

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN FACULTAD DE MEDICINA



“Tigeciclina vs tigeciclina más el mejor tratamiento disponible en pacientes con neumonía asociada a la ventilación por *Acinetobacter baumannii*”.

POR

DR. EDUARDO DANIEL MUÑOA HERNÁNDEZ.

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA.

**DR. ADRIAN CAMACHO ORTÍZ.
DIRECTOR DE TESIS.**

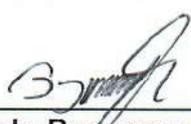
**DRA. C. PAOLA BOCANEGRA IBARIAS.
CO-DIRECTOR DE TESIS.**

Tigeciclina vs tigeciclina más el mejor tratamiento disponible en pacientes con neumonía asociada a la ventilación por *Acinetobacter baumannii*

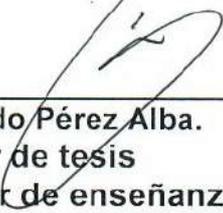
Aprobación de la tesis:



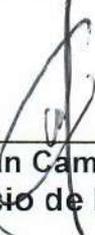
**Dr. med. Adrián Camacho Ortiz.
Director de tesis**



**Dra. C. Paola Bocanegra Ibarias
Co-director de tesis**



**Dr. Eduardo Pérez Alba.
Tutor de tesis
Coordinador de enseñanza**



**Dr. med. Adrián Camacho Ortiz.
Jefe del Servicio de Infectología**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

Índice

DEDICATORIA	4
MARCO TEÓRICO	5
INTRODUCCIÓN.	5
ANTECEDENTES INDIRECTOS	6
DEFINICIONES Y CLASIFICACIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE NEUMONÍAS.	6
INCIDENCIA.	7
PRINCIPALES ORGANISMOS INFECCIOSOS AISLADOS EN NAV.	8
DIAGNÓSTICO.	9
TRATAMIENTO.	10
DESENLACE.....	11
GENERALIDADES FARMACOLÓGICAS DE LA TIGECICLINA.	12
<i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i>	13
ANTECEDENTES DIRECTOS	14
<i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> MDR.....	14
ANTECEDENTE DE LAS ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO DE <i>A. BAUMANNII</i>	15
SITUACIÓN ACTUAL DE LAS INDICACIONES DE TIGECICLINA AVALADAS POR LA FDA EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR <i>A. BAUMANNII</i>	16
IMPACTO DE COVID-19 EN EL AUMENTO DE LA INCIDENCIA DE CEPAS DE <i>A. BAUMANNII</i> MDR.	16
DEFINICIONES	17
JUSTIFICACIÓN	18
HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS	19
MUESTRA	20
MATERIAL Y MÉTODOS	20
DISEÑO DEL ESTUDIO	21
CRITERIOS DE SELECCIÓN	21
RECOLECCIÓN DE DATOS	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIÓN	33
DIAGRAMA DE SELECCIÓN DE PACIENTES	34
BIBLIOGRAFÍA	37

Dedicatoria

A mis padres, que me han acompañado con su guía durante cada nueva etapa de mi vida, enseñándome que rendirme nunca es una opción. Pero sobre todo gracias, papás, porque nunca han dudado de mí, incluso en los momentos de mayor adversidad.

A mis Amigos, que siempre estuvieron a la distancia para escucharme y darme ánimos para continuar con este gran proyecto.

Al Dr. Adrián Camacho, por darme la oportunidad de formar parte de este posgrado de Infectología.

A todos mis profesores del posgrado de Infectología del HU, que han contribuido en mi formación profesional, académica y en mi desarrollo personal.

A mis compañeros del posgrado de Infectología, con los que compartí este viaje durante dos años y de quienes me llevo grandes recuerdos y enseñanzas.

Marco teórico

Introducción.

Actualmente se ha reportado un incremento exponencial en la presentación de las infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) (1). Entendiéndose como IAAS la infección que se presenta en un paciente internado en un hospital o en otro establecimiento de atención de salud en quien la infección no se había manifestado ni estaba en período de incubación en el momento del internamiento (2).

Dentro de este grupo, se encuentran las infecciones contraídas en el hospital, pero manifestadas después del alta hospitalaria y las infecciones ocupacionales del personal del establecimiento que brinda atención hospitalaria.

Los factores que propician la infección en los pacientes hospitalizados son diversos, dentro de las cuales destacan: la inmunosupresión, la mayor variedad de procedimientos médicos y técnicas invasivas, que crean posibles vías de infección, la transmisión de bacterias farmacorresistentes en poblaciones hacinadas en los hospitales y sobre todo el abuso de antimicrobianos de amplio espectro. Todo lo anterior contribuye al deficiente control de infecciones, facilitando su transmisión (3). Las IAAS son el evento adverso más frecuente durante la prestación de atención sanitaria, y se calcula que cada año millones de pacientes de todo el mundo se ven afectados, de los cuales, se ha reportado 450,000 casos de infecciones nosocomiales al año. Las IAAS están entre las principales causas de defunción y de aumento de la morbilidad en pacientes hospitalizados (4).

Las infecciones nosocomiales agravan la discapacidad funcional y la tensión emocional del paciente y, en algunos casos, pueden ocasionar trastornos discapacitantes que reducen la calidad de vida, siendo a su vez una de las principales causas de defunción (5).

Por otra parte, los costos económicos son muy elevados. La estadía prolongada de los pacientes infectados es el mayor factor contribuyente al consumo de insumos y el incremento en los costos hospitalarios (6,7).

Antecedentes indirectos

Las infecciones nosocomiales tienen gran trascendencia en las unidades de cuidados intensivos, debido que los aislamientos microbiológicos presentan una elevada resistencia a antibióticos, lo cual impacta de forma negativa en la morbilidad y mortalidad de los pacientes en estado crítico (8).

En un estudio multicéntrico realizado en la República Mexicana se evidenció la problemática creciente que existe con microorganismos como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* cuya resistencia bacteriana ha ido en aumento. En el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, así como en más de la mitad de los aislamientos de *Acinetobacter baumannii* multifarmacorresistentes se ha reportado resistencia a carbapenémicos en hasta el 40% de los casos (9).

Definiciones y clasificación de los diferentes tipos de neumonías.

Se ha documentado un aumento de casos de neumonía nosocomial (NN), entendiéndose como la infección del parénquima pulmonar adquirida al menos 48 horas a partir del ingreso hospitalario, o durante los siguientes 14 días después del egreso hospitalario. Las características clínicas pueden incluir la presencia de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax, los cuales deben ser secundarios a un agente infeccioso, nueva presentación de fiebre, esputo purulento, leucocitosis, así como deterioro ventilatorio (10). Así mismo, se ha informado el incremento de casos de neumonía asociada a la ventilación (NAV) en los últimos años, representando hasta el 22% de las infecciones adquiridas en el hospital (11).

La neumonía adquirida en la unidad de cuidados intensivos (UCI) es aquella que se presenta en pacientes hospitalizados en la terapia intensiva durante al menos 48 horas, independientemente de que se encuentren con intubación endotraqueal (IET) o ventilación mecánica invasiva (VMI). Es importante mencionar que la mayoría de los datos disponibles sobre casos de NN son recopilados en pacientes que se encuentran con VMI, es decir, NAV (12).

Actualmente se han establecido tres definiciones: 1. Condición asociada al ventilador, 2. Complicación asociada al ventilador relacionada con la infección (CAVRI) y 3. NAV posible/probable, dependiendo de si están presentes alteraciones en los parámetros de laboratorio, evidencia microbiológica de infección respiratoria y/o aumento del requerimiento del soporte ventilatorio (2).

La NAV se desarrolla entre el 10-40% de los pacientes con VMI con duración mayor a 2 días, variando en incidencia entre distintos países y tipos de UCI, como resultado de la presencia de los siguientes factores de riesgo: hospitalización durante 2 o más días en los 90 días previos, haber recibido tratamiento antimicrobiano en los 90 días anteriores, alta frecuencia de resistencia a los antibióticos en la unidad hospitalaria, enfermedad y/o terapia inmunosupresora, entre otros (1).

Incidencia.

Las tasas de incidencia varían según la población estudiada, por ejemplo, los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda tienen un riesgo considerablemente más elevado de presentar NAV, debido a la gravedad de la enfermedad y a la prolongada sedación (13).

Es complicado establecer la incidencia precisa de NAV debido a las limitaciones en el proceso diagnóstico y los métodos empleados (2).

En el último informe de la Red Nacional de Seguridad en el Cuidado de la Salud (NHSN), se reportaron tasas medias de 1 a 2.5 casos por 1,000 días de ventilación en pacientes con NAV en las instituciones de Norteamérica (14).

Del 2006 al 2012 se reportó la incidencia de NAV a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) por la NHSN, encontrándose la disminución del 3.1 a 0.9 (71%) y de 5.2 a 2.0 (62%) casos por 1000 días de ventilación, respectivamente. Lo anterior como consecuencia de la implementación de las medidas de protección pulmonar en ventilación mecánica, así como de la aplicación más estricta de los criterios de vigilancia subjetiva y el uso de una definición más estable (13, 12).

Principales organismos infecciosos aislados en NAV.

En Estados Unidos y Europa como parte del Programa de Vigilancia Antimicrobiana SENTRY (2009-2012) se registraron 12,851 aislamientos bacterianos en pacientes hospitalizados con neumonía asociada a la ventilación. En ambas regiones se reportaron los mismos 11 organismos, de los cuales 61.5 y 76.1% fueron bacilos Gram negativos (BGN) en estados Unidos y Europa, respectivamente (15).

El BGN más frecuentemente aislado fue *P. aeruginosa* (21%), seguido por *Klebsiella* spp. (9.7/11.6%), *Enterobacter* spp. ocupó el cuarto lugar en los Estados Unidos (5.9%) y el sexto en Europa (5.5%), *E. coli* fue el quinto lugar en los Estados Unidos (5.5%) y el tercero en Europa. *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia* en el 8.0 y 10.7% de los casos en Estados Unidos y Europa, respectivamente (16). De acuerdo a los informes de la Comunicad Científica Internacional de Control de Infecciones Nosocomiales (INICC) reportados para América Latina, se estima una incidencia de 16 casos de neumonía asociada a la ventilación (NAV), por cada 1,000 días de uso del dispositivo de ventilación. En México de acuerdo a los datos reportados en el año 2012, las NAV son responsables del segundo lugar en infecciones nosocomiales. Reportando una incidencia de aproximadamente 14.8 casos/1,000 días-ventilador. Variando de acuerdo al tipo de institución de salud y nivel de atención; reportándose de 12 hasta 25 casos/1,000 días-ventilador en hospitales de alta especialidad (17).

Diagnóstico.

Las guías europeas internacionales ERS/ESICM/ESCMID/ALAT para el manejo de la neumonía adquirida en el hospital y la neumonía asociada a la ventilación publicadas en el año 2017 usan el concepto de *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) para el reconocimiento de “baja probabilidad de neumonía nosocomial”, lo cual cataloga a los pacientes con puntajes de CPIS bajos o una presentación clínica que no es muy sugestiva de neumonía al inicio de los síntomas y continuando hasta las 72 horas.

Es de gran relevancia obtener una muestra de secreciones del tracto respiratorio inferior, la cual se puede solicitar por distintos métodos. Los cultivos obtenidos mediante aspirado traqueal (AT), tienen una sensibilidad y especificidad entre el 38 al 100%, y del 14 al 100%, respectivamente. Siendo el punto de corte $\geq 10^5$ UFC/mL (18). En las muestras recolectadas mediante lavado broncoalveolar (LBA), la presencia de polimorfonucleares en la tinción de Gram, un recuento en el cultivo $>10^4$ UFC/mL son de gran relevancia clínica, con una sensibilidad y especificidad de hasta el 100% (19). En el cepillado bronquial el punto de corte es de 10^3 UFC/mL, el cual fue establecido por comparación con los resultados de cultivos cuantitativos de biopsias de pulmón, lo cual tiene una sensibilidad del 33-100% (media del 66%) y una especificidad del 50-100% (media del 90%). Las muestras recolectadas mediante cultivo de expectoración debe cumplir con los criterios de calidad establecidos de una muestra adecuada (>25 leucocitos/campo de 100X y <10 células epiteliales escamosas/campo de 100X). Lo anterior con el objetivo acotar la duración del tratamiento antibiótico empírico inicial (20).

Existen diferentes plataformas de PCR que detectan las carbapenemasas más prevalentes: blaKPC, blaOXA-48, blaOXA-23, blaOXA24/40, blaNDM, blaVIM y blaIMP (21).

Se encuentran en el mercado kits comerciales de amplificación mediada por bucle (LAMP), las están disponibles para la detección de genes de resistencia, tales como: blaKPC y blaNDM-1 en *K. pneumoniae* y *A. baumannii* (22).

En en el año 2014 se realizó un metanálisis de Cochrane, sobre el rendimiento diagnóstico de cultivos cuantitativos versus cualitativos de secreciones respiratorias para resultados clínicos en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, en el cual no se encontró diferencias estadísticamente significativas en el desenlace, los días de ventilación mecánica y los días de estancia en UCI, así como el cambio en el tratamiento antibiótico (23).

Tratamiento.

El enfoque principal de las guías de la Sociedad American de Tórax y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (ATS/IDSA) para el manejo de la neumonía adquirida en el hospital publicadas en el año 2005, considera los factores de riesgo para patógenos multifarmacorresistentes (MDR), el tiempo de exposición a antibióticos (tomando en cuenta hospitalizaciones recientes) y factores asociados a la falla orgánica del paciente, incluyendo: el estado de choque hemodinámico/séptico, SDRA y terapia sustitutiva de la función renal. En estas, las recomendaciones van dirigidas a la combinación, teniendo como principal enfoque la terapia diana y la posterior reducción del espectro antimicrobiano.

Por su parte, las guías europeas de tratamiento le dan mayor peso al estado de shock séptico y la ecología hospitalaria, como factores asociados a un incremento de hasta el 15% de la probabilidad de fallecer como consecuencia de una NAV, siendo la estrategia terapéutica el tratamiento empírico, utilizando antibioticoterapia combinada en pacientes que se encuentren con choque séptico (24, 25).

De acuerdo a los últimos lineamientos de la IDSA para el tratamiento de las NAV, se recomienda iniciar un agente activo contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) en caso de que el paciente cuente con los siguientes factores de riesgo: SDRA que precede a la NAV, 5 o más días de hospitalización, terapia de

reemplazo renal previa, incidencia >10-20% de aislamientos de cepas MRSA en esa UCI, entre otras. Siendo los antibióticos más recomendados en el tratamiento empírico vancomicina 15 mg/kg IV cada 8-12 horas, con previa dosis de carga (25-30 mg/kg dosis única) y linezolid en una dosis de 600 mg IV cada 12 horas.

Del mismo modo, se recomienda indicar tratamiento antibiótico dirigido contra *P. aeruginosa*; considerando cefalosporinas como cefepime o ceftazidima 2 g IV cada 8 horas, carbapenémicos con actividad anti-*P.aeruginosa* (imipenem 500 mg IV cada 8 horas o meropenem 1 gramo IV cada 8 horas) tomando siempre el ajuste de la dosis en función de la función renal del paciente (10). A pesar del incremento de casos de NAV secundarios a infección por *A. baumannii* en las UCI, no se recomienda iniciar tratamiento empírico inicial con colistimetato si existen otras opciones terapéuticas con adecuada cobertura contra microorganismos Gram negativos (25).

Desenlace.

En un estudio multicéntrico realizado en UCI de Francia se demostró que de 98 pacientes que desarrollaron NAV, el 41.8% fallecieron en la UCI, en comparación con 74 de 241 pacientes sin NAV. Se determinó una mediana de 8.5 días desde que se realizó el diagnóstico de NAV hasta la defunción de los pacientes en esta población.

Los pacientes con neumonía asociada a la ventilación de inicio temprano tuvieron una mortalidad del 53.9%, en comparación con 37.5% de los pacientes que desarrollaron la infección de forma tardía. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (13). En un estudio retrospectivo de cohortes realizado en la UCI de un hospital universitario de Lituania, se reportó una mayor tasa de mortalidad en el grupo que presentó NAV por *A. baumannii* pandrogorresistente (72.7%), sin llegar a ser estadísticamente significativa ($p = 0.77$). Se ha establecido que la mayor tasa de mortalidad está asociada a enfermedades concomitantes, pero no directamente con la NAV por sí misma o específicamente con la famacorresistencia de *A. baumannii* (26).

Generalidades farmacológicas de la tigeciclina.

Dentro de los antibióticos activos contra *A. baumannii* se encuentra la tigeciclina, que es un derivado de la minociclina, desarrollado con el objetivo de eludir los mecanismos de resistencia.

Miembro de la clase de las glicilciclinas aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en junio de 2005 para infecciones intraabdominales complicadas e infecciones complicadas piel y tejidos blandos secundarias a organismos Gram negativos y Gram positivos, anaerobios y *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina (MRSA) y MRSA. En marzo de 2009, la FDA aprobó la tigeciclina para la neumonía adquirida en la comunidad (27).

Espectro microbiológico:

Similar a tetraciclina, doxiciclina y minociclina, con la ventaja de tener actividad contra organismos resistentes a tetraciclina, incluyendo microorganismos Gram positivos (como *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina, MRSA), Gram negativos (incluyendo a *A. baumannii*), atípicos (*Legionella pneumophila*) y *Mycobacterium* sp. y anaerobios, MRSA, *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Enterococcus* spp. resistentes a vancomicina (VRE), (29). Sin embargo, existe disminución de su actividad in vitro contra *Morganella* sp., *Proteus* sp. y *Providencia* sp. Así como actividad deficiente contra *P. aeruginosa* (28).

Mecanismo de acción:

Generalmente actúa como bacteriostático, uniéndose a la subunidad ribosomal 30S, evitando la unión del ARNt al complejo ARNm-ribosomal, interfiriendo con la síntesis de proteínas. Teniendo una unión 5 veces más fuerte con el ribosoma en comparación con la tetraciclina o la minociclina (24).

Farmacocinética:

Tiene una unión a proteínas in vitro entre el 71% y el 89%. Tiene un volumen de distribución promedio de 7-9 L/kg.

Las concentraciones posteriores a las 4 horas de la administración son más elevadas en vesícula biliar, pulmones y colon, siendo menores en líquido sinovial y tejido óseo en relación al suero. Aproximadamente el 22% de la dosis administrada se excreta en la orina sin cambios. Siendo la principal vía de eliminación la excreción biliar inalterada del fármaco (26).

Mecanismos de resistencia bacteriana de *A. baumannii* contra tigeciclina:

Este microorganismo presenta múltiples mecanismos de resistencia a antibióticos como las betalactamasas de espectro extendido, las modificaciones del sitio de acción, las bombas de expulsión de macrólidos y los cambios conformacionales de los sitios de acción enzimático (girasa, topoisomerasa), los cuales no afectan la actividad de la tigeciclina (27).

A. baumannii posee mecanismos de resistencia contra la acción de tigeciclina, siendo el principal la sobreexpresión de bombas de eflujo de resistencia-nodulación-división celular (AdeABC, AdeIJK y AdeFGH). Otro mecanismo identificado es la inserción de ISAba1 en el gen *adeS*. Del mismo modo las mutaciones específicas en el gen de la metil transferasa relacionado con la tigeciclina ocasionan una menor susceptibilidad. Por otra parte, la monooxigenasa dependiente de flavina TetX confiere resistencia al modificar la tigeciclina, lo que conduce a su rápida degradación (29).

Acinetobacter baumannii.

Morfológicamente se observan cocobacilos pleomórficos cortos Gram negativos, aerobios estrictos, catalasa positivos, oxidasa negativos, no fermentadores e inmóviles (30).

Los principales mecanismos de resistencia de *A. baumannii* son: 1) Disminución de la permeabilidad de la membrana a los antibióticos mediante la pérdida de porinas, 2) Aumento de la expresión de las bombas de expulsión, 3) Mutaciones genéticas o modificación postraduccional del sitio de acción del fármaco, 4) inactivación por hidrólisis, 5) Formación de biopelícula (31). En infecciones por cepas MDR se ha recomendado el uso de polimixinas, sin embargo, la nefrotoxicidad y la neurotoxicidad han repercutido en la morbilidad y mortalidad de los pacientes (32).

Las cepas de *A. baumannii* con extensofarmacorresistencia (XDR) son aquellas que muestran resistencia a tres o más clases de antibióticos (penicilinas y cefalosporinas, incluidas combinaciones de inhibidores, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, así como a carbapenémicos). Las cepas con pandrogresistencia (PDR) muestran resistencia a polimixinas y tigeciclina (33).

Antecedentes Directos

Acinetobacter baumannii MDR.

En 1998 en España fue documentada la primera neumonía nosocomial causada por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos fue documentada (34).

Desde entonces, se ha observado una tendencia a la alza de la tasa de resistencia a los antibióticos entre los aislamientos del complejo *A. baumannii*, lo que ha ocasionado gran preocupación en entornos hospitalarios, con principal atención de las UCI. Se han identificado algunos factores de riesgo relacionados (≥ 4 del índice de comorbilidad de Charlson, estancia hospitalaria mayor a 14 días, estancia en UCI mayor a 10 días, APACHE II > 16 o el haber recibido tratamiento antibiótico de amplio espectro) con una mayor predisposición a presentar una neumonía hospitalaria por *A. baumannii* XDR (35).

Las opciones de tratamiento actuales y los datos clínicos son limitados, debido a que ningún agente o régimen de combinación de antibióticos ha demostrado ser superior a otro en ensayos clínicos (2).

Sulbactam es un antimicrobiano dependiente de tiempo, es decir, su efectividad se correlaciona con el porcentaje durante el cual el fármaco libre permanece más del 50% de la dosis, por ello, la forma más eficaz de administrar dicho medicamento es en infusión prolongada, es decir, 3 gramos de sulbactam cada 8 horas en infusión para 4 horas. Aunado a lo anterior ampicilina-sulbactam a dosis altas cuenta con evidencia disponible como tratamiento inicial, probablemente debido a su capacidad para saturar las PBP-1 y PBP-3 (36).

Otras alternativas en el tratamiento antibiótico son tigeciclina y colistina, siendo esta última utilizada con gran frecuencia en casos de neumonía nosocomial por *A. baumannii* XDR. Sin embargo, su dosificación es compleja, y los efectos adversos significativos derivados de su farmacocinética y farmacodinamia incrementan la morbilidad en los pacientes críticamente enfermos (37).

Antecedente de las alternativas en el tratamiento de *A. baumannii* MDR.

Existen nuevos recursos para el tratamiento, como la eravaciclina y el cefiderocol, sin embargo, no se dispone de datos suficientes para recomendar su uso como monoterapia. Por otra parte, no se encuentran disponibles en la mayoría de los centros hospitalarios por su elevado costo (38).

En un estudio realizado en Turquía en el año 2006 se valoró la susceptibilidad *in vitro* de colistimetato y tigeciclina en pacientes que presentaron neumonía asociada a la ventilación con aislamiento de *A. baumannii* XDR, el cual reportó tasas de resistencia del 0% y 25.8%, respectivamente (39).

En Beijing se realizó un estudio con pacientes hospitalizados en UCI del 2011 a 2013 con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento antibiótico combinado (imipenem, meropenem, cefoperazona/sulbactam) más tigeciclina.

Los resultados concluyeron que la terapia combinada con tigeciclina no presentó un beneficio en la cura microbiológica y clínica de los pacientes. También se demostró que no hubo disminución en la mortalidad al utilizar un esquema antibiótico combinado, sin embargo, podría disminuir la incidencia de NAV con aislamiento polimicrobiano (40).

Situación actual de las indicaciones de tigeciclina avaladas por la FDA en el tratamiento de infecciones por *A. baumannii*.

La FDA el 09 de enero del 2010 publicó su primer comunicado sobre el mayor riesgo de mortalidad asociado con el uso Tygacil (tigeciclina) en comparación con otros medicamentos utilizados en el tratamientos de infecciones graves, con énfasis de aquellos que cursan con neumonía nosocomial y NAV (41).

Posteriormente, en septiembre del 2013 la FDA publicó la aprobación de Tygacil para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, infecciones intraabdominales complicadas y neumonía bacteriana adquirida en la comunidad. En esta publicación se hizo énfasis en que no se recomienda la administración para el tratamiento de infecciones por pie diabético, ni en neumonía hospitalaria y/o neumonías asociadas al ventilador.

Los pacientes que presentaron NN y NAV que fueron tratados con tigeciclina reportaron un desenlace adverso con mayor mortalidad en comparación con las infecciones en otro nivel (42).

Es necesario recalcar que estos pacientes fueron tratados con tigeciclina con dosis de impregnación y de mantenimiento, 100 mg dosis única y 50 mg cada 12 horas, respectivamente. En esa publicación no se especificó cuantos pacientes con NN y NAV tuvieron aislamientos de *A. baumannii* en las muestras respiratorias.

Impacto de COVID-19 en el aumento de la incidencia de cepas de *A. baumannii* MDR.

Con la pandemia de COVID-19 el número de pacientes que han requerido VMI a incrementado la estancia intrahospitalaria y con ello los casos de NN y NAV por organismos MDR.

Durante la segunda ola en septiembre del 2020, se presentó un brote de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos en la UCI de un hospital de tercer nivel con 700 camas en Suiza, con detección de 10 casos (de los cuales 7 estaban coinfectados por SARS-CoV2). *A. baumannii* se aisló en 7/10 muestras respiratorias (43).

Esto se ha visto reflejado con el aumento en la incidencia de pacientes con NN y NAV secundarias a infección por *A. baumannii* XDR en los pacientes de nuestra institución. Lo que ha llevado a un incremento en la prescripción de colistimetato. Sin embargo, los efectos adversos de este antibiótico, principalmente la exacerbación de la lesión renal aguda y las alteraciones en el sistema nervioso central, afectan de forma negativa la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Es por esto que es necesario buscar alternativas en el tratamiento de las NAV secundarias a *A. baumannii*, siendo tigeciclina el antibiótico con mayor disponibilidad.

Definiciones

- *A. baumannii* MDR: el aislamiento bacteriano es resistente al menos a tres clases de antibióticos distintos (ver cuadro 1).
- *A. baumannii* XDR: el aislamiento bacteriano es resistente a todos los grupos de antibióticos excepto a uno o dos de ellos; es decir, se mantiene susceptible o intermedio solo a uno o dos clases de antibióticos (ver cuadro 1).
- Desenlace primario: mortalidad/egreso de los pacientes durante la hospitalización.

Justificación

El aumento en la incidencia de neumonías asociadas a la ventilación por *A. baumannii* multifarmacorresistente ha traído como consecuencia el incremento de la prescripción de antibióticos de amplio espectro, siendo el colistimetato el antimicrobiano más frecuentemente indicado. Debido a los efectos adversos del colistimetato se ha incrementado el uso de la tigeciclina como una alternativa en el tratamiento de las neumonías nosocomiales y las neumonías asociadas a la ventilación con aislamiento de *A. baumannii*. Por lo que es necesario determinar si la eficacia del tratamiento con tigeciclina contra *A. baumannii* es mayor, así como el cambio en el desenlace de los pacientes, teniendo principal interés en la mortalidad y el egreso hospitalario.

Hipótesis

Hipotesis de investigación:

La mortalidad de los pacientes con neumonía asociada a la ventilación por *A. baumannii* que recibieron tratamiento antibiótico en monoterapia con tigeciclina no fue significativamente diferente en comparación al de los pacientes que recibieron tigeciclina más la mejor opción terapéutica disponible.

Hipotesis nula:

La mortalidad de los pacientes con neumonía asociada a la ventilación por *A. baumannii* que recibieron tratamiento antibiótico en monoterapia con tigeciclina fue significativamente diferente en comparación al de los pacientes que recibieron tigeciclina más la mejor opción terapéutica disponible.

Objetivos

Objetivo primario:

- Determinar la diferencia en el desenlace primario, entendiéndose este como la mortalidad o egreso hospitalario de los pacientes con NAV por *A. baumannii* tratados en monoterapia con tigeciclina contra tigeciclina + el mejor tratamiento antibiótico disponible.

Objetivos secundarios:

1. Determinar el número de fallas al tratamiento que requirieron modificación del esquema primario basado en monoterapia con tigeciclina.
2. Determinar la diferencia entre los días de ventilación mecánica invasiva en cada grupo de estudio.
3. Determinar la diferencia entre los días de estancia en UCI en cada grupo de estudio.
4. Evaluar la toxicidad hepática del tratamiento con tigeciclina a dosis altas vs tigeciclina a dosis estándar.
5. Determinar el número de días para la resolución de la fiebre/hipotermia.
6. Determinar la incidencia de pacientes que desarrollaron bacteriemia por *A. baumannii*.

Muestra

La muestra fue establecida a conveniencia debido a que los pacientes que se enrolarían en el estudio no tendrían la misma probabilidad de selección dentro de la población a estudiar, por lo que el muestreo fue no probabilístico. Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Material y métodos

- Sitio:

El estudio se realizó en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” adscrito a la Universidad Autónoma de Nuevo León, en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México.

- Periodo del estudio:

Se recopiló información de los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados de enero del 2020 a marzo del 2022.

Se incluyeron a todos los pacientes con neumonía asociada a la ventilación de acuerdo a la definición de SHEA y que cumplieron los criterios de selección.

- **Variables:**

Demográficas: Género, edad, índice de masa corporal, comorbilidades.

Clínicas y paraclínicas:

Fecha de ingreso/ egreso, días de estancia hospitalaria, días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, días de tratamiento con tigeciclina, dosis de tigeciclina administradas (impregnación y mantenimiento), días con tratamiento antibiótico alternativo, índice de Charlson, requerimiento de vasopresores, días con fiebre/hipotermia, requerimiento de terapia sustitutiva de la función renal, cifras de leucocitos, creatinina sérica, pruebas de funcionamiento hepático, entre otras.

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, comparativo, transversal, observacional.

Criterios de selección

- **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes de ≥ 18 años de edad.
2. Pacientes que cumplieron con la definición establecida por SHEA de probable neumonía asociada a la ventilación.
3. Pacientes con un cultivo positivo de secreciones respiratorias con aislamiento de *A. baumannii* MDR, independiente si el cultivo fue polimicrobiano.
4. Pacientes que hayan recibido tigeciclina durante al menos 72 horas tras el diagnóstico de neumonía.
5. Pacientes que contaron con un expediente clínico completo que permitiera recabar la información necesaria.

- Criterios de exclusión:

1. Embarazo.
2. Pacientes que hayan recibido por lo menos una dosis de colistimetato antes del diagnóstico de neumonía durante el mismo internamiento.
3. Pacientes con cultivo de secreciones respiratorias positivo, con aislamiento de *A. baumannii* no MDR.
4. Pacientes que recibieron tratamiento antibiótico alternante con tigeciclina y colistimetato (TGC/colistimetato/TGC).
5. Pacientes con cultivo de secreciones respiratorias con aislamiento de *A. baumannii* <100,000 UFC/mL.

Recolección de datos

La recolección de los datos demográficos, clínicos y paraclínicos fue obtenida de los expedientes clínicos, los cuales se encuentran resguardados en el archivo del hospital. La recolección fue realizada de forma confidencial únicamente por los integrantes del equipo de investigación.

Análisis estadístico

Las variables categóricas y continuas se expresaron como números (en porcentaje) y media \pm desviación estándar (DE) o mediana. Se usó la prueba de Chi-cuadrada, la prueba exacta de Fisher y la prueba t independiente para las comparaciones entre los 2 grupos.

Si las variables continuas fueron datos distribuidos de manera no normal, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Se realizó un análisis de regresión univariable para examinar la correlación de los resultados microbiológicos con la PTP temprana utilizando los valores de la razón de probabilidades (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%.

Se emplearon curvas de Kaplan-Meier con prueba de rango logarítmico para las diferencias en la mortalidad hospitalaria por todas las causas.

Todos los valores de P fueron de dos colas, considerando el valor de $P = \leq .05$ como estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa SPSS.

Resultados

Participantes

Durante el periodo de estudio, se registraron 115 pacientes con aislamiento de *A. baumannii* MDR en muestras de secreciones respiratorias, de los cuales fueron excluidos del estudio 45 por los siguientes motivos: tuvieron expedientes incompletos (n=4), recibieron tratamiento con tigeciclina <72 hrs (n=16), recibieron tratamiento previo con colistina (n=5), no cumplieron criterios de neumonía asociada a la ventilación (n=7), edad ≤ 18 años (n=2), aislamiento de *A. baumannii* susceptible (n=4), aislamiento de *A. baumannii* <100,000 UFC (n=2), recibieron administración intermitente de tigeciclina y colistina (n=1).

Los 70 pacientes restantes con aislamiento de *A. baumannii* multifarmacorresistente que cumplieron con la definición de neumonía asociada a la ventilación fueron incluidos en el estudio (monoterapia con tigeciclina, n=29; tigeciclina más el mejor tratamiento antibiótico disponible, n=41).

Datos descriptivos

Dentro de la población se registraron 50 hombres (71.42%), de los cuales 68,96% pertenecían al grupo de tigeciclina y 73.17% al grupo de tigeciclina + MTD ($P = .98$), con una edad promedio de 45.75 años (19-82 años).

El 74.28% de los pacientes tenían un IMC >25 (Tigeciclina 75.86% frente a Tigeciclina + MTD 73.17%, $P = .79$). El 22.85% tuvieron DM tipo 2 (Tigeciclina 24.13% frente a Tigeciclina + MTD 21.95%, $P = .83$). El 18.57% tenía hipertensión arterial (Tigeciclina 31.03% frente a Tigeciclina + MTD 9.75%, $P = .03$).

El 5.71% de los pacientes tenían enfermedades autoinmunes (Tigeciclina 3.44% frente a Tigeciclina + MTD 7.31%, $P = .63$). Entre los pacientes con infección por VIH/SIDA el 100% ($n=2$) pertenecían al grupo tratados con tigeciclina + MTD.

La mediana del índice de Charlson en el grupo de monoterapia fue 3.5 frente a 5 en el grupo opuesto. Presentaron LRA 37 pacientes (52.85%), de los cuales 44.82% pertenecían al grupo de monoterapia frente a 58.53% del grupo Tigeciclina + MTD ($P = .37$). El 28.57% requirió terapia sustitutiva de la función renal con hemodiálisis (Tigeciclina 24.13% frente a Tigeciclina + MTD 31.70%, $P = .67$).

Recibieron tratamiento con corticoesteroides el 8.57% (Tigeciclina 3.44% frente a Tigeciclina + MTD 12.19, $P = .38$).

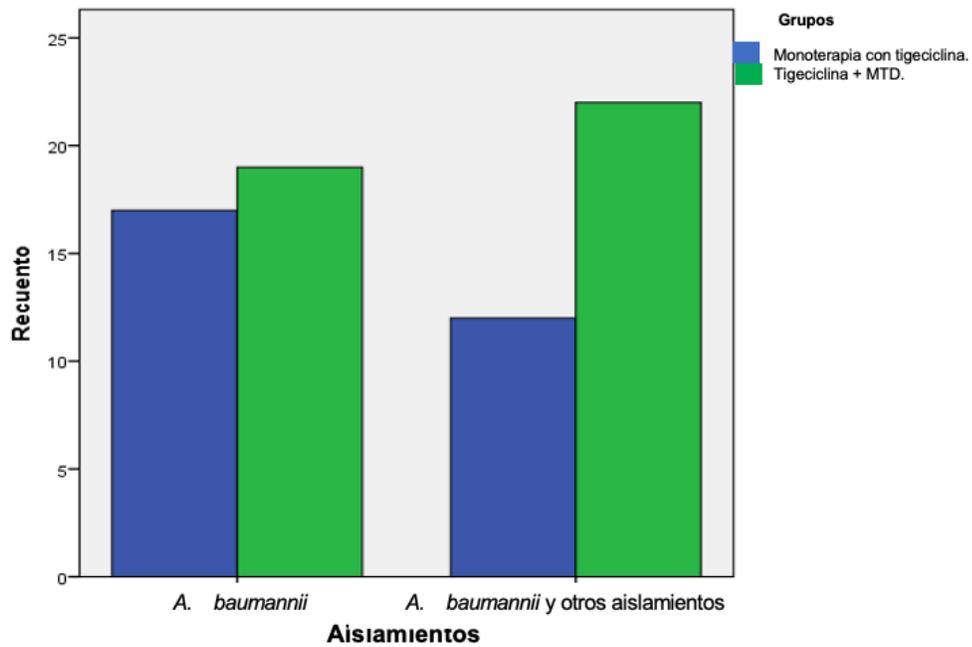
De los paciente reclutados, 39 (55.71%) fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos a su ingreso a la UCI (Tigeciclina 51.72 frente Tigeciclina + MTD 58.53, $P = .74$).

Cursaron con infección por SARS-CoV2 18 pacientes (Tigeciclina 20.68% frente a Tigeciclina + MTD 29.26%, $P = .59$).

Con respecto a los cultivos de secreciones respiratorias, el grupo tratado con monoterapia presentó 12 aislamientos polimicrobianos (41.37%), en comparación con 22 aislamientos (53.65%) del grupo Tigeciclina + MTD, con una $P = .44$.

El promedio de la cifra de leucocitos en estos pacientes fue 15,582 cel/mL.

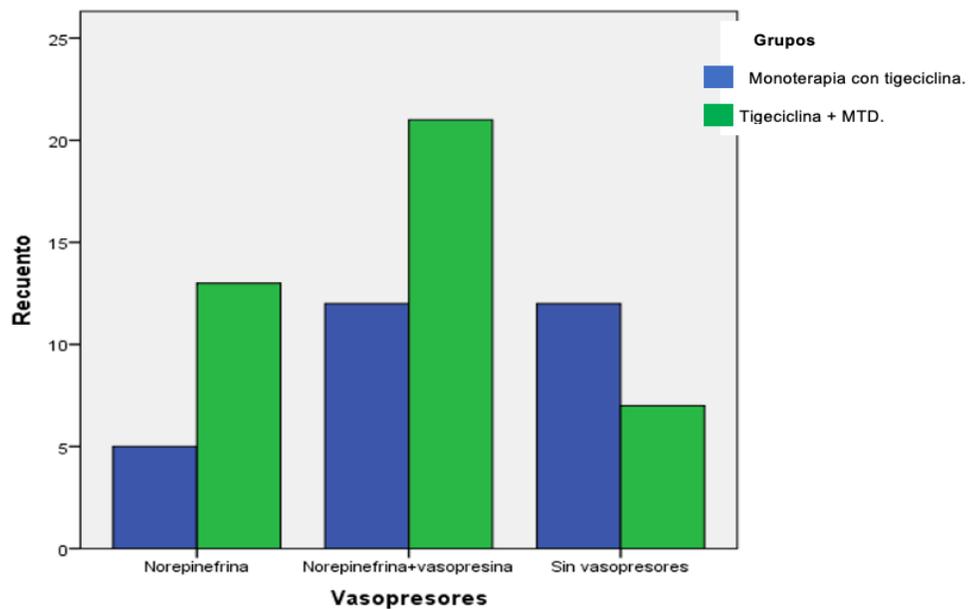
Gráfica 1. Distribución de los aislamientos en los cultivos de secreciones respiratorias de acuerdo con el grupo de



Datos del tratamiento

Con respecto a la administración de vasopresores, el 72.85% de pacientes requirió apoyo hemodinámico (Tigeciclina 58.62 frente a Tigeciclina + MTD 82.92, $P = .04$), encontrándose una diferencia significativa en el grupo que recibió tigeciclina + MTD.

Gráfica 2. Distribución de los pacientes que requirieron administración de vasopresores de acuerdo con el grupo de estudio.



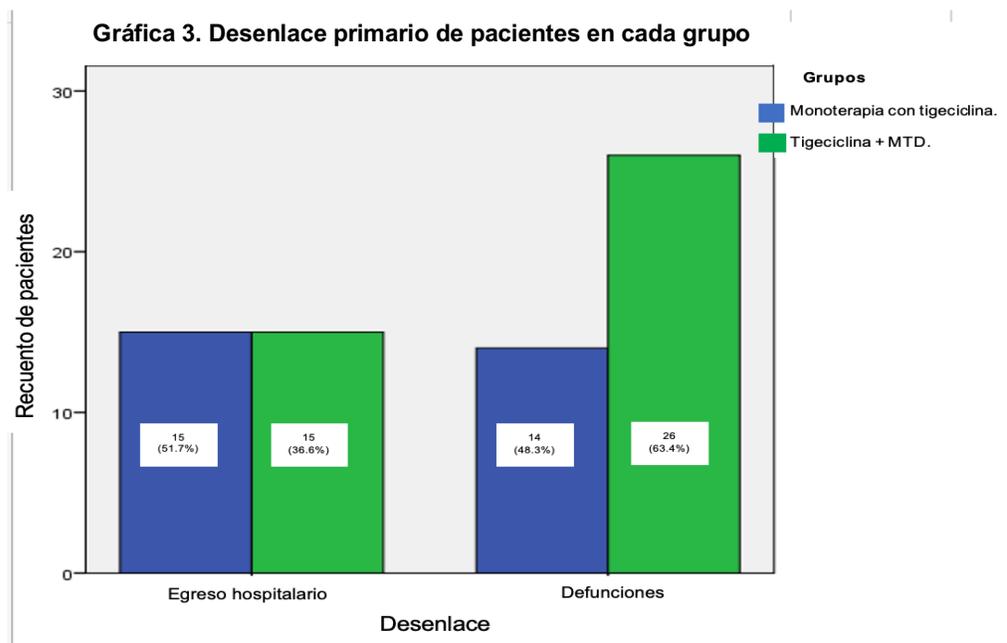
En promedio fueron tratados durante 7.8 días con tigeciclina. De los cuales el 75.71% recibió 100 mg cada 12 horas (Tigeciclina 79.31 frente a Tigeciclina + MTD 73.31, $P = .75$).

En la tabla 1 se muestra la comparación de las características demográficas y clínicas basales entre los pacientes que recibieron monoterapia con tigeciclina y los que fueron tratados con tigeciclina + MTD.

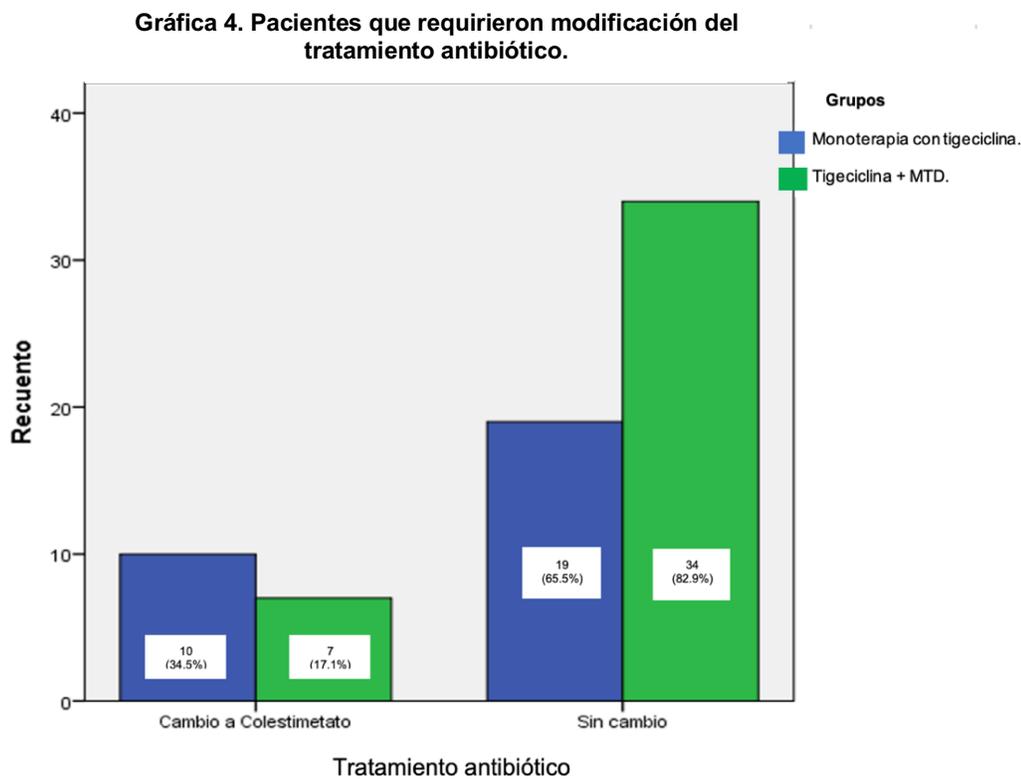
Datos de resultados

En la tabla 2 se presenta una comparación bivariada de los resultados clínicos entre los pacientes que fueron tratados con tigeciclina en monoterapia y los que recibieron tigeciclina + MTD.

En el análisis bivariado el resultado primario, entendiéndose como la mortalidad durante el internamiento, no fue significativamente mayor en el grupo tratado con tigeciclina + MTD en comparación con aquellos que recibieron monoterapia, 63.41% frente a 48.27%, respectivamente ($P = .30$).



Diez pacientes que fueron tratados con monoterapia requirieron modificación del tratamiento antibiótico e iniciaron colistimetato, frente a siete pacientes del grupo opuesto (34.5% y 11.1% respectivamente, $P = .25$).



El promedio en días de estancia hospitalaria fue 37.04 días (monoterapia con tigeciclina 39.75 días frente a tigeciclina + MTD 35.12 días, $P = .46$).

El promedio de días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos fue 21.47 días, sin reportarse una diferencia significativa entre ambos grupos ($P = .26$).

Los días promedio de ventilación mecánica invasiva fueron 22.56 (monoterapia 24.17 frente a tigeciclina + MTD 21.4; $P = .46$). Ambos grupos del estudio presentaron alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en forma similar (Tigeciclina $n=6$ frente a tigeciclina + MTD $n=7$, $P = .94$).

Con respecto a la dosis administrada de tigeciclina, 4 pacientes (25%) que recibieron la dosis estandar presentaron toxicidad hepática, en comparación con 9 pacientes (16.66%) tratados con 100 mg vía oral cada 12 horas, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa ($P = .73$).

Los días promedio para la resolución de la fiebre/hipotermia fueron 3.42 días (tigeciclina 3.31 días frente a tigeciclina + MTD 3.51 días, $P = .53$).

El grupo tratado con monoterapia presentó 1 caso (3.44%) de bacteriemia por *A. baumannii* en comparación con 3 casos (7.31%) reportados en el grupo que recibió tigeciclina + MTD ($P = .63$).

Los resultados compuestos se reportaron de la siguiente manera: Egreso UCI/ Egreso hospitalario reportó $n=15$ en ambos grupos (monoterapia 51.72%, frente a tigeciclina + MTD 36.58%, $P = .30$).

Extubación exitosa/Egreso hospitalario/No LRA reportó $n=10$ (34.48%) en el grupo de tigeciclina, frente a tigeciclina + MTD $n=6$ (14.63%), $P = .27$. Extubación exitosa/Egreso hospitalario/Sin presores: $n=10$ (34.48%) y $n=6$ (14.63) en los grupos de monoterapia con tigeciclina y tigeciclina + MTD, respectivamente ($P = .27$).

Las variables notables con diferencias entre los dos grupos en el valor de P preespecificado de menos de .1 se incluyeron en el proceso de selección paso a paso para el modelo de regresión logística multivariable (Tabla 3).

El tratamiento con tigeciclina + MTD no se asoció de forma estadísticamente significativa con un incremento en la mortalidad ($P = .20$). Con un elevado OR 2.90 (IC 95% 0.66- 6.60). Los días de ventilación mecánica invasiva se reportaron con un OR 1.09 (IC 0.97-1.06). El haber cursado infección por SARS-CoV2 durante la hospitalización mostró un OR de 2.41 (IC 0.49-11.84). Todos sin presentar una diferencia estadísticamente significativa.

Con respecto al soporte ventilatorio, se observó que por cada día de ventilación mecánica invasiva incrementó 1.01 veces más la probabilidad de morir.

La población > 60 años presentó 2.42 veces más la probabilidad de fallecer. Los pacientes de sexo masculino presentaron 1.05 veces mayor probabilidad de morir, sin existir una diferencia significativa en la mortalidad con los pacientes de sexo femenino.

Los pacientes con IMC con sobrepeso y obesidad tuvieron 1.83 veces más probabilidad de fallecer, sin ser un factor significativo.

Aquellos pacientes que no fueron ingresados en la UCI posterior a un procedimiento quirúrgico tuvieron 20% menos probabilidad de morir en comparados con aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía.

Se observó que el no cursar con lesión renal aguda (LRA) disminuyó 30% la probabilidad de morir en comparación con aquellos que si tuvieron deterioro de la función renal.

El no tener bacteriemia por *A. baumannii* disminuyó hasta un 71% la probabilidad de fallecer (OR .29, IC 95% 0.23-3.71%).

Por cada día que los pacientes presentaron fiebre/hipotermia aumentó 1.35 veces la probabilidad de morir (OR 1.35, IC 95%1.01-1.80), siendo un factor estadísticamente significativo (P=0.037).

Se observó que el grupo de pacientes que fue tratado con tigeciclina + MTD presentó aumento de la probabilidad de fallecer (OR 2.09, IC 95% 0.66-6.60), lo anterior sin ser una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Discusión

En un estudio fase 3 multicéntrico se evaluó la seguridad y eficacia del tratamiento con tigeciclina en infecciones nosocomiales intraabdominales, de piel y tejidos blandos y neumonías, incluyendo aquellas asociadas a la ventilación mecánica invasiva; las cuales en su mayoría fueron causadas por bacterias Gram negativas (cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido y *A. baumannii* MDR), encontrando que la tasa de curación clínica fue del 72% y la tasa de erradicación microbiológica del 66.7%. De la población estudiada únicamente se presentaron 4 neumonías por *A. baumannii* MDR, de las cuales 3 lograron la cura clínica (75%) (44). En comparación a nuestro estudio, el porcentaje de cura clínica/egreso hospitalario de los pacientes tratados con monoterapia a expensas de tigeciclina fue del 51.72% de la población en estudio. Sin embargo, en nuestra investigación la

muestra de pacientes del grupo de monoterapia con tigeciclina fue mayor (29 pacientes) que la del trabajo antes comentado (4 pacientes).

Este estudio ofrece una perspectiva interesante ya que durante la revisión de la literatura encontramos que la mayoría de los trabajos realizados evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento de NAV por *A. baumannii* MDR con tigeciclina, comparándola contra otros antibióticos de amplio espectro, los cuales en su mayoría no están disponibles en nuestro medio. El presente trabajo reclutó una población limitada, pero concreta de pacientes tratados con tigeciclina en monoterapia comparándola con el tratamiento combinado basado en tigeciclina + MTD; proporcionando un panorama más enfocado a situaciones de la vida real en pacientes críticamente enfermos.

En 2007 se realizó un estudio en el cual se evaluó la eficacia del tratamiento con tigeciclina en pacientes con NAV de siete unidades de cuidados intensivos en Argentina; en el cual no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el éxito clínico a pesar de que los pacientes hubieran recibido tratamiento antibiótico en las 48 horas previas a la administración de tigeciclina en los pacientes infectados por *A. baumannii* susceptibles a carbapenémicos frente a cepas resistentes a carbapenémicos, 70% (44/73) vs. 69% (29/73), respectivamente ($P = .900$) (47).

Los hallazgos obtenidos en nuestra investigación fueron similares a estos resultados al no encontrar una diferencia significativa en la mortalidad de los pacientes que fueron tratados con monoterapia a expensas de tigeciclina en comparación con aquellos que recibieron una terapia antibiótica combinada, a pesar de haber recibido tratamiento antibiótico de amplio espectro en las 48 horas previas a la administración de tigeciclina, sugiriendo con esto que este antibiótico podría considerarse como una alternativa en el tratamiento de NAV causada por *A. baumannii* MDR.

En la literatura se ha reportado en la literatura un incremento en la incidencia de NAV por *A. baumannii* MDR durante la pandemia de COVID-19 (43). Sin embargo, de acuerdo a los resultados obtenidos en esta investigación, el cursar con infección

severa por SARS-CoV2 durante la estancia hospitalaria no mostró una diferencia significativa en la mortalidad de estos pacientes. Lo anterior podría asociarse de forma indirecta a los días de estancia hospitalaria (DEH) promedio en los pacientes que fallecieron con COVID-19 (32.8 días) en comparación con los DEH promedio de aquellos que fallecieron durante la hospitalización sin haber presentado infección por SARS-CoV2 (38.03 días) y el porcentaje de pacientes que cursó con COVID-19 en cada grupo. Por lo tanto, consideramos que los DEH representaron un factor más determinante en el desenlace primario de estos pacientes.

En el 2018 se publicó una revisión sistemática y meta-análisis en red comparando la eficacia y seguridad de las opciones en el tratamiento de infecciones por *A. baumannii* MDR y XDR, en el cual se incluyeron 29 estudios con 2529 pacientes. En este estudio se concluyó que el esquema de tratamiento combinado a expensas de colistimetato IV, sulbactam y tigeciclina tuvo la tasa de cura clínica más alta.

El tratamiento combinado de colistimetato IV y sulbactam se asoció con la mayor tasa de cura microbiológica en comparación a la combinación de colistimetato IV con tigeciclina y la monoterapia con colistimetato.

Lograron la cura clínica 1,476 pacientes, de los cuales 125 fueron tratados con tigeciclina más otros antibióticos disponibles (8.46%). Estos hallazgos fueron menores al comparar los resultados de nuestro estudio, en el cual se reportó que el 36.58% de pacientes tratados con tigeciclina + MTD consiguió la cura clínica.

La tigeciclina en combinación con otros antibióticos se asociaron con un riesgo significativamente menor de nefrotoxicidad en comparación con la monoterapia a expensas de colistimetato (RR 0.13; IC 95%, 0.04–0.44), presentándose en el 7.22% de los pacientes (97/1342) (48). Mientras que en la presente investigación el 58.53% de los pacientes del grupo de tratamiento combinado con tigeciclina + MTD cursó con LRA. Lo anterior debe tomarse con reservas debido a que no se especifican el número de antibióticos administrados, la duración de los mismos, así como los motivos de ingreso a la UCI.

El no cursar con LRA se asoció con 39% menos probabilidades de fallecer, sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Lo anterior ha motivado a generar más estudios de investigación para evaluar la eficacia y seguridad en el tratamiento de estos pacientes con tigeciclina.

En junio del 2019 se publicó una revisión sistemática y meta-análisis evaluando la seguridad y eficacia del tratamiento con tigeciclina para neumonías causadas por *A. baumannii* MDR, el cual reportó tasas de curación clínica y mortalidad similares al comparar el grupo de tigeciclina contra el grupo control (colistimetato IV); destacando una menor tasa de cura microbiológica en el grupo tratado con monoterapia a expensas de tigeciclina, 140/657 (21.30%) pacientes ($P = .0001$), así como menor incidencia de nefrotoxicidad, 6/410 (1.46%) pacientes ($P = .006$).

En nuestra investigación se informó una cura clínica/egreso hospitalario de 15/29 pacientes (51.72%) y la presentación de LRA en 13/29 pacientes (44.82%) en el grupo tratado con monoterapia a expensas de tigeciclina si llegar a representar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Concluyendo que la tigeciclina es segura y eficaz como recurso terapéutico en NAV por este agente infeccioso, además de no estar asociado con el incremento en la mortalidad de estos pacientes (49).

Deben considerarse algunas limitaciones en el presente estudio. Además de ser una investigación retrospectiva, la población del presente estudio es limitada. Sin embargo, a pesar de que el número de pacientes no es equitativo, las características demográficas y clínicas entre ambos grupos no mostraron una diferencia estadísticamente significativa.

El incluir únicamente a pacientes con neumonía asociada a la ventilación por *A. baumannii* MDR delimita la población a investigar y representa un enfoque de la vida real para valorar los resultados en el tratamiento de estos pacientes al seleccionar un tratamiento antibiótico en monoterapia con actividad contra este patógeno frente a la administración de un esquema combinado de antimicrobianos.

Conclusión

De acuerdo a los resultados generales del presente estudio, se puede concluir que el tratamiento de NAV por *A. baumannii* MDR con monoterapia a expensas de tigeciclina no mostró una diferencia significativa con respecto a la mortalidad/egreso hospitalario de los pacientes que fueron tratados con un esquema antimicrobiano combinado de tigeciclina + MTD. Tampoco se observó una diferencia significativa en los días con ventilación mecánica invasiva, o mayor estancia en la unidad de cuidados intensivos entre los dos grupos de estudio.

Los resultados obtenidos se suman a la evidencia de que la tigeciclina es un antibiótico que podría considerarse como una alternativa segura y eficaz, además de encontrarse accesible en el tratamiento de las neumonías nosociales/neumonías asociadas a la ventilación por *A. baumannii* MDR. Sin embargo, se necesitan más estudios para considerar realizar cambios en las directrices establecidas por la FDA con respecto a las indicaciones autorizadas para el uso de tigeciclina en el tratamiento de pacientes con neumonía nosocomial y neumonía asociada a la ventilación por *A. baumannii* MDR.

Diagrama de selección de pacientes

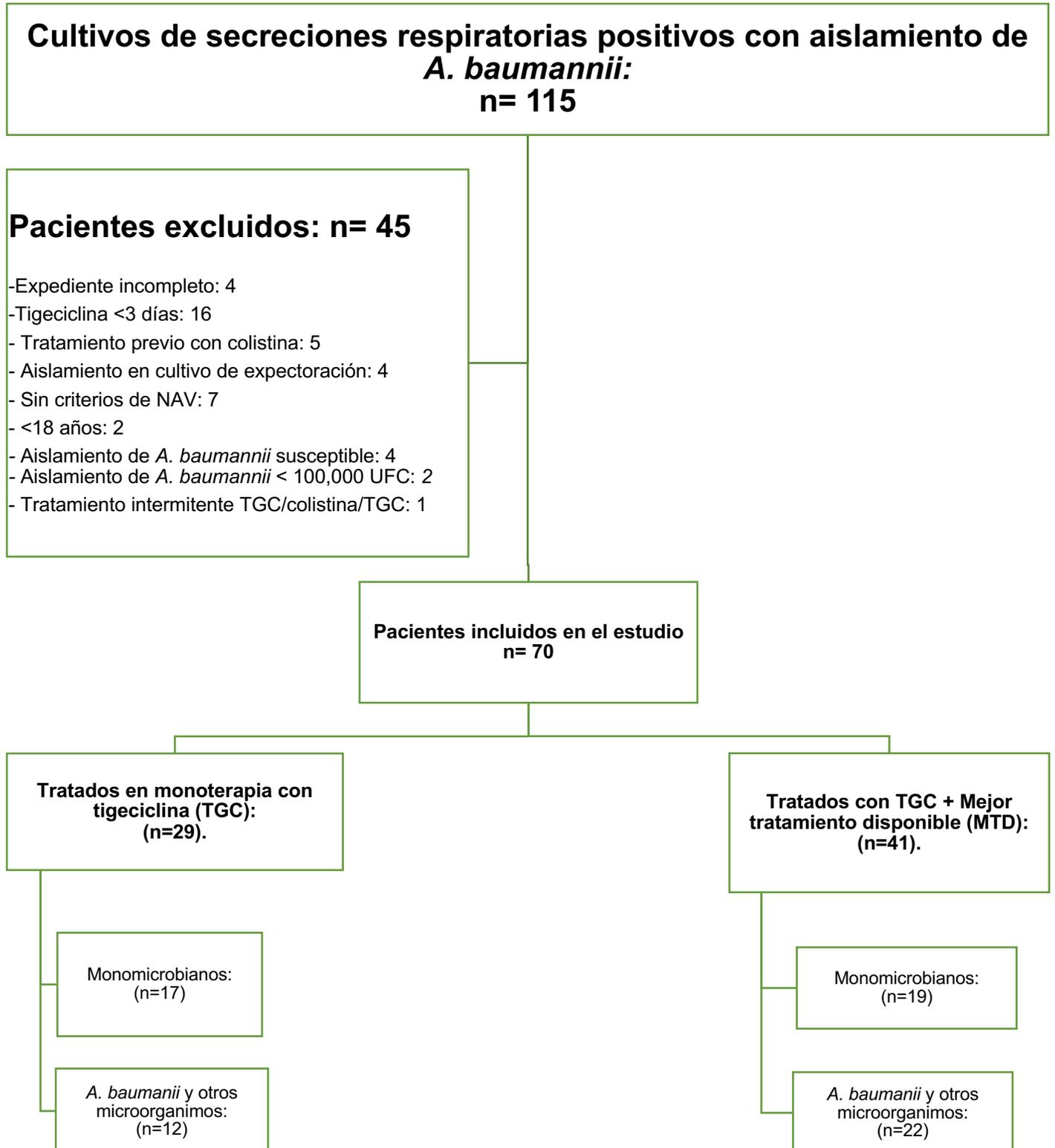


Figura 1.

Figura 2. Patrones de resistencia de *A. baumannii* MDR y XDR

<i>Acinetobacter</i> spp.	
	Ampicilina-sulbactam
	Piperacilina, tazobactam
	Ceftazidima o cefepima
MDR: resistente a 3 de los 11 grupos de antibióticos	Imipenem o meropenem
XDR: resistente a 9 o 10 de los 11 grupos de antibióticos	Gentamicina
PDR: resistente a todos los grupos de antibióticos	Amikacina
	Ciprofloxacino
	Trimetoprima-sulfametoxazol
	Minociclina
	Tigeciclina
	Colistina

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales de los grupos en estudio.

Parametros	Tigeciclina n=29	Tigeciclina + MTD n=41	P
Género masculino (%)	20 (68.96)	30 (73.17)	0.98
Edad promedio (19-82)	45.20	46.14	0.84
IMC > 25 (%)	22 (75.86)	30 (73.17)	0.79
DM (%)	7 (24.13)	9 (21.95)	0.83
HAS (%)	9 (31.03)	4 (9.75)	0.03
Enfermedades autoinmunes (%)	1 (3.44)	3 (7.31)	0.63
VIH/SIDA (%)	0 (0)	2 (4.87)	0.50
Índice de Charlson (mediana)	3.5	5	
LRA durante estancia en UCI (%)	13 (44.82)	24 (58.53)	0.37
Hemodiálisis (%)	7 (24.13)	13 (31.70)	0.67
Corticoesteroides (%)	1 (3.44)	5 (12.19)	0.38
Aislamientos polimicrobianos (%)	12 (41.37)	22 (53.65)	0.44
Pacientes postquirúrgicos (%)	15 (51.72)	24 (58.53)	0.74
SARS-CoV2 (%)	6 (20.68)	12 (29.26)	0.59
Promedio WBC	15.52	14.91	0.18
Vasopresores (n)	17 (58.62)	34 (82.92)	0.04
Promedio días Tigeciclina	8.06	7.60	0.55
Dosis alta (100 mg cada 12 hrs) (%)	23 (79.31)	30 (73.31)	0.75

Tabla 2. Comparación bivariada de resultados primarios y secundarios entre pacientes en monoterapia con tigeciclina y aquellos con el mejor tratamiento disponible.

Parametros	Tigeciclina n=29	Tigeciclina + MTD n=41	P
Objetivo primario (Desenlace)			
Egreso hospitalario (%)	15 (51.72)	15 (36.58)	0.30
Defunciones (%)	14 (48.27)	26 (63.41)	
Objetivos secundarios			
Cambio a Colistimetato (%)	10 (34.5)	7 (17.1)	0.25
Promedio días de VMI	24.17	21.4	0.46
Promedio días UCI	23.10	20.3	0.26
PFH > 2 veces LSN (%)	6 (20.68)	7 (17.07)	0.94
Promedio días con Fiebre/hiponatremia	3.31	3.51	0.53
Bacteriemias por <i>A. baumannii</i> (%)	1 (3.44)	3 (7.31)	0.63
DEH promedio	39.75	35.12	0.46
Endpoint compuesto:			
Egreso de UCI/Egreso hospitalario (%)	15 (51.72)	15 (36.58)	0.30
Extubación exitosa/Egreso hospitalario/ No LRA	10 (34.48)	6 (14.63)	0.13
Extubación exitosa/ Egreso hospitalario/ Sin vasopresores	10 (34.48)	6 (14.63)	0.27

Tabla 3. Regresión logística multivariable para factores asociados de forma independiente al fracaso clínico.

Variables	OR	95% IC	Valor de P
Edad > 60 años	2.426	(.526 - 11.194)	.256
Sexo	1.056	(.266 - 4.187)	.939
IMC > 25	1.831	(.523 - 6.413)	.344
Grupo Tigeciclina + MTD	2.092	(.663 - 6.602)	.208
Días con VMI	1.019	(.976 - 1.064)	.385
Pacientes postquirúrgicos	.801	(.194 - 3.306)	.759
LRA	.611	(.161 - 2.313)	.468
Bacteriemia por <i>A. baumannii</i>	.292	(.023 - 3.711)	.343
Días con fiebre/hipotermia	1.358	(1.019 - 1.809)	.037
Infección por SARSCoV2	2.419	(.494 - 11.849)	.2769

Variables incluidas: 1) Edad > 60 años, 2) sexo masculino, 3) IMC (índice de masa corporal), 4) Grupo con tigeciclina + MTD (Mejor terapéutica disponible), 5) días con VMI (ventilación mecánica invasiva), 6) pacientes postquirúrgicos, 7) LRA (Lesión renal aguda), 8) Bacteriemia por *A. baumannii*, 9) Días con fiebre/hipotermia, 10) Infección por SARS- CoV2.

Bibliografía

1. Dudeck MA, Edwards JR, Allen-Bridson K, Gross C, Malpiedi PJ, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2013, Device-associated Module. *Am J Infect Control* [Internet]. 2015;43(3):206–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2014.11.014>
2. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005;171(4):388–416. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200405-644st>
3. Martin-Loeches I, EU-VAP Study Investigators, Deja M, Koulenti D, Dimopoulos G, Marsh B, et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013;39(4):672–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2808-5>
4. Cain Castañeda-Martínez F, Valdespino-Padilla MG. Prevalencia de infecciones nosocomiales en un hospital de segundo nivel de atención en México [Internet]. *Gob.mx*. [citado el 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/viewFile/98/235
5. Plowman R. The socioeconomic burden of hospital acquired infection. *Euro Surveill* [Internet]. 2000;5(4):49–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/esm.05.04.00004-en>
6. Wenzel RP. The economics of nosocomial infections. *J Hosp Infect* [Internet]. 1995;31(2):79–87. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0195-6701\(95\)90162-0](http://dx.doi.org/10.1016/0195-6701(95)90162-0)
7. Monegro AF, Muppidi V, Regunath H. Hospital Acquired Infections. En: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2022.
8. Arias-Flores R, Rosado-Quiab U, Vargas-Valerio A, Grajales-Muñiz C. Los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en el Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. *Medigraphic.com*. [citado el 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im161d.pdf>
9. Garza-González E, Morfín-Otero R, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Flores-Treviño S, Rodríguez-Noriega E, et al. A snapshot of antimicrobial resistance in Mexico. Results from 47 centers from 20 states during a six-

month period. PLoS One [Internet]. 2019;14(3):e0209865. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0209865>

10. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. Clin Infect Dis [Internet]. 2016;63(5):e61–111. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw353>
11. Survey of health care–associated infections. N Engl J Med [Internet]. 2014;370(26):2542–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc1405194>
12. Ferrer M, Torres A. Epidemiology of ICU-acquired pneumonia. Curr Opin Crit Care [Internet]. 2018;24(5):325–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0000000000000536>
13. Forel J-M, Voillet F, Pulina D, Gacouin A, Perrin G, Barrau K, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. Crit Care [Internet]. 2012;16(2):R65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/cc11312>
14. Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, Tolson JS, Goulding JS, Dudeck MA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, issued June 2007. Am J Infect Control [Internet]. 2007;35(5):290–301. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2007.04.001>
15. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2014;43(4):328–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.01.007>
16. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Eur Respir J [Internet]. 2017;50(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>
17. Rebellón Sánchez D, Parra Morales T, Quintero Guerrero K, Méndez Fandiño R. Perspectiva sobre el perfil microbiológico de las neumonías asociadas a

ventilación mecánica en hospitales de alta complejidad en Latinoamérica. *Horiz méd* [Internet]. 2015 [citado el 23 de noviembre de 2022];15(2):56–65. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2015000200009

18. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Haenel JB, Kaneer L, Read RA. Diagnosing pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: endotracheal aspirate versus bronchoalveolar lavage. *J Trauma* [Internet]. 1993;35(4):512–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00005373-199310000-00003>
19. Jourdain B, Joly-Guillou ML, Dombret MC, Calvat S, Trouillet JL, Gibert C, et al. Usefulness of quantitative cultures of BAL fluid for diagnosing nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* [Internet]. 1997;111(2):411–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.111.2.411>
20. Bouza E, Torres MV, Burillo A. Aportación del laboratorio de microbiología al diagnóstico de la neumonía asociada a la ventilación mecánica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2005 [citado el 23 de noviembre de 2022];23(Supl 3):2–9. Disponible en: <https://medes.com/publication/25047>
21. Gerace E, Mancuso G, Midiri A, Poidomani S, Zummo S, Biondo C. Recent advances in the use of molecular methods for the diagnosis of bacterial infections. *Pathogens* [Internet]. 2022;11(6):663. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens11060663>
22. Poirier AC, Kuang D, Siedler BS, Borah K, Mehat JW, Liu J, et al. Development of loop-mediated isothermal amplification rapid diagnostic assays for the detection of *Klebsiella pneumoniae* and carbapenemase genes in clinical samples. *Front Mol Biosci* [Internet]. 2021;8:794961. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmolb.2021.794961>
23. Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJZ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Libr* [Internet]. 2014; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd006482.pub4>
24. Zakharkina T, Martin-Loeches I, Matamoros S, Povoas P, Torres A, Kastelijin JB, et al. The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia. *Thorax* [Internet]. 2017;72(9):803–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209158>
25. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin Infect Dis*

[Internet]. 2016;63(5):e61–111. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw353>

26. Čiginskienė A, Dambrauskienė A, Rello J, Adukauskienė D. Ventilator-associated pneumonia due to drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Risk factors and mortality relation with resistance profiles, and independent predictors of in-hospital mortality. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2019;55(2):49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55020049>
27. Fda.gov. [cited 2022 Nov 23]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021821s021lbl.pdf
28. Stein GE, Craig WA. Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006;43(4):518–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1086/505494>
29. Ghalavand Z, Eslami G, Hashemi A, Sadredinamin M, Yousefi N, Dehbanipour R. Characterization of sequence types and mechanisms of resistance to tigecycline among *Acinetobacter baumannii* isolated from children. *Curr Microbiol* [Internet]. 2022;79(9):285. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00284-022-02976-5>
30. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2008;21(3):538–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00058-07>
31. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2015;13(1):42–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3380>
32. Piperaki E-T, Tzouveleki LS, Miriagou V, Daikos GL. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019;25(8):951–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2019.03.014>
33. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection* [Internet]. 2020;48(6):835–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01520-6>
34. López-Hernández S, Alarcón T, López-Brea M. Carbapenem resistance mediated by beta-lactamases in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 1998;17(4):282–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf01699988>

35. Jean S-S, Chang Y-C, Lin W-C, Lee W-S, Hsueh P-R, Hsu C-W. Epidemiology, treatment, and prevention of nosocomial bacterial pneumonia. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(1):275. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9010275>
36. Reina R, León-Moya C, Garnacho-Montero J. Treatment of *Acinetobacter baumannii* severe infections. *Med Intensiva (Engl Ed)* [Internet]. 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2022.08.007>
37. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018;73(1):22–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkx368>
38. Bartal C, Rolston KVI, Neshor L. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Colonization, Infection and Current Treatment Options. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2022;11(2):683–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-022-00597-w>
39. Dizbay M, Altuncekcic A, Sezer BE, Ozdemir K, Arman D. Colistin and tigecycline susceptibility among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2008;32(1):29–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.02.016>
40. He H, Zheng Y, Sun B, Tang X, Wang R, Tong Z. Tigecycline combination for ventilator-associated pneumonia caused by extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Thorac Dis* [Internet]. 2016;8(10):2784–92. Disponible en <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.10.29>
41. FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; [cited 2022 Nov 23]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-increased-risk-death-tygacil-tigecycline-compared-other-antibiotics>
42. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: La FDA advierte del aumento del riesgo de muerte con antibiótico Tygacil intravenoso (tigeciclina) y aprueba nuevo Recuadro con advertencia [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; [cited 2022 Nov 23]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/comunicado-de-la-fda-sobre-la-seguridad-de-los-medicamentos-la-fda-advierte-del-aumento-del-riesgo>
43. Thoma R, Seneghini M, Seiffert SN, Vuichard Gysin D, Scanferla G, Haller S, et al. The challenge of preventing and containing outbreaks of multidrug-

resistant organisms and *Candida auris* during the coronavirus disease 2019 pandemic: report of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak and a systematic review of the literature. *Antimicrob Resist Infect Control* [Internet]. 2022;11(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13756-022-01052-8>

44. Vasilev K, Reshedko G, Orasan R, Sanchez M, Teras J, Babinchak T, et al. A Phase 3, open-label, non-comparative study of tigecycline in the treatment of patients with selected serious infections due to resistant Gram-negative organisms including *Enterobacter* species, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2008;62 Suppl 1(Supplement 1):i29-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn249>
45. Xu L, Wang Y-L, Du S, Chen L, Long L-H, Wu Y. Efficacy and safety of tigecycline for patients with hospital-acquired pneumonia. *Chemotherapy* [Internet]. 2016;61(6):323–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000445425>
46. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2011;66(9):1963–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkr242>
47. Curcio D, Fernández F, Vergara J, Vazquez W, Luna CM. Late onset ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter* spp.: experience with tigecycline. *J Chemother* [Internet]. 2009;21(1):58–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1179/joc.2009.21.1.58>
48. Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018;73(1):22–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkx368>
49. Mei H, Yang T, Wang J, Wang R, Cai Y. Efficacy and safety of tigecycline in treatment of pneumonia caused by MDR *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2019;74(12):3423–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkz337>