Martínez Garza**

**ASESOR**

**Dra. Olga Lidia Vera Lastra**





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.

## **HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**Dr. Jesús Arenas Osuna**

**Jefe de División de Educación en Salud**

**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.**

---

**Dra. Olga Lidia Vera Lastra**

**Profesor Titular del Curso Universitario de Medicina Interna (UNAM)**

**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.**

---

**Dr. Alberto Martínez Garza**

**Residente de Cuarto Año de la Especialidad de Medicina Interna**

**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza.**

**Núm. de registro R-2016-3501-24**

## ÍNDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>5</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>6</b>
<b>Métodos.....</b>	<b>11</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>14</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>20</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>25</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>26</b>

## **RESUMEN.**

**OBJETIVO.** Determinar factores asociados a mortalidad a 30 días en infecciones por Ab y resistencia a antimicrobianos (RA).

**MÉTODOS.** Diseño: casos y controles. Se estudiaron a pacientes hospitalizados de 2011 a 2015 con infección por Ab. Se calculó OR para mortalidad a 30 días: Edad >65 años, neumonía, bacteremia, hospitalización en UCI, diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC), inmunosupresión farmacológica (ISF), ventilación mecánica (VM), choque, cáncer, leucemia aguda, enfermedad autoinmune (EAI), coinfección y APACHE II  $\geq$  20.

**RESULTADOS.** 40 casos y 40 controles. Los OR: edad > 65 años 0.55(IC 95% 0.19-1.63), P=0.28, DM 0.89 (IC 95% 0.24-2.29), P=0.8, ERC 1.0 (IC 95% 0.21-1.31), P =1, ISF 1.75 (IC 95% 0.51-5.9), P 0.3, VM 3.85, (IC 95% 1.38-10.76), P=0.008, EAI 1.23 (IC 95% 0.34-4.43), P=0.74, cáncer 1.28 (IC 95% 0.31-5.18). Choque, OR 7.0 (IC 95% 2.61-18.73), P<0.001, APACHE II  $\geq$ 20 6.61 (IC 95% 1.55-28.16), P=0.007, neumonía 2.25 (IC 95% 0.92-5.52), P=0.07, y leucemia aguda 5.5 (0.62-50.03), P 0.09. Factores significativos asociados a mortalidad: choque, VM y APACHE II  $\geq$  20. La RA: tigeciclina 25%, carbapenémicos 90%, aminoglucósidos 67.5%, cefalosporinas 100%, quinolonas 90%, sulbactam 60%, piperacilina/tazobactam 93.8%, colistina 0%.

**CONCLUSIONES:** El choque séptico y el APACHE II  $\geq$  20 se asocian a mayor mortalidad a 30 días en los pacientes con infección por A. baumannii. Se encontró multidrogorresistencia a Ab en 100%, con mayor frecuencia a carbapenémicos y tigeciclina, sin resistencia a colistina.

**PALABRAS CLAVE.** Acinetobacter baumannii, mortalidad, neumonía, bacteremia, choque, ventilación mecánica, resistencia a antimicrobianos.

## **ABSTRACT.**

**OBJECTIVE.** To determine factors associated with 30-day mortality in Ab infections and antimicrobial resistance (AR)

**METHODS.** Design: case-control. We studied hospitalized patients from 2011 to 2015 with Ab infection. 30-day mortality OR was calculated: Age >65 years, pneumonia, bacteremia, ICU stay, diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD), pharmacologic immunosuppression (PI), mechanical ventilation (MV), shock, cancer, acute leukemia, autoimmune disease (AD), coinfection and APACHE II score  $\geq 20$ .

**RESULTS.** 40 cases and 40 controls. OR: Age >65 years 0.55(95% CI 0.19-1.63), P=0.28, DM 0.89 (95% CI 0.24-2.29), P=0.8, ERC 1.0 (95% CI 0.21-1.31), P =1, PI 1.75 (95% CI 0.51-5.9), P 0.3, MV 3.85, (95% CI 1.38-10.76), P=0.008, AD 1.23 (95% CI 0.34-4.43), P=0.74, cancer 1.28 (95% CI 0.31-5.18). Shock, OR 7.0 (95% CI 2.61-18.73), P<0.001, APACHE II  $\geq 20$  6.61 (95% CI 1.55-28.16), P=0.007, pneumonia 2.25 (95% CI 0.92-5.52), P=0.07, and acute leukemia 5.5 (95% CI 0.62-50.03), P 0.09. Significant factors associated with mortality: shock, MV APACHE II  $\geq 20$ . AR: tigecycline 25%, carbapenems 90%, aminoglycosides 67.5%, cephalosporins 100%, quinolones 90%, sulbactam 60%, piperacillin/tazobactam 93.8%, colistin 0%.

**CONCLUSIONS.** Shock and APACHE II  $\geq 20$  are associated with 30-day mortality in patients with Ab infection. Ab was MDR in 100%, with higher frequency of tigecycline and carbapenem resistance, no resistance to colistina.

**KEYWORDS.** Acinetobacter baumannii, mortality, pneumonia, bacteremia, shock, mechanical ventilation, antimicrobial resistance.

## ANTECEDENTES

*Acinetobacter baumannii* es una bacteria gram negativa, causa importante de infecciones nosocomiales en todo el mundo, tanto por su frecuencia, como por su difícil tratamiento y elevada mortalidad<sup>1,2</sup>. Se caracteriza por causar infecciones asociadas al cuidado de la salud, principalmente neumonía, pero también infección de tracto urinario, infecciones de heridas y bacteremia.

El principal peligro de las infecciones por *A. baumannii* yace en su capacidad de desarrollar resistencia a múltiples antimicrobianos con facilidad y rapidez, lo que conduce a infecciones de difícil manejo y a un problema de salud pública muy importante en varios países<sup>6</sup>.

La frecuencia de infecciones por *A. baumannii* es variable de hospital a hospital. Las infecciones más comúnmente causadas son neumonías, abscesos, infección de vías urinarias y bacteremia<sup>6</sup>. Los factores de riesgo para infección por *Acinetobacter* incluyen estancia prolongada, estancia en Unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica, uso de antibióticos de amplio espectro, cirugía, procedimientos invasivos y severidad de la enfermedad de base. Asimismo el control de brotes se logra generalmente reforzando medidas de control y prevención de infección estándar como el lavado de manos, mecanismos de barrera y limpieza exhaustiva del ambiente, además de otras medidas como equipos de vigilancia, cultivos y cierre de unidades completas<sup>3,11</sup>.

En México existen informes donde se ha identificado a *A. baumannii* como patógeno endémico de hospitales de tercer nivel, principalmente en servicios de terapia intensiva, medicina interna y servicios quirúrgicos<sup>13</sup>. En el 86% de los casos es resistente a

ciprofloxacino, cefotaxima y ceftazidima<sup>16,17</sup>. El término “multidrogorresistente” (MDR) no tiene una definición estándar, generalmente se usa para denotar resistencia a 3 o más antimicrobianos que habitualmente serían usados en el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* y “panrressistente” para aquellos casos en el que es resistente a todos los antimicrobianos probados rutinariamente<sup>1</sup>. La resistencia general a carbapenémicos se ha informado hasta un 57-70%<sup>14</sup>, aunque algunos estudios reportan tasas de resistencia a meropenem de hasta 84%, La resistencia a otros antimicrobianos es baja, encontrando solo 0.6% de casos con resistencia a colistina y 0-3% de resistencia a tigeciclina<sup>15,16</sup>.

Las infecciones por *A. baumannii* representan un reto clínico debido a la resistencia a múltiples antimicrobianos de uso habitual, lo cual limita las opciones de tratamiento y aumenta el costo del mismo. Se han utilizado diversos esquemas con distintas tasas de éxito; sin embargo la variable frecuencia de resistencia a varios de los tratamientos recomendados (principalmente carbapenémicos)<sup>16,18</sup> y a la facilidad para generar resistencia durante el tratamiento hace más difícil el uso de antibióticos empíricos, por lo que se han utilizado esquemas con sulbactam, amikacina, polimixinas, tigeciclina y tetraciclinas<sup>2</sup>.

La tasa de éxito con estos tratamientos en neumonías asociadas a ventilación mecánica por *A. baumannii* se ha reportado de 60-77% para sulbactam y polimixinas, alcanzando hasta 90% con tigeciclina, llamando la atención una tasa de éxito para aminoglucósidos de hasta 80%<sup>2</sup>. Sin embargo también se registró el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos usados y de lesión renal aguda, esta última principalmente en el caso de aminoglucósidos y polimixinas<sup>2</sup>.



Estudios epidemiológicos en nuestro país<sup>13,14</sup> en los últimos 6 años han reportado la presencia de *A. baumannii* como patógeno endémico en hospitales de tercer nivel. En Monterrey en 2010 se reportó resistencia a meropenem en más del 50% de aislamientos de *A. baumannii*, reportándose como MDR en el 74% de los casos<sup>14</sup>.

El reporte más grande de aislamiento nosocomial de *A. baumannii* en México es un estudio retrospectivo de 13 años del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, publicado en 2013. En dicho estudio se observó un aumento progresivo de la frecuencia de aislamiento de *A. baumannii* de 1999 a 2011, fue la segunda bacteria más común, después de *E. coli*, se encontró en mayor parte en los servicios de UCI y Medicina Interna, asimismo disminuyó la sensibilidad reportada a todos los antimicrobianos, siendo el mayor descenso en la sensibilidad a carbapenémicos desde 91% en 1999 a solo 11% en 2011<sup>14</sup>.

La mortalidad por *A. baumannii* es alta, desde el 20 hasta el 70%, especialmente en neumonía<sup>3,11</sup>. La mortalidad atribuible se calcula en 10-23%<sup>2,7</sup>, y en las unidades de cuidados intensivos puede elevarse hasta el 40%, asociada a factores como severidad de la patología de base y retraso en el inicio de terapia antibiótica efectiva<sup>2</sup>.

Los factores que se reporta se asocian a mayor mortalidad han sido variables, y no todos se han mencionados de manera uniforme, ya que las características de las poblaciones estudiadas han sido variables también<sup>18,24,26-28</sup>. El principal factor inherente a la bacteria que se asocia a mayor mortalidad es la resistencia a múltiples antibióticos, especialmente carbapenémicos, con un odds ratio (OR) de 7.1<sup>26</sup>.

Los factores propios del paciente parecen ser los más asociados con una mayor mortalidad. La enfermedad renal crónica con y sin terapia sustitutiva (OR 2.85-59.8), y

la lesión renal aguda (cr >2 mg/dl) han sido de los factores más consistentemente asociados a mayor mortalidad; sin embargo, la definición de enfermedad renal crónica y lesión renal aguda no ha sido homogénea en los diversos estudios. Asimismo los pacientes con diagnóstico de cáncer o que son receptores de trasplante de hígado tienen un OR aumentado en comparación con controles (10.4 y 15.33 respectivamente)<sup>26,27</sup>.

De los factores generales que se asocian a mayor mortalidad el más consistente ha sido el uso de ventilación mecánica (OR 2.7-11)<sup>26,27,29,33</sup>, estancia en UCI<sup>34</sup> y el retraso en el uso de antibióticos apropiados<sup>29</sup>. También la neumonía (en comparación con otros sitios de infección)<sup>24,30</sup>, mayor puntaje en la escala de *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) y *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)<sup>24,28,29</sup>, la trombocitopenia<sup>29</sup> y la neutropenia<sup>33</sup> han sido reportados en algunos estudios como factores de mortalidad.

Un estudio en China en pacientes geriátricos reportó que la edad mayor de 70-80 y mayor de 80 años se asoció con mayor mortalidad en este grupo de pacientes a 30 días<sup>31</sup>. Además un estudio coreano con pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos reportó una mayor media de edad en los pacientes que fallecieron por infección por *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos (68 vs 59 años)<sup>32</sup>.

En Colombia, un estudio en 2011 de 165 pacientes con infecciones nosocomiales por *Acinetobacter baumannii* reportó mayor mortalidad en pacientes con infección por cepas MDR<sup>35</sup>. En México existen dos reportes de pacientes infectados por *A. baumannii* hospitalizados en UCI.

En el Hospital General de México en 2014 se reportaron 42 casos de neumonía asociada a ventilación mecánica por *A. baumannii*, con una mortalidad de 64%, siendo el aislamiento de *A. baumannii* un factor independiente de mortalidad<sup>37</sup>, y en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición se analizaron los factores asociados a mortalidad en pacientes oncológicos en UCI con infección por *A. baumannii*, reportando solo la hiperlactatemia mayor o igual a 2.6 mmol/L como factor asociado a mayor mortalidad, con un OR de 2.59, aunque incluyo solo 23 pacientes<sup>36</sup>. En nuestro Hospital las infecciones nosocomiales por *A. baumannii* no se han investigado por lo que el objetivo principal del estudio fue determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad a 30 días en pacientes con infección por *A. baumannii* y el objetivo secundario determinar la prevalencia de resistencia a antimicrobianos de *A. baumannii*.

En nuestro Hospital las infecciones nosocomiales por *A. baumannii* no se han investigado por lo que el objetivo principal del estudio fue determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad a 30 días en pacientes con infección por *A. baumannii* y el objetivo secundario determinar la prevalencia de resistencia a antimicrobianos de *A. baumannii*.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio de casos y controles de los pacientes con infección documentada por *Acinetobacter baumannii* hospitalizados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza (HE CMNR). Se estudiaron los casos de pacientes hospitalizados en el HECMNR en el periodo de enero de 2011 a diciembre de 2015. La definición de caso fue: paciente que haya fallecido en los primeros 30 días posteriores al diagnóstico de infección por *A. baumannii* (documentado por medio de certificado de defunción).

Los controles se definieron como pacientes con infección por *A. baumannii* que sobrevivieron a las infección por más de 30 días posterior al diagnóstico de la infección. Los criterios de inclusión fueron: pacientes derechohabientes de ambos sexos, de edad igual o mayor a 16 años, con infección documentada por *A. baumannii* por medio de cultivo de fluidos o tejidos corporales documentados en el laboratorio de microbiología del Hospital. No se incluyeron a pacientes con expediente clínico incompletos, se eliminaron a pacientes en quienes el desarrollo de *A. baumannii* fue considerado como colonización. Se tomó el registro de cultivos con desarrollo de *A. baumannii* del servicio de microbiología de la unidad para detectar a los pacientes potencialmente infectados, así como el registro de pacientes valorados por el servicio de infectología del hospital para detectar los casos considerados solo como colonización.

Se solicitaron los expedientes de los pacientes identificados con cultivo positivo para *A. baumannii* al servicio de archivo del hospital. De los expedientes disponibles (111), se excluyeron 9 por no contar con información de la sobrevivencia hasta 30 días posterior a la infección (egreso a hospital general de zona antes del 30 días), y 22 por ser

considerada la presencia de *A. baumannii* como colonización. Se registraron como casos los pacientes fallecidos antes de 30 días posteriores a la infección y se documentó con el certificado de defunción. Las infecciones se categorizaron de acuerdo al sitio de la infección: neumonía, infección de vías urinarias, bacteremia, infección de tejidos blandos, infección intraabdominal (estas dos últimas incluyen infección de sitio quirúrgico) y se agregó una categoría que incluía bacteremia y cualquier otro sitio de infección simultáneas.

De los pacientes incluidos se registraron los datos demográficos (sexo, edad) y factores asociados a mortalidad por *A. baumannii*: edad > 65 años, comorbilidades, tipo de infección, servicio de hospitalización, estado de inmunosupresión farmacológica, puntuación de APACHE II  $\geq$  20 puntos, uso de ventilación mecánica, presencia de choque séptico, coinfecciones, tratamiento empírico utilizado y resistencia a antimicrobianos.

En el expediente clínico se buscaron los datos antes mencionados. Se definieron los siguientes términos: inmunosupresión farmacológica el uso de prednisona 30 mg al día o esteroide equivalente o el uso de cualquier quimioterápico, confesión la presencia de un microorganismo distinto de *A. baumannii* en líquido o tejido clínicamente compatible con la infección del paciente, se registraron las bacterias coinfectantes, APACHE II la puntuación en la escala de mortalidad *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (escala de severidad de la enfermedad que valora distintos ítems en cuanto a parámetros clínicos y de laboratorio actuales, así como patologías crónicas) reportada en el expediente o en los casos en que fue posible calculada al momento del estudio, choque séptico (requerimiento de vasopresores para mantener

TAM mayor a 65 mmHg, tratamiento empírico el antimicrobiano utilizado antes del aislamiento de *A. baumannii*.

Se registró la resistencia a antimicrobianos reportada en el antibiograma correspondiente con el cultivo diagnóstico de infección por *A. baumannii*. Se registró la frecuencia de resistencia a los antibióticos de uso convencional: cefalosporinas, quinolonas, aminoglucósidos, piperacilina/tazobactam, carbapenémicos, además la resistencia a colistina, tigeciclina y sulbactam.

**Análisis estadístico.** Se creó una base de datos con las características ya mencionadas de los pacientes, además se determinó el número de pacientes mayores a 65 años, pacientes con neumonía (vs el resto de infecciones), bacteremia, pacientes hospitalizados en UCI (vs otros servicios de hospitalización) y puntuación de *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) mayor o igual a 20 puntos.

Se calculó el OR para mortalidad a 30 días de los siguientes factores: Edad mayor a 65 años, neumonía, bacteremia, hospitalización en UCI, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, inmunosupresión farmacológica, ventilación mecánica, choque, cáncer, leucemia aguda, enfermedad autoinmune, infección con otro microorganismo y puntuación de APACHE II  $\geq$  20 puntos (análisis univariado). Para los factores que resultaron positivos se realizó un análisis multivariado para determinar la independencia del factor de riesgo. Se determinó además la proporción de cada tipo de infección, así como los organismos coinfectantes.

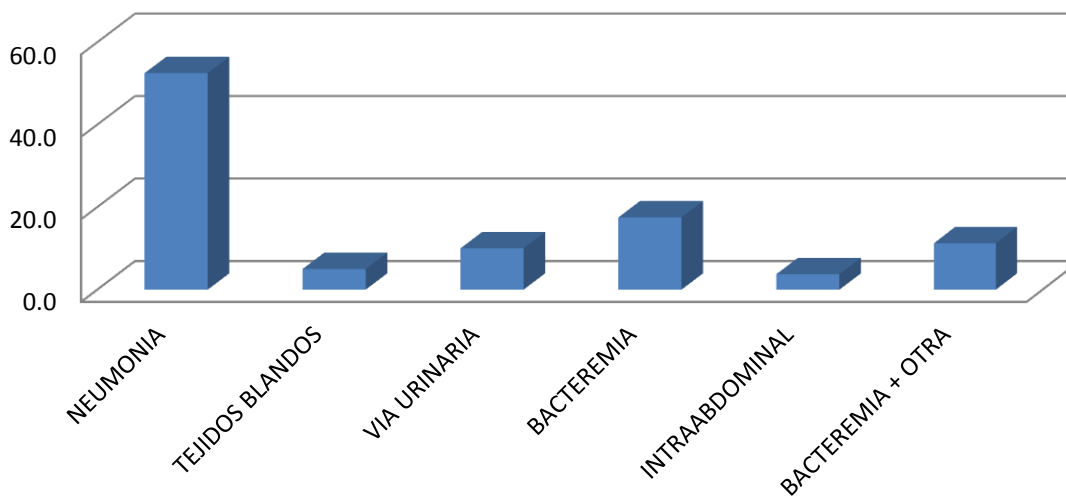
## RESULTADOS

Se incluyeron 80 pacientes (40 casos y 40 controles), los datos demográficos se incluyen en la **tabla 1**. No hubo diferencias en cuanto a sexo y edad en los casos y controles. Los servicios donde se encontraron la mayor parte de infecciones fueron UCI 18 (22.5%), Medicina Interna 14 (17.5%) y Cirugía General 9 (11.3%). El mayor número de infecciones por año se registró en 2015, con 42 (52.5%).

Las infecciones más frecuente fueron neumonía 42 (52.5%) y bacteremia 14 (17.5%).

El resto de infecciones se muestran en la Figura 1.

**Figura 1. Tipo de Infección por *A. baumannii* (%) en el Hospital de Especialidades CMN La Raza**



**Tabla 1. Datos demográficos y tipo de infección de pacientes con infección nosocomial por A. baumannii en el Hospital de Especialidades CMN La Raza**

	<b>Total</b> <b>N=80 (%)</b>	<b>Caso</b> <b>N=40 (%)</b>	<b>Control</b> <b>N=40 (%)</b>	<b>P</b>
<b>Población</b>	80 (100)	40 (50)	40 (50)	
<b>Sexo masculino</b>	44 (55)	20 (50)	24 (60)	0.3
<b>Edad (media ± DE)</b>	49.75 ± 17.58	47.9 ± 17.74	51.6 ± 17.44	
<b>Edad hombres (media ± DE)</b>	53.2 ± 18.4	49.7 ± 18.7	56.1 ± 18.0	
<b>Edad mujeres (media ± DE)</b>	45.5 ± 15.7	46.1 ± 16.9	44.7 ± 14.5	
<b>Edad mayor de 65 años</b>	18 (22.5)	7 (17.5)	11 (27.5)	0.2
<b>Tipo de Infección</b>				
<b>Neumonía</b>	42 (52.5)	25 (62.5)	17 (42.5)	0.07
<b>Tejidos blandos</b>	4 (5)	1 (2.5)	3 (7.5)	
<b>Vía urinaria</b>	8 (10)	4 (10)	4 (10)	
<b>Bacteremia</b>	14 (17.5)	4 (10)	10 (25)	
<b>Intraabdominal</b>	3 (3.8)	1 (2.5)	2 (5)	
<b>Bacteremia + otra</b>	9 (11.3)	5 (12.5)	4 (10)	
<b>Servicio de Hospitalización</b>				
<b>UCI*</b>	18 (22.5)	11 (27.5)	7 (17.5)	0.2
<b>Medicina Interna</b>	14 (17.5)	6 (15)	8 (20)	
<b>Cirugía General</b>	9 (11.3)	2 (5)	7 (17.5)	
<b>Urología</b>	2 (2.5)	2 (5)	0 (0)	
<b>Neurocirugía</b>	11 (13.8)	5 (12.5)	6 (15)	
<b>Neurología</b>	7 (8.8)	4 (10)	3 (7.5)	
<b>Hematología</b>	8 (10)	6 (15)	2 (5)	
<b>Cirugía de Colon y Recto</b>	1 (1.3)	0 (0)	1 (2.5)	
<b>Nefrología</b>	4 (5)	1 (2.5)	3 (7.5)	
<b>Angiología</b>	2 (2.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	
<b>Unidad Coronaria</b>	3 (3.8)	2 (5)	1 (2.5)	
<b>Cirugía Maxilofacial</b>	1 (1.3)	0 (0)	1 (2.5)	
<b>Año</b>				
<b>2011</b>	2 (2.5)	0	2 (5)	
<b>2012</b>	8 (10)	0	8 (20)	
<b>2013</b>	12 (15)	5 (12.5)	7 (17.5)	
<b>2014</b>	16 (20)	9 (22.5)	7 (17.5)	
<b>2015</b>	42 (52.5)	26 (65)	16 (40)	
<b>Comorbilidades</b>				
<b>Diabetes mellitus</b>	25 (31.2)	12 (30)	13 (32.5)	0.8
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	31 (38.8)	15 (37.5)	16 (40)	0.8
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	11 (13.8)	4 (10)	7 (17.5)	0.3
<b>Cardiopatía isquémica</b>	5 (6.3)	2 (5)	3 (7.5)	0.6
<b>Enfermedad renal crónica</b>	14 (17.5)	7 (17.5)	7 (17.5)	1

\*UCI=Unidad de cuidados intensivos.



### **Factores asociados a infección nosocomiales**

Los OR para los factores estudiados fueron: edad mayor de 65 años fue de 0.55 (IC 95% 0.19-1.63), P=0.28, para diabetes mellitus 0.89 (IC 95% 0.24-2.29), P =0.8, enfermedad renal crónica 1.0 (IC 95% 0.21-1.31), P =1, inmunosupresión farmacológica 1.75 (IC 95% 0.51-5.9), P 0.3, ventilación mecánica 3.85, (IC 95% 1.38-10.76), P=0.008, enfermedad autoinmune 1.23 (IC 95% 0.34-4.43), P=0.74, cáncer 1.28 (IC 95% 0.31-5.18). Otros factores fueron la presencia de choque, con OR 7.0 (IC 95% 2.61-18.73), P <0.001, APACHE II  $\geq$ 20 puntos 6.61 (IC 95% 1.55-28.16), P=0.007, neumonía 2.25 (IC 95% 0.92-5.52), P=0.07, y leucemia aguda 5.5 (0.62-50.03), P 0.09 (Tabla 2).

En el análisis multivariado permanecieron con significancia estadística como factor asociado a mortalidad la presencia de choque séptico, OR 4.17 (IC 95% 1.47-11.82), P=0.007 y APACHE II  $\geq$ 20 puntos OR 4.97 (IC 95% 1.005-2.59), P=0.049. (Tabla 2).

Se documentaron coinfecciones en 42 casos (52.5%), siendo las bacterias coinfectantes más comunes E. coli (15%), S. aureus 12.5% y P. aeruginosa (11.3%) (Figura 2).

### **Resistencia a antimicrobianos**

La resistencia a antimicrobianos se encontró de la siguiente manera: tigeciclina 25%, carbapenémicos 90%, aminoglucósidos 67.5%, cefalosporinas 100%, quinolonas 90%, sulbactam 60%, piperacilina/tazobactam 93.8%. No se reportó resistencia a colistina Figura 3.

**Tabla 2. Factores de riesgo para mortalidad a 3 días en infecciones por A. baumannii en el Hospital de Especialidades CMN La Raza**

	Casos N= 40	Controles N=40	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	n (%)	n (%)	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
<b>Edad mayor de 65 años</b>	7 (17.5)	11 (27.5)	0.55 (0.19-1.63)	0.284		
<b>Neumonía</b>	25 (62.5)	17 (42.5)	2.25 (0.92-5.52)	0.073		
<b>Bacteremia</b>	4 (10)	10 (25)	0.53 (0.20-1.44)	0.217		
<b>UCI</b>	11 (27.5)	7 (17.5)	1.78 (0.61-5.21)	0.284		
<b>Diabetes mellitus</b>	12 (30)	13 (32.5)	0.89 (0.34-2.29)	0.809		
<b>Enfermedad renal crónica</b>	7 (17.5)	7 (17.5)	1.0 (0.31-3.1)	1		
<b>Inmunosupresión farmacológica</b>	8 (20)	5 (12.5)	1.75 (0.51-5.90)	0.363		
<b>Ventilación mecánica</b>	<b>33 (82.5)</b>	<b>22 (55)</b>	<b>3.85 (1.38-10.76)</b>	<b>0.008</b>		
<b>Choque séptico</b>	<b>28 (70)</b>	<b>10 (25)</b>	<b>7.0 (2.61-18.73)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>4.17 (1.47-11.82)</b>	<b>0.007</b>
<b>Cáncer</b>	5 (12.5)	4 (10)	1.28 (0.31-5.18)	0.723		
<b>Leucemia aguda</b>	5 (12.5)	1 (2.5)	5.5 (0.62-50.03)	0.09		
<b>Enfermedad autoinmune</b>	6 (15)	5 (12.5)	1.23 (0.34-4.43)	0.745		
<b>Coinfección</b>	24 (40)	18 (45)	1.83 (0.75-4.45)	0.179		
<b>APACHE ≥ 20</b>	<b>14 (53.8)</b>	<b>3 (15)</b>	<b>6.61 (1.55-28.16)</b>	<b>0.007</b>	<b>4.97 (1.005-2.59)</b>	<b>0.049</b>

\*Inmunosupresión farmacológica: uso de prednisona ≥30 mg/d o equivalente, terapia inmunosupresora no esteroidea para enfermedades reumatológicas, cáncer en tratamiento con quimioterapia, OR = Odds ratio, IC = Intervalo de confianza. Para el cálculo de P se utilizó  $\chi^2$  de Pearson. Se reportaron todos los OR de los factores estudiados en el análisis univariado y el resultado de los que mantuvieron significancia en el análisis multivariado.

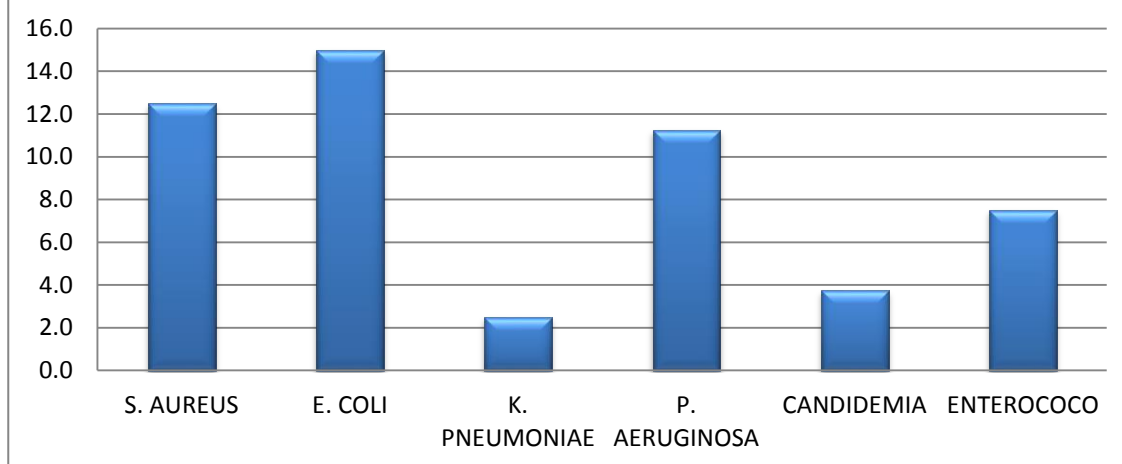
## Tratamiento

El tratamiento empírico más utilizado fueron los carbapenémicos en un 51.3% de los casos, seguido de la combinación de carbapenémico y vancomicina (16%) y cefalosporinas (12.5%). Las quinolonas, piperacilina/tazobactam, monoterapia con vancomicina y aminoglucósidos representaron menos del 10% cada uno (**Tabla 3**) y figura 4.

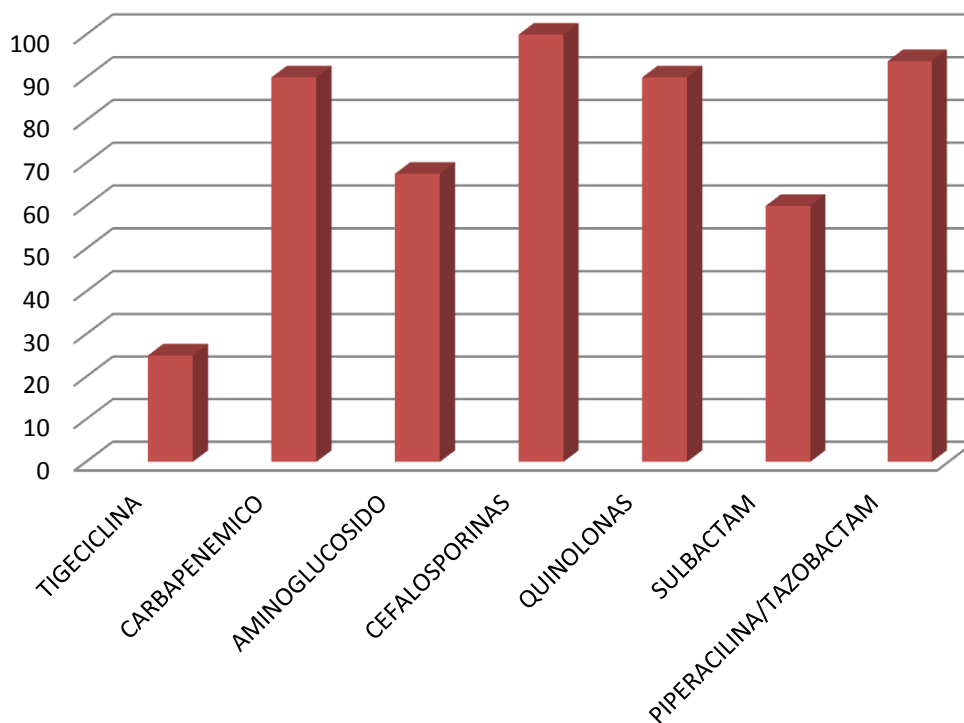
**Tabla 3. Resistencia a antimicrobianos y tratamiento empírico utilizado en pacientes con infección nosocomial por *A. baumannii***

Antibiótico	Población total	Casos	Controles
<b>Colistina</b>	no reportado	no reportado	no reportado
<b>Tigeciclina</b>	20 (25)	10 (25)	10 (25)
<b>Carbapenémicos</b>	72 (90)	36 (90)	36 (90)
<b>Aminoglucósidos</b>	54 (67.5)	32 (80)	22 (55)
<b>Cefalosporinas</b>	80 (100)	40 (100)	40 (100)
<b>Quinolonas</b>	72 (90)	36 (90)	36 (90)
<b>Sulbactam</b>	48 (60)	20 (50)	28 (70)
<b>Piperacilina/tazobactam</b>	75 (93.8)	37 (92.5)	38 (95)
<b>Tratamiento empírico</b>			
<b>Carbapenémico</b>	41 (51.3)	27 (67.5)	14 (35)
<b>Cefalosporinas</b>	10 (12.5)	3 (7.5)	7 (17.5)
<b>Aminoglucósido</b>	6 (7.5)	2 (5)	4 (10)
<b>Vancomicina</b>	3 (3.8)	3 (7.5)	0
<b>Vancomicina + Carbapenémico</b>	13 (16.3)	4 (10)	9 (22.5)
<b>Quinolona</b>	5 (6.3)	1 (2.5)	4 (10)
<b>Piperacilina/tazobactam</b>	2 (2.5)	0	2 (5)

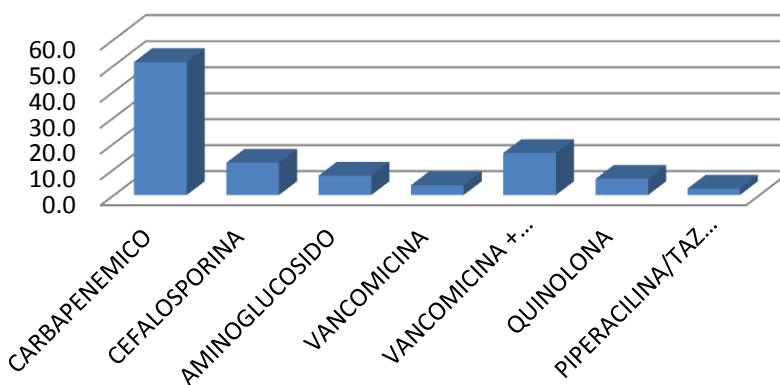
**Figura 2. Bacterias coinfectantes (%) en pacientes con infecciones nosocomiales por *A. baumannii***



**Figura 3. Resistencia a antimicrobianos (%) en infecciones nosocomiales**



**Figura 4. Tratameto empírico en infeccione nosocomiales**



## DISCUSIÓN

Las infecciones por *A. baumannii* han emergido como una causa importante de mortalidad entre las infecciones nosocomiales, cuya importancia ha aumentado en los últimos años tanto por el aumento en su incidencia como por el desarrollo de resistencia a algunos de los antibióticos de mayor amplio espectro disponibles<sup>1-3</sup>.

La literatura internacional ha reportado diversos patrones epidemiológicos, microbiológicos y factores predictores de mortalidad en pacientes con esta infección<sup>13,30,32</sup>. La heterogeneidad de los resultados arrojados en los diferentes estudios probablemente es producto de las características tanto numéricas, demográficas y patológicas de las poblaciones estudiadas.

*Acinetobacter baumannii* se ha vuelto un patógeno endémico de nuestro hospital de forma relativamente reciente, teniendo solo algunos reportes microbiológicos (no todos corroborados como clínicamente significativos, es decir, infección y no solo colonización) en el año 2011, hasta más de 40 casos considerados como infección en 2015. Este hallazgo es similar (aunque de menor magnitud) a lo reportado por Morfín-Otero y cols. en Jalisco en 2013<sup>13</sup>, en el cual la prevalencia de *A. baumannii* tuvo un claro aumento durante los 13 años que abarcó el estudio. En dicho estudio se identifica hipotéticamente a la UCI como la fuente del brote inicial, diseminándose posteriormente la bacteria para volverse un patógeno endémico. Cabe mencionar que en el estudio de Morfín-Otero se incluyeron todos los aislamientos de *A. baumannii*, sin discriminar si se trataba de infección o simplemente colonización.

Los servicios más frecuentes de adquisición de la infección fueron la UCI y Medicina Interna, representando en conjunto con el resto de los servicios no quirúrgicos el 67%

de las infecciones documentadas. El tipo de infección más común fue la neumonía, representando el 52% de todas las infecciones, siendo la bacteremia el siguiente tipo de infección más frecuente, lo cual concuerda con literatura internacional previa<sup>1,2</sup>.

Se encontró una mayor tasa de resistencia a todos los antibióticos de uso convencional que lo reportado en otros países<sup>14,16,17</sup>, reportando resistencia a cefalosporinas en un 100%, carbapenémicos y quinolonas en 90%, piperacilina/tazobactam 93% y aminoglucósidos 67%; sin embargo, en nuestro país ya previamente habían sido reportadas tasas de resistencia similares. Las resistencias más bajas fueron para sulbactam (60%) y tigeciclina 25%. No se reportó resistencia a colistina, sin embargo solo se reportaron 38 pruebas de sensibilidad para colistina de entre los 80 casos reportados, lo cual aunque alentador, no representa una muestra significativa, por lo que debería considerarse determinar sensibilidad a este antibiótico de manera rutinaria en casos de *A. baumannii*.

En cuanto a factores predictores de mortalidad, los reportados previamente en la literatura van desde la presencia de choque<sup>30</sup>, enfermedad renal crónica y aguda<sup>26,28</sup>, la condición MDR de la bacteria<sup>26</sup> y algunos otros no reportados de forma constante a través de los estudios previos. Nuestros hallazgos muestran solo la presencia de choque séptico, con un OR de 7.0 (IC 95% 2.61-18.73),  $P < 0.001$ , y puntuación de APACHE II  $\geq 20$  puntos, con un OR de 6.61 (IC 95% 1.55-28.16),  $P = 0.007$ , los cuales son factores que ya han sido demostrados como predictores de mortalidad no solo en infecciones nosocomiales, si no en múltiples escenarios clínicos, por lo que este hallazgo es esperado.

En nuestro estudio el tipo más frecuente de infección por *A. baumannii* fue a nivel de vías respiratoria (neumonía) como previamente se ha descrito<sup>15</sup>. Se ha informado que la neumonía asociada a ventilador tiene mortalidad a 30 días de alrededor del 50%, aunque en el presente estudio la asociación a ventilado no alcanzó significancia estadística, probablemente debido al tamaño de muestra. El choque séptico como en otros estudios fue un factor independiente de riesgo para infección y mortalidad por *A. baumannii*<sup>38</sup>.

El *apACHE II* >20 se asoció a mayor mortalidad, al igual que en estudios previos, donde ha sido un factor independiente para mortalidad<sup>39</sup>.

Del resto de factores estudiados, ninguno mostró asociación a mayor mortalidad, incluso algunos de ellos ya reportados en otros estudios como factores asociados, como es el caso de la enfermedad renal y el uso de ventilación mecánica<sup>28</sup>. Estos hallazgos probablemente sean reflejo de las dos principales limitaciones del estudio: el tamaño demasiado pequeño de la muestra y el carácter retrospectivo del estudio. Además de esto, varios de los trabajos dirigidos al estudio de la mortalidad por *A. baumannii* se han enfocado a poblaciones específicas, como son pacientes en UCI, pacientes con neumonía, o infecciones por *A. baumannii* MDR o resistente a carbapenémicos.

En cuanto a las características de la población que afectaron nuestros resultados consideramos se trata de una población heterogénea, ya que incluyó pacientes de múltiples servicios de hospitalización tanto quirúrgicos como no quirúrgicos, con una alta prevalencia de pacientes jóvenes, siendo mayores a 65 años solo el 22% de la población estudiada. Aun así, no se trataba de pacientes sanos (o previamente sanos),

ya que se encontró una prevalencia de diabetes mellitus de 31%, hipertensión arterial en un 38%, enfermedad renal crónica 17%, cáncer 11%, enfermedades autoinmunes 13% e inmunosupresión farmacológica en 16%. En el presente estudio encontramos una mortalidad a 30 días del 50%, aunque con la limitación del acceso restringido a algunos expedientes de pacientes con infección por *A. baumannii*. La mortalidad encontrada es similar a lo informado previamente.

El tamaño de la muestra reducido probablemente fue el principal factor que evitó se demostrara asociación a mortalidad con el uso de ventilación mecánica, la presencia de neumonía y leucemia aguda, ya que estas presentaron un OR mayor a 1, sin embargo con un intervalo de confianza amplio, neumonía con OR de 2.25 (IC 95% 0.92-5.52),  $P=0.07$ , leucemia aguda OR 5.5 (IC 95% 0.62-50.03),  $P=0.09$ , y en el caso de la ventilación mecánica, fue significativo en el análisis univariado, OR 3.85, (IC 95% 1.38-10.76),  $P=0.008$ , pero no significativo en el multivariado, IC 95% 0.8-10.8,  $P=0.08$ .

Las coinfecciones fueron frecuentes, encontrándose en el 52%, siendo las bacterias más comúnmente aisladas, otras potencialmente MDR, siendo *E. coli* la más frecuente con 15%, *S. aureus* en 12% y *P. aeruginosa* 12%, sin embargo esto no tuvo impacto aparente en la mortalidad ( $P=0.1$ ).

Un estudio similar al nuestro realizado en China que incluyó una mayor población oncohematológica reportó una mortalidad del 40%, y una asociación de la presencia de cáncer con mayor mortalidad a 14 días<sup>40</sup>.

En la actualidad la infección nosocomial por *A. baumannii* constituye una causa importante de morbi-mortalidad, estancia prolongada y altos costos, debido a la alta



resistencia a antibiótico, en especial en las terapias intensivas como se mostró en nuestro estudio y en otras investigaciones<sup>41</sup>.

El presente puede ayudar a la implementación de políticas y programas en nuestro Hospital como el Modelo institucional para la prevención de infecciones nosocomiales (MIPRIN), el control estricto de antibióticos para disminuir la MDR como se ha demostrado en otros estudios<sup>42</sup>.

Las principales limitaciones de este estudio son las ya mencionadas: el tamaño reducido de la muestra, lo cual limita la posibilidad de encontrar asociaciones posiblemente existentes, y su carácter retrospectivo, lo cual dificulta la disponibilidad de información en algunos casos y la homogeneidad de las poblaciones. Existe la posibilidad de mejorar la calidad del estudio, ampliándolo de forma prospectiva para incluir las infecciones encontradas en los años siguientes y realizar un nuevo análisis de los factores asociados a mortalidad.

## **CONCLUSIONES DEL ESTUDIO**

La presencia de choque séptico y un APACHE II mayor o igual a 20 se asocian a mayor mortalidad a 30 días en los pacientes con infección por *A. baumannii*.

El patrón de resistencia a antimicrobianos de *A. baumannii* fue MDR en todos los casos, con resistencia a carbapenémicos, quinolonas y cefalosporinas mayor o igual a 90% y mayor al 50% para aminoglucósidos y sulbactam, conservando aun susceptibilidad a tigeciclina y colistina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Munoz-Price L, Weinstein R. Acinetobacter Infection. *N Engl J Med* 2008;358:1271-81.
2. Fishbain J, Peleg A. Treatment of Acinetobacter Infections. *Clin Infect Dis* 2010; 51:79–84.
3. Maragakis L, Perl T. Acinetobacter baumannii: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1254–63.
4. Towner K. Acinetobacter: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect.* 2009;73:355-63.
5. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:538–582.
6. Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006;42:692-9.
7. Torres HA, Vázquez EG, Yagüe G, Gómez JG. Acinetobacter baumannii multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Rev Esp Quimioter* 2010;23:12-19.
8. Kempf M, Rolain JM. Emergence of resistance to carbapenems in Acinetobacter baumannii in Europe: clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39:105-14.
9. Zuñiga AE, Chávez M, Gómez RF, Cabrera CE, Corral RE, López B.. Relación entre virulencia y resistencia antimicrobiana en Acinetobacter baumannii. *Nova* 2010; 121-240

10. Djahmi N, Dunyach-Remy C, Pantel A, Dekhil M, Sotto A, Lavigne JP. Epidemiology of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii* in Mediterranean Countries. *Biomed Res Int*. 2014;2014:305784.
11. Diomedi A. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente. consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. *Rev Chil Infect* 2005; 22: 298-320.
12. Gordon N, Wareham D. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 35:219–226.
13. Morfín-Otero R, Alcántar-Curiel MD, Rocha MJ, Alpuche-Aranda CM, Santos-Preciado JI, Gayosso-Vázquez C, et al. *Acinetobacter baumannii* Infections in a Tertiary Care Hospital in Mexico over the Past 13 Years. *Chemotherapy* 2013;59:57–65.
14. Garza-González E, Llaca-Díaz JM, Bosques-Padilla FJ, González GM. Prevalence of Multidrug-Resistant Bacteria at a Tertiary-Care Teaching Hospital in Mexico: Special Focus on *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy* 2010;56:275–279.
15. Aguirre-Avalos G, Mijangos Mendez JC, Amaya Tapia G. Bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48: 625-634.
16. 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 ;45:309-13.
17. Alcántar-Curiel MD, García-Torres LF, González-Chávez MI, Morfín-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 ;45:553-60.
18. Chan J, Graves J, Dellit T. Antimicrobial Treatment and Clinical Outcomes of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-Associated Pneumonia. *J Intensive Care Med*. 2010;25:343-8.
19. Kwon SH, Ahn HL, Han OY, La HO. Efficacy and Safety Profile Comparison of Colistin and Tigecycline on the Extensively Drug Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Biol Pharm Bull*. 2014;37:340-6.
20. Pérez-Pedrero MJ, Sánchez-Casado M, Rodríguez-Villar S. Utilización de la colistina nebulizada en la colonización e infección respiratoria por *Acinetobacter baumannii* en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2011;35:226—231.
21. Yadav R, Landersdorfer CB, Nation RL, Boyce JD, Bulitta JB. Novel approach to optimizing synergistic carbapenem plus aminoglycoside combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 2286-98.
22. Galani I, Orlandou K, Moraitou H, Petrikos G, Souli M. Colistin/daptomycin: an unconventional antimicrobial combination synergistic in vitro against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43:370-4.

23. Mutlu Yilmaz E, Sunbul M, Aksoy A, Yilmaz H, Guney AK, Guvenc T. Efficacy of tigecycline/colistin combination in a pneumonia model caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 40:332-6.
24. Qureshi ZA1, Hittle LE, O'Hara JA, Rivera JI, Syed A, Shields RK, et al. Colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*: beyond carbapenem resistance. *Clin Infect Dis*. 2015; 60:1295-303.
25. Fica A, Céspedes I, Gompertz M, Jalón VM, Sakurada A, Sáez E. Colistin en infecciones nosocomiales por bacilos gramnegativos panresistentes. *Rev Chil Infect* 2007; 24 : 360-367.
26. Prashanth K, Badrinath S. Nosocomial infections due to *acinetobacter* species: clinical findings, risk and prognostic factors. *Indian J Med Microbiol*. 2006; 24:39-44.
27. Chiang D, Wang C, Kuo H. Risk factors for mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection with genotypic species identification. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008;41:397-402.
28. Chen HP, Chen TL, Lai CH, Fung CP, Wong WW, Yu KW, et al. Predictors of mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005;38:127-36.
29. Prates C, Martins A, Sperti S, Lopes F, Ramos F, Cantarelli V, et al. Risk factors for 30-day mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* during an outbreak in an intensive care unit. *Epidemiol. Infect*. 2011; 139; 411.

30. Khawcharoenporn T, Pruetpongpun N, Tiamsak P, Rutchanawech S, Mundy L4, Apisarnthanarak A. Colistin-based treatment for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 43:378-82.
31. Qiang F, Huan Y, Shumei L. Risk factors for extensive drug-resistance and mortality in geriatric inpatients with bacteremia caused by *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control* 2015; 857-60.
32. Kim S, Jung J, Kang Y, Lim J, Kim E, Lee S, et al. Risk Factors for Occurrence and 30-Day Mortality for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia in an Intensive Care Unit. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 939-947.
33. Liu H, Ye Q, Wan Q, Zhou J. Predictors of mortality in solid-organ transplant recipients with infections caused by *Acinetobacter baumannii*. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:1251-7.
34. Liu CP, Shih SC, Wang NY, Wu AY, Sun FJ, Chow SF, et al. Risk factors of mortality in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014. pii: S1684-1182.
35. Lemos EV, De la Hoz Restrepo F, Alvis N, Quevedo E, Cañon O, León Y. Mortalidad por *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2011; 30:287-94.
36. Ñamendys-Silva SA1, Correa-García P1, García-Guillén FJ1, González-Herrera MO1, Pérez-Alonso A1, Texcocano-Becerra J1 y cols. Outcomes of critically ill cancer patients with *Acinetobacter baumannii* infection. *World J Crit Care Med*. 2015; 4:258-64.

37. Rojo EA, Rivera BC. Neumonía asociada a ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii* MDR en una unidad de terapia intensiva de tercer nivel. *Acta Med* 2014; 12.
38. Özvatan T, Akalın H, Sınırtaş M, Ocakoğlu G, Yılmaz E, Heper Y, Kelebek N, İşçimen R, Kahveci F. Nosocomial *Acinetobacter pneumonia*: Treatment and prognostic factors in 356 cases. *Respirology*. 2016;21:363-9
39. Brotfain E, Borer A, Koyfman L, Saidel-Odes L, Frenkel A, Gruenbaum SE, Rosenzweig V, Zlotnik A, Klein M. Multidrug Resistance *Acinetobacter Bacteremia* Secondary to Ventilator-Associated Pneumonia: Risk Factors and Outcome. *J Intensive Care Med*. 2016 21.
40. Gu Z, Han Y, Meng T, Zhao S, Zhao X, Gao C, Huang W. Risk Factors and Clinical Outcomes for Patients With *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Medicine*. 2016 Mar;95:e2943
41. Gulen TA, Guner R, Celikbilek N, Keske S, Tasyaran M. Clinical importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant *acinetobacter baumannii*. *Int J Infect Dis*. 2015;38:32-5
42. Liu Q, Li W, Du X, Li W, Zhong T, Tang Y, Feng Y, Tao C, Xie Y. Risk and Prognostic Factors for Multidrug-Resistant *Acinetobacter Baumannii* Complex Bacteremia: A Retrospective Study in a Tertiary Hospital of West China. *PLoS One*. 2015 17;10:e0130701