

**IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR *ACINETOBACTER BAUMANNII* EN LA
SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

LUIS DANIEL CABEZA RUIZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
BUCARAMANGA**

2017

**IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR *ACINETOBACTER BAUMANNII* EN LA
SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

LUIS DANIEL CABEZA RUIZ

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Director

Dr. AGUSTÍN VEGA VERA

Infectólogo

Codirectora

Dra. CLAUDIA FIGUEROA

Internista - Epidemióloga

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

BUCARAMANGA

2017

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi esposa por ser el motor que en búsqueda de mis objetivos.

A mi madre por su apoyo y dedicación.

A mis compañeros residentes que son un ejemplo de laboriosidad.

A mis profesores por ser una fuente constante de orientación.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
INTRODUCCIÓN	14
1. JUSTIFICACIÓN	16
2. HIPÓTESIS	18
2.1 HIPÓTESIS NULA	18
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
4. OBJETIVOS	20
4.1 OBJETIVO GENERAL	20
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
5. MARCO TEÓRICO	21
5.1 HISTORIA Y MICROBIOLOGÍA	21
5.2 EPIDEMIOLOGÍA	22
5.3 TIPOS DE INFECCIÓN	24
5.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	25
5.4.1 Colonización Vs Infección	27
5.5 ESTUDIO DE LOS BROTES	29
5.6 DESENLACES	31
5.7 RESISTENCIA BACTERIANA	33
5.7.1 Desenlaces en pacientes con infecciones por gérmenes multi o panresistentes	37
5.8 TRATAMIENTO	38
5.9 MÉTODOS PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL	41

6. METODOLOGÍA	42
6.1 MATERIALES Y MÉTODOS	42
6.1.1 Diseño	42
6.1.2 Población y Muestra	42
6.1.3 Cálculo de la Muestra	43
6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	44
6.2.1 Criterio de Inclusión	44
6.2.2 Criterios de Exclusión	45
6.3 DEFINICIÓN DE CASO Y CONTROL	45
6.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	46
6.5 PROCEDIMIENTO	53
6.6 RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	57
6.6.1 Mortalidad	58
6.6.2 Mortalidad General	59
6.6.3 Mortalidad Específica	59
6.6.4 Letalidad	59
6.6.5 Medidas de impacto Potencial - Riesgo Atribuible	60
6.6.6 Comorbilidad	61
6.7 CONTROL DE SESGOS	63
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	64
8. CRONOGRAMA	71
9. PRESUPUESTO	72
10. RESULTADOS ESPERADOS	75
11. IMPACTO	77

12. RESULTADOS	78
13. DISCUSIÓN	83
14. CONCLUSIONES	88
15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
BIBLIOGRAFÍA	93
ANEXOS	99

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Factores de riesgo para adquisición de <i>A. baumannii</i>	29
Tabla 2. Materiales y equipos relacionados con colonización por <i>A. baumannii</i>	30
Tabla 3. Determinación de perfil de resistencia en bacilos gram negativos.	36
Tabla 4. Esquemas de manejo antibiótico empleados para <i>A. baumannii</i> multidrogorresistente.	40
Tabla 5. Métodos para la prevención y control de la transmisión e infección por <i>A. baumannii</i> .	41
Tabla 6. Operacionalización de las variables	46
Tabla 7. Tabla de 2x2.	57
Tabla 8. Índice de comorbilidad de Charlson	61
Tabla 9. Cronograma	71
Tabla 10. Presupuesto - parte 1	72
Tabla 11. Presupuesto - parte 2	73
Tabla 12. Presupuesto - parte 3	74
Tabla 13. Resultados esperados	75
Tabla 14. Impacto	77
Tabla 15. Características generales	78
Tabla 16. Comparación de frecuencias	81

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Proceso fisiopatológico de colonización e infección por <i>A. baumannii</i> .	32
Figura 2. Cálculo del tamaño de muestra	43
Figura 3. Procedimiento	56
Figura 4. Unidad Hospitalaria	79
Figura 5. Diagnóstico de Infección	80
Figura 6. Severidad de la sepsis	81

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. CDC 2014 - Osteomielitis	99
Anexo B. Infecciones del tracto sanguíneo	100
Anexo C. CDC 2014 Meningitis o Ventriculitis	101
Anexo D. CDC 2014 Endocarditis	102
Anexo E. CDC 2014 infección respiratoria Superior	103
Anexo F. CDC 2014 infección intra-abdominal	104
Anexo G. CDC 2014 Bronquitis	105
Anexo H. CDC 2014 neumonía	106
Anexo I. CDC 2014 Infección del sitio operatorio	107
Anexo J. CDC 2014 infección de sitio operatorio Órgano / espacio	108
Anexo K. CDC 2014 Infección de vías urinarias	109
Anexo L. Otras Infecciones urinarias	110
Anexo M. CDC 2014 neumonía asociada a la ventilación mecánica	111
Anexo N. CDC 2014 neumonía asociada a la ventilación mecánica probable	112
Anexo O. Puntuación APACHE II	113

RESUMEN

Título: IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR *ACINETOBACTER BAUMANNII* EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER*

Autor: Cabeza Daniel**

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*, Infección, Mortalidad atribuible.

Introducción: Infecciones nosocomiales son problemas frecuentes en instituciones de alta complejidad, se les atribuye hasta el 25.1% de la mortalidad hospitalaria. El *Acinetobacter baumannii* es un germen con potencial multi-resistencia; estudios previos muestran OR de mortalidad de 3.7 y fracción atribuible entre 10 y 23%. Se investigó la supervivencia de pacientes con aislamiento de este germen considerado como infectante, por criterios CDC 2014.

Diseño: Estudio de casos y controles; en individuos con aislamiento de *Acinetobacter. baumannii*, siendo caso el paciente que fallece y control quien sobrevive a los 30 días del aislamiento.

Métodos: Se incluyeron adultos, sin patología ginecológica, sin otra fuente de infección. Tomando datos de la historia para definir índice de comorbilidad de Charlson, sitio de hospitalización, órgano infectado, criterios de severidad de sepsis, score APACHE II del día -5, 0 y +3 de la toma del cultivo.

Resultados: 72 pacientes; 31,9% en UCI; 30,5% en urgencias y 15,2% hospitalización medicina interna. El foco más frecuente, bacteriemia (33,3%) seguido de neumonía asociada a los cuidados de la salud (18%) y neumonía asociada a la ventilación mecánica 15.2%. 75% con algún tipo de resistencia, el índice de comorbilidad fue significativamente diferente en el grupo que falleció (p: 0.096), el APACHE II fueron significativamente superiores el día 0 y +3 en el grupo de pacientes que fallecieron (p: <0.001). Se obtuvo un OR de 3.056 (p= 0.03), con una fracción atribuible en expuestos del 67.27% y fracción atribuible poblacional del 32.17%.

Conclusiones: El OR para desenlace fatal en los pacientes con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* es de 3.52 veces superior, independiente del grado de comorbilidad, documentándose mayor compromiso general identificado por score de APACHE II en pacientes con infección por este germen comparado con aquellos colonizados.

* Trabajo de grado

** Facultad de Salud. Escuela de medicina. Departamento de medicina interna. Director: Agustin Vega Vera MD Infectólogo.

ABSTRACT

Title: IMPACT OF *ACINETOBACTER BAUMANNII* INFECTION IN THE SURVIVAL OF PATIENTS HOSPITALIZED IN THE UNIVERSITY HOSPITAL OF SANTANDER*

Author: Cabeza Daniel**

Key words: *Acinetobacter baumannii*, Infection, Attributable mortality.

Introduction: Nosocomial infections are frequent problems in institutions of high complexity, attributed to 25.1% of hospital mortality. *Acinetobacter baumannii* is a germ with multi-resistance potential; Previous studies or mortality OR of 3.7 and attributable fraction between 10 and 23%. The survival of patients with this type of infection was investigated by CDC 2014 criteria.

Design: Case-control study; In individuals with *Acinetobacter* isolation. *Baumannii*, with the patient dying and control surviving 30 days of isolation.

Methods: Adults were included, without gynecological pathology, with no other source of infection. Taking the history data to indicate the comorbidity index of Charlson, hospitalization site, infected organ, severity criteria of sepsis, APACHE II score of day -5, 0 and +3 of the culture take.

Results: 72 patients; 31.9% in ICU; 30.5% in the emergency department and 15.2% in the internal medicine hospital. The most frequent outbreak was bacteremia (33.3%) followed by health-care-associated pneumonia (18%) and pneumonia associated with mechanical ventilation (15.2%). 75% with some type of resistance, the comorbidity index was different in the group that died ($p: 0.096$), APACHE II was higher than day 0 and +3 in the group of patients who died ($p: <0.001$). An OR of 3.056 ($p = 0.03$) was obtained, with an attributable fraction in the exposed of 67.27% and the population attributable fraction of 32.17%.

CONCLUSIONS: The OR for fatal outcome in patients with *Acinetobacter baumannii* isolation is 3.52 times higher, independent of the degree of comorbidity, documenting a greater general compromise identified by APACHE II score in patients with this infection compared to those colonized.

* Bachelor Thesis

** Faculty of Health. Medicine School. Internal Medicine Program. Director: Agustin Vega Vera Infectologist.

INTRODUCCIÓN

Las bacterias del género *Acinetobacter* primero fueron identificadas en la primera década del siglo 20, actualmente es un patógeno oportunista ampliamente conocido. Grandes avances en la investigación de este germen han emergido en los últimos 25 años, incluyendo la especiación, la resistencia antimicrobiana y la terapia apropiada.

Este germen se ha aislado frecuentemente en pacientes con infecciones nosocomiales en relación con estancia hospitalaria prolongada, adicionando un factor deletéreo a las comorbilidades y la enfermedad de base; con el agravante de la gran incidencia de patrones de resistencia a múltiples medicamentos que dificultan su manejo y predisponen a mayor toxicidad de origen farmacológico. De esta manera es necesario realizar una cuantificación del impacto de esta infección en el grupo de pacientes con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* para determinar la potencial reducción del riesgo con las intervenciones de control de transmisión así como el desarrollo de políticas de manejo agresivo.

Se trata de un estudio que se desarrolla con pacientes de múltiples especialidades médicas, dentro de la Empresa Social del Estado Hospital Universitario de Santander; con principal factor de inclusión, el aislamiento de *Acinetobacter baumannii* como germen colonizante vs patógeno de diferentes líquidos corporales; entre ellos sangre (bacteriemia) secreción bronquial o cultivo de lavado bronquialveolar (neumonía adquirida en la comunidad – neumonía nosocomial – neumonía asociada a la ventilación mecánica, infección de traqueostomía), orina (infección de vías urinarias – infección de vías urinarias asociado a los cuidados de la salud – catéter vesical), líquido peritoneal (peritonitis primaria – peritonitis secundaria), secreción de sitio quirúrgico (infección de sitio operatorio) líquido cefalorraquídeo (meningitis); entre otras.

Mediante el siguiente estudio se realiza la identificación del grupo de pacientes con aislamiento microbiológico de *Acinetobacter baumannii*, a quienes se les aplican los criterios estandarizados de CDC 2014 para determinar su estado de infección, siendo estos los casos; grupo de pacientes que se compara con los controles producto del grupo con aislamiento de este germen sin criterios de infección. Con el fin de evaluar principalmente la mortalidad atribuible y el porcentaje de reducción de riesgo como medidas de impacto relevantes en el contexto del control de infecciones nosocomiales.

Adicionalmente se caracteriza la frecuencia de algunos factores que previamente han sido asociados con mortalidad incluyendo el tipo específico de patrón de resistencia, la unidad de hospitalización, la severidad de las comorbilidades y el sitio de infección; siendo estas características aquellas que modifican el impacto de la infección por *Acinetobacter baumannii* y a las cuales se les puede atribuir la gran variabilidad de la mortalidad atribuible identificada en estudios previos.

1. JUSTIFICACIÓN

La infección por *Acinetobacter baumannii* a nivel intrahospitalario es un hecho frecuente al cual se enfrentan los médicos, especialmente en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos; la gran frecuencia de aislamientos de gérmenes con patrones de resistencia a múltiples fármacos para los cuales se requiere el empleo de múltiples antibióticos con sus consecuentes efectos adversos, junto con la política de control de brotes que plantea la necesidad de un manejo agresivo de estos casos implica que se debe estimar el peso de la infección por *Acinetobacter baumannii* dentro de la mortalidad.

El porcentaje de mortalidad atribuible a la infección por *Acinetobacter baumannii* no ha sido claramente estudiado y se considera que puede variar desde 10 a 23% [1], datos estadísticamente no significativos dadas las dificultades en el diseño de los estudios que han reportado como desenlace primario o secundario la mortalidad en pacientes con infección comparados con aquellos colonizados; de estos estudios no se encuentran datos relevantes provenientes de Latinoamérica motivo por el cual se requiere la realización de un estudio a partir de fuentes locales con un diseño estadísticamente sólido que sirva de comparación internacional y aporte nuevos datos, pues se considera que con los existentes se subestiman el impacto real de la infección por este germen.

La frecuencia con la cual se realiza el aislamiento de este germen con causa de infección va en aumento según el departamento de epidemiología de la ESE Hospital Universitario de Santander; en los últimos 3 años se observa una tendencia al ascenso en la identificación del *Acinetobacter baumannii* como causa de infecciones asociadas a los cuidados de la salud desde 55 en 2011, 46 en 2012; hasta 67 casos notificados en 2013. Hechos a partir de los cuales se han definido políticas para prevenir el contagio, y la transmisibilidad como el lavado de manos obligatorio para los individuos que ingresan a la unidad de cuidados

intensivos, o los aislamientos estrictos de contacto en los pacientes colonizados o infectados; pero aún es necesario identificar aquellos factores, que en nuestra población, se relacionan con un peor desenlace cuando un paciente entra en contacto con este germen.

2. HIPÓTESIS

La infección por *Acinetobacter baumannii*, tiene un gran impacto sobre la mortalidad general, en pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario de Santander, mostrando diferencias estadísticamente significativas, principalmente en pacientes identificados como Infectados.

2.1 HIPÓTESIS NULA

Los desenlaces duros como mortalidad, son iguales en pacientes infectados comparados con los colonizados por *Acinetobacter baumannii*, pues la fracción atribuible sobre la mortalidad es igual al comparar según el grado de comorbilidades presentes y la severidad de la enfermedad de base.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los desenlaces clínicos de los pacientes en quienes se realiza un aislamiento microbiológico de *A. baumannii*, considerado como patógeno comparado con aquellos identificados como colonizadores?

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el impacto de la infección por *Acinetobacter baumannii* en la supervivencia de los pacientes hospitalizados con aislamiento de este germen.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la supervivencia de pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii*, en la E.S.E. Hospital Universitario de Santander, durante el periodo de enero de 2015 a diciembre de 2016.
- Estratificar la severidad de las comorbilidades de las patologías de base en pacientes infectados por *Acinetobacter baumannii* en el estudio.
- Identificar las infecciones por *Acinetobacter baumannii* más frecuentes en los pacientes de la cohorte de aislamientos.
- Identificar los patrones de sensibilidad antimicrobiana reportada por el laboratorio en la E.S.E. Hospital Universitario de Santander en las cepas aisladas de *Acinetobacter baumannii*.
- Clasificar los tipos esquemas antibióticos utilizados en el periodo de estudio para la infección por *Acinetobacter baumannii*.
- Estimar la fracción atribuible en la mortalidad de los pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii*.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 HISTORIA Y MICROBIOLOGÍA

Descrito inicialmente como un diplococo mucoso en 1908, el cual se confundía fácilmente con el género *Neisseriaceae*, teniendo en cuenta la usencia de características comunes, sin color, sin motilidad no fermentador y sin la habilidad de reducir nitratos. Pasando por nombres como *Micrococcus* (pequeño), *Achormobacter* (sin color) *Acinetobacter* (sin movimiento) y *Anitratus* (sin la habilidad de reducir nitratos). Entre 1930 y 1940 Brisou propuso incluir a estos bacilos gram negativos saprofitos dentro del género *Acinetobacter*, posteriormente cuando se emplea el método de actividad oxidasa se logran distinguir *Moraxela* (oxidasa-positivo) de *Acinetobacter* (oxidasa negativo).

“Aislados frecuentemente en pacientes con alguna deficiencia inmunitaria estos gérmenes se vuelven oportunistas y pueden producir septicemia, son muy inactivos metabólicamente y a menudo son resistentes a los antibióticos. Las infecciones se producen frecuentemente en hospitales relacionados con la estación de verano y su fuente frecuentemente es identificada en el agua de los humectantes o en los vaporizadores” [2].

Los textos hacen referencia desde 1971 a un género *Acinetobacter calcoacéticus* y para delineación de las subespecies se emplea desde 1980 la habilidad para formar ácido a partir de la glucosa Positiva en el *anitratus* y negativa en la variedad *Iwoffii*; posterior a eso múltiples métodos se han empleado para su caracterización entre ellos: tipificación de bacteriocinas, tipificación de fagos, caracterización de proteínas de membrana; serotipificación fenotipificación, ribotipificación y huella genómica.

Basados en estudios de hibridación de DNA, se han identificado al menos 21 sepas de *Acinetobacter*, muchas de las cuales comparten características similares y pueden ser llamadas: *A. calcoaceticus-Acinetobacter baumannii complex*; pero en la práctica de rutina esto no es necesario.

Tiene forma de bacilo durante su crecimiento rápido y cocobacilares durante su fase estacionaria, generalmente son encapsulados, sin motilidad, gram negativos aerococcos con la tendencia a retener el cristal violeta; crecen fácilmente en múltiples sustratos, lo que se demuestra con su gran prevalencia en la naturaleza. Las colonias son de 1-2 mm, no pigmentadas, con forma de domo y mucoides; son indol negativo y catalasa positivos; la habilidad para hemolizar las células rojas, acidificar la glucosa y el crecimiento a 44 grados son algunas características fenotípicas para diferenciarlos [3].

Fue el bacilo gramnegativo más frecuentemente encontrado en las lesiones en extremidades durante la guerra de Vietnam [4].

5.2 EPIDEMIOLOGÍA

El *Acinetobacter* de vida libre no es un germen parasitario (como *Moraxella*, *Neisseria* y *Kingella* otras bacterias de su género), puede ser encontrado en objetos animados e inanimados. Casi el 100% de las muestras de tierra y agua pueden tener *Acinetobacter*; puede ser encontrado en otras fuentes como: leche pasteurizada, comidas congeladas, pollos congelados, aire hospitalario, aire de los vaporizadores, grifos de agua, urinarios, toallas, catéteres de angiografía, ventiladores, laringoscopios, duodenoscopios, medicamentos multi-dosis, almohadas de hospital y dispensadores de jabón.

Puede encontrarse en alimentos, en pequeñas cantidades hasta en el 17% de los vegetales, 56% de ellas tratándose del complejo *A. baumannii* - *A. calcoaceticus*;

así la comida en el hospital es una fuente potencial; de esta manera podemos encontrar una colonización digestiva de hasta el 41% de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) [4].

Puede sobrevivir en objetos inanimados secos por meses. Crece de múltiples fuentes humanas; piel, esputo, materia fecal y secreciones vaginales. Cerca del 25% de los adultos sanos en escenarios ambulatorios exhiben colonización cutánea y 7% de los adultos presentan colonización faríngea transitoria; es el gram-negativo más común encontrado como colonizador en el personal de un hospital y se encuentra como colonizador frecuente en traqueostomías [3].

Puede sobrevivir un promedio de 20 días en superficies con 31% de humedad y se puede aislar hasta 9 días después de la salida en la cama de un paciente infectado por este germen; tiene la capacidad para tolerar medios secos. Así la descontaminación de medio es solo una medida para el control de la transmisión. En 192 voluntarios sanos 40% eran portadores, 60% de ellos con *Acinetobacter lwoffii* y solo un individuo con el grupo de *A. baumannii*- *A. calcoaceticus*.

Es un germen ubicuo que puede causar infecciones tanto adquiridas en la comunidad como infecciones asociadas al cuidado de la salud, siendo esta la forma más común debido a su capacidad para acumular mecanismos de resistencia antimicrobiana que conduce a panresistencia y causa grandes brotes que incluyen múltiples unidades. Su epidemiología es compleja coexistiendo con infecciones epidémicas y endémicas, la última de las cuales es favorecida por la presión selectiva de los antimicrobianos. La única buena noticia es que una infección por *Acinetobacter baumannii* tal como la bacteriemia o neumonía en pacientes en uci con intubación oro-traqueal, no parece estar asociada con mayor mortalidad atribuible o un incremento en la estancia hospitalaria [4].

Algunas cepas con disminución de la sensibilidad a los biosidas pueden vivir a través de un régimen de limpieza no óptimo o un desafío biosida durante un período más largo, por lo que es clínicamente más problemática para tratar; de esta manera se encuentran de manera silvestre en un porcentaje entre 41 y 55% de gérmenes con bombas de eflujo que le confieren resistencia a los biosidas comunes empleados en limpiezas de bajo grado [5].

Causa frecuentemente brotes en el ámbito hospitalario, identificando como origen del germen las fuentes de agua o el equipo respiratorio en la UCI; los métodos usados para identificar los portadores son insensibles y dificultan las medidas de prevención y control de la infección, así como su perfil de resistencia puede ser de hasta el 70% limitando las herramientas terapéuticas [6].

5.3 TIPOS DE INFECCIÓN

Muchos de los aislamientos de *A. baumannii* aislados de secreciones respiratorias y especímenes obtenidos de pacientes hospitalizados demuestran colonización más que infección. La mayoría de las infecciones involucran sistemas con alto contenido de fluidos, como el tracto respiratorio, líquido peritoneal y el tracto urinario, y están asociados a la presencia de catéteres. Los tipos de infección varían según el hospital y las intervenciones que allí se realicen. En España >90% de las infecciones son nosocomiales y solo el 4% son adquiridas en la comunidad.

Las infecciones respiratorias fueron las más comunes (39%) seguidos por exudados y absceso (24%), infecciones urinarias (23%) y bacteriemias (3%) [4].

En un estudio en Francia los abscesos fueron más comunes (32%) seguidos de infecciones urinarias (25%), infecciones del tracto respiratorio (20% y bacteriemia (12%) [4].

5.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Puede ser encontrado como germen causante de neumonía adquirida en la comunidad en grupos especiales por ejemplo de bajos ingresos económicos con aislamiento social y pobres recursos en salud, además es identificado en individuos con inmunodeficiencias como en consumidores crónicos de alcohol, uso de tabaco, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y falla renal. Aparte este germen puede ser causante de traqueo-bronquial en niños por demás sanos. Así la mortalidad en los casos en los cuales se confirma el *Acinetobacter baumannii* como causa de la neumonía la mortalidad puede ascender de 40 – 64% [3].

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en caso de infección nosocomial por *Acinetobacter* son la neumonía asociada a ventilación mecánica y las bacteriemias primarias, ambas asociadas a una elevada mortalidad (hasta del 50%). Otras manifestaciones clínicas frecuentes son las meningitis relacionadas con derivaciones ventriculares externas o derivaciones ventrículo peritoneales, las infecciones de piel y partes blandas e infecciones de heridas en pacientes con traumatismos, quemaduras extensas y graves, o en soldados lesionados en operaciones militares.

Las infecciones del tracto urinario relacionadas con sondaje vesical son también frecuentes, aunque tienen un curso clínico más benigno. Las endocarditis (la mayoría de ellas de prótesis valvulares), y las endoftalmitis o las queratitis (relacionadas con el uso de lentes de contacto o tras cirugía oftalmológica) son excepcionales [7].

Las infecciones de sitio quirúrgico usualmente aparecen en el contexto de un brote, según un artículo de un estudio realizado en una UCI quirúrgica, a partir de un caso índice; el drenaje de un absceso producto de una fistula cervical, causado

por *Acinetobacter baumannii*, la aereosolización del germen que posteriormente infecta a el grupo restante de individuos que van a ser sometidos a lavados quirúrgicos en la misma sala. De esta manera el brote que inicia como infecciones de sitio quirúrgico puede llevar a traqueobronquitis post- broncoscopia, o infecciones del cateter venoso central [8].

La frecuencia con la cual se realiza un aislamiento de *Acinetobacter baumannii* como causante de bacteriemia, al comparar con cualquier otro foco de infección, varía entre el 29 al 55%, de los cuales cerca del 75%, son pacientes manejados en la Unidad de Cuidados Intensivos [9], cuya fuente primaria corresponde en primer lugar con una neumonía asociada a la ventilación mecánica y posteriormente infección del sitio operatorio; pero en cierto porcentaje de ellos, no se logra identificar la fuente. El aislamiento de un germen resistente fue uno de los principales factores que empeoran el pronóstico (RR 1.59) junto con otras condiciones de base como la malignidad hematológica (RR 1.58) y la diabetes (RR 1.56); así como la terapia antimicrobiana inapropiada (RR 1.67) y la presencia de shock séptico (RR 1.65) [9].

La sepsis se define como la instauración de un foco infeccioso, acompañado de un proceso sistémico, denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS: del inglés *System Inflammatory Response Syndrome*), el cual conlleva a una descompensación multi-orgánica en sus fases ulteriores. La sepsis por bacterias Gram negativas es un reto para el personal médico. En la actualidad las cepas de *A. baumannii*, han adquirido resistencia a innumerables antibióticos, por tal motivo se hace necesario el uso apropiado de estos según los patrones de sensibilidad del antibiograma. Además se requiere la adecuada asepsia de las equipos médicos y del personal concientizándolos en la importancia de la normas de bioseguridad, para evitar la transmisión de diferentes gérmenes nosocomiales, incluido el *A. baumannii* [10].

Para definir el diagnóstico de las infecciones asociadas al cuidado de la salud en los diferentes sitios de infección, se emplean los criterios definidos por la CDC en su última actualización de enero de 2014 se encuentran entre los más relevantes los siguientes: (VER ANEXOS) [11].

5.4.1 Colonización Vs Infección. A continuación se definen los conceptos de colonización e infección. Colonización: lo que significa la presencia de microorganismos en la piel, en las membranas mucosas, heridas abiertas, o en las excreciones o secreciones, pero no están causando síntomas o signos clínicos adversos. Infección: es la invasión de un microorganismo patógeno, su multiplicación en los tejidos y la reacción del anfitrión a su presencia y a la de sus posibles toxinas.

Las infecciones pueden deberse a bacterias, hongos, virus, protozoos o priones. Las infecciones pueden ser además locales o sistémicas.

En un estudio para determinar el conocimiento de los criterios clínicos de infección nosocomial, basados en un cuestionario de casos clínicos, se identificó que solo se logra identificar de manera adecuada el 67% de las infecciones asociadas al cuidado de la salud, siendo el grado de experiencia del médico, el único predictor para realizar un diagnóstico adecuado [12].

Cuando McGeer propuso, en 1991, el primer grupo de definiciones de infecciones asociadas al cuidado de la salud, buscaba una adecuada estandarización para el seguimiento de casos en instalaciones de cuidado a largo plazo, adaptadas de las definiciones iniciales por parte de la CDC en 1988, ahora 20 años después se siguen aplicando pero estos criterios no fueron diseñados para unidades de cuidados intensivos, sitios de rehabilitación o unidades de cuidados pediátricos.

Las infecciones deben ser atribuidas al germen aislado y se consideran de características nosocomiales si: no hay evidencia de incubación de la infección al ingreso y el inicio de las manifestaciones clínicas ocurre más de 2 días después de la admisión. Otros criterios importantes son:

- Todos los síntomas deben ser nuevos o empeoraron agudamente.
- Considerar y evaluar causas no infecciosas de los signos y síntomas presentes (por ejemplo deshidratación o medicamentos).
- La identificación de la infección no se debe basar solo en el aislamiento sino siempre considerar la presentación clínica y cualquier dato radiográfico o microbiológico disponible. De igual manera los hallazgos radiográficos o microbiológicos solos no deben ser considerados como únicos criterios para definir infección [13].

Desde 1990 se observa un incremento súbito de la colonización e infección por *Acinetobacter baumannii* en las unidades de cuidados intensivos [14].

Definición de colonización: Presencia de *Acinetobacter*, sin signos ni síntomas que sugiera infección activa por este germen. Infección: presencia de *Acinetobacter* con la evidencia clínica de una infección activa y continua atribuible a este germen [14].

En general el 94% de los pacientes infectados vs 39% de pacientes colonizados son tratados con antibióticos, la mortalidad en pacientes infectados puede ser del 41% VS 29% en pacientes colonizados. Los pacientes infectados reciben antibióticos por periodos más largos con tiempos de estancia mayores (27 vs 5 días) y usualmente escala de APACHE II más alta. Los pacientes colonizados tienen mayores estancias hospitalarias. El costo sumado en cargos de farmacia para pacientes colonizados no infectados puede aumentar entre el 10-15% del costo total de hospitalización [14].

5.5 ESTUDIO DE LOS BROTES

En una investigación realizada por Fournierre y Herve publicada en 2006, estudia los brotes de infecciones por *Acinetobacter baumannii* entre 1990 y 2004 publicadas en idioma ingles en pubmed; identifica que más de un cuarto de los casos son asilados en la unidad de cuidados intensivos, el porcentaje restante se distribuye entre unidad de quemados (8%) unidad de neurocirugía y unidad de cuidados intensivos pediátricos (6% cada uno),

Tabla 1. Factores de riesgo para adquisición de *A. baumannii*

High APACHE II score
Prematurity
Procedure
Surgery
Catheterization
Mechanical ventilation and duration
Previous antimicrobial therapy
Carbapenems
Fluoroquinolones
Third generation cephalosporins
Aminoglycosides
Receipt of blood products
Contaminated parenteral solutions
Enteral feeding
Circumstances of hospitalization
Length of stay
High work load
Admission to wards with a high density of infected and/or colonized patients

Tomado de: Fournierre P, Hervé R. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;; p. 42:692–9.

Tabla 2. Materiales y equipos relacionados con colonización por *A. baumannii*

Suctioning equipment
Washbasin
Bedrail
Bedside
Table
Ventilator
Infusion pump
Sink
Hygroscopic bandage
Shower trolley
Pillow
Mattress
Resuscitation equipment
Stainless steel trolley

Tomado de: Fournier P, Hervé R. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;; p. 42:692–9.

Hospitalización general, unidad quirúrgica (4% cada una) y la unidad de medicina interna y oncología (2 y 2%) muchos factores de riesgo han sido identificados: factores del huésped, procedimientos, tratamientos circunstancias de hospitalización entre ellos ingreso a unidades con alta densidad de pacientes infectados o colonizados [4].

El rol del portador en las manos ha sido estudiado, entre médicos y enfermeras varía de 3 a 23%, usualmente transitorio excepto para piel lastimada. El aislamiento de contacto evita la contaminación del personal asistencial y la contaminación del entorno; así un paciente contaminado en quien se realizan cultivos al personal asistencial post-exposición tiene una probabilidad de presentar un cultivo positivo para este germen del 0.7% [4].

Control de las epidemias puede consistir en clausurar la unidad de cuidados intensivos, higiene de manos estricta, desinfección del medio, darles salida a todos los pacientes colonizados, uso controlado de antimicrobianos, identificación pronta de casos nuevos

5.6 DESENLACES

El riesgo relativo de fallecer al identificarse el *Acinetobacter baumannii* como causa de la infección varía de 3.98 a 4.23 según la presencia o ausencia de choque séptico [15].

Desde 5% en las unidades de hospitalización general y 54% en las unidades de cuidado intensivo, pocos estudios evalúan la mortalidad atribuible sin evaluar el rol de las comorbilidades. Estudios de casos y controles con pacientes bacteriémicos vs no bacteriémicos, apareando según escala de APACHE II teniendo el mismo diagnóstico principal, la mortalidad cruda fue de 42% en los casos y 34.4% en los controles, resultando en una mortalidad atribuible del 7.8% [16].

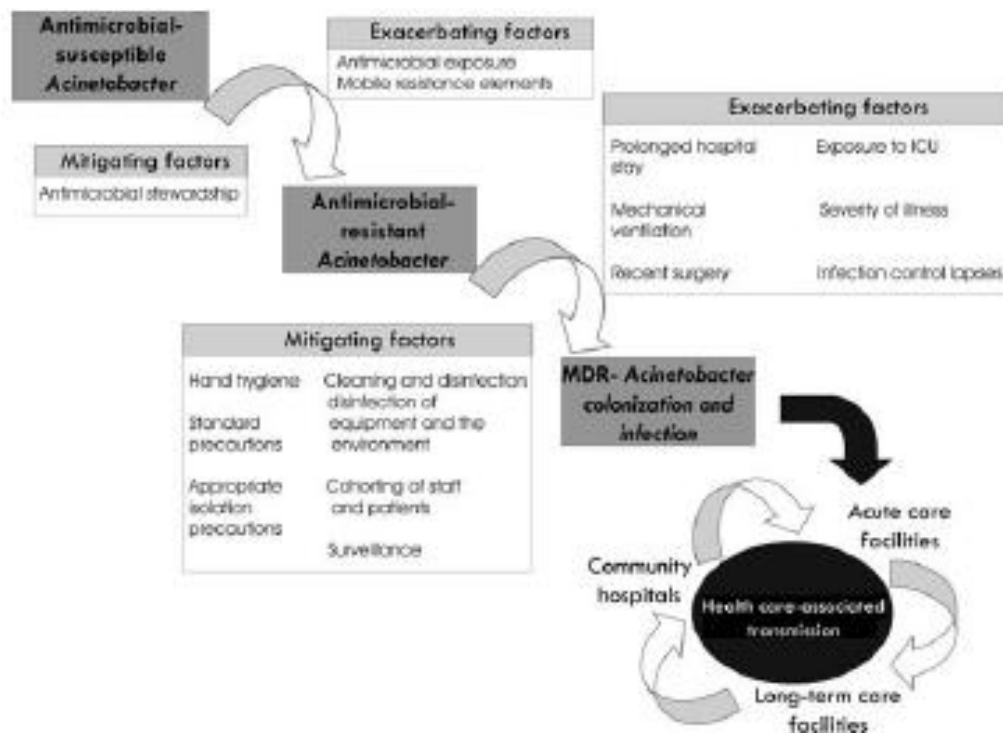
La única variable asociada significativamente con mortalidad hospitalaria fue la edad adulta, incluso en paciente con neumonía asociada a ventilación mecánica el aislamiento por *A. baumannii* no fue asociado con un aumento de la mortalidad atribuible ni con un aumento de la estancia hospitalaria [4].

En Francia existe una prevalencia de infección por *A. baumannii* del 0.075%, es el 15 vo micro-organismo más frecuentemente aislado, representa el 1.2% del el total. En España la incidencia de colonización/infección fue de 0.39 casos por 1000 pacientes día, con un rango de 0 a 1.17 dependiendo del sitio de manejo, así en la UCI varió de 0.14 a 4.55 casos por cada 1000 pacientes; 53% fueron infección y 43.4% fueron colonización, 3.6% de los casos fueron adquiridos en la comunidad [17].

La mortalidad atribuible varía ampliamente según el estudio realizado el país y la fecha, por el momento no contamos con un estudio colombiano que compare el desenlace entre pacientes infectados y colonizados, en resumen los datos disponibles en otros países incluyen [1]:

- 7.8% hospitalizados 10% en UCI(Bélgica 2003),
- 17% (Alemania 1999),
- 11.7% (España 2003),
- 11% (USA 1999),
- 43%(España 1999, $p < 0.001$. 150 pacientes),
- 23% (Francia 1995).

Figura 1. Proceso fisiopatológico de colonización e infección por *A. baumannii*.



Tomado de: Maragakis L, Perl T. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. Clinical Infectious Diseases. 2008;; p. 46:1254–63.

5.7 RESISTENCIA BACTERIANA

Interactúan la presencia de un huésped colonizados o infectados, presión de selección y procedimientos incompletos de control.

Factores de riesgo para colonización o infección con sepas multidrogo-resistentes incluyen: estancia hospitalaria prolongada, exposición a una unidad de cuidados intensivos recibir ventilación mecánica invasiva, presión de colonización, exposición a antibióticos, cirugía reciente, procedimientos invasivos y severidad de la enfermedad de base. La presión selectiva surge cuando se emplea terapia como carbapénicos y cefalosporinas, su contribución relativa no ha sido cuantificada [18].

Las fuentes de los brotes por este germen pueden ser encontradas en: el equipo de vía aérea superior, elementos para el cuidado de heridas, humidificadores, cortinas, hojas de laringoscopio, equipos para levantar al paciente, manijas de puertas, traperos y teclados. Pueden coexistir más una sepa multi-resistente. La mayoría de reportes de control incluyen intervenciones múltiples para que estos lleguen a ser efectivos.

La capacidad para presentar resistencia antibacteriana por parte de las especies de *Acinetobacter* es debida en parte a su membrana externa impermeable y su exposición en el medio a grandes reservorios de genes de resistencia.

Definición de multidrogo-resistencia: resistencia a carbapénicos o a $\geq$ 3 o igual a 3 clases de antimicrobianos; algunas sepas son solo susceptibles a polimixinas, las cuales usualmente no son reportadas de rutina. Algunas sepas son resistente a todos los tratamientos.

Mecanismos de resistencia son por 3 categorías: 1.) Enzimas inactivadoras de antimicrobianos. 2.) Acceso reducido a targets antibacterianos, 3.) Mutaciones que cambian los targets o las funciones celulares.

1. Gran cantidad de betalactamasas que hidrolizan y confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas y carbapénicos entre ellas cefalosporinasa AmpC. Enzimas de tipo D OXA actúan contra carbapenemasas. Metallo - beta lactamase clase B entre ellas VIM e IMP hidrolizan una gran cantidad de antibióticos incluidos carbapénicos.
2. La ausencia de proteínas tipo porina en la membrana externa confiere resistencia a beta-lactámicos, y las bombas de eflujo puede remover activamente agentes antimicrobianos impidiendo llegar al target.
3. Mutaciones puntuales en las funciones o target bacterianos, así funciona la resistencia a la colistina y a las quinolonas para la cual existe una mutación de la topoisomerasa gyrA y parC.

Pueden adquirir genes de resistencia por otros micro-organismos, se pueden generar mutaciones en el tiempo, así como la emergencia de subpoblaciones resistentes bajo presión antimicrobiana, son métodos no exclusivos, que explican la aparición de resistencia.

Se ha descrito que el gen AbaR1 codifica las beta-lactamasas VEB-1, AmpC y OXA 10, enzimas modificadoras de aminoglucosidos (AMEs) y bombas de eflujo contra tetraciclinas. La resistencia a los β -lactámicos está dada por la producción de β -lactamasas, las tipo A de clase de espectro extendido (ESBLs), la clase B son metallo-betalactamasas (MBLs) que hidrolizan carbapenems y otros betalactámicos exceptuando el aztreonam, las tipo C o cefalosporinasas derivadas de Acinetobacter(ADC s) que hidrolizan penicilinas y cefalosporinas de amplio

espectro excepto el cefepime y carbapenemes, y las clase D denominadas OXAs (oxacilinasas) que inhiben carbapenemes, (OXA-23 y OXA-58). Existen otras vías de resistencia: la inhibición de las proteínas ligadoras de penicilina (PBP), esto se produce mediante la formación de canales de 29kDa, quienes lo configuran para la inhibición y poco acoplamiento de las penicilinas al germen, y así evita la destrucción de la pared bacteriana.

Adicionalmente, existen los sistemas de bombas de eflujo, el más representativo es AdeABC, quien controla la expresión de esta bomba depende de dos genes: regulador (ade R) y sensor (ade S), una mutación aumenta estas proteínas conllevando a la eyección de amino glucósidos, cefotaxime, tretracilinas, eritromicina, cloranfenicol, trimetropim y fluoroquinolonas. Los aminoglucosidos se ven inhibidos también por las AMEs por mecanismos no bien detallados, de igual forma las quinolonas sufren resistencia por la acción de los genes gyrA y parC de DNA girasa impidiendo la unión del fármaco a esta proteína. Últimamente se ha descrito un nuevo modo de resistencia contra tetraciclinas mediadas por los genes Tet A y Tert B los cuales median la eyección de este antibiótico al ambiente extra bacteriano. Ninguna de estas estrategias afecta a la tigeciclina aunque ya se han reportado algunos casos [10].

Multidrogoresistencia (MDR) es definida como la no-susceptibilidad adquirida para al menos un agente en 3 o más categorías antimicrobianas. Resistencia extrema a drogas (XDR) se define como la no susceptibilidad como la no susceptibilidad a al menos un agente en todas menos 2 categorías de antimicrobianos. Pandrogoresistencia (PDR) es la no susceptibilidad a todos los agentes en las categorías antimicrobianas [19]. Los criterios para definir la resistencia en los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* son:

Tabla 3. Determinación de perfil de resistencia en bacilos gram negativos.

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Results of antimicrobial susceptibility testing (S or NS)
Aminoglycosides	Gentamicin	
	Tobramycin	
	Amikacin	
	Netilmicin	
Antipseudomonal carbapenems	Imipenem	
	Meropenem	
	Doripenem	
Antipseudomonal fluoroquinolones	Ciprofloxacin	
	Levofloxacin	
Antipseudomonal penicillins + β -lactamase inhibitors	Piperacillin-tazobactam	
	Ticarcillin-clavulanic acid	
Extended-spectrum cephalosporins	Cefotaxime	
	Ceftriaxone	
	Ceftazidime	
	Cefepime	
Folate pathway inhibitors	Trimethoprim-sulphamethoxazole	
Penicillins + β -lactamase inhibitors	Ampicillin-sulbactam	
Polymyxins	Colistin	
	Polymyxin B	
Tetracyclines	Tetracycline	
	Doxycycline	
	Minocycline	
Criteria for defining MDR, XDR and PDR in <i>Acinetobacter</i> spp. MDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in ≥ 3 antimicrobial categories. XDR: non-susceptible to ≥ 1 agent in all but ≤ 2 categories. PDR: non-susceptible to all antimicrobial agents listed. http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/ARHAI/Pages/public_consultation_clinical_microbiology_infection_article.aspx .		

Tomado de: Srinivasan M, Carmeli C, Falagas M. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;; p. 18: 268–281.

5.7.1 Desenlaces en pacientes con infecciones por gérmenes multi o panresistentes. La infección por *Acinetobacter* usualmente ocurre en pacientes severamente enfermos en la UCI, en una revisión sistemática realizada por Maragakis y Perl publicada en 2008, la mortalidad cruda asociada varía de 26-68%, ha sido difícil determinar la mortalidad atribuible principalmente debido a que se cuenta con estudios que incluyen pequeñas muestras, grandes diferencias metodológicas y un inadecuado control de variables confusoras de severidad. Así la mortalidad puede estar relacionada con la extensión de la resistencia y la administración de terapia inefectiva, con pobre correlación con el esquema empírico iniciado. Se relaciona con aumento de estancia hospitalaria aproximadamente 5 días más en pacientes con ventilación mecánica invasiva, el solo hecho de presentar resistencia tiene un exceso de 5 días para ventilación mecánica y 18 días para hospitalización general (dependiendo del tipo de infección y la extensión de la resistencia [18].

La menor sobrevida de los casos que presentan infecciones por *A. baumannii* multi-resistentes cuando se comparan con los casos infectados por las multi-sensibles en pacientes de UCI a los 30 días del diagnóstico de IACS; esta diferencia fue estadísticamente significativa y se mantuvo después del análisis multivariado de regresión logística. Entre los factores que generaron confusión de resultados, dada la significancia estadística presentada en los análisis univariados, figuran la puntuación APACHE II al momento de la admisión y diagnóstico [20].

En un estudio realizado en turkia la tasa de mortalidad en pacientes con *Acinetobacter* resistente a carbapénicos fue de 61.8% comparada con 52.7% en los casos sensibles. En los pacientes con gérmenes resistentes los factores de riesgo para mortalidad fueron la Intubación orotraqueal (OR 3.3 p= 0.042) Scores de Apache elevado (OR 1.2 p= 0.000). Y la aparición de resistencia se relacionó con el previo uso de carbapénicos (OR 6.1 p= 0.001) o aminopenicilinas (OR 2.5 p= 0.013) [21].

5.8 TRATAMIENTO

Los siguientes son las clases de antimicrobianos con actividad potencial contra el *Acinetobacter baumannii*: Penicilinas antipseudomonas de amplio espectro, cefalosporinas antipseudomónicas de amplio espectro, monobactams, aminoglicósidos, fluoroquinolonas, carbapénicos, polimixinas, sulbactam, tetraciclinas y gliciclinas [22].

Existen múltiples estudios, que exploran las alternativas de tratamiento para la infección por *A. baumannii*. Se han retomado antibioticoterapias que se descartaron por presentar altas tasas de toxicidad, como las polimixinas B y E (colistina). Se ha demostrado las bajas tasas de toxicidad, tal vez dado por las menores dosis administradas. Estos antibióticos han mostrado eficacia en el tratamiento de cepas multirresistente de este microorganismo. Las opciones son escasas, dada la poca eficacia de los medicamentos, sumado a los increíbles mecanismos de resistencia [10].

Existen estudios en Colombia acerca de la farmacodinamia de los diferentes antibióticos contra el *Acinetobacter* ninguno de los carbapénicos alcanzó una fracción de respuesta acumulada, estableciendo inicialmente que entre los betalactámicos el parámetro farmacocinético que mejor define la eficacia es el TIEMPO/MIC, se necesitan concentraciones inhibitorias mínimas altas con infusiones prolongadas para mejorar mejores tasa de efecto bactericida. En un estudio realizado por Villegas et al demuestran a través de una simulación Monte Carlo que diferentes dosis de tres carbapenemicos fallan casi siempre en obtener concentraciones por encima de la MIC para los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* en Colombia. Para lograr combatir esta resistencia de alto nivel se requiere el empleo de terapia de combinación seleccionando otros medicamentos con diferentes mecanismos de acción, por lo cual la monoterapia con carbapénicos no es recomendada [23].

El inicio temprano de la terapia antibiótica es clave, se puede lograr una reducción del 25.5% de la mortalidad cruda con el inicio de terapia antibiótica adecuada dentro de las primeras 48 horas. El inicio tardío del esquema antibiótico aumenta la mortalidad con un RR de 2.4 ($p=0.004$) y aumenta la incidencia del choque séptico con un RR de 2.1 ($p=0.007$) así como la necesidad de ventilación mecánica invasiva con un RR de 3.3 ($p=0.003$) [24].

Teniendo en cuenta el riesgo de emergencia de resistencia la terapia de combinación se ha convertido en la práctica preferida para el tratamiento de los casos de infecciones por *Acinetobacter multidrogoresistente*, con tasas de respuesta que varían entre 68 a 86%, las mezclas más empleadas incluyen una cefalosporina antipseudomona como cefepime, o un carbapenémico de tipo imipenem junto con polimixina, en ocasiones es útil agregar al esquema ampicilina sulbactam, por la presencia del sulbactam [25].

Tabla 4. Esquemas de manejo antibiótico empleados para *A. baumannii* multidrogoresistente.

Study	Year	Study method	Combination	Results/comments
Giamarellos-Bourboulis et al. [110]	2001	In vitro	Colistin and rifampin	In vitro synergy
Petrosillo et al. [111]	2005	Case series	Colistin and rifampin	Microbiologic cure in 64% of 14 patients with VAP
Pantopoulou et al. [112]	2007	Animal study	Colistin and rifampin	Enhanced activity against experimental thigh infection in neutropenic rats
Gleeson et al. [123]	2005	Case report	Meropenem and rifampin	Successful treatment of meningitis after meropenem monotherapy failed
Montero et al. [113]	2004	Animal study	Colistin and rifampin, imipenem and rifampin, tobramycin and rifampin, imipenem and tobramycin	The best regimens in a mouse pneumonia model
Saballs et al. [114]	2006	Clinical pilot study	Imipenem and rifampin	Cautions against use of this regimen due to high failure rate and emergence of rifampin resistance in 70% of patients
Rodriguez-Hernandez et al. [115]	2000	Animal study	Imipenem and amikacin	Combination offered no advantage over imipenem monotherapy in a mouse pneumonia model
Bernabeu-Wittel et al. [116]	2005	Animal study	Imipenem and amikacin	Combination was worse than imipenem alone in a guinea pig pneumonia model, despite evidence of in vitro synergy
Haddad et al. [117]	2005	In vitro	Imipenem and amikacin; imipenem and colistin	In vitro synergy
Ko et al. [118]	2004	Animal study	Meropenem and sulbactam	In vitro synergy and increased survival in a mouse infection model
Kiffer et al. [119]	2005	In vitro	Meropenem and sulbactam	In vitro synergy
Sader et al. [122]	2005	In vitro	Cefipime and sulbactam	In vitro synergy
Kasiakou et al. [102]	2005	Case series	Colistin and another agent ^a	67% of 50 patients with severe <i>Acinetobacter</i> or <i>Pseudomonas</i> infection were "cured or improved"
Sobieszczyk et al. [121]	2004	Case series	Colistin and another agent ^a	79% of 25 patients with <i>Acinetobacter</i> or <i>Pseudomonas</i> pneumonia survived until the end of therapy

Tomado de: Maragakis L, Perl T. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. Clinical Infectious Diseases. 2008; p. 46:1254–63.

5.9 MÉTODOS PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL

Tabla 5. Métodos para la prevención y control de la transmisión e infección por *A. baumannii*.

Método	Comentario
Control de la fuente	Efectivo cuando se ha identificado una fuente única en el contexto de un brote.
Precauciones generales	Incluye lavado de manos, uso de guantes y protección ocular. Usualmente hay pobre adherencia a estas medidas.
Barrera de contacto	Cuarto de aislamiento con equipos únicos para el paciente.
Lavado y desinfección de la habitación	En escenarios epidémicos usualmente hay contaminación del entorno, mientras que los reservorios juegan un papel importante en el escenario de la endemidad.
Agrupación de pacientes	Agrupar pacientes infectados y colonizados en una unidad.
Agrupación del personal de salud	Designar personal de salud únicamente dedicado a la atención de estos pacientes.
Cierre de una unidad	Requerido en algunos brotes para interrumpir la transmisión y lograr la desinfección del entorno.
Antimicrobial stewardship	Programas para promover el uso juicioso de antibióticos y así prevenir la aparición de resistencia.
Vigilancia	Vigilancia activa y pasiva para lograr la identificación de caso y lograr la implementación de las anteriores medidas.

Adaptado de: Maragakis L, Perl T. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;; p. 46:1254–63.

6. METODOLOGÍA

6.1 MATERIALES Y MÉTODOS

6.1.1 Diseño. Estudio de casos y controles, analítico, prospectivo.

El diseño es una variante del estudio de casos y controles llamado estudio de casos y controles anidado en un grupo de riesgo [26]; por lo cual, parte de la investigación se realizará de manera prospectiva, como una cohorte conformada por el grupo de individuos con el aislamiento de *Acinetobacter baumannii*, con riesgo de tener un desenlace fatal a causa de este germen.

6.1.2 Población y Muestra. La población Incluye pacientes de más de 18 años de edad hospitalizados en los servicios de Urgencias, Hospitalización de Medicina Interna, Cirugía General, Neurocirugía, Urología, Ortopedia y la Unidad de Cuidados Intensivos; con crecimientos positivos para *Acinetobacter baumannii*, entre diciembre de 2014 y febrero de 2016, se tomaron todos los casos identificados en el laboratorio hasta que se completó la muestra sugerida, se realizó el seguimiento de los casos identificados como grupo de riesgo por tener el aislamiento de *Acinetobacter baumannii*, ya que la elegibilidad de este individuo como control depende de que este se encuentre en riesgo. Los casos y el grupo de individuos que no desarrollaron el evento, es decir quienes no fallecieron, se incluyeron dentro del grupo de riesgo.

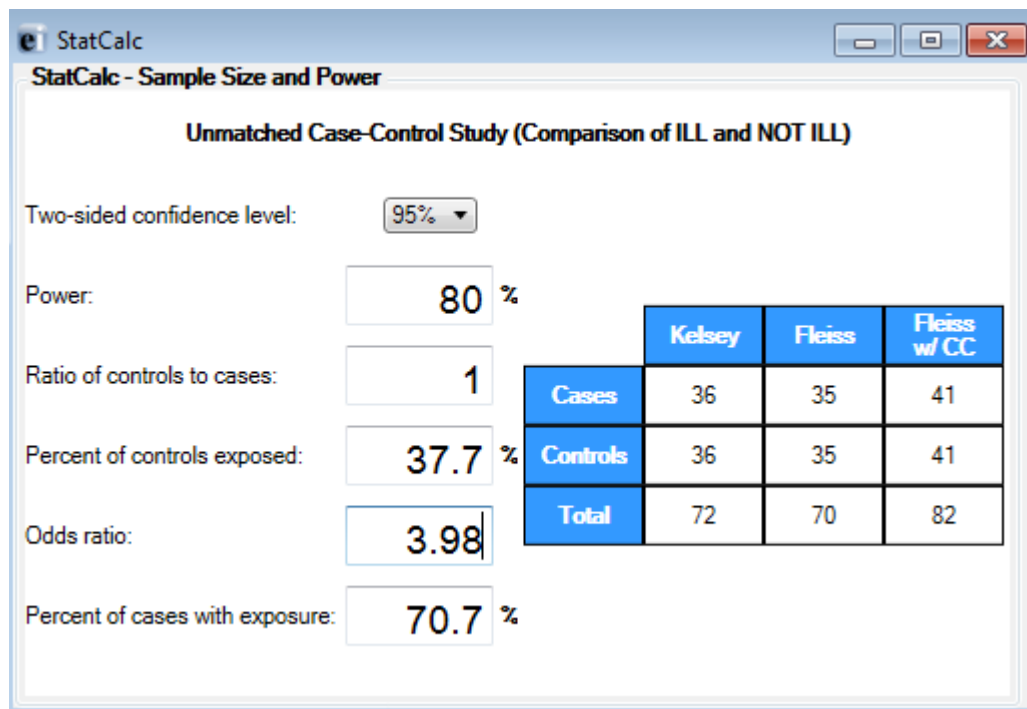
Población Diana: Pacientes de ambos géneros de más de 18 años, de patología de base no ginecológica, hospitalizados en los servicios de Urgencias; hospitalización y UCI; en quienes se realizó un aislamiento de *Acinetobacter baumannii*, en muestras de tejidos o secreciones usualmente estériles.

Población Elegible: Pacientes adultos, con capacidad de proporcionar consentimiento informado, en quienes se realizó un aislamiento de *Acinetobacter baumannii* de muestras tomadas en los periodos entre diciembre de 2014 y febrero de 2016.

Inicialmente se definió de manera conceptual la cohorte o la población de estudio, la cual está conformada por los pacientes con aislamiento de *Acinetobacter baumannii*. Se realizará un seguimiento de la misma con el fin de detectar los eventos que ocurren (casos incidentes de mortalidad) a lo largo del tiempo, y cada vez que se selecciona o se identifica un caso se selecciona un control según apareamiento individual dentro de los pacientes que no fallecieron a los 30 días del aislamiento microbiológico.

6.1.3 Cálculo de la Muestra

Figura 2. Cálculo del tamaño de muestra



El tamaño de la muestra se calculó en el subprograma Statcalc de Epi Info 7d.

Se realizó el cálculo en modo de estudio de Casos y Controles con una relación caso y control de 1:1 con un poder de 80% y un intervalo de confianza de 95%; Teniendo en cuenta una mortalidad en casos del 42% [16]. Se calculó el porcentaje de controles expuestos en 37.7%; de acuerdo al OR de 3.98 tomado según la bibliografía referida anteriormente [15]. A través de dicho cálculo se encuentra un número total de 70 pacientes.

Según datos aportados por el comité de vigilancia epidemiológica del Hospital Universitario de Santander en cuanto a las Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud, de los cuales únicamente se reportan los casos considerados como gérmenes causantes de infección; se encuentra una tendencia al ascenso numérico en frecuencia; en 2011 se encontraron 55 casos, en 2012 se aislaron 46 casos y en 2013 se identificó en 67 ocasiones el *Acinetobacter baumannii* como germen patógeno; de esta manera se consideró, que el número variable entre 46 y 67 pacientes corresponderían a los casos pues solo se reportan los pacientes considerados como infectados; teniendo en cuenta la bibliografía que muestra que más de la mitad de los aislamientos (69/102) [14] pueden corresponder a colonizaciones, se consideró como tiempo de recolección de pacientes 1 año, plazo el cual fue realizado entre junio de 2015 y junio de 2016.

6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

6.2.1 Criterio de Inclusión. Paciente hospitalizado en el HUS en las unidades de urgencias, hospitalización hombres o mujeres, de más de 18 años, con aislamiento microbiológico de *Acinetobacter baumannii*.

6.2.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes con otro foco infeccioso asociado a los cuidados de la salud, sin aislamiento microbiológico, pero que causa un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que pueda causar confusión para atribuir la evolución clínica.
- Pacientes en quienes se realice un segundo aislamiento microbiológico con similar temporalidad en quien por criterios clínicos se le pueda atribuir un proceso infeccioso activo secundario a este germen.
- Pacientes de género femenino hospitalizadas por patologías de base ginecológicas con aislamiento de *Acinetobacter baumannii*.
- Pacientes que no puedan ser seguidos a 30 días posteriores al aislamiento microbiológico.

6.3 DEFINICIÓN DE CASO Y CONTROL

DEFINICIÓN DE CASO: Paciente con aislamiento microbiológico positivo para *Acinetobacter baumannii*, quien presenta un desenlace primario la muerte dentro de los siguientes 30 días al aislamiento del germen.

DEFINICIÓN DE CONTROL: Paciente con aislamiento microbiológico positivo para *Acinetobacter baumannii*, quien no muere o muere 30 días después al aislamiento del germen.

Corresponden a una población con el riesgo, el aislamiento del *Acinetobacter*, para desarrollar el evento de estudio, la mortalidad.

Por cada caso se buscó un control mediante técnica de apareamiento individual, según la unidad de manejo hospitalario y en la medida de lo posible con similar tiempo de estancia hospitalaria; se dió prioridad a la búsqueda de controles con similares edades y géneros a los casos.

6.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 6. Operacionalización de las variables

VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN	CALCULO
EDAD - Años	Según Historia clínica	Media geométrica – Coeficientes de Variación.
GENERO	Según historia clínica	Moda y medidas no paramétricas
MORTALIDAD - Dependiente	Definido en seguimiento	Moda y medidas no paramétricas
UNIDAD DE MANEJO – sitio de hospitalización	Servicio en el cual se toma la muestra con aislamiento positivo para AcB	Medidas de frecuencia, chi cuadrado y coeficiente de spearman
SITIO DE INFECCIÓN – Según signos clínicos y diagnóstico de trabajo	Definido según Criterios CDC 2014	Moda y medidas no paramétricas, Chi cuadrado, coeficiente de spearman
RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS – según cultivo institucional	Definiciones como Pansensible, MDR, XDR y PDR. Mediante el método automatizado utilizando VITEK de Biomeriux.	Chi cuadrado y coeficiente de spearman
PRESENCIA DE SEPSIS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO – según datos en HC	2 o más criterios de SRIS + foco infeccioso. Definiendo Sepsis, sepsis severa o choque	Moda y medidas no paramétricas

VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN	CALCULO
ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON – escala numérica	Según antecedentes tomados de historia clínica o interrogatorio	Media geométrica y coeficientes de variación
CLASIFICACIÓN DE APACHE – escala numérica	Tomado a los 5 días previos, en el momento de la toma del cultivo y al 3 ^{er} día	Medidas de tendencia central y distribución de percentiles por grupos.
XDR: resistencia extendida MDR: Multidrogoresistente PDR: pandrogoresistente		

VARIABLE: **EDAD**

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

OPERACIONALIZACIÓN: Se toma la edad a partir de la fecha de nacimiento sin aproximaciones en valor numérico, no decimal, continuo.

CATEGORÍA: adulto joven (18-40 años) adulto medio (de 40-65 años) adulto mayor >65 años

DEFINICIÓN: Edad medida.

INDICADOR DE MEDICIÓN: Años.

Nivel de medición: De orden.

UNIDAD DE MEDIDA: años.

ÍNDICE: numérico.

Valor: de 18 a infinito.

TIPO DE CALCULO: media geométrica - coeficientes de variación.

VARIABLE: **GÉNERO**

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa dicotómica.

OPERACIONALIZACIÓN: Se toma la edad a partir del registro en cédula.

CATEGORÍA: Masculino (1) femenina (0)

DEFINICIÓN: género biológico.

INDICADOR DE MEDICIÓN: masculino – femenina.

NIVEL DE MEDICIÓN: moda y medidas no paramétricas como el chi cuadrado.

UNIDAD DE MEDIDA: Masculino y Femenina.

TIPO DE CALCULO: Moda y medidas no paramétricas como el chi cuadrado y porcentajes intervalo de confianza.

VARIABLE: **AISLAMIENTO DE ACINETOBACTER BAUMANII**

TIPO DE VARIABLE: **independiente**, cualitativa dicotómica. **De exposición de interés.** OPERACIONALIZACIÓN: Aislamiento de *Acinetobacter baumannii*; identificado en laboratorio clínico a través de medios de método automatizado utilizando VITEK de Biomeriux.

CATEGORÍA: Aislamiento de *Acinetobacter baumannii*. Si (1)

DEFINICIÓN: Crecimiento en cultivo para gérmenes comunes de bacterias identificadas por personal experto como *Acinetobacter* incluyéndose dentro de las mismas, la clasificación spp, y *baumannii*, *calcoaceticus* e *iwoffi*; sin importar el nivel de resistencia.

NIVEL DE MEDICIÓN: Positivo con aislamiento documentado por medios no cuantitativos o para Uro cultivos con más de 100.000 unidades formadoras de colonias.

VARIABLE: **MORTALIDAD**

TIPO DE VARIABLE: **Dependiente.** Cualitativa dicotómica

OPERACIONALIZACIÓN: Se realiza un seguimiento del caso al 30^{vo} día posterior a la toma de la muestra con la cual se realiza el aislamiento del *Acinetobacter*, mediante revisión de historia clínica o llamada de seguimiento al teléfono de contacto suministrado en el consentimiento informado.

CATEGORÍA: Si (1) No (0)

DEFINICIÓN: declaración de fallecimiento médico referido en historia clínica o a través de la referencia sumistrada en la llamada de seguimiento.

NIVEL DE MEDICIÓN: Nominal.

UNIDAD DE MEDIDA: Criterio ausente o presente.

TIPO DE CALCULO: Moda y medidas no paramétricas como el chi cuadrado y porcentajes intervalo de confianza

VARIABLE: **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE PROCESO INFECCIOSO ACTIVO**

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa dicotómica.

OPERACIONALIZACIÓN: A través de los criterios de vigilancia de infecciones asociadas a los cuidados de la salud definidas por la CDC referidas en el marco teórico, presentes en el anexo de este documento, se definirá si cada paciente posee o no criterios para considerar el aislamiento del *Acinetobacter* como patógeno.

CATEGORÍA: Si (1) No (0). En caso de tener un resultado positivo se definirá el tipo de infección.

DEFINICIÓN: Osteomielitis, Infección de disco intervertebral, Bursitis - artritis, infección peri-protésica, bacteriemia, pericarditis, endocarditis, mediastinitis, infección de catéter de hemodiálisis o catéter venoso central, sinusitis, infección respiratoria superior, bronquitis traqueo bronquitis, traqueítis, Neumonía, neumonía asociada a los cuidados de la salud, neumonía asociada a ventilación mecánica, Infección de sitio quirúrgico profunda, infección de sitio quirúrgico superficial, absceso mamario, infección de piel en paciente quemado, ulcera decúbito sobre-infectada, celulitis fascitis, miositis, Infección de vías urinarias e infección de vías urinarias asociada a los cuidados de la salud.

NIVEL DE MEDICIÓN: Nominal

UNIDAD DE MEDIDA: Presencia o ausencia

TIPO DE CALCULO: Moda y medidas no paramétricas como el chi cuadrado, mediana coeficientes de spearman, medidas de frecuencia porcentajes e intervalos.

VARIABLE: **UNIDAD DE MANEJO HOSPITALARIA**

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa politómica

OPERACIONALIZACIÓN: se identifica el sitio de manejo hospitalario en el momento en el cual se toma la muestra que finalmente resulta positivo para *Acinetobacter baumannii*.

CATEGORÍA: urgencias adultos, unidad de cuidados intensivos adultos, hospitalización medicina interna adultos, hospitalización cirugía general adultos, hospitalización neurocirugía adultos, hospitalización ortopedia adultos, hospitalización urología adultos.

DEFINICIÓN: Área de manejo hospitalario.

NIVEL DE MEDICIÓN: variable ordinal cualitativa discreta, de equivalencia.

TIPO DE CÁLCULO: Moda y medidas no paramétricas como el chi cuadrado, mediana coeficientes de spearman, medidas de frecuencia porcentajes e intervalos.

VARIABLE: **SITIO DE INFECCIÓN**

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa, politómica, ordinal.

OPERACIONALIZACIÓN: Definición mediante métodos estandarizados y validados de toma de muestra de secreción o líquido en cavidades naturalmente estériles, según estándares de toma de muestra [27], realizados por el personal calificado del Hospital Universitario de Santander.

CATEGORÍAS: infección de vías urinarias asociada o no a dispositivo, neumonía nosocomial, neumonía asociada a ventilación mecánica, bronquitis o traqueobronquitis según muestra de secreción bronquial, peritonitis secundaria, infección de tejidos blandos, infección de sitio operatorio superficial o profunda, meningitis, bacteriemia ; todo esto según los criterios de CDC [11].

DEFINICIÓN: Dependiendo del sitio corporal que se toma la muestra.

NIVEL DE MEDICIÓN: Positivo o negativo.

TIPO DE CÁLCULO: Moda y medidas no paramétricas como el chi cuadrado mediana coeficientes de spearman.

VARIABLE: **RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS**

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa politómica, ordinal

OPERACIONALIZACIÓN: según el antibiograma definido mediante método de difusión en disco por personal entrenado de laboratorio clínico del Hospital Universitario de Santander, determinando las familias de antibióticos para la cual se presenta la resistencia antimicrobiana.

CATEGORÍAS: Pansensible, MDR, XDR y PDR según los parámetros establecidos en el marco teórico [19].

DEFINICIÓN: según los criterios previamente establecidos.

NIVEL DE MEDICIÓN: número de familias de antimicrobianos a los cuales el germen es resistente.

ÍNDICE: medición según método de difusión en disco de CIM según criterios internacionales.

VALOR: Número de antimicrobianos a los cuales es resistente.

TIPO DE CALCULO: Moda y medidas no paramétricas como el chi cuadrado mediana coeficientes de spearman.

VARIABLE: **PRESENCIA DE SEPSIS Y SU SEVERIDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO**

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa dicotómica.

OPERACIONALIZACIÓN: Identificación de 2 o más criterios de respuesta inflamatoria sistémica asociado a foco infeccioso identificado. Mediante la recolección de variables clínicas de signos vitales y laboratorios tomados al inicio del cuadro de respuesta inflamatoria sistémica.

CATEGORÍAS: Sepsis, sepsis severa, choque séptico.

DEFINICIÓN: Identificación de 2 o más criterios de respuesta inflamatoria sistémica asociado a foco infeccioso identificado.

NIVEL DE MEDICIÓN. Presencia (1) ausencia (0) de diagnóstico de sepsis según criterios clínicos.

TIPO DE CALCULO: Moda y medidas no paramétricas como el chi cuadrado mediana coeficientes de spearman.

VARIABLE: **ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON**

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa de razón discreta.

OPERACIONALIZACIÓN: A través de revisión de historia clínica interrogatorio a familiares se define la presencia de criterios clínicos que clasifican índice de comorbilidad según la tabla establecida en el marco teórico.

CATEGORÍA: Variable de razón que varía incluyendo el cero de 0 a >8.

DEFINICIÓN: Grado de comorbilidades que pueden generar desenlace adverso en un paciente con una patología específica.

NIVEL DE MEDICIÓN: Número de criterios clínicos.

TIPO DE CALCULO: Media geométrica y coeficientes de variación.

VARIABLE: **CLASIFICACIÓN DE APACHE**

TIPO DE VARIABLE: cuantitativa de razón discreta.

OPERACIONALIZACIÓN: Medición de las diferentes variables incluidas dentro de la clasificación de APACHE II, datos tomados 5 días antes de la toma de la muestra, el día de la toma de muestra y el día en el cual se reporta el cultivo como positivo.

CATEGORÍA: Variable de razón que se cuantifica incluyendo el cero de 0 a 71.

DEFINICIÓN: Acrónimo en inglés de «Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II» Actualmente el APACHE II es utilizado en todos los pacientes ingresados en terapia intensiva, para cuantificar la gravedad de los individuos, con independencia del diagnóstico. Score como marcador pronóstico al ingreso de los pacientes críticos, esto permite estratificar la complejidad de los pacientes internados día a día, y por otra parte cada vez son más las patologías donde este score es un marcador independiente de mortalidad. El límite inferior no está claramente especificado en el artículo original, pero un límite aceptable es usar Apache II solamente para pacientes mayores de 15 años, edad en la cual los

valores usados en los cálculos son similares a los de un adulto. Calculado con 12 mediciones fisiológicas de rutina como ser: presión sanguínea, temperatura del cuerpo, pulsaciones cardiacas [28].

NIVEL: Puntaje total de score apache.

TIPO DE VARIABLE: cuantitativa continua

TIPO DE CÁLCULO: pruebas estadísticas paramétricas y no paramétricas. Mediana como medida de tendencia central, coeficientes de spearman, distribución en percentiles por grupos, correlación de pearson y correlación múltiple; con coeficientes de variación

6.5 PROCEDIMIENTO

Realizado a partir de los aislamientos microbiológicos de *Acinetobacter baumannii* reportados en el laboratorio clínico de la ESE Hospital Universitario de Santander entre junio de 2015 y junio de 2016. Mediante la revisión de historias clínicas y el análisis estadístico de los datos consignados en esta, Empleando criterios de diagnóstico estandarizados, por la CDC, se realizó la diferenciación de Colonización versus infección en los diferentes sistemas comprometidos sea estos bacteriemia, neumonía, peritonitis, infección de sitio operatorio, entre otras. Se evaluó el desenlace primario en este caso mortalidad, con sendas variables con el fin de determinar características diferenciales entre los individuos que murieron o sobrevivieron tras un aislamiento microbiológico de *Acinetobacter baumannii*.

1. Inicialmente se obtuvo la aprobación del comité de ética de la UIS (CIENCI), se solicitó formalmente con una carta dirigida a la Doctora Silvia Juliana Amorocho Grimaldos y comité de investigaciones de la E.S.E. HUS, a la cual se adicionó el protocolo de investigación, resumen ejecutivo del proyecto de investigación, así como el formato de consentimiento informado autorizado por el comité de ética, así como cartas de cada uno de los investigadores y co-

investigadores con sus respectivas filiaciones, además de la representación del hospital en la publicación.

2. Se presentó la propuesta a la oficina asesora de calidad de la E.S.E. HUS, obteniéndose su aprobación, posteriormente se socializó del protocolo al laboratorio y a los médicos de los servicios participantes del proyecto de investigación.
3. Se realizó la solicitud formal por escrito al jefe de laboratorio de la E.S.E. HUS la dispensación impresa de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, que incluya el panel completo de antibióticos utilizados para probar sensibilidad y resistencia de la bacteria.
4. Se solicitó, a la oficina de calidad de la E.S.E. HUS, el acceso a la historia electrónica para la revisión de evoluciones y resultados paraclínicos.
5. Se realizaron reportes periódicos a la oficina asesora de calidad y al comité de ética de la Universidad industrial de Santander así como al departamento de Medicina Interna y el grupo de investigación GERMINA de la UIS; acerca de los hallazgos y progresos en el procedimiento de recolección de datos.

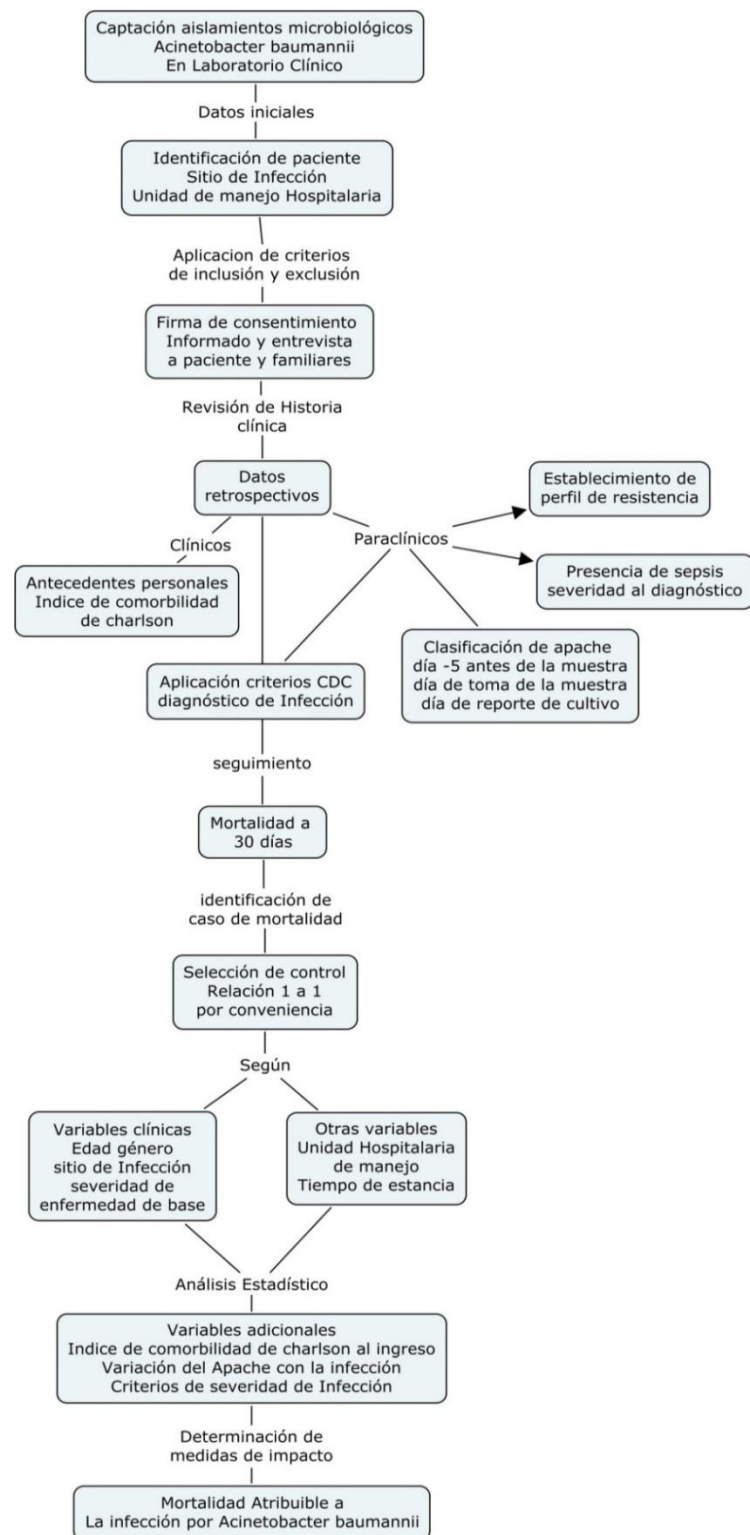
En cuanto a los laboratorios que se emplearon para el cálculo del score de APACHE II se emplearon los datos disponibles para los días -5, 0 y +3 (siendo cero el día de la toma de muestra del cultivo, de esta manera se toman datos 5 días antes y 3 días después). De igual manera se emplearon los datos disponibles más o menos 24 horas a la toma de la muestra para definir los criterios de sepsis y severidad de la misma. Para definir los criterios de vigilancia CDC de infecciones asociadas a los cuidados de la salud, se emplearon los datos disponibles en la historia clínica con temporalidad cercana según el tipo de infección.

Para el seguimiento a 30 días, se realizó una revisión en la base de datos hospitalaria del HUS, para identificar si el paciente continuaba hospitalizado, para definir el desenlace de mortalidad; si el paciente recibió la salida de la institución, se recurrió al número telefónico consignado en el formato de consentimiento

informado y recolección de datos; a través de una llamada telefónica, realizada por el investigador principal, en este caso el residente de medicina interna, en la cual se hace la correspondiente identificación como integrante del estudio en curso, se garantizó la confidencialidad de la información disponible. De esta manera se planteó la siguiente conversación:

“**Saludo**, Mi nombre es LUIS DANIEL CABEZA RUIZ, medico investigador, con quien estuvo en contacto usted (o su familiar) y se acordó una llama de seguimiento después de la salida del Hospital Universitario de Santander; puedo hablar con usted o con su familiar, quisiera saber acerca de ¿cómo ha seguido? Y si ¿ha tenido algunas dudas con las cuales yo lo pueda orientar?”.

Figura 3. Procedimiento



6.6 RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

La recolección de la información se realizó mediante Instrumentos que incluyeron todas las variables solicitadas en el estudio tanto sociodemográficas, como un número telefónico de contacto para realizar el seguimiento del paciente. Dentro del instrumento se contó con espacios para la toma de datos de laboratorio requeridos para definir entre otras cosas los criterios de la escala APACHE II y los diferentes criterios de sepsis, con una casilla posterior para definir su suma total así como definir presencia o ausencia de sepsis. Además se dispuso de una casilla en la cual se transcribió el perfil de resistencia del germen con el fin de comparar de manera adecuada cada uno de los aislamientos.

Anexo los criterios CDC para realizar el análisis individual de cada uno de los casos y definir el paciente como infectado o colonizado.

El análisis estadístico de los datos se realizó a través de la Herramienta Epi Info 7d, disponible de manera gratuita a través de medios electrónicos; se realizó una cuantificación de la totalidad de los casos quienes presentaron un desenlace de mortalidad menor a 30 días posterior a la toma de la muestra para el aislamiento microbiológico comparado con aquellos que no fallecen o fallecen posterior a 30 días de la toma de la muestra del aislamiento. Se realizó una tabla de 2x2 de la siguiente manera:

Tabla 7. Tabla de 2x2.

	Caso Mortalidad <30 días	Control Mortalidad >30 días o no mortalidad	TOTAL
COLONIZACIÓN	A	C	
INFECCIÓN	B	D	

A Través de la cual se buscó obtener los resultados de Mortalidad, mortalidad general y específica, letalidad, razón de momios (odds ratio) y factor de riesgo atribuible al exposición mediante premisas y fórmulas que enunciaremos a continuación.

6.6.1 Mortalidad. La mortalidad es útil para estudiar enfermedades que provocan la muerte, como las diferentes infecciones nosocomiales investigadas en este estudio, más aún cuando su letalidad es importante. Si letalidad es baja, la frecuencia con la que se presenta una enfermedad no puede analizarse adecuadamente con los datos de mortalidad, la morbilidad se convierte en la medida epidemiológica de mayor importancia, dato de escasa relevancia en nuestra investigación.

La morbilidad también puede servir para explicar las tendencias de la mortalidad, ya que los cambios en la mortalidad pueden ser secundarios a cambios ocurridos antes en la morbilidad o, por el contrario, las tendencias en la mortalidad pueden explicar los cambios en los patrones de morbilidad cuando, por ejemplo, la disminución en la mortalidad infantil explica los aumentos aparentes en el volumen de enfermedades en otras edades.

La mortalidad expresa la dinámica de las muertes acaecidas en las poblaciones a través del tiempo y el espacio, y sólo permite comparaciones en este nivel de análisis, es decir la mortalidad que exprese a través de esta investigación solo puede ser tomada en cuenta como el dato correspondiente a los años de recolección de la muestra.

La mortalidad puede estimarse para todos o algunos grupos de edad, para uno o ambos sexos y para una, varias o todas las enfermedades. La mortalidad se clasifica de la siguiente manera: a) general y b) específica.

6.6.2 Mortalidad General. La mortalidad general es el volumen de muertes ocurridas por todas las causas de enfermedad, en todos los grupos de edad y para ambos sexos. La mortalidad general, que comúnmente se expresa en forma de tasa, puede ser cruda o ajustada, de esta manera se identifica la mortalidad cruda, como el total de fallecimientos en la muestra tomada en urgencias, los diferentes servicios de Hospitalización y unidad de cuidados intensivos.

La mortalidad cruda expresa la relación que existe entre el volumen de muertes ocurridas en un periodo dado y el tamaño de la población en la que éstas se presentaron; la mortalidad ajustada (o estandarizada) expresa esta relación pero considera las posibles diferencias en la estructura por edad, sexo, etcétera, de las poblaciones analizadas, lo que permite hacer comparaciones entre éstas. Una aproximación a la mortalidad ajustada se realizará mediante el análisis de comorbilidad definiendo sin aquellos pacientes con mayor comorbilidad, de manera independiente de la infección por *Acinetobacter baumannii*, son quienes tienen mayor mortalidad.

6.6.3 Mortalidad Específica. Cuando existen razones para suponer que la mortalidad puede variar entre los distintos subgrupos de la población ésta se divide para su estudio. Cada una de las medidas obtenidas de esta manera adopta su nombre según la fracción poblacional que se reporte. De esta manera se realizará el cálculo de la mortalidad específica para los pacientes quienes se identificó el *Acinetobacter baumannii* como colonización comparados con aquellos que se considera cursan con infección por este germen.

6.6.4 Letalidad. La letalidad es una medida de la gravedad de una enfermedad considerada desde el punto de vista poblacional, y se define como la proporción de casos de una enfermedad que resultan mortales con respecto al total de casos en un periodo especificado. La medida indica la importancia de la enfermedad en términos de su capacidad para producir la muerte.

La letalidad, en sentido estricto, es una proporción ya que expresa el número de defunciones entre el número de casos del cual las defunciones forman parte. No obstante, generalmente se expresa como tasa de letalidad y se reporta como el porcentaje de muertes de una causa específica con respecto al total de enfermos de esa causa; de esta manera llamaremos letalidad a la tasa de fallecimientos pacientes infectados por *Acinetobacter baumannii*.

6.6.5 Medidas de impacto Potencial - Riesgo Atribuible. Anteriormente era muy frecuente el uso del término fracción etiológica para referirse a este indicador; sin embargo, actualmente se recomienda utilizarlo únicamente para referirse a relaciones causales bien demostradas. El término que se usa con mayor frecuencia y que es más conservador es el riesgo atribuible proporcional. Para esta última medida se han derivado dos dimensiones, el Riesgo Atribuible Proporcional en el grupo Expuesto (RAPExp) y el Riesgo Atribuible Proporcional en la Población blanco (RAPP). Ambas medidas son proporciones, por lo que toman valores entre cero y uno e indican la importancia relativa de la exposición al factor en estudio con relación al total de eventos. El RAPExp tiene interpretación en el ámbito de la población en estudio, mientras que el RAPP expresa la importancia en el ámbito poblacional, o población blanco [29].

Para atribuir la diferencia en la mortalidad entre los casos y los controles directamente a la colonización o infección por *Acinetobacter* (mortalidad atribuible) es un tema complejo para el cual se deben parear variables relevantes de severidad de la enfermedad, el método empleado con mayor frecuencia es el apareamiento asociación con scores de severidad general como el APACHE II. De igual manera se plantea la realización de análisis de subgrupos teniendo en cuenta el peso de las comorbilidades para el cual emplearemos el índice de comorbilidad de charlson.

Tabla 8. Índice de comorbilidad de Charlson

Comorbilidad	Presente	Puntos	Extensión opcional Edad (años)	
			50-59	1
Infarto del miocardio		1	60-69	2
Insuficiencia cardíaca congestiva		1	70-79	3
Enfermedad vascular periférica		1	80-89	4
Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejía)		1	90-99	5
Demencia		1	Total de la puntuación combinada (comorbilidad + edad)	
Enfermedad pulmonar crónica		1		
Enfermedad del tejido conectivo		1	Interpretación de la puntuación total + edad	Riesgo relativo estimado (IC 95 %)
Enfermedad ulcerosa		1		
Enfermedad hepática leve		1		
Diabetes (sin complicaciones)		1	0	1.00
Diabetes con daño a órgano blanco		2	1	1.45 (1.25- 1.68)
Hemiplejía		2	2	2.10 (1.57- 2.81)
Enfermedad renal moderada o severa		2	3	3.04 (1.96- 4.71)
Tumor sólido secundario (no metastásico)		2	4	4.40 (2.45- 7.90)
Leucemia		2	5	6.38 (3.07- 13.24)
Linfoma, mieloma múltiple		2	6	9.23 (3.84- 22.20)
Enfermedad hepática moderada o severa		3	7	13.37 (4.81- 37.22)
Tumor sólido secundario metastásico		6	≥ 8	19.37 (6.01- 62.40)
Sida		6		
Comentarios:				
Puntuación: _____				

Tomado de Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011; 49 (2): 153-163.

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

6.6.6 Comorbilidad. El término comorbilidad fue introducido a la medicina por Alvan Feinstein (1970) al observar que los errores al clasificar y analizar la comorbilidad, habían llevado a muchas dificultades en los resultados en los estudios médicos. Por lo tanto, definió comorbilidad como la existencia de una entidad clínica adicional distinta que ocurre durante el curso clínico de un paciente con una enfermedad indexada bajo estudio.

Hasta el momento, han sido creados múltiples índices para evaluar comorbilidad con el objetivo de brindar un método estandarizado para establecer de acuerdo

con la severidad un riesgo, controlar el potencial efecto confusor (para mejorar la validez interna de los resultados), modificar la enfermedad o el tratamiento (para mejorar la validez externa de los resultados) y como factor pronóstico. Algunos índices creados hasta el momento se basan en dar una puntuación específica acorde con cada enfermedad, otros gradúan la enfermedad de acuerdo con grupos de enfermedades e, incluso, otros incorporan marcadores fisiológicos por laboratorio y gabinete [30].

De esta manera se realizará un análisis de subgrupos tanto en los pacientes con diagnóstico de infección comparados con aquellos con diagnóstico de colonización; según la puntuación de comorbilidad en la escala de Charlson de 0 a > o igual a 8, para definir si aquellos pacientes quienes fallecen independientemente de su estado de infección vs colonización tienen de manera significativa mayores comorbilidades.

Se realizará a todos los Individuos la escala de APACHE II (ver anexo) calculada desde los 5 días anteriores a la toma de la muestra para realizar el aislamiento microbiológico y la escala de apache para el momento en el cual se toma la muestra y el día en el cual se reporta oficialmente el crecimiento bacteriano; con el fin de definir el cambio en las variables fisiológicas aportado directamente por la infección por *Acinetobacter baumannii*.

Finalmente se realizará un análisis univariado mediante moda y medidas no paramétricas como el chi cuadrado mediana coeficientes de spearman, para las variables cualitativas; con posterior análisis por subgrupos teniendo en cuenta la presencia o ausencia de sepsis al momento de la toma de la muestra, la clasificación de comorbilidad de charlson al ingreso al estudio y la variación de la puntuación de la escala de APACHEII.

6.7 CONTROL DE SESGOS

- Sesgo de Selección: la muestra tomada para la realización del estudio se corresponde con el universo en el espacio temporal en el cual se tomen los datos, por lo cual se incluyeron pacientes con el resto de variables similares, mediante la realización de un apareamiento individual.
- Sesgo de medición: todas las mediciones de las variables consignadas en el formato de toma de datos, fueron realizadas por el mismo laboratorio clínico (laboratorio del Hospital Universitario de Santander), bajo la misma técnica y estándares de calidad.
- Sesgos de información:
 - Entre las variables se incluyen datos de antecedentes, referidos por el paciente o los familiares, en el cual se puede presentar sesgo de memoria.
 - Control: corroborar con datos de historia clínica institucional.
- Sesgo de clasificación:
 - Los cultivos realizados en la ESE HUS a excepción del urocultivo, no son cuantitativos o no emplean métodos estandarizados para cuantificación.
 - Control: evaluación crítica de presencia de signos de infección.
 - Empleo de criterios de CDC para definir sitio de infección.
 - Control: Según la disponibilidad del dato se correlacionó con el concepto de infectología acerca de la presencia o no de infección.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Teniendo en cuenta que este proyecto de investigación en salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyen al conocimiento de los procesos biológicos relacionados con la interacción de un germen y su huésped, en este caso el paciente; y la medición del impacto que causa sobre el sujeto un proceso infeccioso por un germen como lo es el *Acinetobacter baumannii*.

Este estudio ha sido diseñado bajo los lineamientos acordes con la reglamentación ética vigente para la realización de investigaciones biomédicas en seres humanos; a nivel internacional la Declaración de Helsinki, el Reporte Belmont y las Pautas Éticas Internacionales preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); y a nivel nacional acorde con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

Según la clasificación presentada en el capítulo 1, artículo 11 de la Resolución 8430 del 4 de Octubre de 1993 esta investigación se clasifica como una investigación sin riesgo; dado que este estudio emplea técnicas y métodos de investigación documental en los que no se realiza ninguna intervención o modificación de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, de igual manera no se identifican ni se tratan aspectos sensitivos de su conducta. De esta manera, se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

- La participación en el estudio es totalmente voluntaria y consentida; para el ingreso al estudio se contará con el consentimiento informado por escrito por parte del sujeto de investigación o su acudiente.
- Se respetó la libertad y autonomía del paciente de continuar o no su participación en el estudio, pudiendo en cualquier momento de su desarrollo

retirarse de este, sin ejercer coacción o promesa de compensación y sin que esto modifique el manejo y atención que vaya a recibir en su hospitalización; de igual manera durante todo el estudio se proporcionara información actualizada al paciente y familiares de los datos obtenidos en el estudio, a pesar de que esto pudiera afectar la voluntad en la continuación de su participación.

- Se actuó en base al principio de beneficencia y no maleficencia, al asegurar la participación de personal con una formación teórica y práctica adecuadas además de actualización permanente y certificada cuya práctica estaba bajo la responsabilidad del Hospital Universitario de Santander y supervisada por las autoridades de salud. El grupo investigador se comprometió a que ante la documentación de cualquier situación en la cual se esté generando algún riesgo para el paciente por acción u omisión en el manejo, se hará conocer a los médicos tratantes dicha situación, para que sean tomadas las medidas que tiendan a minimizar o evitar tal riesgo de ser prevenible, en pro del beneficio del paciente y evitar complicaciones.
- Se aplicó el principio de confidencialidad y privacidad al incluir los pacientes en una base de datos con una nomenclatura predeterminada en la cual no se permita la identificación directa de los participantes, además de que toda la información generada en el estudio, será utilizada únicamente por los investigadores para fines investigativos y no pudiendo ser usada para generar beneficios económicos; la base de datos que se obtenga no será utilizada, distribuida ni facilitada a entidades o sujetos diferentes a los del equipo investigador. La información de las encuestas serán guardadas y archivadas bajo la custodia del representante del grupo de investigación GERMINA en el departamento de medicina interna.
- Adicionalmente los datos de los participantes fueron tratados en base a lo reglamentado en la Ley estatutaria 1581 de 2012 y la resolución de rectoría # 1227 de agosto 22 de 2013, sobre el tratamiento de datos personales.

- La investigación solo se llevó a cabo posterior a su aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander, además de la autorización de su ejecución por parte del representante legal del grupo de investigación GERMINA y del Hospital Universitario de Santander.

De esta manera, según los enunciados mencionados previamente se formuló el siguiente consentimiento informado; el cual fue leído en voz alta al paciente o acompañante del individuo que fue incluido en el estudio, quien asintió o desistió mediante su firma de la participación en el proyecto de investigación.

Cabe aclarar que para el desarrollo de este proyecto de investigación no contó con patrocinio u otras formas de remuneración que den origen a conflictos de intereses; por lo cual no se introducen este tipo de sesgos dentro del análisis e interpretación de los datos.

Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR *ACINETOBACTER BAUMANNII* EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER

Con base en los principios establecidos en la Resolución 008430 de 4 de Octubre de 1993 por la cual se establecen las normas para la investigación en salud en Colombia, específicamente en el Artículo 15, en lo relacionado con el consentimiento Informado, le damos a conocer acerca de esta investigación y le invitamos a participar en ella si lo considera conveniente.

Con el objetivo que usted este enterado del estudio, le proponemos que lea con cuidado y haga las preguntas que desee hasta su total comprensión.

El departamento de Medicina Interna de la Universidad Industrial de Santander UIS, por medio de su programa de postgrado, está haciendo un estudio sobre una bacteria llamada *Acinetobacter baumannii*. Esta es una bacteria que se encuentra en pacientes hospitalizados como usted y se encuentra comúnmente en pacientes en grandes hospitales, con algunas enfermedades que pueden bajar las defensas. Para el control de esa infección, hasta el momento, ha sido necesario el uso de antibióticos especializados; los cuales actualmente la E.S.E. Hospital Universitario de Santander (HUS) los tiene disponibles. El objetivo del estudio es observar el comportamiento de la respuesta a estos antibióticos en las personas en quien se les identifique esta bacteria desde mayo de 2015 a mayo de 2016.

Usted ha sido elegido para participar en la investigación dado que se ha encontrado el *Acinetobacter baumannii* en su organismo, hecho del cual ya está en conocimiento su médico tratante y ya se están realizando intervenciones para solucionar esta situación. Su participación es totalmente voluntaria y no afectará la atención médica que usted está recibiendo o reciba en un futuro. Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento, informándonos verbalmente o de manera escrita, mediante la comunicación con los números telefónicos disponibles en este documento.

Su participación en este estudio no implica ningún costo económico para usted o sus familiares; de igual manera usted tampoco recibirá compensación monetaria o en especie por su participación; el beneficio de su participación consiste en su aporte al conocimiento de estas infecciones de los pacientes del Hospital Universitario de Santander, para beneficio futuro de la comunidad atendida en este hospital.

Si usted decide participar, serán tomados ciertos datos de su historia clínica, respetando siempre su intimidad y la confidencialidad de los mismos, siendo utilizados únicamente para la investigación. Entre estos datos se incluyen resultados de laboratorio general (cuadro hemático, pruebas de función hepática y renal, exámenes de orina, gases arteriales, entre otros); para lo cual no se requiere la toma de nuevas muestras de sangre más que las solicitadas por su médico tratante. Adicionalmente, con el fin de obtener una información completa, se le realizarán otras preguntas, sobre antecedentes de enfermedades, hospitalizaciones y tratamientos recibidos.

De igual manera es necesaria una comunicación telefónica a los 30 días de esta entrevista para realizar un seguimiento de las condiciones de salud para ese momento; llamada en la cual preguntaremos: ¿Cómo ha seguido? Y ¿ha tenido algunas dudas con las cuales yo lo pueda orientar?”.

Se deja claro que la información previamente obtenida, la que usted suministrará y aquella que obtendremos de su historia clínica se mantendrá bajo confidencialidad y anonimato, la información que tomemos de su historia clínica será codificada y su nombre no aparecerá en la base de datos; de igual manera esta información será de manejo exclusivo de los investigadores, no se permitirá el acceso a esta información a personas ajenas a la investigación. Los resultados serán publicados a eventos científicos de índole académico y no se empleará para la realización de otros estudios.

Finalmente, después de haber sido invitado a la participación en este estudio y tras haber sido informado del propósito, el tipo de intervención, los riesgos y beneficios; así como de la confidencialidad; firmo, YO _____, con fecha: _____; habiendo comprendido lo anterior y una

vez que se le aclararon todas las dudas que surgieron, acepto participar en la investigación titulada:

**IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR *ACINETOBACTER BAUMANNII* EN LA
SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

Huella
digital

Nombre del participante
O su representante legal

Firma

Nombre del testigo (familiar)

Firma

Relación con el Paciente _____

Dirección _____

Teléfono / celular: _____

Fecha de la firma: _____

Nombre del testigo número 2 (familiar o acudiente)

Firma

Relación con el Paciente _____

Dirección _____

Teléfono / celular: _____

Fecha de la firma: _____

INVESTIGADOR PRINCIPAL: LUIS DANIEL CABEZA RUIZ

FIRMA: _____

Residente De Medicina Interna UIS - HUS CC 1.095.913.754

Registro Médico 3021 - 13

Celular 3173766325 Correo electrónico luisdaniel1988@hotmail.com

RESPONSABLE DE TOMA DEL CONSENTIMIENTO:

NOMBRE _____ CC _____

FECHA _____

FIRMA _____

Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de
Santander CIENCI

Facultad de salud UIS carrera 32 N. 29-31 Edificio administrativo 2, oficina 4021,
extensión 3208

Correo electrónico: comitedetica@uis.edu.co

Oficina asesora de calidad de la E.S.E. HUS: calidad@hus.gov.co

8. CRONOGRAMA

Tabla 9. Cronograma

Actividad /fecha	Feb 2014 Nov 2014	Dic 2014 Feb 2015	Feb 2015 Feb 2016	Mar 2016 Jun 2016	Jul. 2016 Sep. 2016	Oct 2016 Dic 2016	Responsables
Formulación	X	X					Daniel Cabeza Agustín Vega
Proyecto piloto		X					Daniel Cabeza Claudia Figueroa
Recolección de datos			X				Daniel Cabeza Auxiliar
Análisis				X			Daniel Cabeza Claudia Figueroa
Ajustes					X		Daniel Cabeza Agustín Vega Claudia Figueroa
Sustentación y Publicación						X	Daniel Cabeza Agustín Vega Claudia Figueroa

9. PRESUPUESTO

Tabla 10. Presupuesto - parte 1

Rubros	Fuentes			Total
	Patrocinador	Personal	Otra	
Personal	0.0	51,659,080.1	0.0	51,659,080.1
Equipo	0.0	0.0	0.0	0.0
Equipo propio Uso		0.0	0.0	0.0
Software	0.0	0.0	0.0	0.0
Materiales	225.0	36.0	0.0	261.0
Salidas de Campo	0.0	0.0	0.0	0.0
Material Bibliográfico	0.0	0.0	0.0	0.0
Publicaciones y Patentes				0.0
Servicios técnicos	0.0	0.0	0.0	0.0
Viajes	0.0	0.0	0.0	0.0
Construcciones		0.0	0.0	0.0
Mantenimiento		0.0	0.0	0.0
Administración	6.8	1.2	0.0	7.9
Total	231.8	51,659,117.3	0.0	51,659,349.0

La cuantificación del presupuesto se realizó mediante la tabla de dinámica disponible para diseño de estudios en la Universidad Javeriana; la cual tiene valores previamente incluidos quienes determinan valores estándares para determinar el salario mensual y por horas del investigador principal y co-investigadores en calidad de especialista de 5.5 salarios mínimos legales vigentes así como los casos en los cuales se cuenta con patrocinio por parte de la universidad o fuentes privadas el porcentaje que aportan sobre los materiales.

Tabla 11. Presupuesto - parte 2

Investigador/ Experto/ Auxiliar (Nombre)	Formación Pr,Msc,PhD	Función	Dedicación		Meses por año			\$/Mes (miles)	Recursos			Total
			h/sem	meses	1e. Año	2o. Año	3e. Año		Patrocinador	Personal	Otra	
Luis Daniel Cabeza Ruiz	Especialización	Inv. Principal	8	24	6	12	12	\$2,506,350.0		\$24,932,686.3	\$0.0	\$24,932,686.3
Agustín Vega Vera	Especialización	Director	4	24	6	12	12	\$2,506,350.0		\$12,466,342.4	\$0.0	\$12,466,342.4
Claudia Lucia Figueroa	Especialización	Co-directora	4	24	6	12	12	\$2,506,350.0		\$12,466,342.4	\$0.0	\$12,466,342.4
Auxiliar 1	Pregrado	Auxiliar	4	12	0	12	0	\$911,400.0		\$1,793,709.0	\$0.0	\$1,793,709.0
			0	0				\$0.0	\$0.00		\$0.0	\$0.0
			0	0				\$0.0	\$0.00		\$0.0	\$0.0
			0	0				\$0.0	\$0.00	\$0.00	\$0.0	\$0.0
			0	0				\$0.0	\$0.00	\$0.00	\$0.0	\$0.0
TOTAL									\$0.0	\$51,659,080.1	\$0.0	\$51,659,080.1

Tabla 12. Presupuesto - parte 3

Materiales*	Justificación	Valor neto	PERSONAL	Patrocinador	OTRA	Total
Hojas de papel	formatos de recolección	\$200.0	\$200.0	\$32.0		\$232.0
Lapiceros	llenar los formatos	\$25.0	\$25.0	\$4.0		\$29.0
		\$0.0	\$0.0	\$0.0		\$0.0
		\$0.0		\$0.0		\$0.0
		\$0.0		\$0.0		\$0.0
		\$0.0			\$0.0	\$0.0
		\$0.0			\$0.0	\$0.0
T O T A L		\$225.0	\$225.0	\$36.0	\$0.0	\$261.0

10. RESULTADOS ESPERADOS

Tabla 13. Resultados esperados

Resultado/producto esperado	Indicador	Beneficiario
GENERACIÓN DE NUEVO CONOCIMIENTO		
Determinar la mortalidad atribuible por <i>Acinetobacter baumannii</i> en el contexto regional, la cual no ha sido documentada.	Mortalidad atribuible tomada de la diferencia de riesgos relativos encontrados en los casos vs los controles.	Personal médico y paramédico del Hospital Universitario de Santander.
Identificar el tipo de infección asociada a los cuidados de la salud más frecuentemente relacionada con este germen.	Moda identificada en la cuantificación de la variable sitio de infección.	Personal médico y paramédico del Hospital Universitario de Santander.
Cuantificar el peso real de las comorbilidades sobre los desenlaces duros en pacientes con aislamiento de <i>Acinetobacter</i>	Índice de comorbilidad de Charlson y clasificación de Apache 5 días antes de la toma de la muestra en pacientes Caso comparado con control.	Comunidad médica regional, servicio de infectología institucional.
Perfil de resistencia anti- bacteriana de los aislamientos de este germen.	Porcentaje de aislamientos pansensibles, MDR, XDR y PDR.	Personal médico y paramédico del Hospital Universitario de Santander.
CONDUCENTES AL FORTALECIMIENTO Y CAPACIDAD CIENTÍFICA		
Determinar el escenario clínico en el cual un paciente con aislamiento de este germen se beneficia de tratamiento agresivo.	Análisis de subgrupos definiendo la situación clínica con mayor mortalidad atribuible a esta infección.	Personal médico asistencial de la región, quienes laboran en salas de hospitalización y unidades de cuidados intensivos.
Definir aquellos pacientes con aislamiento de <i>Acinetobacter</i> quienes se benefician de cuidadoso control de comorbilidades más que de tratamiento antibiótico.	Unidad de manejo, sitio de infección y cuantificación de comorbilidad en la cual se calcula una menor fracción de riesgo atribuible.	Personal médico asistencial de la región, quienes laboran en salas de hospitalización y unidades de cuidados intensivos.

Resultado/producto esperado	Indicador	Beneficiario
DIRIGIDOS A LA APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO		
Identificación de unidades con mayor número de aislamiento de este germen, así como el perfil de resistencia propio de la unidad.	Cuantificación de los aislamientos con algún perfil de resistencia de alto grado, según la unidad de manejo.	Personal administrativo del Hospital Universitario de Santander.
Confirmar al <i>Acinetobacter baumannii</i> como germen prevalentemente aislado con potenciales medidas de control de transmisión.	Cuantificación aislamiento de este germen en el año.	Toda la comunidad académica y asistencial que participa en el manejo de los pacientes, candidatos a aplicar medidas de control de transmisión.
XDR: resistencia extendida MDR: Multidrogoresistente PDR: pandrogoresistente		

11. IMPACTO

Tabla 14. Impacto

Impacto esperado	Indicador	Supuesto
Reducción de frecuencia de aislamiento de <i>Acinetobacter baumannii</i> .	Porcentaje de infecciones asociadas al cuidado de la salud causadas por <i>Acinetobacter baumannii</i> .	La identificación de la fracción de riesgo atribuible sobre la mortalidad así como los peores desenlaces en pacientes infectados por este germen, deben hacer tomar conciencia hacia adoptar medidas de prevención de transmisión.
Estandarizar una aproximación clínica individualizada hacia el manejo de los individuos con este aislamiento.	Número de pacientes mal clasificados como infectados, falsos positivos para infección.	La falta de adopción generalizada de criterios para definir infección, lleva a que un paciente crítico con este aislamiento sea enfocado a recibir manejo antibiótico sin adecuado control de comorbilidades.
Disminución del sobre-tratamiento de los aislamientos de <i>Acinetobacter baumannii</i> .	Número de pacientes tratados de aquellos identificados como colonizados.	Aquellos pacientes críticamente enfermos reciben esquemas antibióticos de amplio espectro tras el aislamiento microbiológico de <i>Acinetobacter</i> bajo criterios laxos de infección.
Disminución de la Mortalidad atribuible a la Infección por <i>Acinetobacter baumannii</i> .	Reducción de la mortalidad en pacientes identificados como casos.	El llamado de atención sobre la relevancia clínica de este germen llevará a conductas clínicas más sólidas y congruentes que impacten sobre la sobrevivencia de los pacientes.

12. RESULTADOS

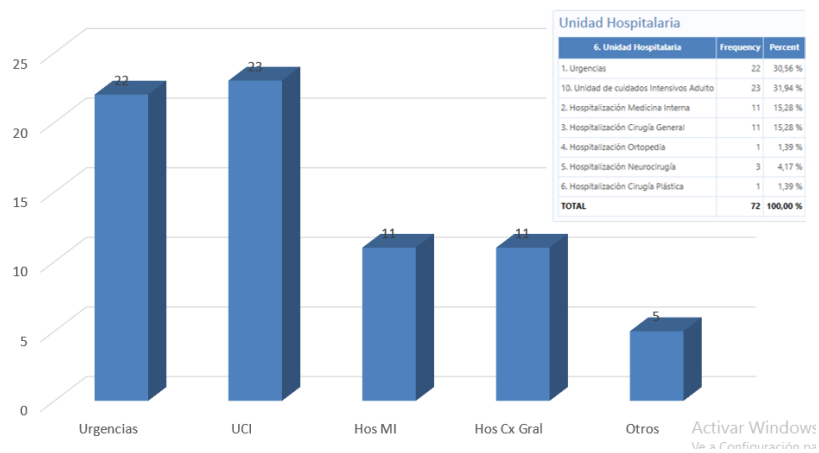
De un total de 180 aislamientos microbiológicos con *Acinetobacter baumannii* evaluados, a los cuales se les aplicaron los criterios de inclusión y exclusión; se excluyen 83 aislamientos: 44 contaminados, 13 de los cuales tenían otra infección activa para el momento del aislamiento, 13 correspondían a pacientes menores de edad, 11 eran repetidos y 1 paciente se encontraba en el servicio de gineco-obstetricia. De los 97 pacientes restantes, se excluyeron 25 por falta de datos. Finalmente se logra seguimiento a los 30 días de los 72 pacientes restantes.

Tabla 15. Características generales

Edad > 65 años	31.9%
Genero (masculino)	58.3%
Unidad Hospitalaria	
Urgencias	30.56%
UCI	31.9%
Charlson >3	35.21%
Apache -5 >14	30.56%
Apache 0 >14	33.33%
Apache +3 >14	34.72%
Sin sepsis día 0	45.83%
Sensibles	25.0%

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

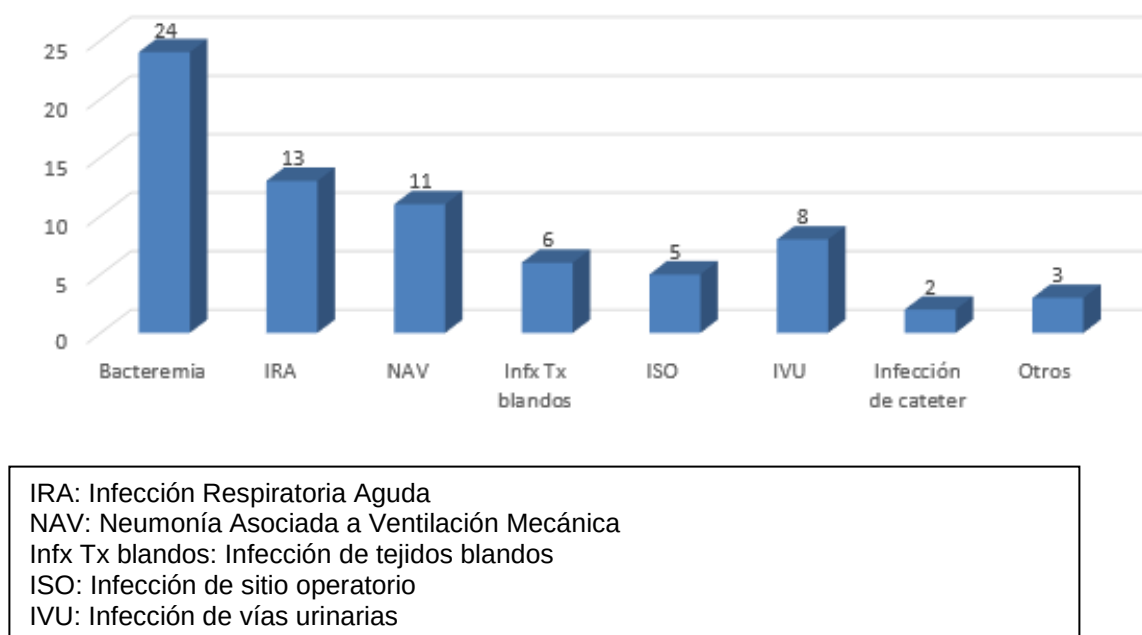
Figura 4. Unidad Hospitalaria



UCI: Unidad de cuidados intensivos
Hos MI: Hospitalización Medicina Interna
Hos Cx Gral: Hospitalización Cirugía General

La media de edad fueron 52.1 años (DS: 20.1). La media de tiempo hasta el aislamiento de 21,6 días desde el ingreso. 30.56% de los pacientes se encontraban en el servicio de urgencias, 31,94% en la Unidad de cuidados intensivos y los restantes en los servicios de hospitalización principalmente medicina interna y cirugía general. La media del índice de comorbilidad de Charlson fue de 2.52 sugiriendo comorbilidad moderada en la muestra, 32.73% de los pacientes tenían diabetes, 25.69% cursaban con ICC, solo se incluyeron 5 pacientes con HIV.

Figura 5. Diagnóstico de Infección



El hallazgo clínico más frecuente en la población se trató de la bacteriemia con 24 casos seguido infección respiratoria aguda en 13 casos y neumonía asociada a ventilación mecánica en 11 casos. 46 pacientes fueron clasificados como infectados y 26 como colonizados. 45.83% de los pacientes no tenían criterios de sepsis para el momento de la toma de muestra para el aislamiento microbiológico, 27,8% de los pacientes cursaban con sepsis severa o choque séptico. 75% de los aislamientos tenían un patrón de resistencia MDR o XDR; el antibiótico más frecuentemente empleado fue el meropenem en >80% de los casos en combinación con otros medicamentos como polimixina, ampicilina sulbactam y doxiciclina. 38.9% de los pacientes fallecieron, al realizar la tabla de 2 x 2 empleando como punto de comparación estado de infección vs colonización, se encuentra un OR de 3.056 ($p= 0.03$), con una fracción atribuible en expuestos del 67.27% y fracción atribuible poblacional del 32.17%.

Figura 6. Severidad de la sepsis

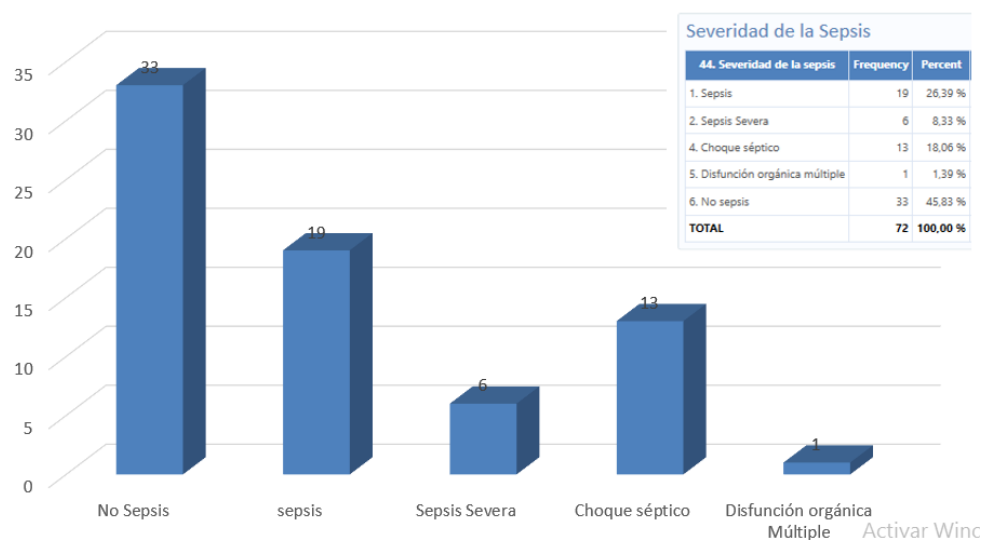


Tabla 16. Comparación de frecuencias

	Fallecidos	No fallecidos	p
Edad	55.85	49.81	0.2
Género Masculino	28	14	0.253
Apache -5	13.03	8.5	0.0014
Apache 0	14.9	8.7	< 0.001
Apache +3	16.0	8.02	< 0.001
Charlson	3.28	2.04	0.0962
MDR	5	10	0.001
XDR	22	17	0.001

Al comparar los datos de pacientes que sobrevivieron comparados con aquellos que fallecieron a los 30 días, no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género ni a la edad; mientras que los escores funcionales demostraron que la severidad de la condición médica, dado por un valor mayor de 14 en score de apache, fueron superiores en pacientes que fallecieron; llama la atención que

esta diferencia es estadísticamente significativa inclusive al comparar el apache del día -5 (13.03 vs 8.5 $p = <0.001$), el cual hace referencia a la severidad de la enfermedad de base, momento en el cual aún no se encontraba activo el proceso infeccioso por *A. baumannii*, demostrando que la severidad de la condición clínica antes de la adquisición de la infección tiene una participación importante dentro del desenlace. En ese orden de ideas al cuantificar la severidad de los antecedentes patológicos por score de Charlson se observa la tendencia a tener un valor mayor (3.28 vs 2.04 $p = 0.0962$) en el grupo de pacientes que fallecen, pero se requiere mayor muestra para lograr documentar la potencial diferencia estadística.

Al evaluar el patrón de resistencia independiente del foco de la infección y la severidad de la misma, la presencia de un patrón de resistencia extendida (XDR) se relacionó de manera estadísticamente significativa (22 vs 17 $p = 0.001$) con la mortalidad.

13. DISCUSIÓN

El *acinetobacter baumannii* es un germen clásicamente descrito en instituciones de alta complejidad principalmente en unidades de cuidados intensivos, en donde se presenta como brotes de infecciones asociadas a los cuidados de la salud; en nuestra institución encontramos una presentación basal constante con picos de predominio en Junio y Diciembre incluyendo gérmenes identificados como colonizadores aquellos identificados como infectantes; en ese orden de ideas otra publicación realizada en Brasil [31], encuentra un 67.9% de los aislamientos con criterios de colonización y solo un 32.1% identificados como infectantes; a través de nuestro estudio, empleando un criterio estricto como lo son los lineamientos de la CDC, 68,3% de los aislamientos fueron identificados como Infectantes, mostrando un comportamiento ciertamente diferente al mencionado en la publicación previa, en potencial relación a los criterios estrictos de exclusión, en los cuales se evita incluir pacientes con factores confusores sobre el desenlace de mortalidad como la confección o procesos infecciosos multifocales. Pero al igual que en este estudio realizado en Minas Gerais, Las infecciones respiratorias fueron el principal foco de infección (55.5%), seguidas de la bacteriemia (27.7%).

En un estudio realizado recientemente en China en el hospital de la universidad de Xi'an Jiaotong [32] encontró en la unidad de cuidados intensivos como fuente de potencial contaminación el sistema de flujo laminar en la unidad de cuidado intensivo respiratorio; pero en nuestro hospital debido a la dinámica propia de la institución, en donde gran parte de su población críticamente enferma requiere gran parte de su manejo en el servicio de urgencias, se encuentra hasta 1/3 de los casos identificados precisamente en este servicio y un tercio restante en la unidad de cuidados intensivos, siendo difícil la identificación de una fuente única de contaminación, por lo cual las medidas de higiene de manos y aislamiento se hacen aún más importantes.

En un estudio realizado en la república de Korea [33], evaluando la presencia de bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*, 49,6% de los aislamientos microbiológicos se encontraban en la unidad de cuidados intensivos; hallazgo similar a nuestro estudio en el cual cerca de 1/3 de los aislamientos se encontraban en la UCI, demostrando que este germen no está solo restringido a las unidades de cuidados intensivos. De igual manera en este estudio el tiempo promedio de hospitalización hasta el aislamiento fue de 38.02 días, valor significativamente superior a los 21,6 días encontrado en nuestro estudio.

En nuestro estudio cerca del 75% de los aislamientos microbiológicos tenían un patrón de resistencia MDR o XDR, esto similar a lo reportado en otros estudios colombianos [34], en donde se encuentra hasta un 83.7% de gérmenes multiresistentes, incluyendo resistencia a carbapenémicos e identificando como principal mecanismo de resistencia las oxacilinasas tipo OXA 23.

La presencia de diabetes mellitus y la edad superior a 60 años fueron los factores de riesgo relacionados con mortalidad con mayor peso estadístico (HR: 1.93 1.25 – 2.97) identificados en un estudio realizado en el Hospital de la Universidad de Sao Paulo [35]; en nuestro estudio la presencia de diabetes mellitus fue una de las comorbilidades más frecuentemente identificadas (32,7%) y la mediana de la edad de 52,1 años es inferior a este valor. El índice de comorbilidad de Charlson ha sido previamente identificado como uno de los factores más relacionados con mortalidad, en un estudio realizado en Newark EEUU [36], se identificó que el grupo de pacientes con desenlace mortal poseía en promedio un índice de comorbilidad de Charlson superior a 3; en nuestro estudio el índice de comorbilidad de Charlson promedio fue de 2.52, en relación potencial al alto número de pacientes jóvenes con politraumatismos y estancias hospitalarias prolongadas, teniendo en cuenta que el Hospital Universitario de Santander es una institución de referencia en cuanto a trauma. En este respecto un estudio realizado en el Walter Reed Army medical Center en Washinton. EEUU [37],

estudió la mortalidad de 93 pacientes con heridas de guerra, en quienes se identificase bacteriemia por *Acinetobacter baumannii*, con una mortalidad del 2%, sin relación clara con el proceso infeccioso; sugiriendo finalmente que en la población joven traumatizada con índices de comorbilidad bajos los procesos infecciosos por este germen tienen un curso más favorable.

En cuanto a las infecciones urinarias por este germen; la mitad de los pacientes con aislamiento de *A. baumannii* y $\frac{3}{4}$ de aquellos con aislamiento de patrón de resistencia MDR o XDR eran usuarios de sonda vesical, al comparar con publicaciones previas en las cuales se confirma como principal factores de riesgo esta situación, aunque no se encontraron estudios que demuestren que la presencia de sonda vesical tiene relación con mayor mortalidad en pacientes con Infección de vías urinarias por *Acinetobacter*; las medidas que pudieran realizarse para realizar retiro temprano de dispositivos intravesicales podrían disminuir la incidencia de *Acinetobacter baumannii* con patrón de resistencia de alto grado [38].

La frecuencia de aislamiento de gérmenes con patrón de resistencia clasificados como multidrogo resistentes o de resistencia extendida fue del 76.9% de los aislamientos, sugiriendo que 3 de cada 4 aislamientos microbiológicos requiere terapia farmacológica con al menos inclusión de carbapénicos o terapia combinada; en un estudio reciente publicado en Critical Care [39] la mortalidad entre pacientes con neumonía y sepsis por *Acinetobacter baumannii* multidrogoresistente fue 5 veces superior en aquellos pacientes que recibieron terapia antibiótica empírica inapropiada (RR ajustado 5.5, 95% IC 4,0-7,7. $p < 0.001$), por lo cual se sugiere que el tratamiento antibiótico empírico agresivo puede impactar potencialmente sobre los desenlaces adversos en este grupo de pacientes.

La fracción atribuible poblacional secundaria al infección por *Acinetobacter baumannii* en nuestro estudio fue del 32,17%; dato ligeramente superior al identificado en una revisión sistemática realizada previamente [1] publicada en Critical Care, la cual variaba ampliamente entre 7.8% y 23%; este hallazgo puede ser atribuido al mayor número de episodios de neumonía y bacteriemias dentro de la población estudiada, así como a los parámetros de exclusión estrictos; pero de igual manera sugieren la potencial reducción de la mortalidad de hasta 1/3 de los casos de pacientes con aislamientos por este germen siempre y cuando se logren medidas con impacto demostrado como el manejo antibiótico empírico adecuado temprano.

Se requieren estudios adicionales para evaluar el potencial impacto de medidas para control de transmisión y desinfección dentro de la potencial reducción de la mortalidad en el grupo de pacientes con Infecciones asociadas al cuidado de la salud, específicamente en el caso de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii*. La mayoría de los reportes de control exitoso de brotes incluyen intervenciones multimodales como aislamiento, desinfección, estrictas técnicas de lavado de manos y personal dedicado únicamente a este grupo de pacientes en unidades especializadas; dado que las intervenciones son multimodales es difícil evaluar la eficiencia de cada una de ellas de manera independiente [18].

Dentro de las fortalezas de este estudio se destaca que es el primer estudio que muestra los datos de epidemiología local (Bucaramanga, Santander) acerca de la caracterización de los pacientes con infección por *Acinetobacter baumannii*. Igualmente incluye los criterios CDC 2014 para la implementación de un método estandarizado y reproducible, con el fin determinar el estado de infección, el cual ha sido tenido en cuenta irregularmente en publicaciones previas y que dificultaba la determinación de la mortalidad en los pacientes que realmente están infectados. De igual manera se ha tenido un óptimo rigor epidemiológico para cuantificar las comorbilidades, empleando el índice de comorbilidad de Charlson, de manera que

se pudiesen cuantificar los antecedentes de manera reproducible permitiendo la evaluación del desenlace primario de mortalidad.

Algunas de las dificultades identificadas durante la realización de la investigación se incluyen: inicialmente la naturaleza retrospectiva de recolección de datos clínicos, específicamente antecedentes médicos, para los cuales se requirió la entrevista de los familiares disponibles y la revisión de la historia clínica así como la búsqueda activa de laboratorios disponibles que sustentaran el hallazgo. Otra de las dificultades fue la disponibilidad intermitente de suministros para realización de aislamiento microbiológico, por lo cual durante cortos periodos de tiempo se excluyeron algunos pacientes de los cuales no se contaba con el panel completo de antibiograma, pérdidas esperables y planificadas en el protocolo de investigación durante el cálculo del tamaño de la muestra. Adicionalmente al inicio de la implementación del protocolo de investigación se contaba con un panel de antibiograma incompleto para la determinación de la resistencia, para lo que se solicitó formalmente al laboratorio clínico la impresión del panel completo, lográndose en la mayoría de los aislamientos microbiológicos.

14. CONCLUSIONES

El *Acinetobacter baumannii* Es un germen identificado tanto en la unidad de cuidados intensivos como fuera de ella en nuestra institución, con un patrón de resistencia tipo MDR o XDR en $\frac{3}{4}$ de los casos, para el cual las medidas de aislamiento y descontaminación deben ser exhaustivas con el fin de disminuir la transmisión de este germen.

El foco de infección depende de las características de la población atendida, en relación con el porcentaje de población joven y el número de pacientes críticamente enfermos, demostrando en nuestra institución principalmente infecciones respiratorias y bacteriemias; proceso infecciosos más frecuentemente asociados con desenlaces adversos al compararlos con otros focos de infección.

Dentro de la población del HUS, con aislamiento de *Acinetobacter baumannii*, 63,9% de los cuales fueron considerados como causantes de un proceso infeccioso, principalmente bacteriemia o infección respiratoria, llevaron a OR de 3.056 para mortalidad general, con una fracción atribuible en expuestos del 67.27% y fracción atribuible poblacional del 32.17%; datos similares a los disponibles en la literatura médica hasta el momento; casos para los cuales se han identificado como factores relacionados con la mortalidad el grado de comorbilidad, duración de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos y ventilación mecánica como factores de riesgo para mortalidad; estos últimos fenómenos no pueden ser fácilmente modificados por las instituciones hospitalarias, pero la implementación de medidas tempranas de aislamiento manejo antibiótico apropiado de los casos identificados pueden ser factores con suficiente evidencia epidemiológica que permitan modificar el pronóstico de estos casos.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [21] Aydemir, H., Celebi, G., & Piskin, N. (2012). Mortality Attributable to Carbapenem-Resistant Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Infections in a Turkish University Hospital. *Japanese journal of infectious diseases*, 65(66-71).
- [16] Blot S. Vandewoude k. Colardyn F. (2003). Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. *Intensive Care Med*, 29(3):471-5.
- [11] CDC/NHSN. (2014). Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. *Surveillance Definitions*, 1-68.
- [36] Chiang T, P. M. (2014). Bacteremia Caused by *Acinetobacter baumannii*: Epidemiologic Features, Antimicrobial Susceptibility, and Outcomes. *Adv Infect Dis.*, 66–71.
- [31] Cordeiro F, C. W. (2016). Clinical and microbiological characteristics of OXA-23- and OXA-143-producing *Acinetobacter baumannii* in ICU patients at a teaching hospital, Brazil. *Brazilian J Infect Dis*.
- [24] Erbay, A., Idil, A., & Gözel, G. (2009). Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*(575–579).
- [15] Falagas, M., & Rifailidis, P. (2007). Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. *Critical Care*, 1-3.
- [1] Falagas, M., Bliziotis, L., & Siempos, L. (2006). Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Critical Care* , 1-8.
- [4] Fournierre, P., & Hervé, R. (2006). The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. *Clinical Infectious Diseases*, 42:692–9.
- [25] Gilad, J., & Carmeli, Y. (2008). Treatment Options for Multidrug Resistant *Acinetobacter* Species. *Drugs*, 68(165-189).

- [7] Hernández, A., García, E., Yague, G., & Gomez, J. (2010). *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. *Revista española de Quimioterapia*, 23(1):12-19.
- [10] Hernández, J., Arrieta, A., Arcón, D., & Castellano, J. (diciembre de 2012). Sepsis por *Acinetobacter baumannii* multirresistente: a propósito de un caso. *Revista Médica de Risaralda*, Vol 18.
- [2] Jawetz, Melnick AND Adelberg. (1981). *MANUAL DE MICROBIOLOGÍA MÉDICA*. CALI: MANUAL MODERNO.
- [22] K, T. (2009). Therapeutic options for infections caused by *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotiques*, 11(150—157).
- [37] Kang G, H. J. (2010). Mortality Associated with *Acinetobacter baumannii* Complex Bacteremia among Patients with War-Related Trauma. *Infect Control Hosp Epidemiol.*, 92–4.
- [12] Keller, S., Linkin, D., Fishman, N., & Lautenbach, E. (2013). Variations in Identification of Healthcare-Associated Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 34(7): 678–686.
- [20] Lazcano-ponce, E., Salazar-martinez, E., & Hernandez-Avila, M. (2001). Estudios epidemiológicos de casos y controles. fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud publica de México*, 135-150.
- [35] Leão ACQ, M. P. (2016). *Acinetobacter* spp. are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: a survival analysis. *BMC Infect Dis.*
- [32] Lei J, H. S. (2016). Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak cross-transmitted in an intensive care unit and respiratory intensive care unit. *Am J Infect Control*.
- [20] Lemos, E., De la Hoz Restrepo, f., & Alvis, N. (2011). Mortalidad por *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidados intensivos en colombia. *Rev Panam Salud Publica*, 287 - 293.
- [3] Mandell, Douglas AND Benett. (2010). *PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES*. Philadelphia: ELSEVIER.

- [18] Maragakis, L., & Perl, T. (2008). *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clinical Infectious Diseases*, 46:1254–63.
- [28] Mata, J. (2012). Escalas pronósticas en la Unidad de Terapia Intensiva. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*, 234-241.
- [27] Medina JC, & Guerra, S. (2012). Infecciones hospitalarias por bacilos Gram negativos multiresistentes: diagnóstico tratamiento y medidas de prevención. *FEMI-COCEMI*, 5-18.
- [9] Metan, G., Sariguzel, F., & Sumerkan, B. (2009). Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *European Journal of Internal Medicine*, 20(540–544).
- [29] Moreno-Altamirano, A., López-Moreno, S., & Corcho-Berdugo, A. (2000). Principales medidas en epidemiología. *Salud Pública Méx*, (4):337-348.
- [33] Park SY, C. J. (2013). Risk Factors for Mortality in Patients with *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Infect Chemother*, 325–30.
- [5] Rajamohan, G., Srinivasan, V., & Gebreyes, W. (2010). Novel role of *Acinetobacter baumannii* RND efflux transporters in mediating decreased susceptibility to biocides. *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 65: 228–232.
- [17] Rodríguez-Baño , J., Cisneros, J., & Fernández, F. (2004). Clinical Features and Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* Colonization and Infection in Spanish Hospitals. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 819-824.
- [30] Rosas-Carrasco, o., González-Flores, E., & Brito-Carrera, A. (2011). Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, (2): 153-162.
- [34] Saavedra-Trujillo CH, A.-L. G.-T.-R. (2016). Factores de riesgo para infección o colonización por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes adultos hospitalizados en Unidades de Cuidado Intensivo. *Infectio*.

- [38] Sanjeev. (2013;3(4)). Systematic review of urinary tract infection caused by acinetobacter species among hospitalised patients. *Nitte Univ J Heal Sci.*, 7–9.
- [19] Srinivasan, M., Carmeli, C., & Falagas, M. (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*, 18: 268–281.
- [13] Stone, N., Muhammad, A., & Calder, J. (2012). Surveillance Definitions of Infections in Long-Term Facilities: Revisiting the McGeer Criteria. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 33(10): 965–977.
- [6] Sydnor, E., & Perl, T. (2011). Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, 141–173.
- [23] Villegas, M., Briceno, D., Ruiz, S., Furtado, G., & Nicolau, D. (2011). Assessing the pharmacodynamic profile of intravenous antibiotics against prevalent Gram-negative organisms collected in Colombia. *Braz J Infect Dis*, 15(5)(413-419).
- [14] Weingarten, C., Rybak, M., & Jhans, B. (1999). Evaluation of Acinetobacter baumannii Infection and Colonization, and Antimicrobial Treatment Patterns in an Urban Teaching Hospital. *PHARMACOTHERAPY*, 1080-1085.
- [8] Young, L., Sabel, A., & Price, C. (november de 2007). Epidemiologic, Clinical, and Economic Evaluation of an Outbreak of Clonal Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii Infection in a Surgical Intensive Care Unit. *infection control and hospital epidemiology*, vol. 28,(no. 11).
- [39] Zilberberg MD, N. B. (2016). Multidrug resistance, inappropriate empiric therapy, and hospital mortality in Acinetobacter baumannii pneumonia and sepsis. *Crit Care*.

BIBLIOGRAFÍA

AYDEMIR, Handle, et al,. Mortality Attributable to Carbapenem-Resistant Nosocomial *Acinetobacter baumannii* Infections in a Turkish University Hospital. En: Japanese journal of infectious diseases, 2012. 65 p. 66-71.

BLOT, Stijin. et al,. Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients: a matched cohort study. En: Intensive Care Med. 2003. 29 vol 3. p. 471-5.

CDC/NHSN. Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. Surveillance Definitions. 2014. 1-68. Disponible en Internet:
URL < www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf>.

CHIANG, Tom. et al,. Bacteremia Caused by *Acinetobacter baumannii*: Epidemiologic Features, Antimicrobial Susceptibility, and Outcomes. En: Advances in Infectious Diseases. 2014. p. 66–71.

CORDEIRO, Francelli. et al,. Clinical and microbiological characteristics of OXA-23- and OXA-143-producing *Acinetobacter baumannii* in ICU patients at a teaching hospital, Brazil. En: The Brazilian Journal of Infectious diseases. 2016. 20 (6) p. 556-563.

ERBAY, Ayse., et al. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. En: International Journal of Antimicrobial Agents. 2009. Vol. 34 (6) p. 575–579.

FALAGAS, Matthew y RIFAILIDIS, Petros. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: no longer a controversial issue. En: Critical Care, (2007). 11(3) p. 134.

FALAGAS, Matthew, BLIZIOTIS, Ioannis y SIEMPOS, Lias. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. En: *Critical Care*, 2006. 10(2) p. 1-8

FOURNIERRE, Pierre; HERVÉ, Richet y WEINSTEIN, Robert. The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities. En: *Clinical Infectious Diseases*. p. 2006. vol 42 p.692–9.

GILAD, Jacob y CARMELI, Yehuda. Treatment Options for Multidrug Resistant *Acinetobacter* Species. En: *Drugs*. 2008. vol 68 p.165-189.

HERNÁNDEZ, Alicia. et al. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. En: *Revista española de Quimioterapia*. 2010. vol 23(1) p.12-19.

HERNÁNDEZ, Javier. et al. Sepsis por *Acinetobacter baumannii* multirresistente: a propósito de un caso. En: *Revista Médica de Risaralda*, 2012. Vol 18. p. 177-180.

JAWETZ, Ernest.. *Manual de Microbiología Médica*. 9na edición. CALI: Manual Moderno. 1981. ISBN: 968-426-155-1.p. 277.

KANG, Grace, et al. Mortality Associated with *Acinetobacter baumannii* Complex Bacteremia among Patients with War-Related Trauma. En: *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2010. vol 31 p. 92–4.

KELLER, Sara. et al. Variations in Identification of Healthcare-Associated Infections. En: *Infection Control and Hospital Epidemiology*, (2013). 34(7). p. 678–686.

KEVIN, Towner. Therapeutic options for infections caused by *Acinetobacter baumannii*. En: *Antibiotiques*. 2009. vol. 11 p. 150—157.

LAZCANO-PONCE, Eduardo. et al. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud pública de México*, 2001. Vol 43 (2) p. 135-150.

LEÃO, Aline. *Acinetobacter* spp. Are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: a survival analysis. En: *BMC Infectious Diseases*. 2016. 16; p. 386 - 396.

LEI, Jin'e. et al. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak cross-transmitted in an intensive care unit and respiratory intensive care unit. En: *American Journal of Infection Control*. 2016. vol. 4 (11). p. 1280 - 1284.

LEMONS, Elkin. et al. Mortalidad por *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidados intensivos en Colombia. En: *Revista Panameña de Salud Pública*. 2011. vol 30 (4) p. 287 - 293.

MANDELL, Douglas y Benett. *Principles and practice of infectious diseases*. 16v edición. Philadelphia: ELSEVIER. (2010). p1260.

MARAGAKIS, Lisa; ELIOPOULOS, George y PERL, Trish. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. En: *Clinical Infectious Diseases*. 2008. vol. 46. p. 1254–63.

MATA, José. Escalas pronósticas en la Unidad de Terapia Intensiva. En: *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. 2012. Vol.26 (4) p. 234-241.

MEDINA, Juan. Infecciones hospitalarias por bacilos Gram negativos multiresistentes: diagnóstico tratamiento y medidas de prevención. En: FEMI-COCEMI. 2012. p 5-18.

METAN, Gokhan; SARIGUZEL, Fatma y SUMERKAN, Bulent. Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. En: European Journal of Internal Medicine. 2009. Vol. 20 p. 540–544.

MORENO-ALTAMIRANO, Alejandra; LÓPEZ-MORENO, Sergio y CORCHON-BERDUGO, Alexander. Principales medidas en epidemiología. Salud Pública de México. 2000. vol. 4. p. 337-348.

PARK, Se Yoon. et al. Risk Factors for Mortality in Patients with *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. Infection and Chemotherapy. 2013. vol 45 (3) p. 325–30.

RAJAMOHAN, Govindan; SRINIVASAN, Bharathi y GEBREYES, Wondwossen. Novel role of *Acinetobacter baumannii* RND efflux transporters in mediating decreased susceptibility to biocides. En: Journal Of Antimicrobial Chemotherapy. 2010. vol 65. P. 228–232.

RODRÍGUEZ-BAÑO, Jesus; CISNEROS, Jose y FERNÁNDEZ, Felipe. Clinical Features and Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* Colonization and Infection in Spanish Hospitals. En: Infection Control and Hospital Epidemiology. 2004. vol 25 (10) p. 819-824.

ROSAS-CARRASCO, oscar. et al. Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. En: Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2011. vol 49 (2) p.153-162.

SAAVEDRA-TRUJILLO, Carlos. et al. Factores de riesgo para infección o colonización por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos en pacientes adultos hospitalizados en Unidades de Cuidado Intensivo. En: Infectio. 2016. vol 20 (4) p. 238-249.

SANJEEV, Handa. et al. Systematic review of urinary tract infection caused by acinetobacter species among hospitalised patients. En: Nitte University Journal of Health Science. 2013 vol 3(4). p. 7–9.

SRINIVASAN, arjun. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. En: Clinical Microbiological Infections. 2012. vol 18. p. 268–281.

STONE, Nimalie. et al. Surveillance Definitions of Infections in Long-Term Facilities: Revisiting the McGeer Criteria. En: Infection Control and Hospital Epidemiology. 2012. vol 33 (10). p. 965–977.

SYDNOR, Emily y PERL, Trish. Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. En: Clinical microbiology reviews. 2011. vol 24 (1) p. 141–173.

VILLEGAS, Maria. et al. Assessing the pharmacodynamic profile of intravenous antibiotics against prevalent Gram-negative organisms collected in Colombia. En: Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2011. vol 15(5) p. 413-419.

WEINGARTEN, Cindy. et al. Evaluation of *Acinetobacter baumannii* Infection and Colonization, and Antimicrobial Treatment Patterns in an Urban Teaching Hospital. En: Pharmacotherapy. 1999. vol 19 (9) p. 1080-1085.

YOUNG, Lisa. et al. Epidemiologic, Clinical, and Economic Evaluation of an Outbreak of Clonal Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection in a Surgical Intensive Care Unit. En: Infection control and hospital epidemiology. 2007. vol. 28 (11). p. 1247-1254.

ZILBERBERG, Marya, Multidrug resistance, inappropriate empiric therapy, and hospital mortality in *Acinetobacter baumannii* pneumonia and sepsis. En: Critical Care. 2016. vol 20. p. 221-231.

ANEXOS

Anexo A. CDC 2014 - Osteomyelitis



Surveillance Definitions

CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

BONE-Osteomyelitis

Osteomyelitis must meet at least 1 of the following criteria:

1. Patient has organisms cultured from bone.
2. Patient has evidence of osteomyelitis on direct examination of the bone during an invasive procedure or histopathologic examination.
3. Patient has at least 2 of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$), localized swelling*, tenderness*, heat*, or drainage at suspected site of bone infection*
and
at least 1 of the following:
 - a. organisms cultured from blood
 - b. positive laboratory test on blood (e.g., antigen tests for *H influenzae* or *S pneumoniae*)
 - c. imaging test evidence of infection (e.g., abnormal findings on x-ray, CT scan, MRI, radiolabel scan [gallium, technetium, etc.]).

* With no other recognized cause

Reporting instruction

- Report mediastinitis following cardiac surgery that is accompanied by osteomyelitis as SSI-MED rather than SSI-BONE.

CRITERIOS CDC 2014 DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LOS TIPOS DE INFECCIÓN ESPECÍFICOS

Anexo B. Infecciones del tracto sanguíneo



Surveillance Definitions

CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

BSI-BLOODSTREAM INFECTION

Table 3. Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection Criteria

Criterion	Laboratory-Confirmed Bloodstream Infection (LCBI) <i>Comments and reporting instructions that follow the site-specific criteria provide further explanation and are integral to the correct application of the criteria.</i> Must meet one of the following criteria:
LCBI 1	Patient has a recognized pathogen cultured from one or more blood cultures <i>and</i> organism cultured from blood is not related to an infection at another site. (See Appendix 1 Secondary BSI Guide)
LCBI 2	Patient has at least one of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$), chills, or hypotension <i>and</i> positive laboratory results are not related to an infection at another site (See Appendix 1 Secondary BSI Guide) <i>and</i> the same common commensal (i.e., diphtheroids [<i>Corynebacterium</i> spp. not <i>C. diphtheriae</i>], <i>Bacillus</i> spp. [not <i>B. anthracis</i>], <i>Propionibacterium</i> spp., coagulase-negative staphylococci [including <i>S. epidermidis</i>], viridans group streptococci, <i>Aerococcus</i> spp., and <i>Micrococcus</i> spp.) is cultured from two or more blood cultures drawn on separate occasions (see comment 3a below). Criterion elements must occur within a timeframe that does not exceed a gap of 1 calendar day between two adjacent elements.



CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

MEN-Meningitis or ventriculitis

Meningitis or ventriculitis must meet at least 1 of the following criteria:

1. Patient has organisms cultured from cerebrospinal fluid (CSF).
2. Patient has at least 1 of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$), headache*, stiff neck*, meningeal signs*, cranial nerve signs*, or irritability*
and
at least 1 of the following:
 - a. increased white cells, elevated protein, and decreased glucose in CSF
 - b. organisms seen on Gram's stain of CSF
 - c. organisms cultured from blood
 - d. positive laboratory test of CSF, blood, or urine
 - e. diagnostic single antibody titer (IgM) or 4-fold increase in paired sera (IgG) for pathogen*and*
if diagnosis is made antemortem, physician institutes appropriate antimicrobial therapy.
* With no other recognized cause
3. Patient ≤ 1 year of age has at least 1 of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$ core), hypothermia ($<37^{\circ}\text{C}$ core), apnea*, bradycardia*, stiff neck*, meningeal signs*, cranial nerve signs*, or irritability*
and
at least 1 of the following:
 - a. increased white cells, elevated protein, and decreased glucose in CSF
 - b. organisms seen on Gram's stain of CSF
 - c. organisms cultured from blood
 - d. positive laboratory test of CSF, blood, or urine
 - e. diagnostic single antibody titer (IgM) or 4-fold increase in paired sera (IgG) for pathogen*and*
if diagnosis is made antemortem, physician institutes appropriate antimicrobial therapy.
* With no other recognized cause



CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

ENDO-Endocarditis

Endocarditis of a natural or prosthetic heart valve must meet at least 1 of the following criteria:

1. Patient has organisms cultured from valve or vegetation.
2. Patient has 2 or more of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$), new or changing murmur*, embolic phenomena*, skin manifestations* (i.e., petechiae, splinter hemorrhages, painful subcutaneous nodules), congestive heart failure*, or cardiac conduction abnormality*
and
at least 1 of the following:
 - a. organisms cultured from 2 or more blood cultures
 - b. organisms seen on Gram's stain of valve when culture is negative or not done
 - c. valvular vegetation seen during an invasive procedure or autopsy
 - d. positive laboratory test on blood or urine (e.g., antigen tests for *H influenzae*, *S pneumoniae*, *N meningitidis*, or Group B *Streptococcus*)
 - e. evidence of new vegetation seen on echocardiogramand
if diagnosis is made antemortem, physician institutes appropriate antimicrobial therapy.
* With no other recognized cause
3. Patient ≤ 1 year of age has 2 or more of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$ core), hypothermia ($<37^{\circ}\text{C}$ core), apnea*, bradycardia*, new or changing murmur*, embolic phenomena*, skin manifestations* (i.e., petechiae, splinter hemorrhages, painful subcutaneous nodules), congestive heart failure*, or cardiac conduction abnormality*
and
at least 1 of the following:
 - a. organisms cultured from 2 or more blood cultures
 - b. organisms seen on Gram's stain of valve when culture is negative or not done
 - c. valvular vegetation seen during an invasive procedure or autopsy
 - d. positive laboratory test on blood or urine (e.g., antigen tests for *H influenzae*, *S pneumoniae*, *N meningitidis*, or Group B *Streptococcus*)
 - e. evidence of new vegetation seen on echocardiogramand
if diagnosis is made antemortem, physician institutes appropriate antimicrobial therapy.
* With no other recognized cause



CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

UR-Upper respiratory tract infection, pharyngitis, laryngitis, epiglottitis

Upper respiratory tract infections must meet at least 1 of the following criteria:

1. Patient has at least 2 of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$), erythema of pharynx*, sore throat*, cough*, hoarseness*, or purulent exudate in throat*
and
at least 1 of the following:
 - a. organisms cultured from the specific site
 - b. organisms cultured from blood
 - c. positive laboratory test on blood or respiratory secretions
 - d. diagnostic single antibody titer (IgM) or 4-fold increase in paired sera (IgG) for pathogen
 - e. physician diagnosis of an upper respiratory infection.

* With no other recognized cause
2. Patient has an abscess seen on direct examination, during an invasive procedure, or during a histopathologic examination.
3. Patient ≤ 1 year of age has at least 2 of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$ core), hypothermia ($<37^{\circ}\text{C}$ core), apnea*, bradycardia*, nasal discharge*, or purulent exudate in throat*
and
at least 1 of the following:
 - a. organisms cultured from the specific site
 - b. organisms cultured from blood
 - c. positive laboratory test on blood or respiratory secretions
 - d. diagnostic single antibody titer (IgM) or 4-fold increase in paired sera (IgG) for pathogen
 - e. physician diagnosis of an upper respiratory infection.

* With no other recognized cause



CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

IAB-Intraabdominal infection, not specified elsewhere including gallbladder, bile ducts, liver (excluding viral hepatitis), spleen, pancreas, peritoneum, subphrenic or subdiaphragmatic space, or other intraabdominal tissue or area not specified elsewhere

Intraabdominal infections must meet at least 1 of the following criteria:

1. Patient has organisms cultured from abscess and/or purulent material from intraabdominal space obtained during an invasive procedure.
2. Patient has abscess or other evidence of intraabdominal infection seen during an invasive procedure or histopathologic examination.
3. Patient has at least 2 of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$), nausea*, vomiting*, abdominal pain*, or jaundice*
and
at least 1 of the following:
 - a. organisms cultured from drainage from an aseptically-placed drain (e.g., closed suction drainage system, open drain, T-tube drain, CT guided drainage)
 - b. organisms seen on Gram's stain of drainage or tissue obtained during invasive procedure or from an aseptically-placed drain
 - c. organisms cultured from blood and imaging test evidence of infection (e.g., abnormal findings on ultrasound, CT scan, MRI, or radiolabel scans [gallium, technetium, etc.] or on abdominal x-ray).

* With no other recognized cause

Reporting instruction

- Do not report pancreatitis (an inflammatory syndrome characterized by abdominal pain, nausea, and vomiting associated with high serum levels of pancreatic enzymes) unless it is determined to be infectious in origin.



CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

BRON-Bronchitis, tracheobronchitis, bronchiolitis, tracheitis, without evidence of pneumonia

Tracheobronchial infections must meet at least 1 of the following criteria:

1. Patient has no clinical or imaging test evidence of pneumonia
and
patient has at least 2 of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$), cough*, new or increased sputum production*, rhonchi*, wheezing*
and
at least 1 of the following:
 - a. positive culture obtained by deep tracheal aspirate or bronchoscopy
 - b. positive laboratory test on respiratory secretions.* With no other recognized cause
2. Patient ≤ 1 year of age has no clinical or imaging test evidence of pneumonia
and
patient has at least 2 of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$ core), cough*, new or increased sputum production*, rhonchi*, wheezing*, respiratory distress*, apnea*, or bradycardia*
and
at least 1 of the following:
 - a. organisms cultured from material obtained by deep tracheal aspirate or bronchoscopy
 - b. positive laboratory test on respiratory secretions
 - c. diagnostic single antibody titer (IgM) or 4-fold increase in paired sera (IgG) for pathogen.* With no other recognized cause



CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

Table 7. Specific Site Algorithms for Clinically-Defined Pneumonia (PNU1)

Radiology	Signs/Symptoms/Laboratory
Two or more serial chest radiographs with at least <u>one</u> of the following^{1,2}: • New or progressive <u>and</u> persistent infiltrate • Consolidation • Cavitation • Pneumatocoles, in infants ≤ 1 year old NOTE: In patients without underlying pulmonary or cardiac disease (e.g., respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, pulmonary edema, or chronic obstructive pulmonary disease), <u>one definitive</u> chest radiograph is acceptable.¹	FOR ANY PATIENT, at least <u>one</u> of the following: • Fever ($>38^{\circ}\text{C}$ or $>100.4^{\circ}\text{F}$) • Leukopenia (<4000 WBC/mm^3) or leukocytosis ($\geq 12,000$ WBC/mm^3) • For adults ≥ 70 years old, altered mental status with no other recognized cause <i>and</i> at least <u>two</u> of the following: • New onset of purulent sputum³, or change in character of sputum⁴, or increased respiratory secretions, or increased suctioning requirements • New onset or worsening cough, or dyspnea, or tachypnea⁵ • Rales⁶ or bronchial breath sounds • Worsening gas exchange (e.g., O_2 desaturations (e.g., $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$)⁷, increased oxygen requirements, or increased ventilator demand) ALTERNATE CRITERIA, for infants ≤ 1 year old: Worsening gas exchange (e.g., O_2 desaturations [e.g., pulse oximetry $<94\%$], increased oxygen requirements, or increased ventilator demand) <i>and</i> at least <u>three</u> of the following: • Temperature instability • Leukopenia (<4000 WBC/mm^3) <u>or</u> leukocytosis ($\geq 15,000$ WBC/mm^3) and left shift ($\geq 10\%$ band forms) • New onset of purulent sputum³ or change in character of sputum⁴, or increased respiratory secretions or increased suctioning requirements • Apnea, tachypnea⁵, nasal flaring with retraction of chest wall or grunting • Wheezing, rales⁶, or rhonchi • Cough • Bradycardia (<100 beats/min) or tachycardia (>170 beats/min) ALTERNATE CRITERIA, for child >1 year old or ≤ 12 years old, at least <u>three</u> of the following: • Fever ($>38.4^{\circ}\text{C}$ or $>101.1^{\circ}\text{F}$) or hypothermia ($<36.5^{\circ}\text{C}$ or $<97.7^{\circ}\text{F}$) • Leukopenia (<4000 WBC/mm^3) or leukocytosis ($\geq 15,000$ WBC/mm^3) • New onset of purulent sputum³, or change in character of sputum⁴, or increased respiratory secretions, or increased suctioning requirements • New onset or worsening cough, or dyspnea, apnea, or tachypnea⁵. • Rales⁶ or bronchial breath sounds • Worsening gas exchange (e.g., O_2 desaturations [e.g., pulse oximetry $<94\%$], increased oxygen requirements, or increased ventilator demand)



CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

SSI-SURGICAL SITE INFECTION

DIP/DIS-Deep incisional surgical site infection

Deep incisional SSI must meet the following criterion:

Infection occurs within 30 or 90 days after the NHSN operative procedure (where day 1 = the procedure date) according to the list in Table 12

and

involves deep soft tissues of the incision (e.g., fascial and muscle layers)

and

patient has at least one of the following:

- a. purulent drainage from the deep incision
- b. a deep incision that spontaneously dehisces or is deliberately opened by a surgeon, attending physician** or other designee and is culture-positive or not cultured

and

patient has at least one of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$); localized pain or tenderness. A culture-negative finding does not meet this criterion.

- c. an abscess or other evidence of infection involving the deep incision that is detected on direct examination, during invasive procedure, or by histopathologic examination or imaging test.

** The term attending physician for the purposes of application of the NHSN SSI criteria may be interpreted to mean the surgeon(s), infectious disease, other physician on the case, emergency physician or physician's designee (nurse practitioner or physician's assistant).

Comments

There are two specific types of deep incisional SSIs:

1. Deep Incisional Primary (DIP) – a deep incisional SSI that is identified in a primary incision in a patient that has had an operation with one or more incisions (e.g., C-section incision or chest incision for CBGB)
2. Deep Incisional Secondary (DIS) – a deep incisional SSI that is identified in the secondary incision in a patient that has had an operation with more than one incision (e.g., donor site [leg] incision for CBGB)



CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

Organ/space surgical site infection

Organ/Space SSI must meet the following criterion:

Infection occurs within 30 or 90 days after the NHSN operative procedure (where day 1 = the procedure date) according to the list in [Table 12](#)

and

infection involves any part of the body, excluding the skin incision, fascia, or muscle layers, that is opened or manipulated during the operative procedure

and

patient has at least 1 of the following:

- a. purulent drainage from a drain that is placed into the organ/space
- b. organisms isolated from an aseptically-obtained culture of fluid or tissue in the organ/space
- c. an abscess or other evidence of infection involving the organ/space that is detected on direct examination, during invasive procedure, or by histopathologic examination or imaging test

and

meets at least one criterion for a specific organ/space infection site listed in [Table 13](#).

Comments

Because an organ/space SSI involves any part of the body, excluding the skin incision, fascia, or muscle layers, that is opened or manipulated during the operative procedure, the criterion for infection at these body sites must be met in addition to the organ/space SSI criteria. For example, an appendectomy with subsequent subdiaphragmatic abscess would be reported as an organ/space SSI at the intraabdominal specific site (SSI-IAB) when both organ/space SSI and IAB criteria are met. [Table 13](#) lists the specific sites that must be used to differentiate organ/space SSI.

Reporting instructions

- If a patient has an infection in the organ/space being operated on, subsequent continuation of this infection type during the remainder of the surveillance period is considered an organ/space SSI, if organ/space SSI and site-specific infection criteria are met.
- Report mediastinitis following cardiac surgery that is accompanied by osteomyelitis as SSI-MED rather than SSI-BONE.
- If meningitis (MEN) and a brain abscess (IC) are present together after operation, report as SSI-IC. Similarly, if meningitis and spinal abscess (SA) are present together after an operation, report as SSI-SA.
- Report CSF shunt infection as SSI-MEN if it occurs within 90 days of placement; if later or after manipulation/access, it is considered CNS-MEN and is not reportable under this module.
- The term attending physician for the purposes of application of the NHSN SSI criteria may be interpreted to mean the surgeon(s), infectious disease, other physician on the case, emergency physician or physician's designee (nurse practitioner or physician's assistant).



CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

UTI-URINARY TRACT INFECTION

Table 14. Urinary Tract Infection Criteria

Criterion	Urinary Tract Infection (UTI)
	Asymptomatic Bacteremic Urinary Tract Infection (ABUTI)
	Patient with* or without an indwelling urinary catheter has <u>no</u> signs or symptoms (i.e., for any age patient, <u>no</u> fever ($>38^{\circ}\text{C}$); urgency; frequency; dysuria; suprapubic tenderness; costovertebral angle pain or tenderness <u>OR</u> for a patient ≤ 1 year of age; <u>no</u> fever ($>38^{\circ}\text{C}$ core); hypothermia ($<36^{\circ}\text{C}$ core); apnea; bradycardia; dysuria; lethargy; or vomiting) <i>and</i> a positive urine culture of $\geq 10^5$ CFU/ml with no more than 2 species of uropathogen microorganisms** (see Comments section below). <i>and</i> a positive blood culture with at least 1 matching uropathogen microorganism to the urine culture, or at least 2 matching blood cultures drawn on separate occasions if the matching pathogen is a common skin commensal. Elements of the criterion must occur within a timeframe that does not exceed a gap of 1 calendar day between two adjacent elements. *Patient had an indwelling urinary catheter in place for >2 calendar days, with day of device placement being Day 1, and catheter was in place on the date of event. **<u>Uropathogen microorganisms</u> are: Gram-negative bacilli, <i>Staphylococcus</i> spp., yeasts, beta-hemolytic <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>G. vaginalis</i>, <i>Aerococcus urinae</i>, and <i>Corynebacterium</i> (urease positive)[†]. [†]Report <i>Corynebacterium</i> (urease positive) as either <i>Corynebacterium</i> species unspecified (COS) or as <i>C. urealyticum</i> (CORUR) if so speciated. (See complete list of <u>uropathogen microorganisms</u>.)



CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

	Other Urinary Tract Infection (OUTI) (kidney, ureter, bladder, urethra, or tissue surrounding the retroperitoneal or perinephric space) Other infections of the urinary tract must meet at least 1 of the following criteria:
	1. Patient has microorganisms isolated from culture of fluid (other than urine) or tissue from affected site.
	2. Patient has an abscess or other evidence of infection seen on direct examination, during an invasive procedure, or during a histopathologic examination.
	3. Patient has at least 2 of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$), localized pain*, or localized tenderness at the involved site* <i>and</i> at least 1 of the following: a. purulent drainage from affected site b. microorganisms cultured from blood that are compatible with suspected site of infection c. imaging test evidence of infection (e.g., abnormal ultrasound, CT scan, magnetic resonance imaging [MRI], or radiolabel scan [gallium, technetium]). * With no other recognized cause
	4. Patient ≤ 1 year of age has at least 1 of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$ core), hypothermia ($<36^{\circ}\text{C}$ core), apnea*, bradycardia*, lethargy*, or vomiting* <i>and</i> at least 1 of the following: a. purulent drainage from affected site b. microorganisms cultured from blood that are compatible with suspected site of infection c. imaging test evidence of infection, (e.g., abnormal ultrasound, CT scans, magnetic resonance imaging [MRI], or radiolabel scan [gallium, technetium]). * With no other recognized cause
Comment	• Report infections following circumcision in newborns as SST-CIRC.



CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

Possible VAP – Possible Ventilator-Associated Pneumonia

Patient meets criteria for VAC and IVAC

and

on or after calendar day 3 of mechanical ventilation and within 2 calendar days before or after the onset of worsening oxygenation, ONE of the following criteria is met:

- 1) Purulent respiratory secretions (from one or more specimen collections)
 - Defined as secretions from the lungs, bronchi, or trachea that contains ≥ 25 neutrophils and ≤ 10 squamous epithelial cells per low power field [lpf, x100].
 - If the laboratory reports semi-quantitative results, those results must be equivalent to the above quantitative thresholds.
 - See additional instructions for using the purulent respiratory secretions criterion in the VAE Protocol.

OR

- 2) Positive culture (qualitative, semi-quantitative or quantitative) of sputum*, endotracheal aspirate*, bronchoalveolar lavage*, lung tissue, or protected specimen brushing*

**Excludes the following:*

- Normal respiratory/oral flora, mixed respiratory/oral flora or equivalent
- *Candida* species or yeast not otherwise specified
- Coagulase-negative *Staphylococcus* species
- *Enterococcus* species



CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

Probable VAP – Probable Ventilator-Associated Pneumonia

Patient meets criteria for VAC and IVAC

and

On or after calendar day 3 of mechanical ventilation and within 2 calendar days before or after the onset of worsening oxygenation, ONE of the following criteria is met:

- 1) Purulent respiratory secretions (from one or more specimen collections—and defined as for possible VAP)

and

one of the following:

- Positive culture of endotracheal aspirate*, $\geq 10^3$ CFU/ml or equivalent semi-quantitative result
- Positive culture of bronchoalveolar lavage*, $\geq 10^4$ CFU/ml or equivalent semi-quantitative result
- Positive culture of lung tissue, $\geq 10^4$ CFU/g or equivalent semi-quantitative result
- Positive culture of protected specimen brush*, $\geq 10^3$ CFU/ml or equivalent semi-quantitative result

**Same organism exclusions as noted for Possible VAP.*

OR

- 2) One of the following (without requirement for purulent respiratory secretions):

- Positive pleural fluid culture (where specimen was obtained during thoracentesis or initial placement of chest tube and NOT from an indwelling chest tube)
- Positive lung histopathology
- Positive diagnostic test for *Legionella* spp.
- Positive diagnostic test on respiratory secretions for influenza virus, respiratory syncytial virus, adenovirus, parainfluenza virus, rhinovirus, human metapneumovirus, coronavirus

PUNTUACIÓN DE APACHE II

Anexo O. Puntuación APACHE II



Surveillance Definitions

CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40.9	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación:									
Si FiO ₂ > 0.5 (AaDO ₂)	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FiO ₂ < 0.5 (PaO ₂)					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7.69	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
Na plasmático (mmol/L)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/L)	> 6.9	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3.0-3.4	2.5-2.9		< 2.5
Creatinina * (mg/dL)	> 3.4	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		0.6		
Hematócrito (%)	> 59.9		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
Leucocitos (x 1,000)	> 39.9		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15-GCS									
Edad	Puntuación	Enfermedad crónica		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
< 44	0	Postoperatorio programado	2	Total puntos APACHE II (A + B + C + D)					
45-54	2	Postoperatorio urgente o médico	5	Enfermedad crónica:					
55-64	3			Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático					
65-74	5			Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)					
				Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar					
				Renal: diálisis crónica					
> 75	6			Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónica					

Modificado de Knaus WA et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.