

CARACTERIZACION CLINICA DE LOS PACIENTES TRATADOS CON  
POLIMIXINA B, EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO  
PERDOMO DE NEIVA

OSCAR ALBERTO LOPEZ GUEVARA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA  
NEIVA - HUILA  
2016

CARACTERIZACION CLINICA DE LOS PACIENTES TRATADOS CON  
POLIMIXINA B, EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO  
PERDOMO DE NEIVA

OSCAR ALBERTO LOPEZ GUEVARA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de  
Especialista en Medicina Interna

Asesor

DR. DIEGO FERNANDO SALINAS CORTES  
Especialista en Medicina interna e Infectología.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA  
FACULTAD DE SALUD  
ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA  
NEIVA - HUILA  
2016

**Nota de aceptación:**

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

-----  
Firma del presidente del jurado

-----  
Firma del jurado

-----  
Firma del jurado

Neiva, Enero del 2016.

## DEDICATORIA

**A Dios por iluminar mis caminos y sabiduría permanente**

**A mi familia por el acompañamiento permanente**

Oscar Alberto

## **AGRADECIMIENTOS**

El autor expresa sus agradecimientos a:

A la Universidad Surcolombiana por permitir los espacios para la realización de esta Especialización.

Al Doctor Diego Fernando Salinas Cortes, Asesor, por su apoyo permanente

Al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, por facilitar los espacios para realizar esta investigación.

A todos los participantes mil gracias...

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	17
1. ANTECEDENTES	18
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
3. JUSTIFICACIÓN	30
4. OBJETIVOS	31
4.1 OBJETIVO GENERAL	31
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	31
5. MARCO TEORICO	33
6. DISEÑO METODOLOGICO	64
6.1 TIPO DE ESTUDIO	64
6.2 POBLACION DE ESTUDIO	64
6.2.1 Tamaño de la muestra	64
6.2.2 Criterios de inclusión	64
6.2.3 Criterios de exclusión	65
6.3 ÁREA DE ESTUDIO	65
6.4 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS	65
6.4.1 Técnica	65
6.4.2 Procedimiento	65
6.5 INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	66
6.6 PRUEBA PILOTO	66
6.7 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	66
6.8 FUENTES DE INFORMACIÓN	66

		Pág.
6.9	PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS	67
7.	CONSIDERACIONES ETICAS	68
8.	ANALISIS DE RESULTADOS	69
9.	DISCUSION	97
10.	CONCLUSIONES	102
11.	RECOMENDACIONES	104
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	106
	ANEXOS	117

## LISTA DE TABLAS

		Pág.
<b>Tabla 1</b>	Medidas de tendencia central y de dispersión de la variable edad	70
<b>Tabla 2</b>	Medidas de tendencia central y de dispersión de la variable días de hospitalización en sala general antes del aislamiento microbiológico	71
<b>Tabla 3</b>	Medidas de tendencia central y de dispersión de la variable días de hospitalización en Unidad de cuidados intensivos antes del aislamiento microbiológico	71
<b>Tabla 4</b>	Medidas de tendencia central y de dispersión de la variable días de tratamiento antibiótico	75
<b>Tabla 5</b>	Frecuencia según el uso de dispositivos en los pacientes tratados con polimixina B, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	78
<b>Tabla 6</b>	Frecuencia según las comorbilidades de los pacientes tratados con polimixina B, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	80
<b>Tabla 7</b>	Frecuencias según la el uso previo de antibióticos en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	82
<b>Tabla 8</b>	Variables condición final y edad de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	87
<b>Tabla 9</b>	Prueba t-Student para la variables condición final y edad de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	88

		Pág.
<b>Tabla 10</b>	Variables condición final y días de tratamiento de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	89
<b>Tabla 11</b>	Prueba t-Student para la variables condición final y días de tratamiento antibiótico de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	89
<b>Tabla 12</b>	Variables condición final y número de antibióticos administrados previo al tratamiento con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	90
<b>Tabla 13</b>	Prueba t-Student para la variables condición final y número de antibióticos de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	90
<b>Tabla 14</b>	Tabla de contingencia entre la condición final de los pacientes y el sexo	91
<b>Tabla 15</b>	Calculo de chi cuadrado para la relación entre la condicion final y el sexo de los pacientes tratados con Polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	91
<b>Tabla 16</b>	Tabla de contingencia entre la condición final y el diagnostico clínico de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	92
<b>Tabla 17</b>	Calculo de chi cuadrado para la relación entre condición final y el diagnostico clínico de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	92

		Pág.
<b>Tabla 18</b>	Tabla de contingencia entre la condición final y el aislamiento microbiológico de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	93
<b>Tabla 19</b>	Calculo de chi cuadrado para la relación entre condición final y el aislamiento microbiológico de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	93
<b>Tabla 20</b>	Tabla de contingencia entre la condición final y el tratamiento antibiótico actual de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	94
<b>Tabla 21</b>	Calculo de chi cuadrado para la relación entre condición final y el tratamiento antibiótico actual de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	94
<b>Tabla 22</b>	Tabla de contingencia entre la condición clínica y la condición final	95
<b>Tabla 23</b>	Calculo de chi cuadrado para la relación entre la condición clínica y la condición final	95
<b>Tabla 24</b>	Calculo de chi cuadrado para la relación entre la presentación de reacción adversa y condición final del paciente	95

## LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
<b>Grafica 1</b>	Distribución según la edad de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	69
<b>Grafica 2</b>	Distribución según el sexo de los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	70
<b>Grafica 3</b>	Distribución según el diagnostico clínico de los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	72
<b>Grafica 4</b>	Distribución según el aislamiento microbiológico de los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	73
<b>Grafica 5</b>	Distribución según el tipo de muestra de los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	73
<b>Grafica 6</b>	Distribución según el tipo de tratamiento antibiótico utilizado en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	74
<b>Grafica 7</b>	Distribución según los días de tratamiento antibiótico, en los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	75
<b>Grafica 8</b>	Distribución según lugar de hospitalización de los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	76

	Pág.	
<b>Grafica 9</b>	Distribución según la condición clínica de los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	76
<b>Grafica 10</b>	Distribución según el uso de dispositivos en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	77
<b>Grafica 11</b>	Distribución según las comorbilidades de los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	79
<b>Grafica 12</b>	Distribución según la realización de intervención quirúrgica en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	81
<b>Grafica 13</b>	Distribución según la el uso previo de antibióticos en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	82
<b>Grafica 14</b>	Distribución según la el numero de antibióticos usados previamente en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	83
<b>Grafica 15</b>	Distribución según el antecedente de hospitalización previa, en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	84
<b>Grafica 16</b>	Distribución según la presentación de reacciones adversas, en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	85
<b>Grafica 17</b>	Distribución según del valor de creatinina al inicio del tratamiento con Polimixina B	86

	Pág.
<b>Grafica 18</b> Medidas de tendencia central y de dispersión del valor de creatinina al termino del tratamiento con Polimixina B	86
<b>Grafica 19</b> Distribución según la condición final de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	87

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
<b>Anexo A</b> Instrumento de evaluación	118

## RESUMEN

Las polimixinas son un grupo de antibióticos que habían entrado en desuso por su perfil de seguridad desfavorable y mejores opciones terapéuticas con menos efectos adversos. La creciente emergencia de bacilos gram negativos multidrogo resistentes (enterobacterias resistentes a carbapenem, *P. aeruginosa* y *A.baumannii*) junto con las limitadas opciones terapéuticas, han hecho que estos viejos antibióticos sean cada vez más utilizados como terapia de rescate en pacientes con este tipo de microorganismos.

El presente es un estudio retrospectivo, observacional, de corte transversal, realizado entre septiembre de 2012 y septiembre de 2015 en el Hospital Universitario de Neiva. Se estudiaron 70 pacientes tratados con polimixina B con infecciones por bacilos gram negativos resistentes a carbapenem. La mayoría de los pacientes fueron manejados en la UCI, requiriendo soporte vasopresor y/o ventilatorio en el 52.8% de los casos. Los principales aislamientos fueron *P. aeruginosa* (41.4), *A. baumannii* (30%) y *K. pneumoniae* (21.4%). Solo el 12.9% recibieron polimixina B en mono terapia, siendo la terapia combinada más frecuentemente asociada a meropenem (35.7%) y doripenem (20%). El 30% de los pacientes murieron consecuencia a la infección y se reportaron eventos adversos a la polimixina B en el 14.3%.

El análisis bivariado demostró una asociación significativa entre el desenlace final y la necesidad de soporte ventilatorio y/o vasopresor ( $p < 0.000$ ), al igual que con edades avanzadas ( $p < 0.019$ ), el mayor número de antibióticos expuestos previamente ( $p < 0.013$ ) y la nefrotoxicidad ( $p < 0.03$ ). El tratamiento antibiótico recibido ( $p < 0.9$ ), al igual que el tipo de aislamiento microbiológico ( $p < 0.13$ ), no tuvieron ningún impacto sobre la mortalidad.

Palabras Claves: Polimixina B, Resultados clínicos, Gram negativos, Resistencia a carbapenem, Multidrogo resistencia.

## ABSTRACT

The polymyxins are a group of antibiotics that had fallen into disuse for its unfavorable safety profile and better treatment options with fewer side effects. The increasing emergence of infections by multidrug-resistant gram-negative bacilli (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* and *A. baumannii*) with limited therapeutic options have made these old antibiotics increasingly used as salvage therapy in patients with such microorganisms.

This is a retrospective, observational, cross-sectional study, conducted between September 2012 and September 2015 at the University Hospital of Neiva. 70 patients treated with polymyxin B by Gram-negative bacteria resistant to carbapenems were studied. Most patients were managed in the intensive care unit, requiring vasopressor support and/or mechanical ventilation in 52.8% of cases. Main isolates were *P. aeruginosa* (41.4%), *A. baumannii* (30%) and *K. pneumoniae* (21.4%). Polymyxin B monotherapy was given in 12.9% of cases and combined therapy more frequently associated with meropenem (35.7%) and doripenem (20%). Mortality was 30% of patients as a result of the infection and adverse events were reported in 14.3%.

The bivariate analysis showed a significant association between the final outcome and the need for vasopressor support and/or mechanical ventilation ( $p < 0.000$ ), as with old age ( $p < 0.019$ ), the largest number of antibiotics previously exposed ( $p < 0.013$ ) and nephrotoxicity ( $p < 0.03$ ). Antibiotic therapy ( $p < 0.9$ ), like the type of microbiological isolation ( $p < 0.13$ ), had no impact on mortality.

Key words. Polymyxin B, Clinical outcome, Gram-negative, Carbapenem-resistant, Multidrug resistant

## INTRODUCCION

Las infecciones por bacilos gram negativos cada vez cobran más importancia en la practica clínica diaria, sobre todo las cepas resistentes a carbapenemicos, farmacos que habian sido considerados previamente como el ultimo eslabon terapéutico ante la resistencia de estos microorganismos. Su rápida emergencia y diseminación a nivel mundial han prendido las alertas de los sistemas de vigilancia a tal punto de considerarlas como un problema en salud publica.

Los bacilos gram negativos resistentes a carbapenem, pueden producir infecciones a cualquier nivel, afectando a todo tipo de poblacion, sin embargo hay condiciones clinicas y factores de riesgo bien establecidos en la literatura que hacen al huesped mas susceptible para adquirir estos microorganismos y desarrollar consecuentemente una infeccion.

Las infecciones debido a bacilos gram negativos resistentes a carbapenem estan tipicamente asociados a desenlaces adversos y mayores tasas de mortalidad; esto en parte debido a una eleccion antimicrobiana erronea en su terapia empirica inicial por la poca familiarizacion de los factores predisponentes por algunos clinicos, agravado por las limitadas opciones terapeuticas en la actualidad.

Este problema de multiresistencia, crea la necesidad de desarrollar nuevas moleculas antimicrobianas, sin embargo la tasa de producción de antibióticos por la industria farmaceutica ha sido poca, con una disminucion importante en las últimas décadas. Debido a esto, se ha incrementado el interes clinico por antibióticos viejos, que previamente habian sido remplazados e incluso sacados del mercado por su perfil de efectividad y seguridad. Es asi como en la última decada se ha centrado la atencion por las polimixinas considerando su potencial valor en el tratamiento de los bacilos gram negativos resistentes a carbapenem, sin embargo la literatura medica esta limitada a reportes de series de casos y estudios de prevalencia haciendo que la mejor opcion terapeutica para los BGNRC no esta clara.

En el presente estudio se describen características sociodemograficas y clinicas de los pacientes infectados por BGNRC en el hospital universitario de neiva tratados dentro de su arsenal terapeutico con polimixina B, asi como los posibles factores que favorecen su adquisición, el perfil microbiologico en nuestro hospital y los desenlaces en mortalidad en torno al tratamiento con polimixina B.

## 1. ANTECEDENTES

La emergencia y la rápida diseminación de Bacterias Gram Negativas (BGN) multidrogo resistentes (MDR) es de preocupación mundial y representa un grave problema en salud pública. Esta rápida diseminación está en contra de la industria farmacéutica en donde ha sido escasa la producción de nuevas moléculas con actividad contra bacterias Gram negativas multiresistentes<sup>1</sup>.

Cada año en los Estados Unidos, al menos 2 millones de personas adquieren infecciones graves con bacterias que son resistentes a uno o más de los antibióticos diseñados para tratar las infecciones. Al menos 23.000 personas mueren cada año como resultado directo de estas infecciones resistentes a los antibióticos, con un número estimado de 700.000 mil muertes a nivel mundial. Muchos más mueren por otras enfermedades asociadas que se complicaron por una infección con bacterias resistentes a antibióticos. El costo económico total causado por estas infecciones por bacterias resistentes es difícil de calcular, sin embargo se estiman costos tan altos como \$ 20 mil millones de dólares por gastos directos, con costos adicionales indirectos para la sociedad en cuanto a pérdida de productividad de hasta \$ 35 mil millones de dólares al año<sup>2</sup>.

Recientemente se ha dado a conocer el potencial impacto de muerte debido a la resistencia antimicrobiana. En los próximos 35 años, se calcula que habrán 300 millones de muertes debido a esta resistencia bacteriana, para el 2050 se estiman 10 millones de muertes cada año, donde los continentes africano y asiático serán los más afectados, lo que ratifica nuevamente el gran problema de salud pública que implica esto, afectando además la economía mundial de una forma importante, con pérdidas que podrían alcanzar los 100 trillones de dólares<sup>2,3</sup>.

El CDC ha desarrollado las siguientes definiciones para enterobacterias resistente a carbapenémicos: aquellas enterobacterias que son no susceptibles a uno de los siguientes carbapenémicos: doripenem, meropenem o imipenem y resistentes a todos los siguientes: cefalosporinas de 3 generación que se usan en los test de susceptibilidad como ceftriaxona, cefotaxime y ceftazidime<sup>4</sup>.

Adicionalmente, la CDC llevó a cabo una evaluación de la amenaza de resistencia a antibióticos junto con NIH (National Institutes of Health) y la FDA (Food and Drug Administration), categorizando el nivel de amenaza de cada bacteria en 3 grupos: Nivel de riesgo urgente, grave, relativa. Las amenazas fueron evaluadas de acuerdo a siete factores asociados con infecciones resistentes: impacto clínico,

impacto económico, Incidencia, proyección a 10 años de la incidencia, Transmisibilidad, disponibilidad de antibióticos eficaces, barreras a la prevención.

En general, las amenazas asignadas a las categorías urgentes y graves requieren más actividades de vigilancia y de prevención, mientras que las amenazas en la categoría relativa requieren menos. Dentro de los patógenos de la categoría de riesgo urgente están *Clostridium difficile*, Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos (CRE) y *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas. En el grupo de riesgo grave están *Acinetobacter multiresistente*, Enterobacteriaceae productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Cándida resistente a fluconazol*, *Enterococcus resistente a vancomicina*, *Pseudomonas aeruginosa multi-resistente*, *Estafilococcus aureus meticilino resistente* (MRSA), tuberculosis resistente a drogas (XDR - MDR) entre otros. En el grupo de riesgo relativo están *S. aureus* resistente a vancomicina, estreptococo resistente a eritromicina y estreptococo resistente a clindamicina <sup>2</sup>.

La prevalencia de este tipo de microorganismos resistentes a carbapenémicos es variable en las distintas regiones del mundo, además su distribución es heterogénea en una misma zona, incluso varía en los diferentes servicios de un mismo hospital. En Estados Unidos la presencia de bacterias resistentes a carbapenémicos era muy rara antes de 1992. En el 2001 se describió la primera cepa resistente a carbapenémicos, principalmente *K. pneumoniae* carbapenemasa (KPC) y desde entonces su diseminación ha ido en aumento con el paso de los años. Además de las enterobacterias productoras de KPC, distintas cepas productoras de metalo-β-lactamasas se han documentado en Estados Unidos desde el 2009, estas incluyen las NDM (New Delhi metalo-β-lactamase), VIM (Verona integron- encoded metalo-β-lactamase) y la IMP (imipenemase metalo-β-lactamase) <sup>4,5</sup>.

Según datos del NHSN (National Healthcare Safety Network) reportados al CDC, dentro de las infecciones asociadas al cuidado de la salud, las infecciones del torrente sanguíneo asociado a catéter central es el tipo de infección más frecuente (40%) seguido de las infecciones de vías urinarias (27.4%), infecciones del sitio operatorio (23.1%) y neumonía nosocomial incluida asociada a la ventilación mecánica. Los bacilos gram negativos son una causa importante de estas infecciones; para el 2006 – 2007, eran responsables del 32% de dichas infecciones, siendo más frecuentes en orden descendente *Escherichia coli* (10%), *Pseudomonas aeruginosa* (8%), *Klebsiella pneumoniae* (6%), *Enterobacter species* (5%), *Acinetobacter baumannii* (3%), and *Klebsiella oxytoca* (2%) (6). Según los últimos datos reportados de NHSN del 2009 – 2010, la frecuencia de infecciones por bacilos gram negativos aumentó al 33.5%, siendo más frecuentes

en orden descendente *Escherichia coli* (11.5%), *Pseudomonas aeruginosa* (7.5%), *Klebsiella pneumoniae/oxytoca* (8%), *Enterobacter species* (4.7%), *Acinetobacter baumannii* (1.8%). En las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter central, por bacterias gram negativas, la *K. pneumoniae* es el microorganismo más comúnmente aislado seguido de *enterobacter spp*, *E. coli* y *P. aeruginosa*, con una tasa de resistencia a carbapenem de 12.8, 4.0, 1.9 y 26% respectivamente. En la neumonía asociada a los cuidados de la salud, incluida asociada al ventilador, el microorganismo gram negativo más frecuentemente aislado fue *P. aeruginosa*, segundo por *K. Pneumoniae*, *enterobacter spp* y *A. baumannii* con tasas de resistencia a carbapenem de 30.2, 11.2, 3.6 y 61.2% respectivamente. *E. coli* es el microorganismo que más comúnmente causa infecciones del tracto urinario asociado a catéter seguido de *P. aeruginosa*, y *K. Pneumoniae* con tasas de resistencia a carbapenem de 2.3, 21.3 y 12.5% respectivamente <sup>6,7</sup>.

Según el último informe dado por el CDC en el 2013, se estima que unos 140.000 infecciones asociadas a cuidados de la salud son ocasionadas por Enterobacterias en los Estados Unidos cada año; aproximadamente 9.300 (13%) de ellos son causados por la ERC (enterobacterias resistentes a carbapenem) principalmente *K. Pneumoniae* y *E. coli* (11 y 2% respectivamente). Hasta la mitad de todas las infecciones del torrente sanguíneo causadas por ERC causan la muerte. Afortunadamente, infecciones del torrente sanguíneo representan una minoría de las infecciones asociadas a la salud causadas por enterobacterias. Aproximadamente el 2% de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud reportados por NHSN son causadas por *Acinetobacter*, pero la proporción es mayor entre los pacientes críticamente enfermos con ventiladores mecánicos (alrededor del 7%). Alrededor de 12.000 infecciones por *Acinetobacter* ocurren en los Estados Unidos cada año. Casi 7.000 (63%) de estos son multirresistentes, y cerca de 500 muertes se atribuyen a estas infecciones.

El 8% de todas las infecciones asociadas a la salud reportados por NHSN son causadas por *P. aeruginosa*, estimándose unos 51.000 casos cada año. Más de 6.000 (13%) de ellos son resistentes a múltiples fármacos, con alrededor de 400 muertes al año <sup>2</sup>.

Datos epidemiológicos más recientes están dados en el estudio publicado por el programa de infecciones emergentes guiado por CDC, que incluían 7 áreas metropolitanas de estados unidos: Georgia, Minnesota, Oregon, Colorado, Maryland, New México y New York, con una Población a seguir de 13.2 millones. Se reportaron 599 casos de CRE en 481 personas, de los cuales el aislamiento más frecuente fue *K pneumoniae* (351: 58.6%); *E coli* (89:14.9%); *E cloacae* (79:13.2%); *E aerogenes* (75:12.5%) y, *K oxytoca* (5: 0.8%). Según este estudio, la

incidencia anual de bacterias resistentes a carbapenémicos es de 2.93 x 100.000 personas<sup>8</sup>.

En el oriente de Europa, la tasa de resistencia es un problema menor al norteamericano pero también va en ascenso. El mayor problema es con *A. baumannii* y *P. aeruginosa* donde la susceptibilidad a carbapenémicos es del 51.1% y 69.7% respectivamente, comparado a enterobacterias como *E. coli*, *K. Pneumoniae*, *k. Oxytoca* y *Enterobacter spp* con un porcentaje de susceptibilidad a meropenem de 98%, 96.2%, 98.7% y 96.2% respectivamente<sup>9</sup>.

En Colombia, el panorama no es diferente a otras regiones a nivel mundial, donde la infección por bacterias gram negativas cada vez es más frecuente y la resistencia a carbapenémicos cobra mayor importancia. Gomez et al, reporto en 2014 un estudio donde participaron unidades de cuidados intensivos de 23 hospitales en distintos departamentos de Colombia entre el 2009 y 2012. Fueron 38.048 aislamientos, 63% fueron por bacterias gram negativas de las cuales *E. coli* fue el microorganismo más frecuente seguido de *k. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* con un 14.6%, 11.7%, 10.5%, y 5.1% respectivamente para el 2009, con un comportamiento estable hasta el 2012 excepto para *k. pneumoniae*, que ocupó el primer lugar en el 2012 con el 15% de los casos.

La resistencia a carbapenémicos para *E. coli* fue estable en el tiempo de estudio, de 0.2 – 0,3% para meropenem pero con un incremento significativo para ertapenem a 1.2%. *K. pneumoniae* incrementó la resistencia a carbapenémicos en un promedio de 7%, alcanzando 12,8 % de resistencia a ETP en el 2012 ( $p < 0,001$ ). La resistencia a carbapenémicos en *P. aeruginosa* también aumentó de forma significativa de un 23% en el 2009 a 34.5% en el 2012. El mayor problema documentado fue para *A. baumannii* donde la tasa de resistencia a carbapenémicos es muy alta y aumentó un 42,8 % frente a meropenem (56,0 a 98,8 %) a pesar de un descenso para imipenem de 57 a 37%. Los aislamientos más frecuentemente obtenidos fueron en su orden de orina, sangre y pulmón.<sup>10</sup>

Navarro et al, , describieron en un estudio trasversal realizado en una clínica de tercer nivel de Medellín con el grupo GERMEN, 64 pacientes con bacteriemia por bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos. El principal microorganismo aislado fue *K. pneumoniae* seguido por *Serratia marcescens*, *Enterobacter* y *E. coli* con un 64%, 20%, 11% y 2% respectivamente. La tasa de mortalidad global a 28 días fue de 51.6%, describiéndose mortalidad según esquema antibiótico recibido con carbapenémicos, colistin o tigeciclina del 40.7, 55.2 y 55.7%, con una mortalidad de 73% en los que recibieron monoterapia vs 47% con tratamiento

combinado <sup>11</sup>.

Datos del último boletín 2015 del Grupo para el control de la resistencia bacteriana de Bogotá (GREBO), muestran la epidemiología microbiológica y los perfiles de resistencia antimicrobianos del 2014 para 28 instituciones de Bogotá, 2 de Manizales, 1 Villavicencio, 1 Ibagué, 1 Tunja, 1 Neiva, 2 Cundinamarca y 2 de Valledupar. En este informe se evidencia la importancia de los bacilos gram negativos, encabezando la prevalencia tanto en UCI como en los servicios de hospitalización. En primer lugar esta *E. coli*, seguido de *K. Pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *S. aureus* en las unidades de cuidados intensivos, con una tasa de resistencia a carbapenemicos que alcanzo el 1.2%, 23%, 14.8%, 71% y 34.9% para *E. coli*, *K. Pneumoniae*, *E. cloacae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* respectivamente. En los servicios de hospitalización, en primer lugar esta *E. coli*, seguido de *K. Pneumoniae*, *s. aureus* y *P. aeruginosa* con una tasa de resistencia a carbapenemicos, de 1.2%, 18.6, 15.8%, 68.2 y 33.7% para *E. coli*, *K. Pneumoniae*, *E. cloacae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* respectivamente. Los principales sitios de infección y aislamiento microbiológico fueron sangre, orina, pulmón y abdomen para el caso de la UCI y orina, sangre, pulmón y abdomen en el servicio de hospitalización <sup>12</sup>.

Este tipo de microorganismos resistentes a carbapenemicos hace muy difícil la elección de un tratamiento empírico apropiado y la mejor opción terapéutica no esta clara actualmente, pero esta limitada a un pequeño numero de antimicrobianos como las polimixinas, aminoglucosidos, fosfomicina y tigeciclina que deben ser usados en terapia combinada para disminuir la probabilidad de desarrollo de resistencia a estas moléculas <sup>13</sup>.

Desafortunadamente, el desarrollo de bacterias multiresistentes avanza a una mayor velocidad que la creación de nuevas moléculas activas contra bacterias gram negativas. Aunque algunos nuevos antibióticos podrían estar disponibles en los próximos años, estos nuevos agentes no se basan en nuevos mecanismos de acción, ya que no atacan a nuevas dianas bacterianas. Durante los años florecientes del desarrollo de antibióticos, en los años 1940 y 50, se descubrieron 12 clases diferentes de antibióticos, sin embargo sólo siete se han descubierto desde entonces, el último de los cuales fueron los lipopéptidos en la década de 1980. Esta limitación refleja los grandes desafíos científicos, la dificultad de hacer ensayos clínicos, los pocos incentivos económicos, lo que ha llevado a las grandes empresas farmacéuticas a abandonar esta área, para investigar más en otras áreas terapéuticas que implican una menor complejidad científica y son económicamente más lucrativas como la cardiología y oncología. Desde enero de 2012 entro en vigencia la ley de incentivos de Generación de antibióticos en los

Estados Unidos, con el fin de desarrollar nuevos agentes antimicrobianos para cubrir las bacterias resistentes con necesidades médicas no cubiertas.

Adicionalmente, fondos de BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority) que eran destinados para la investigación de compuestos frente a eventuales amenazas por bioterrorismo, ahora también están destinados al desarrollo de moléculas activas contra bacterias multirresistentes, con resistencia extendida y panresistentes, con un presupuesto anual de 1.2 millones de dólares<sup>14</sup>.

Desde mayo de 2014, cinco antibióticos sistémicos se han aprobado en los Estados Unidos por la FDA (ceftolozane + tazobactam, ceftazidima + avibactam, oritavancina, tedizolid y dalbavancina). Un nuevo agente, ceftobiprol, fue aprobado en la por la EMA (European Medicines Agency) a finales de 2013 y en Suiza a finales de 2014. Todos son activos contra al menos un patógeno multirresistente con alta necesidades medicas insatisfechas. Es importante destacar que cuatro de los seis antibióticos recientemente aprobados, tienen actividad principalmente contra bacterias Gram-positivas <sup>14</sup>.

A marzo de 2015, hay 36 antibióticos en desarrollo, 8 están en ensayos clínicos de fase 1, 20 en fase 2, y 8 en fase 3. Al menos 11 de estos antibióticos tienen el potencial para tratar infecciones causadas por bacterias Gram-negativos pertenecientes al grupos ESKAPE, 16 podrían cubrir infecciones causadas por patógenos considerados amenaza urgente según criterios del CDC. De los 36 antibióticos en desarrollo, solo 2 tienen mecanismos de acción nuevo, el resto son modificaciones de moléculas originales con el fin de sobrellevar la resistencia antimicrobiana. Es importante tener en cuenta que 1 de cada 5 a 10 antibióticos en desarrollo finalmente lograra llegar al mercado y el tiempo promedio desde su creación hasta su comercialización puede llegar al menos a 15 años, lo que quiere decir que la panorámica actual en los siguientes años de innovación antimicrobiana es muy pobre <sup>15</sup>.

Por el pobre panorama de agentes antimicrobianos para el manejo de bacterias resistentes en la actualidad y ante la rápida emergencia de bacterias gram negativas resistentes, ha llevado a los clínicos a enfocar su atención sobre algunos antibióticos viejos que habían sido abandonados décadas atrás por sus conflictivos aspectos de seguridad. El mejor ejemplo son las polimixinas, un grupo de antibióticos polipeptídicos que han demostrado una potente actividad antimicrobiana frente a bacterias Gram-negativas MDR. Descubiertas en Japón en 1949 y usadas durante la década de los 60 y 70, entraron progresivamente en

desuso por los altos reportes de nefrotoxicidad, neurotoxicidad y ante una buena disponibilidad de antibióticos efectivos contra el perfil de resistencia bacteriana para la época, con un mejor perfil de seguridad <sup>1</sup>.

Las Polimixinas han sido reportadas como opciones terapéuticas seguras y efectivas para pacientes infectados con bacterias gram-negativas resistentes a múltiples fármacos, incluyendo *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, en estudios realizados entre 1999 y 2010.<sup>15</sup> Se ha utilizado para el tratamiento de las infecciones nosocomiales de varios tipos, entre estas neumonía nosocomiales, neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV), infección de vías urinarias, bacteriemia, infección asociada a catéter venoso central, peritonitis, infección de herida quirúrgica y meningitis debido a bacilos gram negativos multirresistentes tales como *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *K. pneumoniae* y *Enterobacter spp.*<sup>1</sup> La tasa de efectividad de la polimixina ha sido reportada en las diferentes series entre 45 a 88% y una nefrotoxicidad entre el 2 y 50% en los estudios mas antiguos <sup>16</sup>.

Falagas *et al.* Estudiaron prospectivamente 27 pacientes con aislamientos hospitalarios de bacterias gram negativas únicamente sensibles a polimixinas. La dosis usada fue de 2 MUI cada 12 horas, con un promedio de días administrados de 13.9 días. El diagnóstico infeccioso más frecuente fue neumonía asociada a la ventilación mecánica, seguido de infección de vías urinarias e infecciones en sitio quirúrgico. La bacteria MDR más frecuentemente aislada fue *P. aeruginosa*, seguida de *A. baumannii* y *K. Pneumoniae*. La colistina como monoterapia fue administrada en 5 de los 27 pacientes, los 19 restantes recibieron otros antibacterianos con actividad para gram negativos (quinolonas, piperacilina tazobactam, meropenem, ampicilina – ampicilina sulbactam, ceftazidima y ceftriaxona). 3 pacientes recibieron 2 agentes antimicrobianos adicionales a la colistina y 14 pacientes recibieron cubrimiento para gram positivos (vancomicina, teicoplanina y linezolid), adicionalmente los nueve paciente con neumonía asociada al ventilador recibieron polimixina inhalada. La tasa de mortalidad reportada fue 15%, con una tasa de respuesta clínica consecuente del 85%. La nefrotoxicidad encontrada fue del 7%. Con dicho estudio se sugiere que la colistina es una opción racional para el manejo de bacterias MDR sensibles únicamente a polimixinas, con un buen perfil de seguridad por la baja tasa de efectos adversos <sup>17</sup>.

Kimberly *et al.* Estudiaron retrospectivamente 106 pacientes con infecciones por bacterias MDR (82 pacientes *A. baumannii*, 12 pacientes con enterobacterias resistentes a carbapenémicos y 12 pacientes con ambos microorganismos). 71 pacientes fueron tratados con colistin en monoterapia, 16 pacientes tratados con

tigeciclina y 19 pacientes terapia combinada. El diagnóstico infeccioso clínico más común fue neumonía seguida de infección de vías urinarias. La tasa de mortalidad global fue de 31%. Los pacientes quienes recibieron colistina o la combinación con tigeciclina, murieron más frecuentemente que los que recibieron solo tigeciclina (37% vs 0%), además tuvieron una estancia hospitalaria mayor, datos estadísticamente significantes.

Los pacientes que recibieron colistina o la combinación con tigeciclina, estaban más críticamente enfermos y requirieron traslado a la unidad de cuidados intensivos en mayor proporción, además el tiempo de inicio de la terapia efectiva fue mayor que en los que recibieron solo colistina, siendo estos datos estadísticamente significativos. Estos factores explican ampliamente las razones por las cuales los pacientes que recibieron colistina tuvieron peores desenlaces.<sup>18</sup> Jun et al. Estudiaron retrospectivamente 107 pacientes con bacterias multiresistentes a quienes fueron tratados con regímenes antimicrobianos en los que incluía el colistin. El promedio de días recibidos fue de 14.7, el principal tipo de infección fue neumonía (57.9%) seguido de bacteriemias. El 97% de los pacientes fueron tratados en la unidad de cuidados intensivos y el 62.6% tenían ventilación mecánica invasiva lo que habla de una población en estado crítico. Se identificaron como factores asociados a pobre respuesta clínica, la bacteremia, Diabetes melitus y la adquisición de bacterias MDR luego de 125 días. Los antibióticos asociados al colistin fueron carbapenémicos, glicopeptidos, linezolid, aminoglicosidos y metronidazol.

La tasa de nefrotoxicidad fue de 5.6% de los pacientes de los cuales todos requirieron terapia dialítica. El 56.1% tuvo mejoría clínica y microbiológica a la semana de iniciado el tratamiento con una tasa de mortalidad del 30%, lo que indica que el tratamiento con polimixina podría ser una opción favorable para el tratamiento de bacterias MDR<sup>19</sup>.

Gül et al. Comunicaron un estudio retrospectivo de 24 pacientes, 11 recibieron colistin a dosis de 2 millones UI 3 veces al día y 13 pacientes recibieron colistin a dosis de 1 millón de UI 3 veces al día. El 87.5% de los pacientes fueron tratados en la unidad de cuidados intensivo en un tiempo promedio de 14 días (3-30 días). El sitio de infección más frecuente fue pulmonar seguido de bacteriemias, ambos con *A. baumannii* como bacteria MDR más frecuente seguido por *P. aeruginosa*. La respuesta clínica fue de 69.2% en el grupo que recibió colistin a dosis de 1 mUI 3 x día y de 72.7% en el grupo de 2 mUI 3 x día, sin ser estadísticamente significativa esta diferencia, al igual que la respuesta microbiológica de 61.5% y 63.6% respectivamente. La nefrotoxicidad fue reportada en 7.7% en el primer grupo y de 18.2% en el segundo sin ser estadísticamente significativo. La

mortalidad global fue de 33% sin diferir en ls grupos estudiados<sup>16</sup>.

Ruchika et al. Estudiaron retrospectivamente 32 paciente con infecciones por bacterias MDR en un hospital del norte de India. Estos pacientes recibieron polimixina B a dosis de 15.000 a 25.000 UI/kg/día con un promedio de 7.4 días. Los principales sitios de aislamientos microbiológicos fueron en orden de frecuencia el torrente sanguíneo (37.5%), abdomen (28.2%), pulmón (18.8%), siendo *A. baumannii* el microorganismo MDR mas frecuente con 81.2% y en menor frecuencia *E. Coli* y *P. aeruginosa*. La nefrotoxicidad se presento en el 18.7% de los pacientes, sin encontrar relación alguna con la dosis ni días de tratamiento. La mortalidad global fue de 28.1%, 26.9% en los pacientes sin injuria renal aguda y 33.3% en los que tuvieron IRA, datos estadísticamente no significativos <sup>20</sup>.

Merlano et al. Reporto un estudio retrospectivo realizado en el hospital militar, entre 2008 – 2010, donde reportan 25 casos de bacterias MDR que recibieron manejo con polimixina. El diagnostico de infección por localización correspondía a bacteriemias 9/25(36%), peritonitis 5/25(20%), osteomielitis 2/25(8%), bacteriemia secundaria a IVU 2/25(8%), 1 caso de empiema, 1 caso de IVU, sin documentar positividad en hemocultivos. La frecuencia de agentes etiológicos fueron: *P.aeruginosa* MDR 13/25 (52%), *Acinetobacter baumannii* MDR 6/25 (24%), *K.pneumoniae* KPC 2/25(8%) y 3 casos con infecciones mixtas por gram negativos MDR. La tasa de mortalidad fue del 36% con una tasa de eventos adversos dado principalmente por nefrotoxicidad del 32% <sup>21</sup>.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La multiresistencia es una pandemia de emergencia global debido al rápido incremento de los patógenos bacterianos resistentes a un amplio rango de agentes antimicrobianos. La multi-drogo resistencia (MDR) bacteriana, ha sido identificada como el tercer problema mas importante en la salud humana a nivel mundial según datos de la organización mundial de la salud<sup>20</sup> y según la sociedad americana de enfermedades infecciosas (IDSA) es reconocida como una de las mayores amenazas para la salud humana en todo el mundo.<sup>22</sup> Las bacterias Gram negativas son las de mayor preocupación con respecto a la mayor difusión de resistencia a nivel local y mundial. Constituyen una de las principales causas de infecciones asociadas a los cuidados de la salud, en las distintas estancias hospitalarias y mayormente en la unidad de cuidados intensivos.

En Estados Unidos las enterobacterias, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, causan el 33.5% de las infecciones asociada a los cuidados de la salud, con cerca de 1/3 de estas bacterias resistentes a carbapenemicos, siendo el de mayor tasa de resistencia *A. baumannii* con un promedio de 58%.<sup>7</sup> Adicionalmente y de especial importancia, estas infecciones causadas por bacterias gram negativas resistentes a carbapenemicos están asociadas a una estancia hospitalaria prolongada, mayores tasas de fracasos terapéuticos, ingresos a unidad de cuidados intensivos, elevados costos de atención y lo que es aun peor, conllevan un pronóstico desfavorable por la alta tasa de morbilidad y mortalidad llegando a ser esta ultima tan alta como del 60% de los pacientes infectados según algunas series,<sup>10,11</sup> llevando a 23.000 muertes cada año como resultado directo de estas infecciones en estados unidos y a 700.000 mil muertes a nivel mundial, con una proyección para el 2050 de 10 millones de muertes cada año, llevando también un impacto económico importante a nivel mundial, causando perdidas estimadas para el 2050 de 100 trillones de dólares.<sup>2</sup>

Desafortunadamente la industria farmacéutica no avanza paralelamente con el crecimiento de la resistencia bacteriana, es por esto que la comunidad medica ha recurrido nuevamente a una serie de arsenales terapéuticos que se habían abandonado en la década de los 70 – 80`s por la alta tasa de efectos adversos.<sup>20</sup> A 2015, hay 36 antibióticos en desarrollo, 8 están en ensayos clínicos de fase 1, 20 en fase 2, y 8 en fase 3. Al menos 11 de estos antibióticos tienen el potencial para tratar infecciones causadas por bacterias Gram-negativos pertenecientes al grupo ESKAPE, 16 podrían cubrir infecciones causadas por patógenos considerados amenaza grave según criterios del CDC<sup>15</sup>.

En Colombia, el panorama no es diferente a otras regiones a nivel mundial, donde la infección por bacterias gram negativas es cada vez es mas frecuente y la resistencia a carbapenem cobra mayor importancia; según un estudio (10) y el boletín informativo GREBO 2015 (12), las infecciones nosocomiales fueron ocasionados principalmente por bacterias gram negativas (63% y 50% respectivamente), en orden decreciente de frecuencia *E. coli*, *K. Pneumoniae* y *P.aeruginosa*<sup>10-12</sup>.

Debido a la importancia que imponen este tipo de bacterias, su rápida y creciente diseminación a nivel mundial, el gran impacto en los desenlaces clínicos y económicos, la comunidad científica cada vez adquieren mas consciencia del problema actual y de sus proyecciones a futuro, por lo que la literatura medica crece cada día mas con estudios de prevalencia de las distintas instituciones a nivel mundial. Este tipo de microorganismos resistentes a carbapenem hace difícil la elección de un tratamiento empírico apropiado y la mejor opción terapéutica no esta clara actualmente, pero esta limitada a un pequeño numero de antimicrobianos como las polimixinas, aminoglicosidos, fosfomicina y tigeciclina que deben ser usados en terapia combinada para disminuir la probabilidad de desarrollo de resistencia a estas moléculas.<sup>13</sup>

Las polimixinas, una clase de antibiótico descubierto hace mas de 60 años, ha sido reintroducido al escenario clínico para el tratamiento de estas infecciones, Considerándose una buena opción terapéutica para el tratamiento de bacterias gram negativas resistentes al menos a carbapenemicos como *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *K. Pneumoniae*, *E. coli*, entre otras, sin embargo, no hay estudios clínicos que confirmen la efectividad y el impacto clínico de las polimixinas en el tratamiento de estas bacterias, y la mayoría de datos están dados por estudios retrospectivos en diferentes partes del mundo<sup>23</sup>.

En Colombia aun son limitados los datos epidemiológicos respecto al uso de las polimixinas y el impacto clínico que estas tiene en los pacientes tratados por bacterias MDR; solo un estudio retrospectivo realizado en el hospital militar, entre 2008 – 2010 fue encontrado, donde reportan 25 casos de bacterias MDR que recibieron manejo con polimixina, encontrando una tasa de mortalidad el 36% con una tasa de eventos adversos dado principalmente por nefrotoxicidad del 32%<sup>21</sup>.

Adicionalmente las guías emitidas por la CDC para el control de enterobacterias resistentes a carbapenemicos, recomiendan la realización de estudios epidemiológicos locales que permitan conocer la distribución y prevalencia de estos gérmenes en cada una de las diferentes instituciones<sup>4</sup>, por estas razones

nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características y resultados clínicos de los pacientes tratados con Polimixina B por bacilos gram negativos resistentes a carbapenem en el Hospital universitario de Neiva entre septiembre de 2012 a Septiembre de 2015?

### 3. JUSTIFICACIÓN

Según datos de la organización mundial de la salud, las bacterias multi droga resistentes se han catalogado como el 3 problema de salud mas importante a nivel mundial,<sup>20</sup> con una prevaecía en ascenso notificada por el CDC de 1.2% en el año 2001 a 4.2% para el año 2011 específicamente en enterobacterias resistentes a carbapenemicos<sup>24</sup>. Las infecciones por este tipo de microorganismos tienen un arsenal terapéutico limitado llevando a mayores costos en salud y a un peor desenlace en los paciente, esto ha obligado a los clínicos a retomar nuevamente antibióticos que habían caído en desuso desde la década de los 70`s por sus elevados efectos adversos<sup>25</sup> .

La mayor experiencia clínica y los estudios realizados han sido con Colistin, por ser de mayor disponibilidad en países europeos y Norteamericanos, sin embargo la Polimixina B parece tener mejores características farmacológicas y un mejor perfil de seguridad, pero su experiencia es mas limitada.<sup>13</sup> Son pocos los estudios realizados con polimixinas y hasta el momento no hay ensayos clínicos en los que evalúen la efectividad y seguridad de estas, la mayoría de datos provienen de estudios retrospectivos. En Colombia solo un estudio encontrado donde evalúan en una cohorte retrospectiva de un año, los desenlaces clínicos y efectos adversos de la polimixina B en pacientes tratados por bacterias MDR<sup>21</sup>

El Hospital universitario de Neiva, es un hospital de 3 y 4 nivel, con una capacidad instalada de 280 camas hospitalarias y el cual es centro de referencia no solo del Huila, si no del sur de Colombia, lo que lo hace de especial interés para estudios de investigación. Por estas razones, es de suma importancia caracterizar la población atendida en dicho hospital, analizar prevalencia de bacterias gram negativas resistentes a carbapenemicos, los diferentes factores de riesgo para su adquisición así como el desenlace clínico y posibles evntenos adversos de los tratamientos utilizados hasta el momento, específicamente de la Polimixina B.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir las características y evolución clínica de los pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Neiva “Hernando Moncaleano Perdomo”, tratados con Polimixina B, entre septiembre de 2012 y septiembre de 2015

### **4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Describir Características sociodemográficas como la edad y el sexo de los pacientes tratados con Polimixina B, atendidos en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Describir los días de Hospitalización en sala general y en Unidad de cuidados intensivos previos al aislamiento microbiológico, así como Identificar los diagnósticos más frecuentes en la población y sus comorbilidades.

Establecer los microorganismos reportados, tipos de muestras, esquemas y días de tratamiento mas frecuentemente utilizados en los pacientes tratados con Polimixina B.

Describir la necesidad de hospitalización en Unidad de cuidados intensivos, condición clínica y el uso de dispositivos invasivos en los pacientes.

Describir los antecedentes de intervención quirúrgica, exposición previa a otros antibióticos y la necesidad de hospitalización en los últimos 6 meses.

Identificar reacciones adversas reportadas en la historia clínica, así como el desenlace.

Establecer posibles asociaciones entre el diagnostico clínico, condición clínica, aislamiento microbiológico y el esquema de tratamiento antibiótico con la condición final de los pacientes.

Determinar relaciones entre los días de tratamiento con polimixina B, número de antibióticos utilizados previamente con el desenlace de los pacientes.

Identificar asociación entre la exposición previa a antibióticos, hospitalización en los últimos 6 meses, intervención quirúrgica y reacciones adversas reportadas en la historia clínica con la condición final de los pacientes.

## 5. MARCO TEORICO

La creciente resistencia antimicrobiana entre los bacilos gram negativos, es un problema a nivel mundial debido a la potencial rápida diseminación de los mecanismos de resistencia y las limitadas opciones terapéuticas. Los carbapenémicos son considerados frecuentemente como los últimos agentes para el tratamiento de infecciones debido a organismos resistentes a múltiples antimicrobianos tales como *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacteriaceae* productores de  $\beta$  lactamasa de espectro extendido o  $\beta$  lactamasas mediada por plásmidos AmpC. Sin embargo la prevalencia de estos bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos (BGNRC) ha incrementado dramáticamente en la última década <sup>26</sup>.

La resistencia a los carbapenem era un fenómeno insignificante antes del 2000. En ese entonces, la rara ocurrencia de resistencia a carbapenémicos era atribuida a sobreproducción y combinación de betalactamasas de espectro extendido o lactamasas tipo Amp C y a deficiencia de porinas en la membrana externa. Los reportes sobre la resistencia a carbapenem debido a la producción de carbapenemasas tales como IMP y VIM comenzaron a emerger, pero la prevalencia de las enterobacterias productoras de carbapenemasa era muy bajas.

A finales de la década de los 90, se describió el primer caso de *K. Pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo KPC la cual se diseminó rápidamente desde entonces en estados unidos y a nivel mundial, en parte debido al incremento del uso de carbapenem como terapia empírica o terapia dirigida para gérmenes resistentes a betalactámicos y en especial productores de betalactamasas de espectro extendido; subsecuentemente ocurrió la expansión de enterobacterias productoras de carbapenemasas tipo NMD y *k. pneumoniae* productora de carbapenemasas tipo OXA<sup>27</sup>.

Con el fin de unificar criterios para poder estandarizar los diferentes aislamientos microbiológicos y de esta forma compararlos en los diferentes estudios epidemiológicos, además de optimizar los sistemas de vigilancia epidemiológica, facilitando el intercambio de información entre la comunidad médica, las autoridades de salud pública y responsables de la formulación de políticas con el fin de promover el uso prudente de los antimicrobianos y otras medidas de salud pública, se han definido los diferentes tipos de resistencia, es así como se definen cepas multidrogo resistentes (MDR), como la no susceptibilidad de al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianos; resistencia extendida a antimicrobianos (XDR) que se define como la no susceptibilidad de al menos un

agente en todos excepto dos o menos categorías antimicrobianos y la pandrogo resistencia (PDR) definida como la no susceptibilidad a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianos <sup>28</sup>.

La CDC llevó a cabo una evaluación de la amenaza de resistencia a antibióticos junto con NIH (National Institutes of Health) y la FDA (Food and Drug Administration), categorizando el nivel de amenaza de cada bacteria en 3 grupos: Nivel de riesgo urgente, grave y relativo. Las amenazas fueron evaluados de acuerdo a siete factores asociados con infecciones resistentes: impacto clínico, impacto económico, Incidencia, proyección a 10 años de la incidencia, transmisibilidad, disponibilidad de antibióticos eficaces, barreras a la prevención.

En general, las amenazas asignadas a las categorías urgentes y graves requieren más actividades de vigilancia y de prevención, mientras que las amenazas en la categoría relativa requieren menos atención sin dejar de ser importantes. Dentro de los patógenos de la categoría de riesgo urgente están *Clostridium difficile*, Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemicos (CRE) y *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas. En el grupo de riesgo grave están *Acinetobacter multiresistente*, Enterobacteriaceae productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Cándida resistente a fluconazol*, *Enterococcus resistente a vancomicina*, *Pseudomona aeruginosa multiresistente*, *Estafilococcus aureus metilino resistente* (MRSA), tuberculosis resistente a drogas (XDR - MDR) entre otros. En el grupo de riesgo relativo están *S. aureus* resistente a vancomicina, estreptococo resistente a eritromicina y estreptococo resistente a clindamicina <sup>2</sup>.

Este tipo de microorganismos, afecta tanto a hombres como a mujeres y a cualquier edad, sin embargo la tendencia en varios estudios es a tener mayor afectación por el género masculino y a edades mayores con medias de 55-60 años según algunos estudios <sup>18-20</sup>.

Una epidemiología microbiológica definitiva es difícil de definir, esta es heterogénea y varia en los diferentes países y ciudades incluso dentro de un mismo hospital. Sin embargo y a pesar de esta heterogeneidad, según datos publicados por el NHSN (National Healthcare Safety Network) las bacterias gram negativas que con mayor frecuencia se asocian a las infecciones asociados a los cuidados de la salud son en su orden *E. coli*, *K. Pneumoniae/oxytoca*, *P. aeruginosa*, con el 11.5%, 8.0% y 7.5%, respectivamente estos 3 microorganismos representan el 27% de todos los patógenos (incluyendo gram positivos) y el 70% de los patógenos gram-negativos que causan las infecciones asociadas a la atención de salud en los Estados Unidos, en menor proporción

están, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, *Serratia spp* y *A. baumannii* con el 4.1, 3.0, 2.1 y 1.8% respectivamente. Las infecciones asociadas a catéter central, si bien son más frecuentes por gram positivos, dentro de las bacterias gram negativas, *K. pneumoniae* es el más comúnmente aislado seguido de *Enterobacter spp*. En la neumonía asociada a los cuidados de la salud, incluida asociada al ventilador, el microorganismo gram negativo más frecuentemente aislado fue *P. aeruginosa*, segundo por *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp* y *A. baumannii*. *E. coli* es el microorganismo que más comúnmente causa infecciones del tracto urinario asociado a catéter seguido de *P. aeruginosa*, y *K. pneumoniae*.<sup>7</sup>

Se estima en Estados Unidos que cerca de 2 millones de personas cada año desarrollan infecciones bacterianas que son resistentes a múltiples antimicrobianos y más de 23.000 muertes son asociadas a esa infección. La mayoría de las muertes son debidas a infecciones por bacilos gram negativos, particularmente enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, carbapenemasas, *Acinetobacter baumannii* MDR y *Pseudomonas aeruginosa* MDR.

Según el último informe dado por el CDC en el 2013, se estima que unas 140.000 infecciones asociadas a cuidados de la salud son ocasionadas por enterobacterias en los Estados Unidos cada año; aproximadamente 9.300 (13%) de ellos son causados por enterobacterias resistentes a carbapenem (ERC) principalmente *K. pneumoniae* y *E. coli* (11 y 2% respectivamente). Hasta la mitad de todas las infecciones del torrente sanguíneo causadas por ERC causan la muerte. Afortunadamente, las bacteriemiás representan una minoría de las infecciones asociadas a la salud causadas por enterobacterias.

Aproximadamente el 2% de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud son causadas por *Acinetobacter spp*, pero la proporción es mayor entre los pacientes críticamente enfermos con ventiladores mecánicos (alrededor del 7%). Alrededor de 12.000 infecciones por *Acinetobacter* ocurren en los Estados Unidos cada año. Casi 7.000 (63%) de estos son multirresistentes y cerca de 500 muertes se atribuyen a estas infecciones. El 8% de todas las infecciones asociadas a la salud reportados por NHSN son causadas por *P. aeruginosa*, estimándose unos 51.000 casos cada año. Más de 6.000 (13%) de ellos son resistentes a múltiples fármacos, con alrededor de 400 muertes al año.<sup>2</sup> Las infecciones causadas por esos microorganismos han sido asociadas con altas tasas de morbilidad y mortalidad, con tasas que oscilan entre 24% a tan altas como del 70% dependiendo de la población estudiada y el tratamiento instaurado.<sup>29</sup>

Datos del TSN (The Surveillance Network) una base de datos centralizada que recolecta resultados de resistencia antimicrobiana de laboratorios clínicos de 217 hospitales de estados unidos, reportan que entre el 2000 y 2009 la resistencia a carbapenem por enterobacterias en aislamientos sanguíneos fueron de 4% y aproximadamente 5% en aislamientos respiratorios. *P. aeruginosa* MDR fue responsable del 22% de las neumonías y 14.7% de las infecciones del torrente sanguíneo. Aunque la prevalencia de *A. baumannii* se mantuvo estable durante el tiempo, hubo una disminución progresiva de las susceptibilidades a la mayoría de los agentes antimicrobianos con cerca de una tercera parte de los aislamientos, con resistencia a carbapenem, aminoglucósidos y quinolonas<sup>30</sup>.

En Colombia, el panorama es similar a lo ocurrido a nivel mundial, donde la infección por bacterias gram negativas cada vez es mas frecuente y la resistencia a carbapenemicos cobra mayor importancia. En 2014 Gómez et al, reporto un estudio 23 unidades de cuidados intensivos de distintos departamentos de Colombia. En total se obtuvieron 38.048 aislamientos, 63% fueron por bacterias gram negativas de las cuales *E. coli* fue el microorganismo mas frecuente seguido de *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* con un 14.6%, 11.7%, 10.5%, y 5.1% respectivamente. La resistencia a carbapenemicos para *E. coli* fue estable en el tiempo de estudio y con una prevalencia baja de 0.2 – 0,3% para meropenem pero con un incremento significativo para ertapenem a 1.2%. *K. pneumoniae* incrementó la resistencia a carbapenémicos en un promedio de 7%, alcanzando 12,8 % de resistencia a ETP en el 2012 ( $p < 0,001$ ). La resistencia a carbapenemicos en *P. aeruginosa* también aumento de forma significativa de un 23% en el 2009 a 34.5% en el 2012. El mayor problema documentado fue para *A. baumannii* donde la tasa de resistencia a carbapenemicos es muy alta y aumento un 42,8 % frente a meropenem (56,0 a 98,8 %) a pesar de un descenso para imipenem de 57 a 37%<sup>10</sup>.

Navarro et al, describió 64 pacientes con infecciones por *K. pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* y *E. coli* resistentes a carbapenem con una prevalencia de 64%, 20%, 11% y 2% respectivamente. La tasa de mortalidad global a 28 días fue de 51.6%, describiéndose mortalidad según esquema antibiótico recibido con carbapenem, colistin o tigeciclina del 40.7, 55.2 y 55.7% respectivamente, con una mortalidad de 73% en los que recibieron monoterapia vs 47% con tratamiento combinado<sup>11</sup>.

Según el ultimo boletín 2015 del Grupo GREBO, la prevalencia microbiológica en UCI esta dada en primer lugar por *E. coli*, seguido de *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *S. aureus*, con una tasa de resistencia a carbapenemicos que alcanzo el 1.2%, 23%, 14.8%, 71% y 34.9% para *E. coli*, *K. Penumoniae*, *E.*

*cloacae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* respectivamente. En los servicios de hospitalización, en primer lugar esta *E. coli*, seguido de *K. pneumoniae*, *S. aureus* y *P. aeruginosa* con una tasa de resistencia a carbapenémicos, de 1.2%, 18.6, 15.8%, 68.2 y 33.7% para *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa* respectivamente<sup>12</sup>.

- Mecanismos de resistencia y clasificación de carbapenemasas. El más común y clínicamente relevante mecanismo de resistencia a carbapenem es la producción de betalactamasas que hidrolizan carbapenem “carbapenemasas”, las cuales frecuentemente confieren resistencia no únicamente a carbapenem si no también, tienen una capacidad de hidrolizar a la mayoría de los betalactámicos con pocas excepciones<sup>26</sup>.

Con base a su estructura molecular, las carbapenemasas se clasifican en el grupo A, B o D según la clasificación de Ambler. Dentro del grupo A, están las carbapenemasas tipo *Klebsiella pneumoniae* (KPC), la cual es una carbapenemasa transmitida por plásmidos siendo la más prevalente y ampliamente distribuida a nivel mundial. En el grupo B están las metalo-β-lactamasas (MBL) que incluyen las NDM (New Delhi metalobetalactamasas), IMP, VIM (*Veronese IMipenemase*); hidrolizan penicilinas, cefalosporinas de 1 a 4 generación betalactámicos con inhibidor de β-lactamasa y carbapenem. Mantiene actividad contra el monobactámico aztreonam, sin embargo, debido a que la mayoría de estos aislamientos también producen betalactamasas de espectro extendido, el aztreonam usualmente no es efectivo<sup>31</sup>.

Las enzimas del grupo D son las oxacilinasas o enzimas tipo OXA, llamadas así por la alta capacidad hidrolítica contra oxacilina. Las oxacilinasas son un amplio grupo de enzimas, algunas con una actividad betalactamasa de estrecho espectro y otras con un amplio espectro, entre estas están las carbapenemasas tipo OXA, dentro de las cuales esta OXA-23 en *A. baumannii* y OXA-48 en *K. Pneumoniae*. Este tipo de enzimas son en su mayoría también transmitidas por plásmidos. No hidrolizan cefalosporinas<sup>26,31</sup>.

Es de anotar que la resistencia a los carbapenem no depende exclusivamente de las enzimas carbapenemasas. Los aislamientos que conjuntamente producen betalactamasas de espectro extendido o cefalosporinasas AmpC junto con pérdida de porinas, pueden ser resistentes a carbapenem. Adicionalmente, la presencia de bombas de eflujo en la membrana bacteriana, son también causantes de resistencia a carbapenem<sup>31</sup>.

## Factores de Riesgo para adquirir infecciones por bacilos gram negativos resistentes a carbapenem (BGNRC)

Varios factores de riesgo para adquirir infecciones por bacilos gram negativos resistentes a carbapenem han sido identificados, muchos de estos factores son comunes y universales para la adquisición de otros microorganismos resistentes y nosocomiales como BGN productores de betalactamasas de espectro extendido, *SAMR*, *enterococo* resistente a vancomicina, *C. Difficile*, *candida*, entre otros. En particular el uso previo de antibióticos Betalactámicos y quinolonas son considerados uno de los factores de riesgo más importante. Otros factores de riesgo incluyen la presencia de dispositivos invasivos (catéter venoso central, sonda vesical, tubo orotraqueal), procedimientos invasivos previos, ingreso a centros de cuidados crónicos, unidades de cuidados intensivos, hospitalizaciones prolongadas, estar en la misma habitación con un paciente colonizado, exposición previa y duración de esta a carbapenem, pobre estado funcional, edad avanzada, centros de cuidados de salud a receptores o trasplantados de células madres u órganos sólidos, viajeros que reciben atención médica en ciudades con alta prevalencia de Bacilos gram negativos resistentes a carbapenem<sup>31,32</sup>.

Se han considerado factores de riesgo para adquirir *A. baumannii* resistente a carbapenem, la hospitalización previa, larga estancia hospitalaria, ingreso a unidades de cuidados intensivos, exposición previa a carbapenem, dispositivos invasivos (catéter venoso central, sonda vesical, ventilación mecánica, nutrición parenteral total) y colonización previa con *A. baumannii*.<sup>32</sup>

Para el desarrollo de *P. aeruginosa* MDR, factores adicionales incluyen la edad avanzada, tratamiento previo con quinolonas, consumo de drogas endovenosas e infección por VIH.<sup>32,33</sup>

- Detección de bacilos gram negativos productores de carbapenemasas. Las enterobacterias pueden o no ser francamente resistentes a carbapenem. Esto es debido a que la producción de carbapenemasas siempre eleva la MIC de los carbapenem la cual no puede ser lo suficientemente alto para considerarse resistentes. Con el objetivo de solucionar esto, el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) disminuyó los puntos de corte para carbapenem en 2010. Por ejemplo, un MIC de 16 mg/dl era requerido para definir resistencia a carbapenémicos, sin embargo desde el 2010, la resistencia se considera con un MIC a > 4 mg/dl, sin embargo, esta incorporación a los puntos de corte ha sido lenta debido al retraso en la comercialización de a los instrumentos para las pruebas de susceptibilidad automatizados. Aun se documentan enterobacterias

productoras de carbapenemasa reportadas con los puntos de corte antiguos. En general la resistencia a ertapenem bajo los actuales puntos de corte para la MIC, es considerado como el de mejor sensibilidad, pero con una no esperada especificidad, por lo que ante un reporte con susceptibilidad intermedia a resistente, deberían ser llevadas a pruebas confirmatorias para la producción de carbapenemasas<sup>27</sup>.

En Europa, la EUCASR (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) define la susceptibilidad a imipenem y meropenem como una MIC de 2 mg/dl, con resistencia definida con una MIC > 8 mg/dl. En muchas áreas de Europa, la detección y caracterización del tipo de carbapenemasa es recomendada o mandatorio con propósitos epidemiológicos para la implementación de métodos de control de infección<sup>34</sup>.

Hay varias pruebas confirmatorias, usando métodos moleculares y no moleculares. En laboratorios de microbiología clínica, los métodos no moleculares son los más usados debido a que no requieren instrumentos ni reactivos costosos. El más ampliamente adoptado y aprobado por el CLSI es la prueba de Hodge modificado. Esta es una prueba basada en cultivos para detectar a liberación de carbapenemasas dentro de un medio de agar y puede ser ejecutado sin equipos ni reactivos especiales, pero la interpretación de los resultados puede ser subjetiva. Esta prueba ejecuta razonablemente bien a *K. pneumoniae* productor de KPC, pero falsos positivos son frecuentemente vistos en *Enterobacter* spp. Una advertencia es que esta prueba está diseñada para detectar carbapenemasas en general y no específicamente KPC. En los países con alta carga de productores KPC, con una prueba positiva es probable que el resultado sea la producción de KPC, sin embargo, en ocasiones puede ser el resultado de la producción de OXA-48, NDM, u otras metalo  $\beta$ -lactamasas. Por tanto, un resultado positivo debe ser reportado como "productor de carbapenemasas" y no "productor KPC".<sup>34,35</sup>

Una prueba rápida cromogénica ("test Carba NP") también ha sido desarrollada, en donde la hidrólisis de imipenem por carbapenemasas extraídas de los aislamientos se observa por cambios de color en un pocillo de microtitulación. Esta prueba tiene una sensibilidad similar, pero una especificidad superior en comparación con la prueba de Hodge modificado y tiene la ventaja añadida de no necesitar un día extra de cultivo para leer los resultados. En los países o regiones donde los organismos productores de KPC son endémicos, las pruebas basadas en inhibidor usando ácido bórico es una alternativa viable a los métodos antes mencionados. El Ácido bórico se estudió inicialmente como un inhibidor de betalactamasas AmpC, pero se encontró también más tarde para inhibir la actividad de KPC. Por lo tanto, mediante la adición de ácido borónico aminofenil

(300 o 400 µg) a un disco de carbapenem (ertapenem o meropenem), la ampliación de la zona inhibitoria en comparación con un disco de carbapenem solo, puede utilizarse para inferir actividad KPC. En este caso, una prueba positiva puede ser considerado razonablemente como "productor de KPC" Esta prueba no detectaría aislamientos productores NDM u OXA-48<sup>34,35</sup>.

La detección fenotípica de NDM, que es una metalo-betalactamasa, depende del uso de un quelante de zinc tales como el ácido etildiaminotetraacético (EDTA), ácido mercaptoacético de sodio (SMA) y el ácido dipicolínico, que se utilizan para inhibir la actividad de NDM. Tiras E-test MBL, que utilizan EDTA como el inhibidor, están disponibles comercialmente. Actualmente, hay disponible una prueba no molecular similar para la detección de OXA-48. Las pruebas moleculares son dadas principalmente por la amplificación y detección de genes bla específicos mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La identificación definitiva de carbapenemasas en Enterobacterias todavía se basa en estas pruebas basadas en ácidos nucleicos (PCR). Kits de pruebas comerciales basadas en PCR están ahora disponibles. Son altamente específicos y sensibles para la detección específica de genes. La principal limitación de pruebas de PCR (más allá de su costo) es que una prueba genética específica puede no ser lo suficientemente sensible como para detectar todos los posibles carbapenemasas.

35

Para la detección de portadores asintomáticos de ERC, los hisopados rectales o muestras de heces se pueden utilizar. Estas muestras son un reto para pruebas tanto moleculares como no moleculares. Medios cromogénicos se han desarrollado y diversas marcas difieren en su sensibilidad y especificidad. Como con cualquier prueba diagnóstica, la exactitud del resultado se determina por las características de la prueba (sensibilidad y especificidad) y por la prevalencia de la condición (probabilidad pre-test). No hay una prueba única que sirva para todos y la estrategia debe decidirse sobre la base de la epidemiología local, los objetivos, costos y la experiencia del laboratorio y su equipo. La combinación de las pruebas moleculares y no moleculares se traducirá en un mejor rendimiento y resultados mas rápidos<sup>35</sup>.

- Características clínicas de las infecciones por bacilos gram negativos resistentes a carbapenem (BGNRC). La familia de las enterobacterias incluye múltiples géneros y especies de bacilos gramnegativos, algunos de los cuales son patógenos para el ser humano en donde se encuentran principalmente formando parte de su flora intestinal. Algunas especies (*Shigella spp.*, *Salmonella*, *Yersinia pestis*) se han adaptado al ser humano y se consideran patógenos primarios, mientras que otras (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter*

*spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, etc.) forman parte de la microbiota normal, pero pueden comportarse como patógenos oportunistas<sup>36</sup>.

Las enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) como la mayoría de las enterobacterias, colonizan el tracto gastrointestinal donde ellas no producen ninguna enfermedad. Su papel patogénico emerge cuando se presentan en sitios estériles tales como la sangre, orina o la cavidad peritoneal entre otros. Pueden adicionalmente colonizar la piel y el tracto respiratorio, potencialmente causando infección de la piel y tejidos blandos, infecciones asociadas a catéter, e infecciones respiratorias. La patogenicidad usualmente se asocia al uso de dispositivos invasivos.

Los BGNRC pueden producir un amplio espectro de infecciones, tales como bacteriemia, infecciones respiratorias incluidas las neumonías y traqueítis nosocomiales y asociadas al ventilador, infección de vías urinarias, piel y tejidos blandos e intra abdominales. Estas infecciones son típicamente una complicación tardía de la hospitalización, entre los pacientes que adquieren infecciones nosocomiales, el tiempo de la admisión hasta la infección por este tipo de microorganismo es aproximadamente 2 – 4 semanas. Las manifestaciones clínicas de los diferentes tipos de infecciones por BGNRC son idénticas a las cepas no resistentes, sin embargo variara la tasa de efectividad terapéutica y mortalidad. La mayoría de los estudios, encuentran un mayor mortalidad, entre 3 y 6 veces mayor entre microorganismos resistentes a carbapenémicos, comparado con cepas susceptibles a los mismos<sup>32</sup>

La mas amplia información clínico epidemiología ha sido obtenida de estudios con *K. pneumoniae* KPC pero los reportes y estudios con otros microorganismos han dado datos similares. Sin embargo, delinear las características clínicas y el alcance de estas infecciones en su conjunto no es sencillo, en parte debido a que la mayoría de estudios clínicos son heterogéneos, no solo en población si no también diseños de metodología y definiciones. Por ejemplo, las infecciones del torrente sanguíneo varían entre estudios, siendo la bacteriemia primaria (infecciones relacionadas a cvc) la fuente más frecuentemente observada, seguido por infecciones del tracto respiratorio y urinario. En estudios que incluyen diferentes tipos de muestras clínicas, pueden mostrar unas perspectivas diferentes del problema, pero son más difícil de interpretar debido a que son basados en el crecimiento de microorganismos de muestras en las cuales la colonización no siempre puede ser excluidos.

En general las fuentes de infección mas frecuentemente observadas son infección del tracto urinario, respiratorio y las infecciones asociadas a catéter. Como es de esperar, hay significativa variabilidad en el peso de los tipos de infección en las diferentes series reportadas. Por ejemplo, las infecciones del tracto respiratorio son frecuentemente encontradas en estudios con mayor proporción de pacientes críticamente enfermos probablemente debido a la mayor exposición a ventilación mecánica. Las infecciones de vías urinarias es una de las mas frecuentes infecciones, particularmente en pacientes no hospitalizados pero provenientes de unidades de cuidados crónicos de la salud y hospitalizados pero no críticamente enfermos. Adicionalmente, los BGNRC también producen aunque en menor proporción otros tipos de infecciones, como infecciones de heridas, infecciones del sitio operatorio, neuroinfección e infecciones osteoarticulares<sup>32,37,38</sup>

En Colombia según GREBO los principales sitios de aislamiento microbiológico fueron sangre, orina, pulmón y abdomen para el caso de la UCI y orina, sangre, pulmón y abdomen en los servicios de hospitalización<sup>12</sup>.

- Mortalidad y factores pronósticos. La mayoría de los informes han demostrado que las infecciones por BGNRC son típicamente asociados con un resultado adverso, aunque se ha observado una amplia oscilación de mortalidad (10% a 72%), en los diferentes estudios reportados. Esto puede ser debido en parte a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, las enfermedades subyacentes, la gravedad de las infecciones, el tipo y tiempo de inicio del tratamiento recibido. Además, hay una amplia variabilidad de los criterios utilizados para evaluar el resultado. En la mayoría de las series, la mortalidad estudiada es a 28 o 30 días, mientras que otros han reportado mortalidad de 7 a 14 días.

Factores pronósticos asociados con la mortalidad incluyen un espectro amplio y complejo de variables relacionadas con el hospedero, tipo de infección, tipo de microorganismo y tratamiento recibido. Las variables demográficas comúnmente descritos como factores pronósticos en otros tipos de infecciones también se han reportado en las infecciones por BGNRC, tales como edad y las múltiples comorbilidades. Además, las enfermedades específicas, tales como tumores malignos, trasplante de órganos sólidos y la insuficiencia cardiaca se han reportado como factores pronósticos independientes en estos pacientes<sup>39</sup>.

Entre los factores relacionados con las infecciones, algunos estudios han demostrado que el tipo y gravedad de la infección por BGNRC tienen un impacto significativo sobre la mortalidad. Por ejemplo, la presencia de bacteriemia o neumonía por dichos microorganismos, está asociado con una mayor tasa de

fracaso del tratamiento, mientras que la infección de vías urinarias tiene una tasa de éxito al tratamiento mayor, sin embargo la bacteriemia se ha encontrado para ser un factor de riesgo independiente de mortalidad en esta población. La aparición de shock séptico en el inicio de la infección es un predictor independiente de muerte<sup>39</sup>.

En cuanto al tipo de carbapenemasas, un estudio comparativo de bacteriemias causadas por *K. pneumoniae* KPC vs productoras de VIM, mostró que el aislamiento de KPC fue un predictor independiente de mortalidad en UCI e intrahospitalaria.<sup>40</sup> Sin embargo, en la serie reportada por Daikos et al, no hay diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días entre los pacientes con bacteriemias causadas por *K. pneumoniae* productora de VIM vs KPC.<sup>41</sup> Entre 216 episodios de infección causados por el BGNRC reportados por Pintado et al., no se observaron diferencias significativas en la mortalidad a los 30 días de los pacientes con cepas productoras de carbapenemasa tipo VIM (20%), KPC (23%) y OXA-48 (23 %).<sup>42</sup>

Los resultados adversos en las infecciones graves podrían ser en parte relacionados con un retraso en el inicio de la terapia antimicrobiana efectiva. Un estudio reciente mostró que en los pacientes con bacteriemia por BGNRC era 4 veces más probable de recibir un tratamiento empírico inapropiado. Respecto al tratamiento definitivo, la terapia inadecuada (definida como la administración de antibióticos inactivos contra el microorganismo aislado) se ha asociado con una mayor mortalidad en algunos informes, mientras que otros estudios no han confirmado este hallazgo<sup>43</sup>.

Una evaluación sistemática reciente de la terapia antimicrobiana de infecciones por BGNRC ha mostrado una heterogeneidad significativa entre los informes clínicos que realizan los análisis estadísticos de la evidencia disponible. A pesar de esta heterogeneidad, algunos estudios recientes centrados en las bacteriemias debido a enterobacterias resistentes a carbapenem, han encontrado que la monoterapia se asocia con una alta tasa de fracaso clínico y un aumento de la mortalidad en comparación con la terapia antibiótica combinada<sup>44</sup>. En un estudio reportado por Daikos et al, que incluyó 205 pacientes, la terapia combinada vs la monoterapia, se asocio a una menor mortalidad a 28 días (27% Vs 44%;  $p = 0,01$ ) respectivamente<sup>41</sup>. De igual forma en las infecciones causadas por *A. baumannii* y *P. aeruginosa* MDR, la terapia combinada conlleva a una menor mortalidad comparada con la monoterapia<sup>45</sup>.

Un resultado similar fue observado por Tumbarello *et al.* entre 125 pacientes con infecciones del torrente sanguíneo. La terapia combinada se asoció con menor mortalidad a 30 días (34% Vs 54%;  $p = 0,02$ ). El análisis de regresión logística identificó al shock séptico al inicio de la infección, el tratamiento antimicrobiano empírico inadecuado y los altos puntajes de severidad APACHE III como predictores independientes de mortalidad a los 30 días, mientras que la terapia combinada se asoció con un menor riesgo de mortalidad<sup>46</sup>. Qureshi *et al.* examinó el efecto de la terapia antibiótica combinada en todas las causas de mortalidad a los 28 días; la terapia combinada, que se define como la administración de  $\geq 2$  antimicrobianos con actividad Gram-negativa (independientemente de la susceptibilidad *in vitro* a cada agente), se asoció con una menor mortalidad (13% vs. 58%;  $p = 0,01$ ). En el análisis multivariado, la terapia combinada sigue siendo el único predictor independiente de supervivencia<sup>47</sup>.

Zarkotou *et al.*, reportó en su estudio, una menor mortalidad en pacientes tratados con terapia combinada vs monoterapia (0% Vs 47%;  $p < 0,001$ ).<sup>48</sup> Los mecanismos subyacentes a la eficacia de la terapia combinada no se conocen, pero la actividad sinérgica entre los diferentes antimicrobianos se ha observado en estudios *in vitro* entre las BGNRC. Con la evidencia clínica actual disponible, la terapia combinada parece ser más eficaz en términos de aumento de la supervivencia que el uso de sólo un antibiótico activo frente a las infecciones invasivas ocasionadas por BGNRC<sup>49</sup>.

Además de la terapia antimicrobiana, la importancia del control de la fuente de infección ha sido abordado en algunos estudios recientes. Procedimientos realizados para el control de la fuente de infección, tales como el retiro de catéteres venosos, catéteres urinarios, desbridamiento, drenaje u otros procedimientos quirúrgicos, se han asociado con una respuesta clínica favorable y en un aumento de la sobrevida. De la misma manera, la falta del retiro de la fuente microbiológica se ha asociado con un resultado adverso en infecciones asociadas a catéter.<sup>41</sup>

- Intervenciones para el control y prevención de infecciones por bacilos gram negativos resistentes a carbapenem. Pocas intervenciones para controlar y prevenir las infecciones por bacilos gram negativos resistentes a carbapenem (BGNRC) han sido rigurosamente evaluadas en ensayos clínicos aleatorizados. La mayor parte de la evidencia a favor o en contra de alguna medida proviene de estudios cuasi-experimentales que comparan la incidencia o prevalencia de estas bacterias antes y después que las intervenciones fueran implementadas o de estudios descriptivos que reportan resolución de un brote.<sup>35</sup> Por ejemplo, una intervención nacional en Israel redujo la incidencia de BGNRC de 55,5 a 11,7 por

100.000 pacientes-días.<sup>50</sup> Kochar et al, reporto un descenso significativo en la incidencia de infecciones por BGNRC en una unidad de cuidados intensivos de un hospital de New York, de 9.7 a 3.7% luego de las intervenciones<sup>51</sup>. Como es habitual en el campo del control de la infección, casi todos los estudios de intervención aplican un paquete “bundle” de intervenciones o procedimientos, los cuales son aplicados de forma simultánea, por lo tanto, es difícil determinar el efecto o importancia relativa de cualquier medida individual.

Dentro de estos bundles, las intervenciones que han tenido impacto en el control y prevención de las infecciones por BGNRC en su conjunto son la vigilancia activa de portadores asintomáticos gastrointestinales que pueden ser reservorios de transmisión con el propósito de identificar los portadores para que las medidas de control de infecciones se pueden implementar para prevenir la transmisión de BGNRC a los pacientes susceptibles. Esta vigilancia activa se realiza generalmente por hisopado rectal, aunque las muestras de heces, hisopos perirectales o cultivos de heridas o de orina (de pacientes con sondas) también han sido usados<sup>35</sup>.

El aislamiento de contacto físico y personal exclusivo para la atención de portadores y no portadores. Las precauciones de contacto son recomendadas para el control de todos los microorganismos MDR no solo para los resistentes a carbapenem. El objetivo es limitar la propagación de organismos transmitidos por contacto directo o indirecto con los pacientes o su entorno. Los tres componentes de las precauciones de contacto son la higiene de manos antes de ponerse una bata y guantes, ponerse una bata y guantes antes de entrar en la habitación del paciente y la eliminación de la bata y guantes así como realizarse una higiene de las manos antes de salir de la habitación del paciente. El impacto de las precauciones de contacto está limitado por el cumplimiento de los trabajadores de salud. Durante un brote de enterobacterias resistentes a carbapenem en un hospital de Puerto Rico, el personal de salud que estaba en contacto con pacientes con orden de aislamiento de contacto, solo el 48% realizo una adecuada higiene de manos y solo el 62% uso bata y guantes<sup>52</sup>.

La limpieza del medio ambiente es otro componente de los bundles. Los pacientes que son portadores de BGNRC dejan estos microorganismos en su entorno. En un estudio, se realizo cultivos a las sábanas de las camas, mesas de noche y bombas de infusión a 34 pacientes portadores BGNRC y se encontró este tipo de bacterias en al menos una de estas superficies en el entorno del 88% de la portadores. Aunque el papel exacto de la contaminación ambiental en la transmisión BGNRC sigue siendo desconocida, el aumento de la frecuencia y extensión de la limpieza ha sido un componente clave de la mayoría de paquetes

de control de infecciones para reducir la transmisión de BGNRC.<sup>53</sup>

Los baños con gluconato de clorhexidina se recomiendan con el fin de reducir la carga microbiana en piel de los pacientes para evitar la contaminación secundaria del medio ambiente. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, se compararon baños diarios de pacientes con toallitas de clorhexidina al 2% vs paños sin este antiséptico, se encontró que la clorhexidina disminuyó la colonización de *S. aureus meticilino resistente* y *Enterococo resistente a vancomicina* en un 23%.<sup>54</sup> Ningún ensayo similar se ha llevado a cabo para enterobacterias, sin embargo es una recomendación que la CDC ha dado como estrategia complementaria cuando las medidas básicas no han logrado reducir la incidencia de las infecciones por BGNRC.<sup>4</sup>

Los dispositivos invasivos como catéteres venosos centrales y catéteres urinarios permanentes aumentan el riesgo de portadores de BGNRC, por tanto, estos dispositivos invasivos proporcionan una puerta de entrada y tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones clínicas con estos microorganismos. Del mismo modo, el cuidado de estos dispositivos sin la higiene de manos y la técnica aséptica adecuada, crea oportunidades para la introducción de estos microorganismos de zonas contaminadas a zonas no contaminadas del paciente. Por tanto la CDC recomienda limitar el uso de dispositivos invasivos a los estrictamente necesarios como una medida central para controlar las infecciones por BGNRC.<sup>4</sup> Estudios realizados en UCI reportan, que en el 32% de los pacientes, la sonda vesical era innecesaria<sup>55</sup> y el 28% de los catéteres venosos centrales no tenían indicación para su uso<sup>56</sup>.

La IDSA (Infectious Diseases Society of America) ha desarrollado directrices a las instituciones de salud para implementar programas de administración de antimicrobianos. Estos programas utilizan un enfoque integrador diseñado para mejorar la prescripción de antimicrobianos y controlar la resistencia a los mismos. Esto incluye la selección de un agente antimicrobiano, la dosis, vía de administración apropiada y la selección de una duración apropiada del tratamiento. En este programa también se incluye el de-escalamiento y estrechamiento de la terapia con antibióticos y la selección de la duración óptima del tratamiento una vez que los aislamientos y las pruebas de susceptibilidad son reportados. Debido a que la terapia combinada mejora las posibilidades de la terapia empírica adecuada, los regímenes de terapia empírica combinada de amplio espectro se han sugerido para su uso en pacientes con múltiples factores de riesgo para infecciones asociada a los cuidados de la salud por microorganismos gram negativos multirresistentes. La importancia de este tipo de medidas esta dada por la observación de que la selección de la terapia antimicrobiana empírica

adecuada, mejora los resultados, reduce la estancia hospitalaria, costos y la mortalidad comparada en entidades sin un programa de uso adecuado de antimicrobianos<sup>57</sup>

Es importante también la reducción del uso antimicrobiano no terapéutico en animales. Actualmente, sólo la Unión Europea ha prohibido (desde 2006) el uso de antibióticos para usos no terapéuticos en animales de granja. Se estima que el 80% del uso de antimicrobianos en los Estados Unidos es para usos no terapéuticos en el ganado. Importante regulación se deben hacer a nivel mundial para el uso, de antimicrobianos no terapéuticos en alimentos y animales porque esto se ha relacionado con infecciones en humanos por microorganismos resistentes a antimicrobianos.<sup>58</sup>

- Tratamiento de las infecciones por bacilos gram negativos resistentes a carbapenem. La elección de la terapia antimicrobiana empírica adecuada requiere el conocimiento de los patrones de resistencia locales entre los patógenos más frecuentemente aislados. Una revisión de los datos de vigilancia y antibiogramas hospitalarios específicos, incluidos los patrones de resistencia dentro de las instituciones locales, puede ayudar en la selección de la terapia empírica inicial. Las características de los pacientes, incluyendo las condiciones médicas subyacentes, gravedad de la enfermedad, naturaleza de la infección, exposición previa a antibióticos, procedencia del paciente, hospitalizaciones previas, presencia de catéteres permanentes y la colonización o antecedentes de infección por organismos resistentes, también son útiles para guiar la elección del tratamiento empírico<sup>59</sup>.

A pesar de su gran y creciente impacto, el tratamiento óptimo para infecciones por BGNRC aun es desconocido. Hasta este momento, no hay datos publicados de ensayos clínicos controlados aleatorizados que evalúen las opciones antimicrobianas para el tratamiento de las infecciones por BGNRC, gran parte de la evidencia existente es a partir de reporte de casos, series de casos y pequeños estudios retrospectivos, que tienen una serie de limitaciones inherentes. Debido a esto, los clínicos se han visto obligados a reevaluar el uso de agentes, que han sido histórica y raramente utilizados debido a la eficacia y/o problemas de toxicidad, como polimixinas, fosfomicina y aminoglucósidos. Las estrategias adicionales de tratamiento para BGNRC incluyen la optimización de los regímenes de dosificación y la terapia combinada<sup>59</sup>.

- Carbapenem. Los carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem y doripenem) a menudo se consideran los últimos agentes reservados para el tratamiento de infecciones debidas a bacterias multiresistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (ESBL) o mediadas por plásmido tipo AmpC. Sin embargo, la prevalencia de estos patógenos resistentes a carbapenem ha aumentado dramáticamente en la última década, haciendo el tratamiento a estos pacientes un reto.

Los carbapenem se han utilizado, aunque intuitivamente, en el tratamiento de infecciones con BGNRC, por lo general como el componente adyuvante de un régimen de combinación de fármacos. Esta estrategia es potencialmente útil sólo cuando las MIC de los organismos resistentes a carbapenem son todavía relativamente baja (es decir, no más de 4 a 8 mg / L). Por lo tanto, la MIC debería siempre tenerse en cuenta para determinar si los carbapenem se contemplan como una opción potencial del tratamiento. La destrucción bacteriana de cepas con MIC de 4 mg / L es más probable que ocurra con regímenes de altas dosis y de infusión prolongada (es decir, meropenem 2 g IV en infusión mínima de 3 horas cada 8 horas). Los resultados del tratamiento con carbapenem en pacientes infectados con microorganismos gram negativos multirresistentes, incluyendo enterobacterias, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*, se han informado, en series de casos pequeños o pequeños estudios clínicos retrospectivos<sup>60</sup>.

Sólo hay limitados datos clínicos que evalúan la eficacia de la monoterapia con carbapenem en el tratamiento de las infecciones de enterobacterias resistentes a carbapenem. En un estudio que compila los datos de varios estudios, 44 pacientes tratados en monoterapia con carbapenem para infecciones debido a *K.pneumoniae* productora de KPC, la eficacia del tratamiento variaba basado en MIC. La eficacia varió de 69% (MIC  $\leq$  4 mg / ml), 60% (MIC  $\leq$  8 mg / ml), a sólo 29% (MIC > 8 mg / ml). La eficacia del tratamiento cuando el MIC era  $\leq$  4 g / ml fue similar a la observada en 22 pacientes con infecciones por *K. pneumoniae* no productora de carbapenemasa (73%). Se observó la tasa de mortalidad más baja en los pacientes que recibieron tratamiento con carbapenem como parte de la terapia combinada y CIM  $\leq$  4 mg / ml. La tasa de mortalidad fue menor en los pacientes que recibieron regímenes combinados que contienen carbapenem en comparación con los regímenes que no los tienen (12%, [3 de 26] vs 41% [46 de 112], p = 0,006). Para los pacientes con infecciones graves y que están críticamente enfermos, adicionar otro agente activo puede aumentar la probabilidad de la respuesta clínica<sup>60</sup>.

En una revisión sistemática que recopilan un total de 298 pacientes tratados por infecciones con *K. Pneumoniae* productora de KPC o metalo-beta-lactamasas, encontró un régimen de combinación de al menos dos fármacos activos, uno de los cuales era un carbapenem, el cual se asoció con la tasa de fracaso más bajo (8%) en comparación con otros regímenes estudiados.<sup>49</sup> Tumbarello et al. encontró que el régimen de combinación triple de colistina, tigeciclina, y meropenem está asociado con una mayor probabilidad de supervivencia en su estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico de 125 pacientes con bacteriemias por *K. pneumoniae* productora de KPC. En este estudio, el meropenem se administró en infusión prolongada durante al menos 3 horas, a dosis de 2 g IV cada 8 horas, con ajuste renal según fuese necesario. Sin embargo, a pesar de que más del 50% de los aislamientos en este estudio eran totalmente resistentes a meropenem (MIC de al menos 16 mg / L), la gran mayoría de los aislamientos fueron sensibles a la colistina (88% con MIC no mayor a 2 mg / L) y tigeciclina (91,2% con MIC no mayor a 2 mg / L).<sup>46</sup>

Recientemente, la combinación de 2 carbapenem (ertapenem-doripenem) se ha propuesto como una estrategia de tratamiento potencial para las bacterias productoras de KPC. Los datos provienen de experimentos in vitro en un modelo animal murino, así como in vivo en humanos. En este último, tres pacientes con bacteriemia o infección de vías urinarias (IVU) causadas por *K. pneumoniae* panresistente y un paciente en la UCI con bacteriemia por *K. pneumoniae* productora de KPC y resistente a colistina fueron tratados con éxito con una combinación de doble carbapenem (ertapenem + doripenem o meropenem), la posible explicación del beneficio de la combinación se atribuyó a la mayor afinidad y consumo de la enzima KPC por el ertapenem, permitiendo la presencia de mayor concentración de doripenem – meropenem, en el medio ambiente del microorganismo para ejercer su efecto bactericida.<sup>61</sup> En otro estudio se reportó el tratamiento de 14 pacientes con bacteriemia e infecciones del tracto urinario, incluyendo dos pacientes con shock séptico causado por *K. pneumoniae* productora de KPC; el tratamiento incluyó 2 carbapenem: ertapenem 1 gr IV cada día, seguido 1 hora más tarde por meropenem 2 g iv cada 8 horas en infusión durante 3 horas. Todos los pacientes tratados experimentaron curación clínica y microbiológica a 1 mes de seguimiento, aunque cuatro pacientes experimentaron una recurrencia de su infección urinaria. Sin embargo, ya que la experiencia clínica actual con esta terapia de rescate es aún muy limitada, esta estrategia de tratamiento no se recomienda rutinariamente para la práctica clínica<sup>62</sup>.

- Tigeciclina. La tigeciclina es una glicilciclina derivada de la minociclina que fue diseñada para eludir los mecanismos de resistencia común a la tetraciclina. Tiene un gran volumen de distribución que resulta en un pico sérico bajo, con concentración de 0,7 a 0,8 mg / ml después de la dosis de carga estándar de 100

mg.

El uso de tigeciclina para bacteriemia es controvertida por esta razón. se ha demostrado que tienen actividad in vitro frente a enterobacterias multirresistentes, se ha utilizado en el tratamiento de este tipo de infecciones, principalmente como fármaco adyuvante en la terapia combinada, sin embargo, la experiencia clínica con tigeciclina ha sido un tanto decepcionantes, sobre todo para las infecciones graves, como infecciones bacteremias o neumonías nosocomiales, para los que el fármaco no tiene una aprobación por la FDA (Food and Drug Administration). Kontopidou y cols, en su estudio de 127 pacientes de UCI con bacteriemias y neumonías asociada a la ventilación causados por *K. pneumoniae* resistente a carbapenem, encontraron que los pacientes tratados con tigeciclina, especialmente en monoterapia (a dosis de 100 a 200 mg / día), tenía las tasas de fracaso más altos en comparación con otras combinaciones de antibióticos.

La mayoría de los pacientes tratados con tigeciclina en esta cohorte tuvieron una MIC de 2 mg/dl (que es el punto de corte para la susceptibilidad) y las infecciones mas graves con alto score APACHEII, lo que podría explicar por qué la tigeciclina fue poco eficaz.<sup>63</sup> Altas tasas de mortalidad han sido reportados con el uso de tigeciclina en monoterapia para el tratamiento de infecciones bacteremias por *K. pneumoniae* resistente a carbapenem han sido informadas en otros estudios <sup>41</sup>.

Cuando se evaluó en un ensayo clínico controlado aleatorizado, la tigeciclina más ceftazidima fue inferior a vancomicina + imipenem-cilastatina para el tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica. El problema puede estar relacionado con las concentraciones plasmáticas bajas conseguidos con la dosis recomendada por el fabricante (dosis de carga de 100 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 50 mg cada 12 horas), que es probable ineficaz contra patógenos con una MIC entre 0,4 y 1 mg / dL.<sup>64</sup> Dosis más altas se han utilizado en la práctica clínica. De hecho, un reciente estudio controlado aleatorizado de pacientes con neumonía adquirida en el hospital estudio dosis más altas de tigeciclina (150 mg de carga seguida de 75 mg cada 12 horas, y 200 mg de carga, seguido de 100 dosis de mantenimiento mg cada 12 horas) frente a imipenem / cilastatina. Las tasas de curación clínica fueron más altos en el grupo con la dosis más alta de la tigeciclina, mientras que el perfil de seguridad fue similar a la de los regímenes de dosis más bajas<sup>65</sup>.

Sin embargo, en 2010, la FDA dio a conocer una advertencia sobre el riesgo de aumento de mortalidad con el tratamiento con tigeciclina, especialmente para indicaciones no aprobadas, tales como neumonía nosocomial y asociada a la

ventilación mecánica.<sup>66</sup> Este problema de seguridad se actualizó a una advertencia mayor en 2013, tras el análisis de 10 ensayos clínicos realizados después de la aprobación del antibiótico, en los que se usó tigeciclina para indicaciones aprobadas por la FDA, mostrando aun, un mayor riesgo de muerte en pacientes tratados con tigeciclina versus otros antimicrobianos.<sup>67</sup> Como resultado, muchos médicos han elegido los regímenes basados en tigeciclina sólo cuando otros tratamiento no están disponibles o no pueden ser usados. La baja concentración de tigeciclina en orina limita aún más el uso de este antimicrobiano para el tratamiento de las infecciones urinarias. A menos que evidencia más convincente en mejores resultados clínicos de altas dosis de tigeciclina se disponga, la monoterapia con tigeciclina no se recomienda de forma rutinaria para las infecciones graves, como bacteriemia o neumonía adquirida en el hospital.

Con *A. baumannii multiresistente*, los datos son similares. Una mortalidad del 56% ha sido reportado en pacientes con bacteriemias por *A. baumannii* resistentes a carbapenem que fueron tratados con tigeciclina a pesar de la susceptibilidad in vitro en una pequeña serie reportada.<sup>68</sup> En una serie de casos más grande sobre el uso de tigeciclina en infecciones por *A. baumannii* XDR, 266 pacientes fueron tratados con tigeciclina solo o en combinación con otro agente (un carbapenem, cefalosporina de espectro extendido o piperacilina tazobactam) y 120 fueron tratados con imipenem y sulbactam. Los pacientes que recibieron tigeciclina eran menos críticos. No hubo diferencias en la mortalidad a los 30 días entre los dos grupos pero un menor porcentaje de pacientes experimentaron resultado clínico desfavorable en el grupo de tigeciclina (30,8% Vs 50,%,  $p < 0,001$ ).<sup>69</sup> Por otra parte, en una serie de 9 pacientes que recibieron tigeciclina para tratar bacteriemias por *A. baumannii* resistente a carbapenem y susceptible a tigeciclina, 5 (56%) muertes fueron relacionadas con la bacteriemia durante el tratamiento. En general, la tigeciclina puede tener un papel en el tratamiento definitivo de las infecciones por *A. baumannii* resistente a carbapenem cuando los pacientes no están gravemente enfermos, pero probablemente se debe evitar en pacientes críticamente enfermos, por lo menos como monoterapia.<sup>68</sup>

- Fosfomicina. La fosfomicina es otro antibiótico viejo de amplio espectro que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana y tiene actividad in vitro contra bacilos gram negativos resistentes a carbapenem. La formulación oral alcanza altas concentraciones en la orina y suele ser eficaz en el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicada. La formulación IV (fosfomicina disódica) no está disponible en los EE.UU. y en otros países, aunque se ha utilizado con éxito en Grecia, principalmente como fármaco coadyuvante en tratamientos combinados. un estudio de 11 pacientes críticamente enfermos con infecciones nosocomiales causadas por *K. pneumoniae* KPC fueron tratados con fosfomicina IV (de 2 a 4 g cada 6 horas) en combinación con colistina ( $n = 6$ ),

gentamicina (n = 3), y piperacilina / tazobactam (n = 1). Todos los pacientes tuvieron buenos resultados microbiológicos y clínicos relacionados con el tratamiento, sin embargo la mortalidad hospitalaria por todas las causas fue del 18,2% (2 pacientes).<sup>70</sup> La aparición de resistencia a la fosfomicina durante la terapia de bacteriemia con *K. pneumoniae* KPC se ha informado y es especialmente preocupante ya que la fosfomicina se ha utilizado como coadyuvante en el tratamiento combinado frente a estas infecciones.<sup>71</sup> Recientemente, la fosfomicina parenteral administrada en combinación junto con colistina o tigeciclina se estudió en un ensayo multicéntrico prospectivo observacional en 11 unidades de cuidado intensivos de Europa. En total, 41 pacientes con bacteriemia o neumonía asociada a ventilación mecánica causada por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa fueron tratados con una dosis media de 24 g de fosfomicina por día para un total de 14 días. La tasa de cura microbiológica se reportó en el 56,5% de los casos, con un mortalidad por todas las causas a los 28 días de 43,5% y la aparición de resistencia en tres pacientes<sup>72</sup>.

La fosfomicina no es activo contra *A. baumannii*, pero sinergia in vitro se ha documentado entre fosfomicina y colistina o sulbactam. Un ensayo controlado aleatorio se ha llevado a cabo comparando la eficacia de colistina y colistina más fosfomicina para infecciones causadas por *A. baumannii* resistente a carbapenem. En este estudio de 94 pacientes, la fosfomicina se administró dosis de 4 g cada 12 horas por vía intravenosa durante 7 a 14 días. Los dos grupos no mostraron diferencias significativas en los resultados clínicos favorables (59,6% Vs 55,3%) o mortalidad a los 28 días (46,8% y 57,4%), mientras que las tasas de erradicación microbiológica fueron significativamente mayores en el grupo de terapia combinada (100% Vs 81,2%; P = 0,01). El pequeño tamaño del estudio se opone a conclusiones definitivas y la dosificación de fosfomicina fue relativamente conservadora. Sin embargo, esta combinación merece mayores y futuras investigaciones dada la tendencia de una menor mortalidad en el grupo de terapia combinada junto con el buen perfil de seguridad de la fosfomicina<sup>73</sup>.

Para *P. aeruginosa* la MIC esta alrededor de 64 mg/ml y su papel en el manejo de infecciones por *P. aeruginosa* resistentes a carbapenem también ha sido estudiado. En una serie 41 pacientes hospitalizados con urocultivo positivo para bacterias gram negativas MDR, 8 pacientes tuvieron como aislamiento *P. aeruginosa* resistentes a carbapenem y fueron tratados con fosfomicina, la tasa de curación microbiológica general fue del 59% y para *P. Aeruginosa* 38% después de recibir una promedio de 2,9 dosis de fosfomicina, la poca efectividad para *P. aeruginosa* fue secundario a los altos MIC en dicho microorganismo.<sup>74</sup> En una serie de casos de pacientes críticamente enfermos, 17 pacientes con infección por *P. aeruginosa*, resistentes a carbapenemicos y XDR fueron tratados con

fosfomicina intravenosa, con una tasa de efectividad clínica de 83,3% y la tasa de efectividad microbiológica de 66,7% al día 14. Estos estudios, si bien importantes, solo son descriptivos y no abordaron la eficacia clínica específica de fosfomicina en infecciones por *P. aeruginosa* ya que la mayoría había recibido agentes adicionales<sup>72</sup>

- Sulbactam. El sulbactam es un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa que también tiene actividad intrínseca contra *Acinetobacter* spp. incluyendo *A. baumannii*. La susceptibilidad de ampicilina-sulbactam era del 63,6% para *Acinetobacter* spp. según aislamientos recogidos de hospitales de Estados Unidos en la década de 2000. Sin embargo, la tasa de susceptibilidad se redujo al 40% en 2008 según los reportes hospitalarios estadounidenses. Las carbapenemasas producidas por *A. baumannii* tales como las tipo OXA-23, no afectan al sulbactam. Por lo tanto, algunas cepas resistentes a carbapenem siguen siendo susceptibles a sulbactam, por lo que es una alternativa potencialmente útil<sup>75</sup>

Una comparación cabeza a cabeza de ampicilina-sulbactam y colistina se hizo en un pequeño estudio aleatorizado, donde 28 pacientes con neumonía asociada a la ventilación por *A. baumannii* XDR recibieron ampicilina-sulbactam (9 g de sulbactam / día) o colistina (270 mg de colistina base / día). Las tasas de respuesta clínica, efectividad bacteriológica, mortalidad a 14 y 28 días y las tasas de eventos adversos fueron comparables entre los dos grupos. Estos datos sugieren que los regímenes que contienen sulbactam-pueden tener un papel en el tratamiento de infecciones causadas por *A. baumannii* resistente a carbapenem que permanecen susceptibles a sulbactam.<sup>76</sup>

- Minociclina. La minociclina es más activa contra *A. baumannii* que la doxiciclina, la cual es propensa a resistencia por medio de bombas de eflujo. En un estudio de vigilancia de aislamientos de *A. baumannii* MDR en los EE.UU, el 72,1% fueron sensibles a minociclina a pesar de una tasa muy baja de susceptibilidad a carbapenems (8,7%). Los datos clínicos sobre el uso de este agente son escasos. En una serie de 8 pacientes militares tratados con minociclina oral para infecciones de heridas traumáticas por *A. baumannii* MDR, la terapia con minociclina dio lugar a una curación clínica en 7 de los pacientes.<sup>77</sup> En otra pequeña serie, 4 pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica por *A. baumannii* MDR fueron tratados con minociclina intravenosa, los 4 pacientes presentaron mejoría clínica y 3 de ellos tuvieron éxito microbiológico también. Si bien son escasos los datos clínicos, la actividad convincente in vitro sugiere que la minociclina se debe estudiar aún más, incluso en el contexto de de-escalamiento terapéutico dada la disponibilidad de formulaciones orales<sup>78</sup>

- Aminoglucosidos. La gentamicina es generalmente el aminoglucósido más activo in vitro contra *K. pneumoniae* resistente a carbapenem; Sin embargo la amikacina puede ser más activa contra otras enterobacterias. Los datos sobre el uso de aminoglucósidos como monoterapia son limitados, pareciendo ser más eficaz en el tratamiento de las infecciones urinarias. En un estudio de cohorte retrospectivo de casos de bacteriuria por *K pneumoniae* resistente a carbapenem, el tratamiento con un aminoglucósido activo in vitro se asoció con una tasa significativamente mayor de aclaramiento microbiológico en comparación con polimixina B o tigeciclina <sup>79</sup>

La terapia con aminoglucósidos puede ser más efectiva como terapia combinada frente a infecciones, especialmente del tracto urinario, causada por enterobacterias resistentes a carbapenem. En un estudio con bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasa, la tasa de mortalidad para la monoterapia con aminoglucósidos fue 22,2% y la de la terapia combinada fue de aproximadamente 30%; sin embargo, sólo un pequeño número de pacientes (n = 9) fueron tratados con monoterapia en comparación con más de 50 pacientes tratados con terapia combinada con aminoglucósidos <sup>41</sup>.

- Polimixinas. Polimixina B y polimixina E (colistina) son antibióticos antiguos que pertenecen a un grupo de antibacterianos polipéptidos conocidos como polimixinas. Aunque estos medicamentos fueron obsoletos por muchas décadas, han atraído gran interés recientemente debido a la creciente aparición de infecciones causadas por bacterias Gram-negativas multirresistentes que a menudo son susceptibles sólo a esta clase de antibióticos. Las polimixinas fueron descubiertas en la década de los 40`S, siendo la polimixina B producida por el crecimiento de *Bacillus polymyxa* en 1947, mientras que la colistina fue producido por el crecimiento de *B. polymyxa* subsp. *colistinus* en 1949. Si bien la reciente literatura contiene muchos artículos que se ocupan de las características y propiedades químicas de la colistina, así como también datos sobre su seguridad y eficacia, se ha prestado menos atención a la polimixina B.

Las polimixinas se comercializaron en la década de los cincuenta y sesenta pero cayeron posteriormente en desuso debido a su toxicidad y a la aparición de otros antibióticos activos frente a *P. aeruginosa*. De hecho, antes de que colistina fuera retirada del mercado farmacéutico de múltiples países, su uso se había limitado al tratamiento de infecciones respiratorias causadas por bacterias gram negativas multirresistentes en pacientes con fibrosis quística (FQ). Permanecieron en la práctica clínica para el manejo de infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística y en soluciones tópicas con otros antimicrobianos para el tratamiento de infecciones oculares y oticas. Existen 5 tipos de polimixinas, de la A

- E, sin embargo, únicamente la polimixina B y la E, esta última más conocida como colistina, se usan actualmente en la práctica clínica. Las polimixinas A,C y D no son usadas por su extremada toxicidad<sup>80</sup>

Estructuralmente, son decapeptidos unidos a una cadena de ácido graso. Se componen de un anillo cíclico de siete miembros de aminoácidos (heptapéptido) con una cadena lateral tripeptídica. Esta cadena lateral se une a la zona lipídica de la molécula. El anillo heptapéptido es el mismo entre las dos polimixinas con la excepción de un solo aminoácido, que es fenilalanina en la polimixina B y leucina en la colistina. Cinco componentes de su péptido tienen un componente amino libre ( $\text{NH}_4^+$ ), que le da su carácter catiónico en los líquidos corporales. El extremo péptido es hidrófilo; mientras que la porción de ácido graso es hidrófobo y por lo tanto, en general, tiene características anfipáticas, es decir, puede proporcionar una reacción fina y estable en condiciones polares (con carga electrostática) o no polares contra el objetivo, es decir, el lipopolisacárido (LPS) de la membrana de las bacterias.

La actividad anti bactericida de las polimixinas, es dependiente de la concentración, a bajas dosis es bacteriostática y a dosis altas es bactericida. Actúan sobre la membrana de la célula bacteriana. Ambas polimixinas comparten el mismo mecanismo de acción, el anillo péptidico policatiónico interactúa con el lípido A de lipopolisacáridos (LPS), lo que permite la penetración a través de la membrana externa desplazando el  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , los cuales son estabilizadores de la membrana externa. Este proceso resulta en una inestabilidad de la integridad de membrana incrementando su permeabilidad, permitiendo la fuga del contenido intracelular bacteriano, lisis de la célula y finalmente muerte bacteriana<sup>81</sup>

Tanto la colistina como la polimixina B tienen una potente actividad antiendotoxina debido a su unión con la endotoxina, específicamente la porción de lípido A de LPS de las bacterias Gram-negativas. La prevención del shock séptico por este mecanismo a través de la liberación de citoquinas, aun no está claro. En términos de potencia, sulfato de polimixina B es el compuesto más potente, seguido de sulfato de colistina y luego colistimetato de sodio<sup>81</sup>

Para aplicaciones clínicas, hay 2 tipos de estructuras químicas de colistina. La primera se conoce como sulfato de colistina en forma de sal de sulfato; mientras que el segundo es colistimetato de sodio (CMS). La colistina fue descubierta por primera vez en preparación oral y tópica en forma de sulfato de colistina y tiene un fuerte efecto nefrotóxico y neurotóxico. Posteriormente, se llevaron a cabo algunos estudios para permitir la modificación de su estructura molecular con el fin de

reducir la toxicidad. Alrededor del año de 1959, colistimetato de sodio (CMS) se encontró, que es un derivado de colistina menos tóxico.

El Colistimetato, debido a sus modificaciones es aniónico, siendo una forma inactiva o un profármaco de la colistina, que es inestable tanto in vitro como in vivo. En una solución con pH fisiológico, el colistimetato cambiará a su forma activa después de pasar por un proceso de reacción de hidrólisis espontánea hasta llegar a la colistina en el plasma más derivados sulfometilados<sup>25</sup>

La colistina se administra como su profármaco inactivo, colistimetato sodico (CMS), que requiere la conversión in vivo a la colistina, El manejo farmacocinético de CMS y la colistina en el cuerpo es complejo. El profármaco, CMS, es eliminado predominantemente por excreción renal, sólo una pequeña fracción de CMS se convierte a colistina, siendo esta conversión lenta, alcanzando concentraciones máximas luego de  $\geq 7$  horas después de la administración.

Aproximadamente el 20 a 25% de la dosis de CMS es convertida a colistina, en otras palabras, para generar in vivo una cantidad de colistina suficiente para alcanzar concentraciones plasmática adecuadas, es necesario administrar alrededor de 4 a 5 veces la cantidad de CMS. Por lo tanto, a pesar de ser dosificado a dosis menor que la colistina, la polimixina B puede alcanzar concentraciones séricas mayores y mas rápidas que con la colistina <sup>82</sup>.

Aunque la colistina que circulan en la sangre se excreta en la orina sólo en una pequeña proporción, la concentración urinaria de colistina después de la administración de CMS pueden ser relativamente alta. Este es el resultado de la conversión urinaria de colistina proveniente del CMS que ampliamente se excreta por vía renal.

En contraste al CMS, la polimixina B se administra en su forma antibacteriana activa. Como ocurre para la colistina formado a partir de la CMS, la polimixina B está sujeta a muy extensa reabsorción tubular renal después de la filtración en el glomérulo. En consecuencia, la polimixina B se elimina principalmente por mecanismos no renales y las concentraciones urinarias son relativamente bajas.<sup>82</sup>

El espectro antibacteriano es el mismo entre las polimixinas e incluye la mayoría de las enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*), *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, y las especies *Stenotrophomonas*. Sin embargo, la colistina no es activo contra *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria* spp, *Proteus* spp, *Providencia* spp o *Morganella morganii*. Tampoco contra anaerobios ni aerobios gram positivos.

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a las polimixinas a través de mecanismos que implican principalmente alteraciones de la membrana externa de la célula bacteriana a través de reducción de LPS, la reducción de expresión de proteínas específicas de la membrana externa, reducción de la envoltura celular y contenido de Mg<sup>2+</sup> y Ca<sup>2+</sup> y alteraciones de lípidos. Adicionalmente se describe un sistema de bomba de eflujo de K<sup>+</sup> de *Yersinia* spp. Si bien mecanismos enzimáticos (colistinasa) se han descrito en *B. polymyxa* (subsp. *Colistinus*), no se ha informado este mecanismo en la práctica clínica hasta el momento<sup>80,81</sup>.

Comercialmente, la colistina se formula como sulfato de colistina y colistimetato de sodio, mientras que la polimixina B sólo se formula como sulfato de polimixina B. El sulfato de polimixina B se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular, intratecal, inhalatoria y tópica (como solución oftálmica, ótica, unguento o polvo). La colistina se puede administrar por vía oral, intramuscular, inhalación, intratecal, tópicamente (en forma de solución ótica o polvo para piel como sulfato de colistina) y con mayor frecuencia, por vía intravenosa (como colistimetato de sodio).

En cuanto a la polimixina B, Cada miligramo de base de polimixina puro tiene una equivalencia de 10.000 UI. Por el contrario, cada miligramo de actividad base de colistina equivale a 2,66 mg de CMS o 33.333 UI de CMS y 80.000 UI de colistin sulfato. De igual forma 1 mg de CMS equivale a 0.375 mg de colistin base, 30.000 UI de sulfato de colistina y 12.500 UI de colistimetato sódico. La dosis depende del peso corporal, de la región estudiada, y las condiciones clínicas del paciente, además de su función renal. Gran confusión puede surgir debido a las diferencias en las formulaciones entre el producto disponible en los EE.UU. (basado en colistina base) y la que está disponible en Europa y otras regiones (colistimetato de sodio). En el reino unido, la dosis recomendada de CMS para niños o adultos menores de 60 kg con función renal normal es de 4-6 mg/kg día es decir 50.000 – 75.000 UI / kg/ día (360 mg día) dividido en 3 dosis. Para los pacientes mayores de 60 kg la dosis recomendada es de 80 – 160 mg es decir 1 a 2 millones de UI cada 8 horas (240 – 480 mg día). Según los fabricantes estadounidenses, la dosis recomendada de CMS en pacientes con función renal normal es de 2.5 a 5 mg/kg día es decir 31.250 – 62.500 UI/kg día<sup>59,80-83</sup>.

La dosis de la polimixina es de 20.000 a 25.000 UI /kg/día, lo que equivale a 2 - 2.5 mg/kg día. Según compromiso de la función renal, la dosis de la polimixina se mantendrá con mínimas variaciones a diferencia de la colistina que se ajustara según compromiso de la función renal.

La dosis ideal para la colistina en el tratamiento de infecciones graves es incierto. Estudios recientes sugieren que pueden ser necesarias dosis más altas de tratamiento o una dosis de carga inicial, seguido por el aumento de regímenes de dosis de mantenimiento para mejorar resultados clínicos, especialmente para las infecciones por organismos con concentraciones inhibitorias mínimas elevadas (MIC), específicamente, para los organismos con una MIC de colistina de no más de 2 mg / L, algunos autores recomiendan una dosis de carga de colistina base de 2,5 mg / kg administrados en un infusión de 2 horas, seguido de una dosis de mantenimiento de 3 mg / kg por día, así mismo, la monoterapia con colistina no se recomienda para las bacterias con MIC para colistina de al menos 4 mg / L.<sup>84</sup>

En el estudio de Dalfino y cols, 25 pacientes críticamente enfermos con bacteriemia o neumonía asociada al ventilador por *K. Pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, todos resistentes a carbapenem, la dosis recomendada con función renal normal fue de 270 mg de colistina base, es decir 720 mg o 9.000.000 UI de CMS, seguido de dosis de mantenimiento de 4.5 millones de UI de CMS cada 12 horas (360 mg CMS = 135 mg de Colistina base).

La curación clínica en este estudio de dosis alta fue 82,1%, con una tasa de 17,8% de lesión renal aguda relacionada con colistina que fue reversible dentro de los 10 días de suspender el fármaco. Es de anotar, que la monoterapia con colistina se administró a menos de la mitad de los pacientes en este estudio. La mayoría de los pacientes recibieron terapia combinada con un aminoglucósido o carbapenem junto a la colistina, aunque sólo ocho aislamientos de *K. pneumoniae* fueron susceptibles a gentamicina y ninguno de los aislamientos fue susceptible a carbapenem. Esta estrategia de dosis alta parece validar las recomendaciones de los recientes análisis farmacocinéticos de la población, que sugieren una capacidad bactericida más eficaz con una dosis de carga, seguido por el aumento de las dosis de mantenimiento dadas a intervalos prolongados.<sup>85</sup>

La importancia de la terapia combinada también se ha sugerido en otros estudios retrospectivos. En una cohorte de pacientes con bacteriemias causadas por *K. pneumoniae* productor de KPC, ninguno de los 14 pacientes tratados con colistina en combinación con uno o más agentes antimicrobianos (tigeciclina ± carbapenem ± gentamicina) murió, mientras que cuatro de los siete pacientes tratados con

colistina solo murieron como causa de la infección.<sup>86</sup> En otro estudio retrospectivo de 125 pacientes en tres hospitales en Italia trataron infecciones por *K. pneumoniae* productor de KPC, la terapia combinada de colistina junto con tigeciclina y/o meropenem en infusión extendida (2 g IV en infusión durante 3 horas cada 8 horas) tuvo la menor mortalidad, 13% frente a 50% para los pacientes que recibieron monoterapia con colistina<sup>46</sup>.

Chien *et al.* En un estudio en Taiwán por infecciones bacterianas resistentes a múltiples fármacos, evaluaron la seguridad y la eficacia de la administración intravenosa de colistina se evaluó. Se analizaron 115 pacientes analizados, 74 pacientes (64%) fueron tratados en la Unidad de Cuidados Intensivos. Comorbilidades comunes fueron hipertensión (49%), enfermedad pulmonar crónica (46%), la enfermedad renal crónica (33%) y los tumores malignos (31%).

Los patógenos mas frecuentemente involucrados fueron *A. baumannii* (74%) and *P. aeruginosa* (33%). Las infecciones mas frecuentes fueron infecciones de las vías respiratorias (71%), seguido de las infecciones primarias del torrente sanguíneo (12%), infección de vías urinario (8,7%) y otros (7,8%). El 51% de los pacientes tuvieron buena respuesta clínica, mientras el 49% tuvieron pobre respuesta.

El análisis multivariado mostró que el score APACHE II, se asoció de forma independiente con una mala respuesta clínica. En general, el 14% de los pacientes presentaron nefrotoxicidad y 4 pacientes (3,5%) presentaron neurotoxicidad.<sup>87</sup>

La experiencia clínica con polimixina B en el tratamiento de las infecciones por BGBRC también esta limitada a pequeñas series de casos y estudios retrospectivos. Bergamasco y cols, en su descripción de un brote nosocomial por *K. pneumoniae* productora de KPC entre pacientes con trasplante de órgano sólido, reporto una tasa de supervivencia del 67% (6 de 9) para los pacientes tratados con polimixina B solo o en combinación con tigeciclina o carbapenem. Estos pacientes quienes tenían neumonía, bacteriemias, infección de vías urinarias o infecciones de piel y tejidos blandos se les dio una dosis polimixina B de 25.000 o 15.000 UI / kg si tenían una depuración de creatinina mayor o menor de 50 ml / minuto respectivamente. <sup>88</sup> Como en el caso de la colistina, la polimixina B usada en terapia combinada para infecciones graves suele ser más efectiva, especialmente cuando se considera la posibilidad de desarrollo de resistencia durante la monoterapia. En este sentido, Lee et al describieron la aparición de resistencia a la polimixina B en tres de 12 pacientes tratados con polimixina B en

monoterapia por bacteriemias causadas por *K. Pneumoniae* productora de KPC; En contraste, ninguno de los cuatro pacientes tratados con polimixina B en combinación con tigeciclina desarrollaron resistencia durante el tratamiento.<sup>89</sup>

En Colombia, Merlano et al. describió un estudio retrospectivo realizado en el hospital militar, donde reportan 25 casos de infecciones por *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* todos resistentes a carbapenémicos, recibiendo manejo con polimixina B. La tasa de mortalidad fue del 36% con una tasa de eventos adversos dado principalmente por nefrotoxicidad del 32%.<sup>21</sup>

- Efectos Adversos. La nefrotoxicidad es la preocupación clínica más importante asociado con el uso de las polimixinas dada su frecuencia relativa y gravedad potencial. La acumulación de polimixinas en las células renales, en particular las células del túbulo proximal renal, puede resultar en necrosis tubular aguda (NTA) y consecuentemente disfunción renal. La acumulación en células renales es probable impulsado por la importante reabsorción de polimixina por receptores específicos en el borde en cepillo en dichas células renales. Se considera que esta acumulación puede ser un proceso saturable, debido a que la dosificación frecuente de polimixina B, por ejemplo, cada 6 horas se asoció con un mayor grado de acumulación renal y citotoxicidad que la dosis diaria equivalente administrada una vez cada 24 horas. El estrés oxidativo también parece desempeñar un papel significativo en el desarrollo de la toxicidad renal sin embargo esta aun no esta muy bien dilucidado. El mecanismo exacto de nefrotoxicidad se piensa que es similar para la colistina y polimixina B debido a que las estructuras químicas de sus componentes difieren sólo por un único aminoácido, Sin embargo, estudios actuales in vitro que comparan las citotoxicidades entre la colistina y polimixina B están en conflicto<sup>90</sup>

En cerca del 80% de los casos, la injuria renal aparece en los primeros 5 a 7 días del tratamiento, resolviendo alrededor de 10 días luego de su suspensión. La toxicidad de la colistina parece ser dosis-dependiente, reversible y que desaparece tras suspender el tratamiento. La toxicidad renal parece estar más relacionada con la dosis total acumulada o con el régimen posológico empleado que con la dosis total diaria, aunque algunos estudios no han relacionado la dosis ni la duración del tratamiento de la colistina con nefrotoxicidad u otros efectos adversos. Otros factores como la edad avanzada sobre todo pacientes en la 6 a 7 década de la vida, se han asociado con mayor riesgo de nefrotoxicidad, al igual que el uso concomitante de otros nefrotóxicos como medios de contraste y medicamentos como los aminoglucósidos, vancomicina, anfotericina B diuréticos, AINES entre otros. La condición clínica y la necesidad de medicamentos vasopresores también se han asociado a mayor riesgo de nefrotoxicidad<sup>91</sup>.

Es difícil determinar la verdadera incidencia de nefrotoxicidad asociada con el uso sistémico polimixina. No sólo han cambiado las prácticas de dosificación, sino también las definiciones clínicas de nefrotoxicidad. Actualmente la mayoría de autores utilizan los criterios RIFLE, pero muchos estudios anteriores han usado otro tipo de clasificaciones. La mayoría de los informes antiguos se han centrado en el uso de colistina, con tasas de lesión renal aguda (IRA) que van desde 33 hasta 61%. En otros ensayos más recientes utilizando otras definiciones de nefrotoxicidad, las tasas variaron desde 18 hasta 26% para la colistina y de hasta 51% para polimixina B. En los estudios reportados por Falagas et al, Jun et al, Gul et al y Ruchika, la tasa de nefrotoxicidad por polimixina B encontrada fue de 7%, 5.6%, 7.7% y 18.7% respectivamente.<sup>16,17,19,20</sup> En el estudio colombiano realizado por Merlano et al, la tasa de nefrotoxicidad por polimixina B encontrada fue de 32%.<sup>21</sup> Otro aspecto que se ha tratado en algunos, pero no todos los estudios, es la proporción de pacientes con IRA que posteriormente requiere terapia de reemplazo renal, con un rango de 0-28% de los pacientes que desarrollan lesión renal aguda.<sup>90</sup>

Las polimixinas también son conocidas por la neurotoxicidad causada, las cuales incluyen parestesias, apnea, náuseas y vómitos, mareos, miopatía, neuropatía, confusión, psicosis y convulsiones. Las parestesias (principalmente peribucal), náuseas, vómitos y mareos son más comunes y a menudo benignos. La neurotoxicidad asociada a polimixina incluye reacciones adversas más graves (apnea y dificultad respiratoria), parecen derivarse del bloqueo neuromuscular que puede ser debido a la inhibición de la liberación de acetilcolina sináptica, la inhibición competitiva de la acetilcolina o despolarización prolongada y el agotamiento de calcio.

La incidencia de la neurotoxicidad asociada a polimixinas parece más baja que la de nefrotoxicidad. La mayoría de las tasas de incidencia reportados son menos del 7%, siendo las parestesias la reacción más común. Sin embargo, las tasas más altas de neurotoxicidad (27-29%) se han observado en estudios anteriores con colistina intramuscular y en estudios más modernos de los pacientes con fibrosis quística que reciben dosis más altas (colistina 6-8 mg / kg / día). Los informes de reacciones neurológicas graves, como la apnea, miopatía, ataxia y mareos intensos, por lo general provienen de estudios anteriores y son extremadamente raras en las últimas décadas. Múltiples estudios de cohortes recientes con polimixinas no reportaron casos de neurotoxicidad. Estas estimaciones de incidencia deben interpretarse con cautela debido a que la verdadera incidencia de neurotoxicidad puede estar en un subregistro, especialmente en la población en estado crítico en que los síntomas subjetivos y el estado neurológico son difíciles de evaluar de manera rutinaria.<sup>25, 90</sup>

Otros efectos adversos publicados con mucha menor incidencia son las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad a las polimixinas, prurito con o sin erupciones. Y en el caso de la colistina inhalada la irritación de las vías respiratorias causando síntomas menores (tos, dolor de garganta) hasta la broncoconstricción. Se ha especulado que ambos tipos de reacciones están mediadas por histamina. Adicionalmente la hiperpigmentación cutánea es otro efecto adverso raramente asociado al uso de la polimixina <sup>25,90</sup>.

- Antimicrobianos en desarrollo. A marzo de 2015, hay 36 antibióticos en desarrollo, 8 están en ensayos clínicos de fase 1, 20 en fase 2, y 8 en fase 3. Al menos 11 de estos antibióticos tienen el potencial para tratar infecciones causadas por bacterias Gram-negativas pertenecientes al grupo ESKAPE, 16 podrían cubrir infecciones causadas por patógenos considerados amenaza urgente según criterios del CDC. De los 36 antibióticos en desarrollo, solo 2 tienen mecanismos de acción nuevos, el resto son modificaciones de moléculas originales con el fin de sobrellevar la resistencia antimicrobiana. Es importante tener en cuenta que 1 de cada 5 a 10 antibióticos en desarrollo finalmente logrará llegar al mercado y el tiempo promedio desde su creación hasta su comercialización puede llegar al menos a 15 años, lo que quiere decir que la panorámica actual en los siguientes años de innovación antimicrobiana es muy pobre<sup>15</sup>.

Dentro de las nuevas terapias antimicrobianas parenterales esta Ceftazidime Avibactam (un nuevo inhibidor de beta-lactamasa) es activo contra organismos productores de beta-lactamasa de espectro extendido, algunas cepas de *P. aeruginosa* y enterobacterias resistentes a carbapenémicos por carbapenemasas tipo KPC, pero no contra las metao-beta-lactamasas tipo NMD ni VIM. Actualmente se encuentra en estudios de fase 3 para IVU complicadas e infecciones intraabdominales.

Ceftaroline-avibactam, es igualmente activo frente a cepas productoras de carbapenemasas tipo KPC pero no otras carbapenemasas (NMD, VIM), ni frente a *P. aeruginosa*. Ninguno de estos fármacos en desarrollo tiene actividad contra *Acinetobacter*. Imipenem en combinación con otro inhibidor de beta-lactamasa nuevo, el MK-7655, aparece activo in vitro frente a organismos productores de carbapenemasas tipo KPC y contra *P. aeruginosa*, pero no frente a organismos productores de metalo-carbapenemasa (NMD, VIM) o *Acinetobacter baumannii*. Plazomicin (ACHN-490), un nuevo aminoglucósido actualmente en desarrollo, tiene actividad contra aislamientos productores de KPC, no otros tipos de carbapenemasa. Biapenem / RPX7009 un carbapenem combinado con un nuevo inhibidor de boronato, actualmente en ensayos de fase 1, parece activo in vitro contra organismos productores de KPC y otras carbapenemasas de clase A,

incluye cepas de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* resistentes, aunque no es activo contra carbapenemasas clase B y D. Eravaciclina es una nueva tetraciclina, tiene actividad in vitro contra bacterias productoras de KPC, pero no contra bacilos no fermentadores ni otras carbapenemasas.<sup>61</sup>

## 6. DISEÑO METODOLOGICO

### 6.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizo un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo corte transversal, en el cual se describieron las características y resultados clínicos de los pacientes tratados con Polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario de Neiva (HUN), “Hernando Moncaleano Perdomo”, entre septiembre de 2012 y septiembre de 2015 .

### 6.2 POBLACION DE ESTUDIO

La población a estudio comprende todos los pacientes adultos hospitalizados en el HUN y quienes recibieron tratamiento con Polimixina por infecciones documentadas con aislamiento microbiológico de cualquier muestra con bacilos gram negativas, resistentes a carbapenemicos en el periodo comprendido entre el 1 de septiembre de 2012 y el 30 de septiembre de 2015.

**6.2.1 Tamaño de la muestra.** El tipo de muestreo utilizado fue de tipo no probabilístico por conveniencia, con una selección directa e intencional de todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, durante el periodo de observación.

#### 6.2.2 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años.

Aislamiento microbiológico por cultivo que confirmen bacilos gram negativos resistente a carbapenem (*P. Aeruginosa*, *A. Baumannii*, *k. Pneumoniae*, *E. Coli*, *Enterobacter spp*)

Haber recibido tratamiento con Polimixina B mayor a 48 horas.

Pacientes hospitalizados en el HUN, entre el 1 de septiembre de 2012 y el 30 de

septiembre de 2015.

### **6.2.3 Criterios de exclusión**

Mujeres embarazadas

Pacientes remitidos a otra institución o a quienes no se les puede hacer seguimiento.

Pacientes a quienes su aislamiento microbiológico sea considerado como colonización

Historias clínicas que no proporcionen la información suficiente para diligenciamiento del instrumento.

## **6.3 ÁREA DE ESTUDIO**

El área de estudio será el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, en el periodo comprendido entre el 1 de septiembre de 2012 hasta el 31 de septiembre de 2015.

## **6.4 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS**

**6.4.1 Técnica.** La técnica utilizada para la recolección de los datos fue la revisión documental de historias clínicas de los pacientes que cumplieron todos los criterios de definición de caso para ingresar al estudio, posteriormente se diligencio un instrumento de recolección de datos, creado por el autor.

**6.4.2 Procedimiento.** La revisión y recopilación de la información se realizo a partir de la revisión de las historias clínicas, ejecutado por el autor, médico en formación especializada, con acceso a estos documentos durante el periodo de estudio.

## **6.5 INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Teniendo como base la operacionalización de las variables, se realizó un instrumento guía de recolección de datos, el cual se incluye en el anexo A, variables a tener en cuenta para el trabajo de investigación serán: Edad, sexo, sitio anatómico de la infección por bacilos gram negativas, Genero y especies de los microorganismos, tipo de muestra, diagnostico clínico de la infección por BGN, condiciones medicas asociadas, días hospitalización previo al aislamiento, esquema antibiótico utilizado, días de antibiótico, creatinina al inicio de tratamiento, creatinina al termino del tratamiento, reacciones adversas reportadas en la historia clínica, desenlace final.

## **6.6 PRUEBA PILOTO**

Se realizo una prueba piloto, aplicando el instrumento al 10 % del total de las historias clínicas que entraron en el estudio, seleccionados de manera aleatoria, en la cual se determinaran las principales dificultades en el diligenciamiento del instrumento.

## **6.7 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN**

Para realizar un adecuado análisis, se operacionalizaron las variables para el análisis respectivo; la información fue recopilada en el programa de EXCEL versión 2014 y se analizo en el programa SPSS 18.

## **6.8 FUENTES DE INFORMACIÓN**

La información para el cuestionario se obtuvo como fuente secundaria de información a partir de las historias clínicas de los pacientes, que cumplieron los criterios de inclusión del estudio, encontrados en la respectiva base de datos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

## **6.9 PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS**

El tipo de estadística utilizada en el trabajo fue de tipo descriptivo e inferencial, realizándose un análisis en primera instancia de manera univariada, en donde para las variables cuantitativas se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión; para las variables cualitativas de escala nominal se calcularon medidas de frecuencia, se analizara de manera específica para las distintas variables tanto el promedio como el porcentaje dependiendo del nivel de medición.

Posteriormente se realizo un análisis bivariado, en dependencia del tipo de distribución de los datos, estableciendo asociaciones entre variables, determinado por pruebas del tipo t–Student, tablas de contingencia y Chi cuadrado, según el tipo de variables.

## 7. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio se realizo previa autorización del Comité de Ética del HUN, el cual según la Resolución número 8430 de 1993, artículo 11, este estudio se clasifica como investigación sin riesgo debido a que la técnica y el método de investigación es documental, considerándose la revisión de historias clínicas

Las fuentes de información se manejan con extrema confidencialidad, la historia clínica solo será manipulada por el autor y en los resultados se omitieran los datos de identificación del paciente con el fin de salvaguardar la identidad, diagnóstico y la reputación de los pacientes que harán parte del estudio para lo cual:

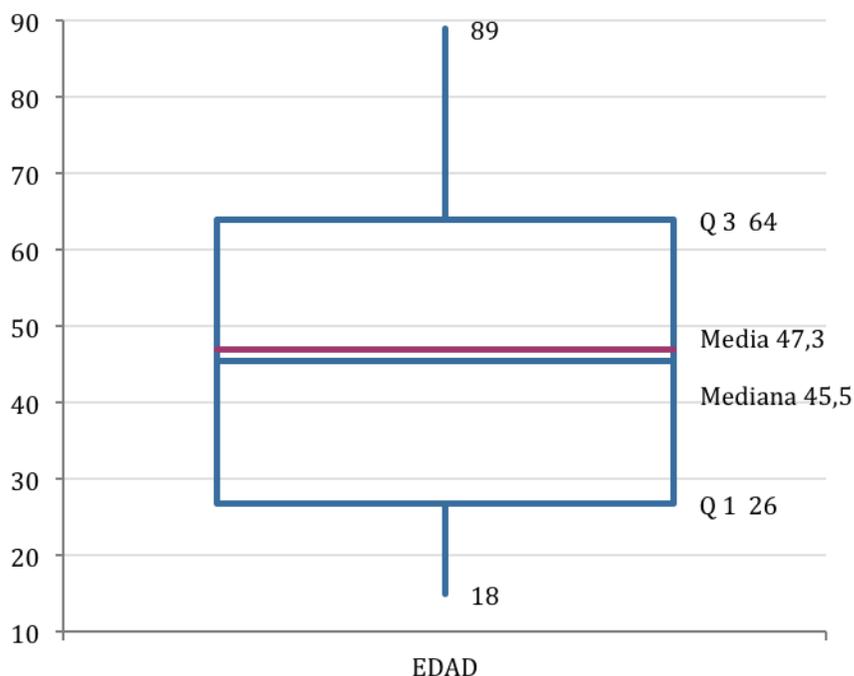
- Se conservaran en un lugar seguro los datos de identificación con los valores generales correspondientes.
- No se guardaran datos de identificación en archivos computarizados.
- Se destruirán los datos de identificación tan pronto como fue posible.
- Se informaran los resultados en forma general y si se refiere a un participante específico se tomaran las medidas necesarias para no revelar sus datos de identificación.

## 8. ANALISIS DE RESULTADOS

En el periodo de estudio comprendido entre el 1 de septiembre de 2012 y el 30 de septiembre de 2015, se recolecto la información de 70 pacientes adultos tratados con polimixina B, atendidos en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva en el departamento del Huila, los cuales cumplieron los criterios de inclusión para realización del presente estudio, obteniéndose los siguientes resultados.

Al analizar la edad de la población se estableció que 3 de cada 4 pacientes eran menores de 64 años, con un valor máximo de 89 años y un valor mínimo de 18 años, determinándose que se trataba de una población heterogénea con un coeficiente de variación del 45 por ciento, desviación estándar de 20,6 años, con una mediana de 45,5 años, (RI=38 años). (Grafica 1, Tabla 1).

**Grafica 1.** Distribución según la edad de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

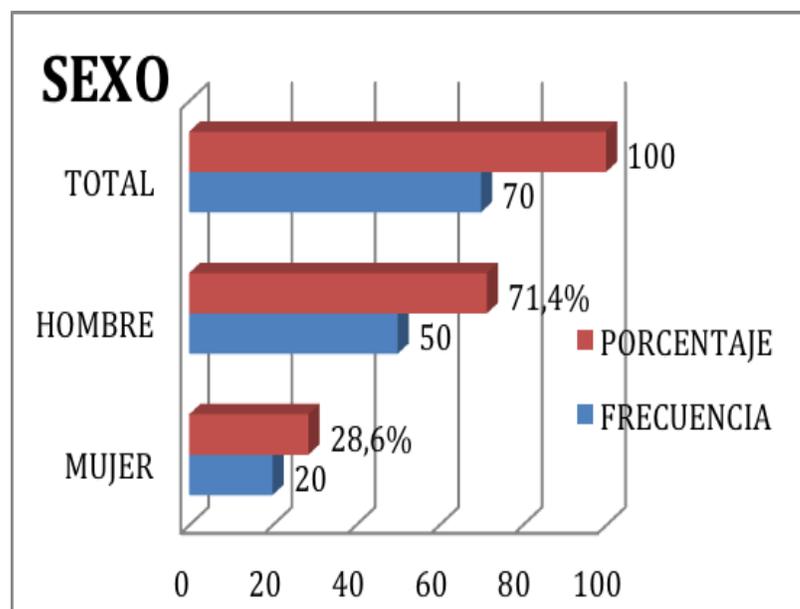


**Tabla 1.** Medidas de tendencia central y de dispersión de la variable edad.

EDAD (AÑOS)										
N	Media	Mediana	RI	Desv. típ	Varianza	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3
70	47,3	45,5	38	20,65	426,666	18	89	26	45,5	64

El 71,4% de la población era del sexo masculino y el 28,6% del sexo femenino, con una razón de 2,5 hombres por cada mujer tratada con polimixina B (Grafica 2).

**Grafica 2.** Distribución según el sexo de los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.



El 50 % de la población estudiada estuvo hospitalizada en sala general 17,5 días (RI=19,5 días) antes del aislamiento microbiológico y solo 1 de cada 4 pacientes estuvo más de 29,25 días, con un coeficiente de variación del 98 por ciento, tratándose de valores muy heterogéneos, con un valor máximo de 136 días y un mínimo de 4 días. En cuanto a la estancia en unidad de cuidados intensivos previo al aislamiento microbiológico, el 50 % estuvo hospitalizadas menos de 7 días (RI=14,2 días) y el 75 % estuvo menos de 15,2 días, con un valor mínimo de 1 día

y un valor máximo de 120 días (Tabla 2, Tabla 3).

**Tabla 2.** Medidas de tendencia central y de dispersión de la variable días de hospitalización en sala general antes del aislamiento microbiológico.

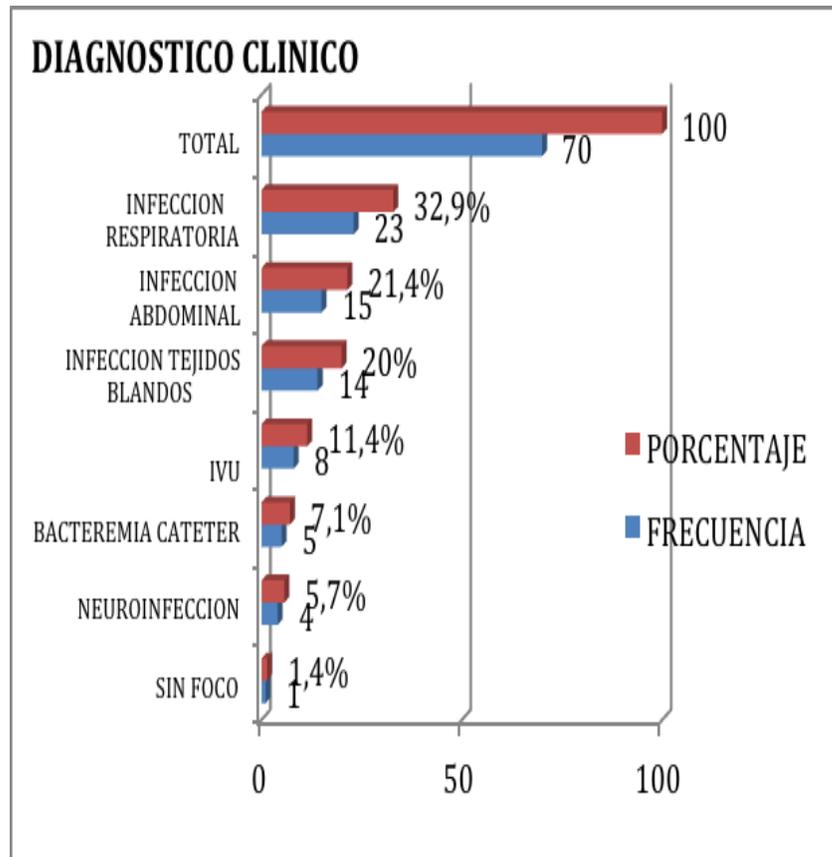
<b>HOSPITALIZACIÓN EN SALA GENERAL ANTES DEL AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO (DÍAS).</b>										
N	Media	Mediana	RI	Desv. típ	Varianza	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3
70	23,49	17,50	19,5	23,03	530,485	4	136	9,7	17,5	29,25

**Tabla 3.** Medidas de tendencia central y de dispersión de la variable días de hospitalización en Unidad de cuidados intensivos antes del aislamiento microbiológico.

<b>HOSPITALIZACIÓN EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS ANTES DEL AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO (DÍAS).</b>										
N	Media	Mediana	RI	Desv. típ	Varianza	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3
70	12,21	7	14,2	18,9	357,533	1	120	1	7	15,2

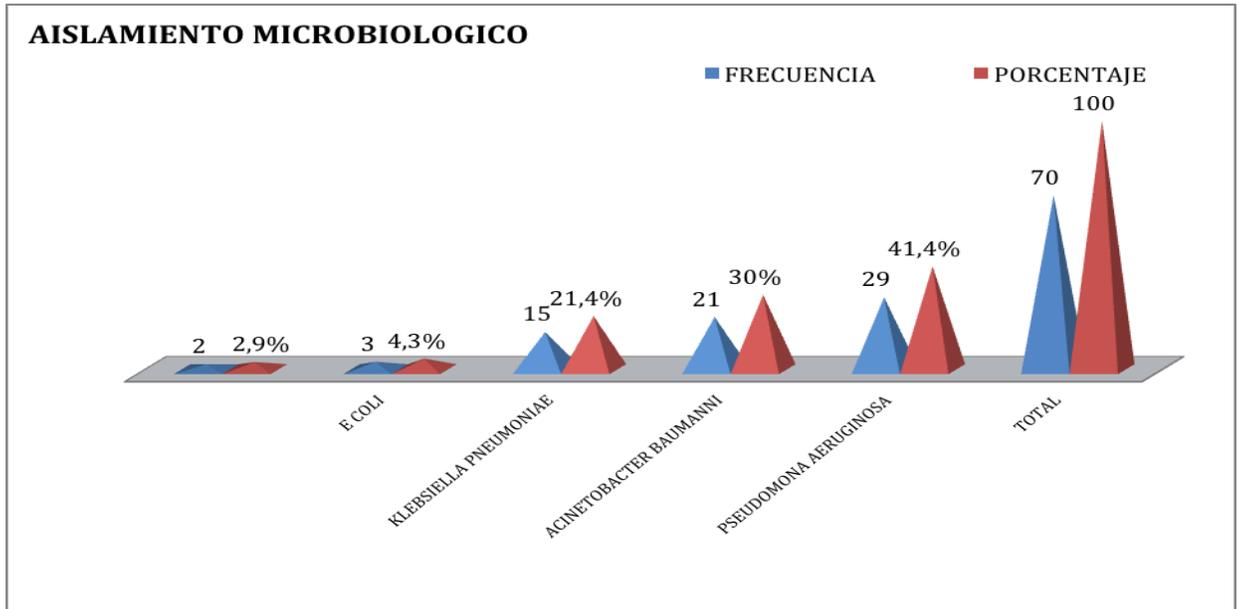
El principal diagnóstico por el cual se inició tratamiento con polimixina B, fueron las infecciones respiratorias en un 32,9%, seguido de las infecciones abdominales en el 21,4% y la infección de tejidos blandos en el 20%, en un 1,4% se ordenó tratamiento sin foco aparente (Gráfica 3).

**Grafica 3.** Distribución según el diagnostico clínico de los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

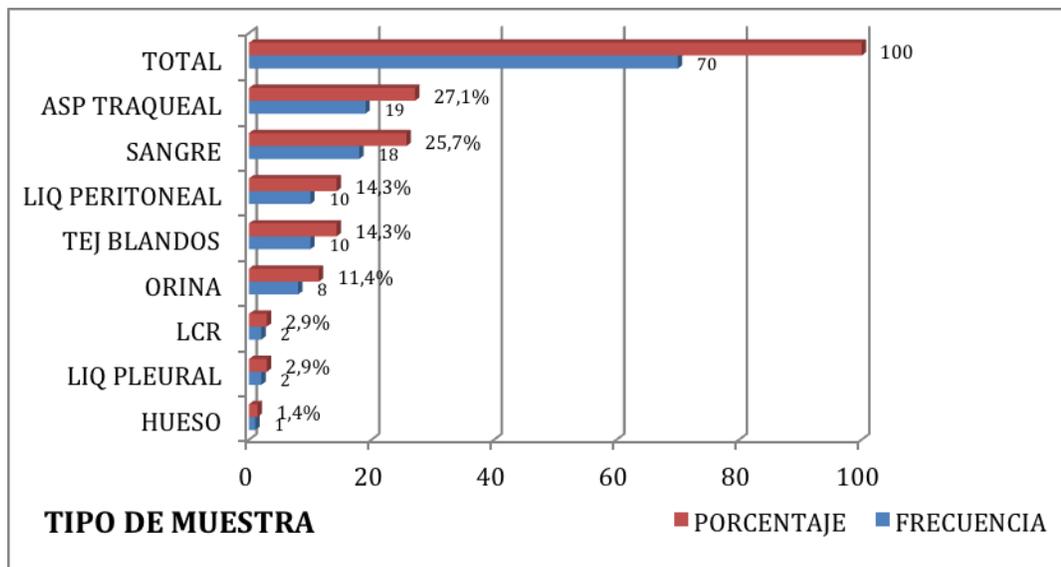


El principal aislamiento microbiológico fue pseudomona en un 41,9%, seguido de acinetobacter en el 30%, aislados principalmente en aspirado traqueal en el 27,1% y en sangre en un 25,7%. (Grafica 4, Grafica 5).

**Grafica 4.** Distribución según el aislamiento microbiológico de los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

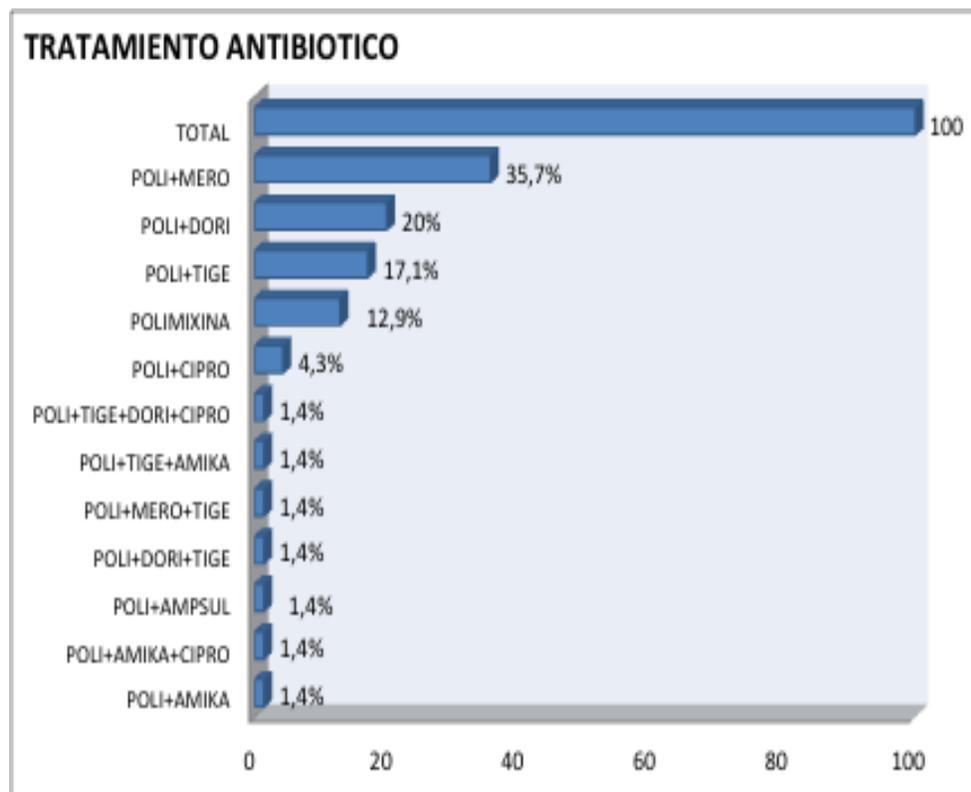


**Grafica 5.** Distribución según el tipo de muestra de los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.



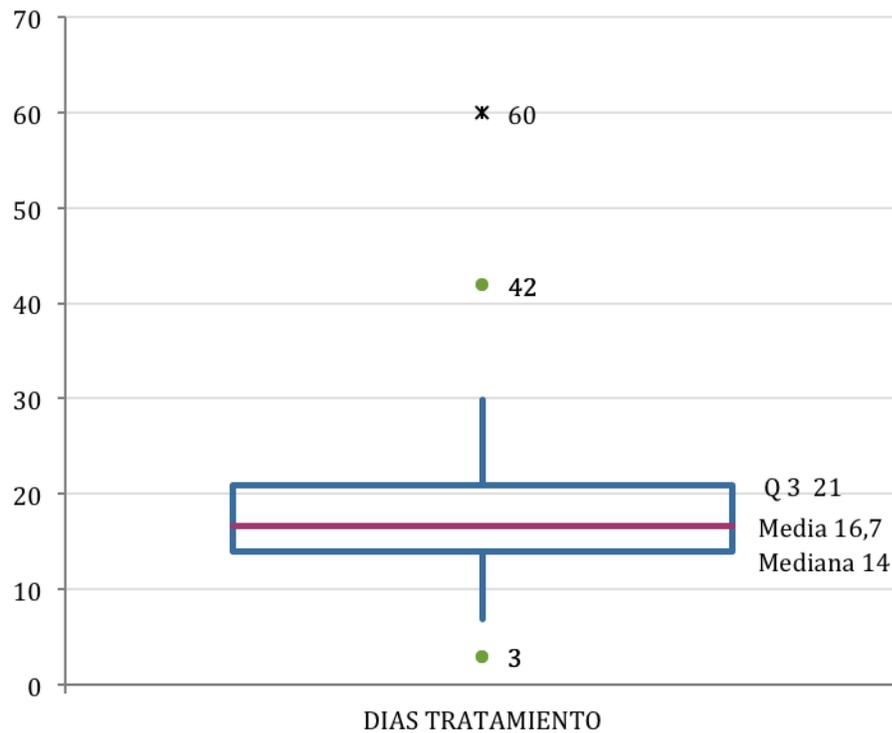
El tratamiento antibiótico más frecuentemente utilizado fue la combinación de polimixina y meropenem en el 35,7%, seguido de la polimixina asociada a doripenem en el 20%, en el 17,1% se asocio a tigeciclina y en el 12,9% se ordeno monoterapia con polimixina B (Grafica 6.)

**Grafica 6.** Distribución según el tipo de tratamiento antibiótico utilizado en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.



Del total de los paciente tratados con polimixina B, el 75 % recibieron menos de 21 días de tratamiento, con una mediana de 14 días (RI=7 días), un valor mínimo de 3 días y un valor máximo de 60 días, tratándose de un grupo heterogéneo con un coeficiente de variación del 50% (Grafica 7, Tabla 4).

**Grafica 7.** Distribución según los días de tratamiento antibiótico, en los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

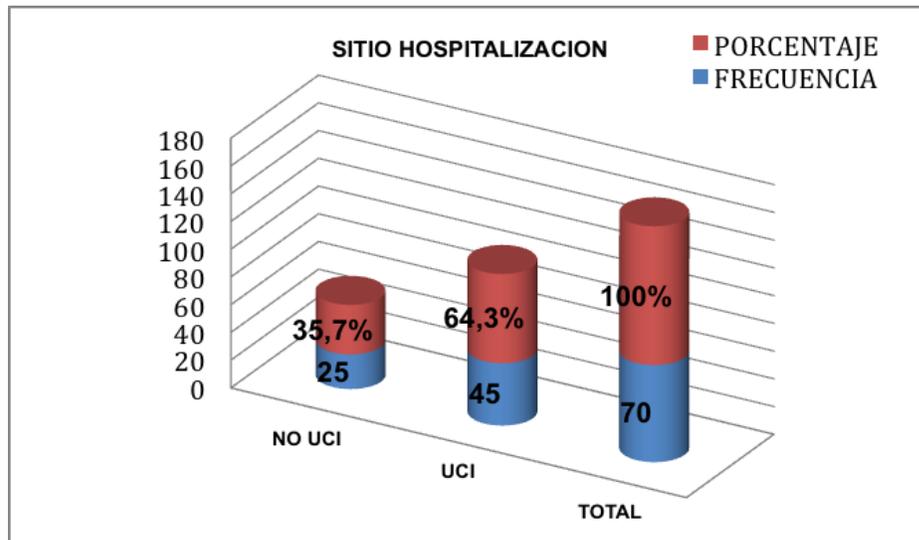


**Tabla 4.** Medidas de tendencia central y de dispersión de la variable días de tratamiento antibiótico.

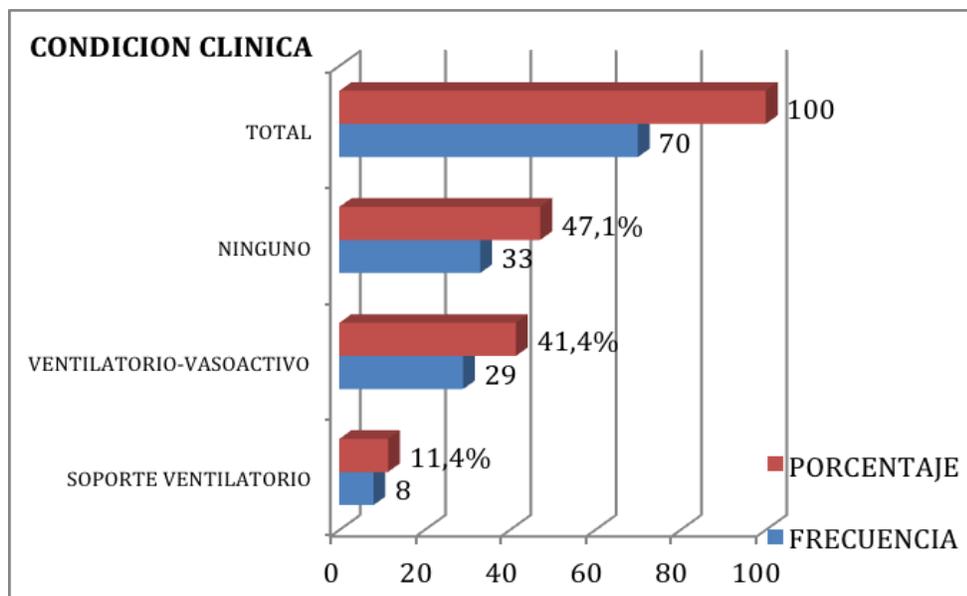
TRATAMIENTO ANTIBIOTICO (DÍAS).										
N	Media	Mediana	RI	Desv. típ	Varianza	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3
70	16,74	14	7	8,58	73,730	3	60	14	14	21

El 64,3% de los pacientes requirió hospitalización en unidad de cuidados intensivos y el 41,4% necesitó soporte vasoactivo y ventilatorio, cercano al 47,1% que no requirió soporte (Grafica 7, Grafica 8).

**Grafica 8.** Distribución según lugar de hospitalización de los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

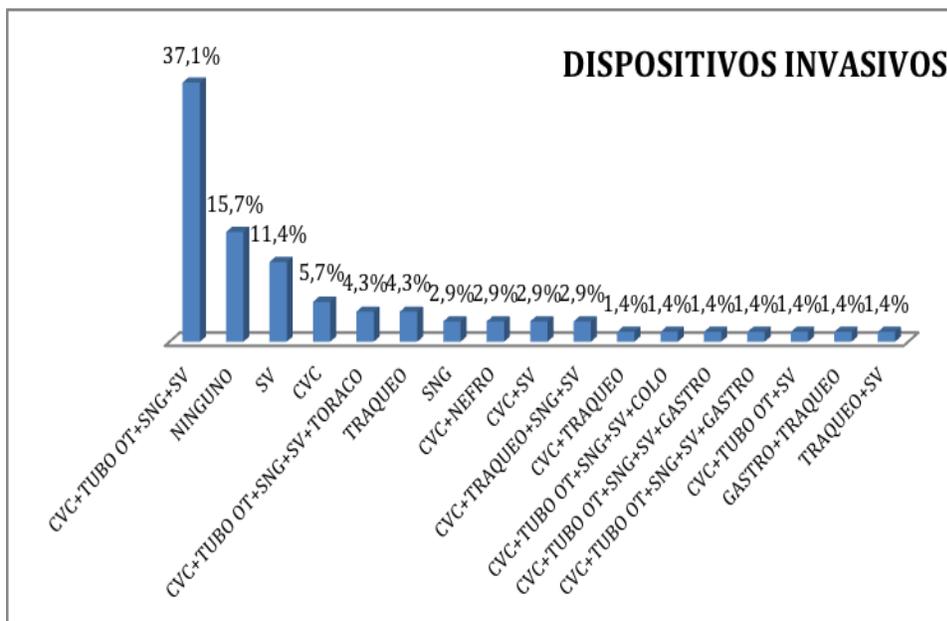


**Grafica 9.** Distribución según la condición clínica de los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.



En el 37,1% se describió el uso de dispositivos invasivos como catéter venoso central, tubo orotraqueal, sonda vesical y sonda nasogástrica, el 15,7% no requirió la colocación de dispositivos. En el 11,4% se describe el uso sonda vesical, seguido de la colocación de catater venoso central en el 5,3% (Grafica 10).

**Grafica 10.** Distribución según el uso de dispositivos en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.



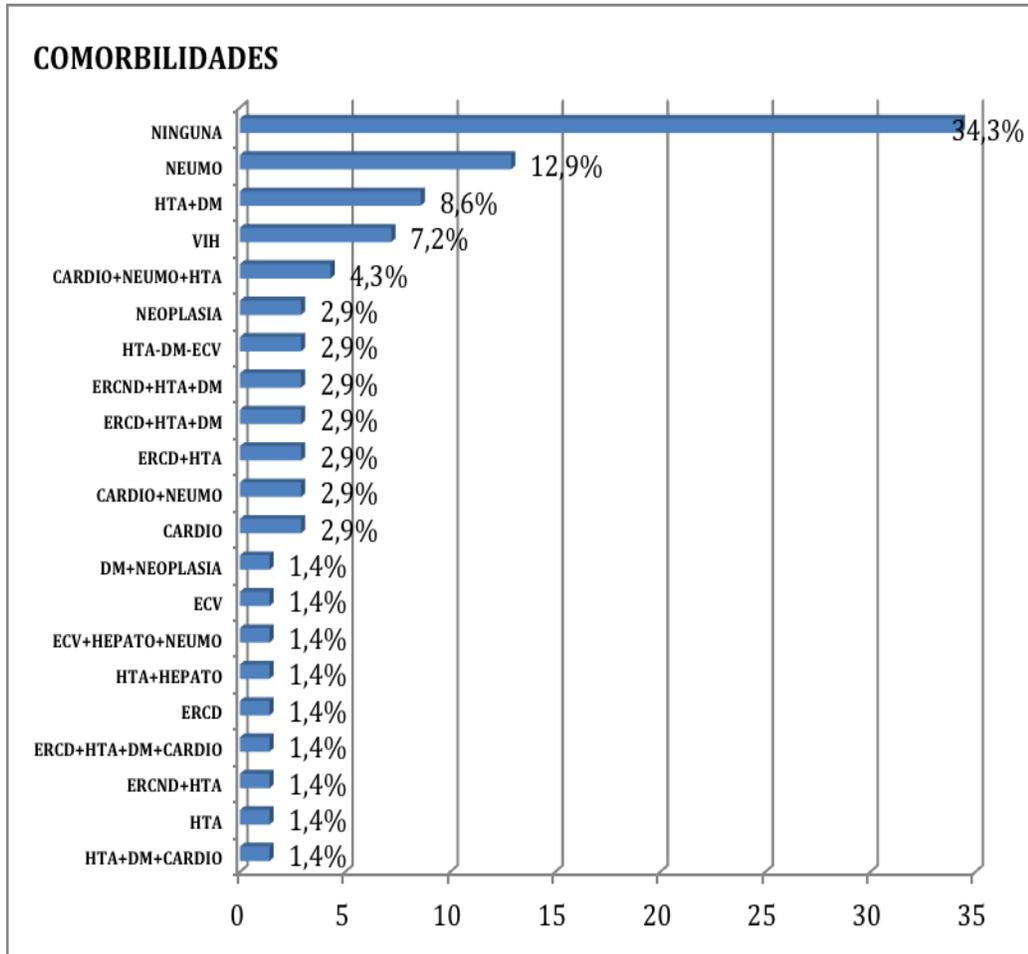
CVC: CATETER VENOSO CENTRAL TOBO OT: TUBO OROTRAQUEAL  
 SNG: SONDA NASOGASTRICA TRAQUEO: TRAQUEOSTOMIA  
 SV: SONDA VESICAL GASTRO: GASTROSTOMIA  
 TORACO: TORACOSTOMIA NEFRO: NEFROSTOMIA

**Tabla 5.** Frecuencia según el uso de dispositivos en los pacientes tratados con polimixina B, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

<b>DISPOSITIVOS</b>	<b>n = 70 (%)</b>
<b>SONDA VESICAL</b>	
SI	24 (34,3)
NO	46 (65,7)
<b>TUBO OROTRAQUEAL-TRAQUEOSTOMIA</b>	
SI	41 (58,6)
NO	29 (41,4)
<b>SONDA NASOGASTRICA</b>	
SI	36 (51,4)
NO	34 (48,6)
<b>CATETER VENOSO CENTRAL</b>	
SI	44 (62,9)
NO	26 (37,1)
<b>GASTROSTOMIA</b>	
SI	3 (4,3)
NO	67 (95,7)
<b>TORACOSTOMIA</b>	
SI	4(5,7)
NO	66 ( 94,3)
<b>COLOSTOMIA</b>	
SI	1 (1,4)
NO	69 (98,6)

En la mayoría de los pacientes no se reportaron comorbilidades con un 34,3%, seguido de los pacientes con neumopatías en un 12,9% y en el 8,6% se describió el antecedente hipertensión arterial asociada a diabetes mellitus y en el 7,2% el antecedente de VIH (Grafica 11).

**Grafica 11.** Distribución según las comorbilidades de los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.



CARDIO:  
NEUMO:  
HEPATO:  
DM:

CARDIOPATIAS  
NEUMOPATIAS  
HEPATOPATIAS  
DIABETES MELLITUS

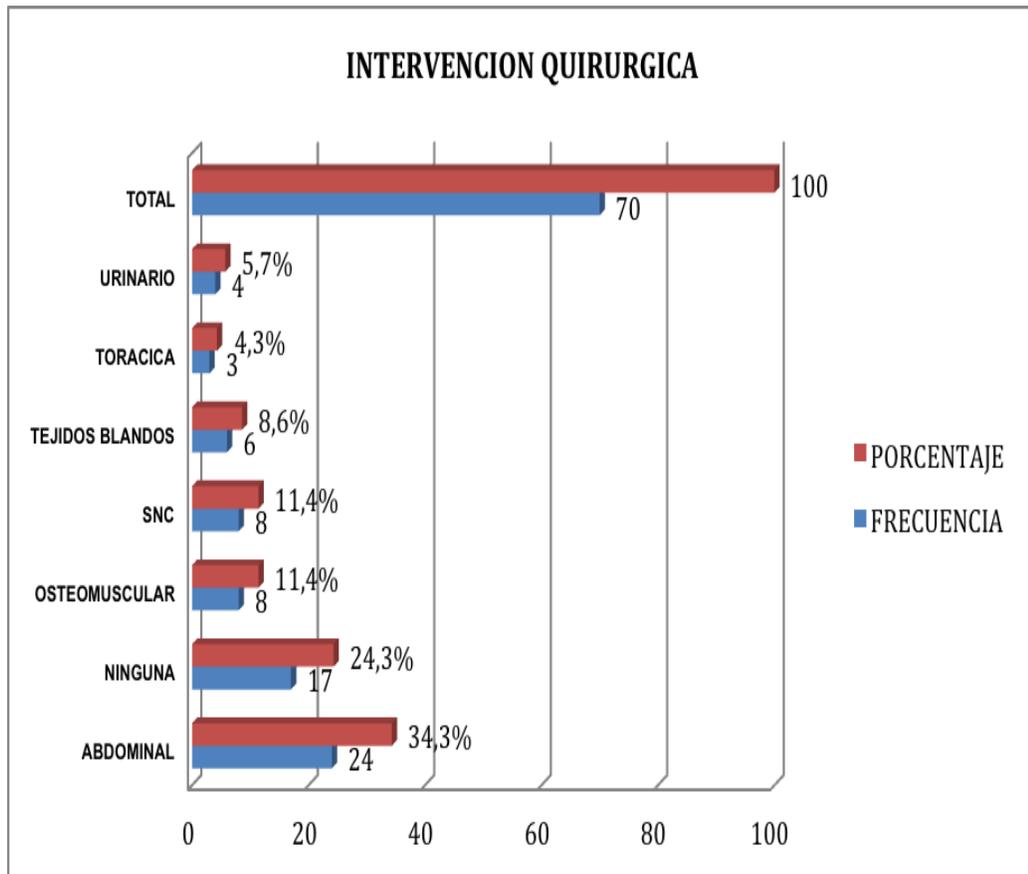
ERCD: ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN DIALISIS  
ERCND: ENFERMEDAD RENAL CRONICA NO DIALISIS  
HTA: HIPERTENSION ARTERIAL

**Tabla 6.** Frecuencia según las comorbilidades de los pacientes tratados con polimixina B, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

<b>COMORBILIDADES</b>	<b>n = 70 (%)</b>
<b>HIPERTENSIONARTERIAL</b>	
SI	22 (31,4)
NO	48 (68,6)
<b>DIABETES MELLITUS</b>	
SI	15 (21,4)
NO	55(78,6)
<b>ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR</b>	
SI	4 (5,7)
NO	66 (94,3)
<b>ERCD</b>	
SI	6 (8,6)
NO	64(91,4)
<b>ERCND</b>	
SI	3 (4,3)
NO	67 (95,7)
<b>CARDIOPATIA</b>	
SI	9 (12,9)
NO	61 (87,1)
<b>NEUMOPATIA</b>	
SI	15 (21,4)
NO	55 (78,6)
<b>HEPATOPATIA</b>	
SI	2 (2,9)
NO	68 (97,1)
<b>VIH</b>	
SI	5 (7,1)
NO	65 (92,9)
<b>NEOPLASIAS</b>	
SI	3 (4,3)
NO	67 (95,7)

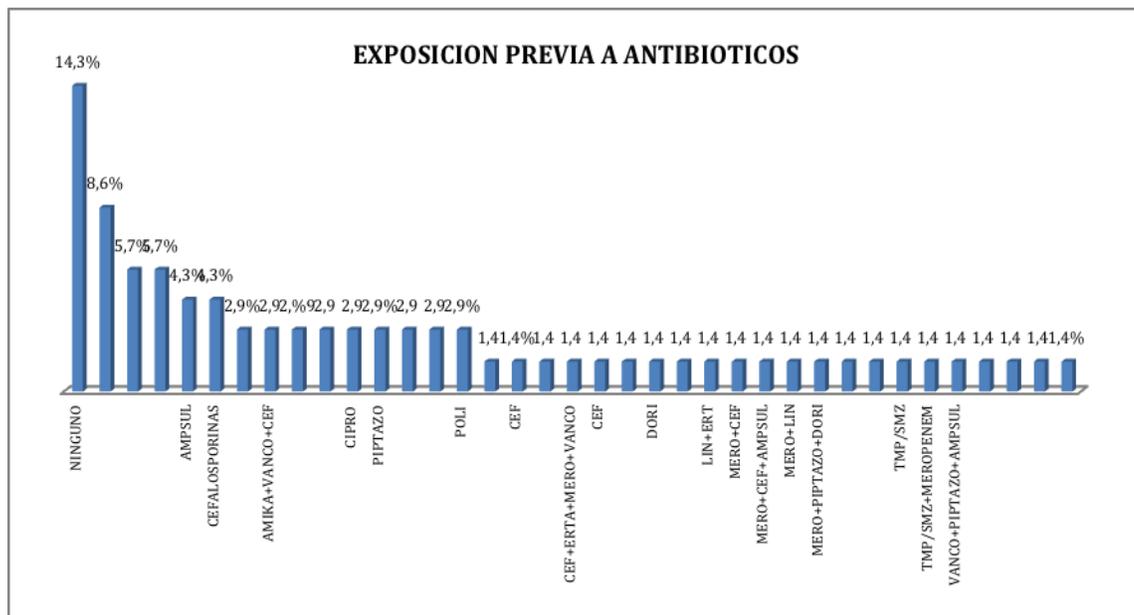
La principal intervención quirúrgica en estos pacientes fue de tipo abdominal en el 34,3%, seguido de los pacientes a quienes no se les realizo cirugía en un 24,3%, en el 11,4% se reportaron cirugías del sistema osteomuscular y en el sistema nervioso central (Grafica 12).

**Grafica 12.** Distribución según la realización de intervención quirúrgica en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.



Se estableció que en el 14,3% no existía el antecedente de exposición a antibióticos, pero en el 85,7 % se describió el uso de antibióticos principalmente ertapenem en el 8,6%, meropenem en el 5,7%, vancomicina en el 5,7%, ampicilina sulbactam y cefalosporinas en el 4,3%, al analizar el numero de antibióticos se determino que en el 44,3% existía el antecedente del uso de 1 antibiótico y en el 27,1% de 2 antibióticos (Grafica 13, Grafica 14).

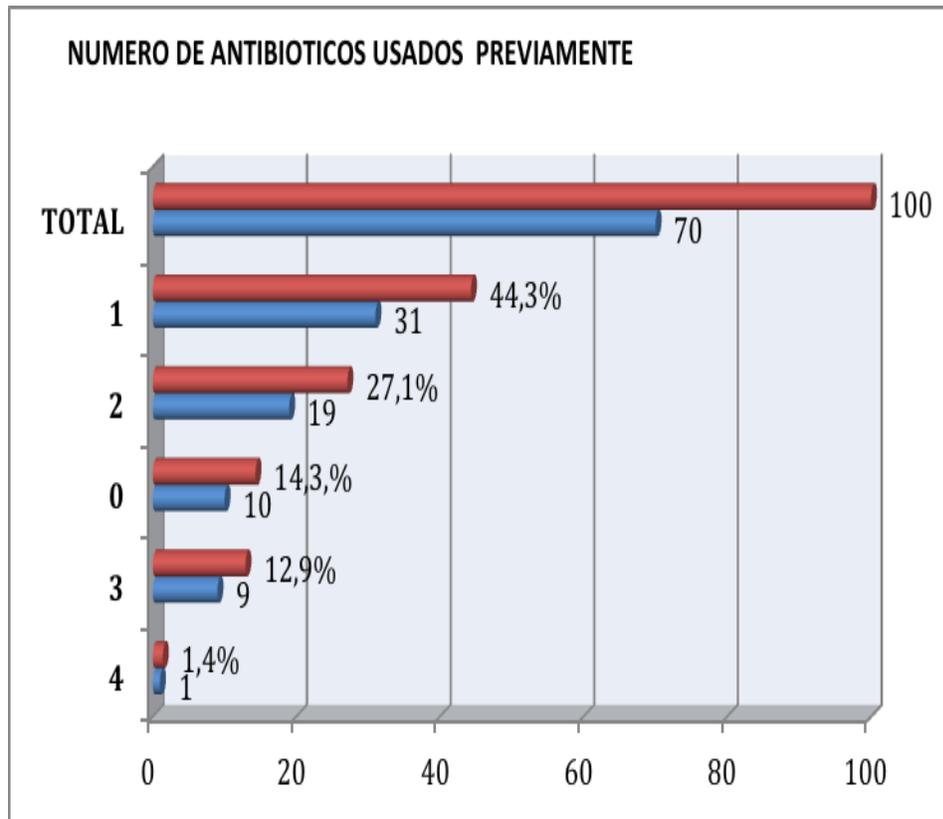
**Grafica 13.** Distribución según la el uso previo de antibióticos en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.



**Tabla 7.** Frecuencias según la el uso previo de antibióticos en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

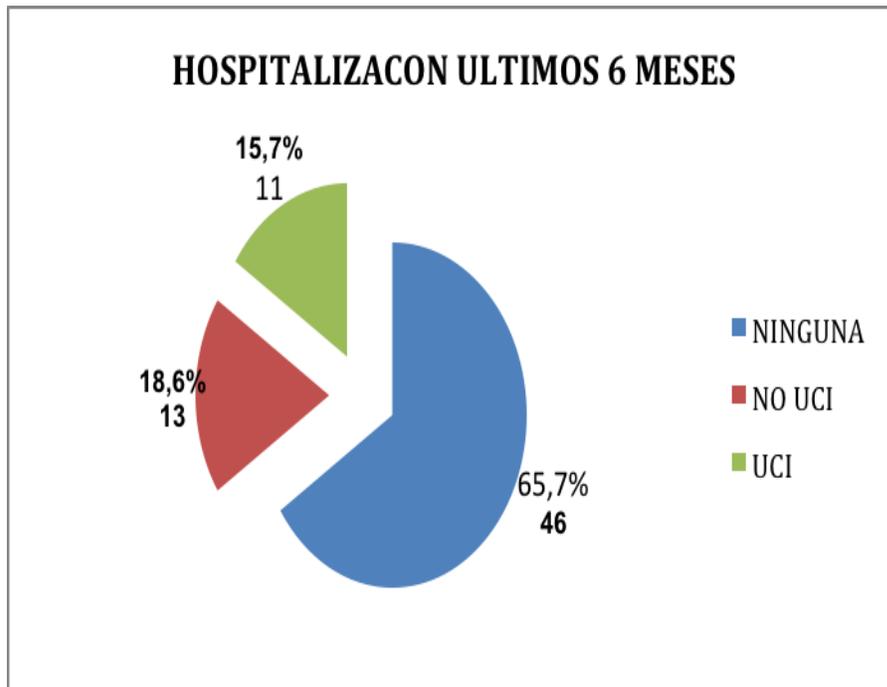
ABTIOTIOTICO	PORCENTAJE
CEFALOSPARINAS	22,7
MEROPENEN	19,9
VANCOMICINA	17
NINGUNO	14,3
ERTAPENEM	12,5
AMIKACINA	11,6
AMPICILINA SULBACTAM	9,9
PIP/TAZO	8,5
CIPROFLOXACINA	7,2
LINEZOLID	7,2
DORIPENEM	5,8
TMP/SMZ	4,3
POLIMIXINA	4,3
OXACILINA	1,4
CLINDAMICINA	1,4
TIGECICLINA	1,4
NINGUNO	14,3

**Grafica 14.** Distribución según la el numero de antibióticos usados previamente en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.



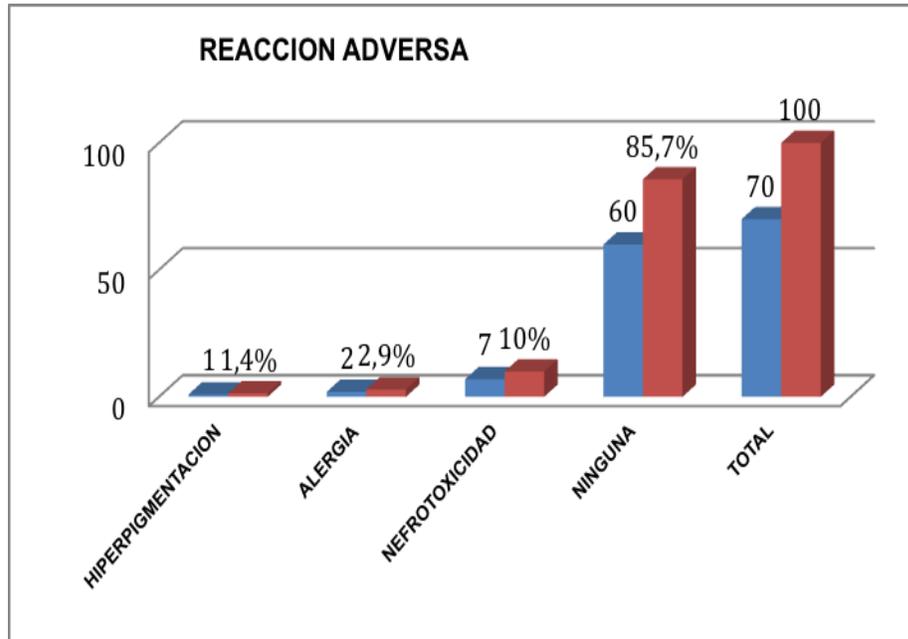
En el 15,7% de los pacientes se describio el antecedente de hospitalizacion en unidad de cuidados intensivos en los ultimos 6 meses, el 18,6% refirio hospitalizacion en sala general y el 65,7% negó el antecedente de hospitalización (Grafica 15).

**Grafica 15.** Distribución según el antecedente de hospitalización previa, en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.



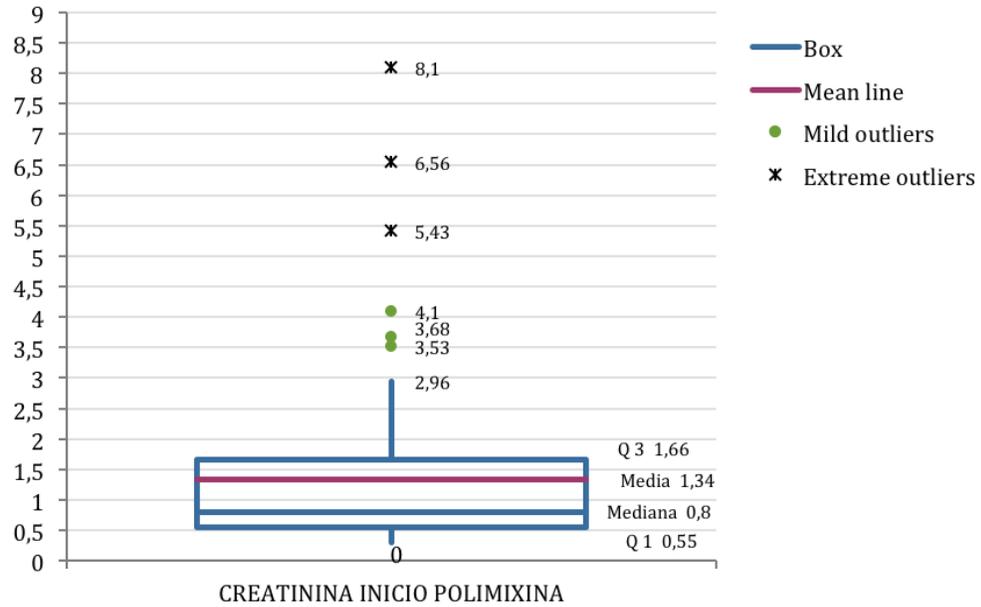
La principal reacción adversa reportada en la historia clínica fue la nefrotoxicidad en el 10% de los pacientes, seguido de reacción alérgica en el 2,9% y la hiperpigmentación cutánea se describió en el 1,4%, en el 85,7% no se reportaron reacciones adversas (Grafica 16).

**Grafica 16.** Distribución según la presentación de reacciones adversas, en los pacientes tratados con polimixina B, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

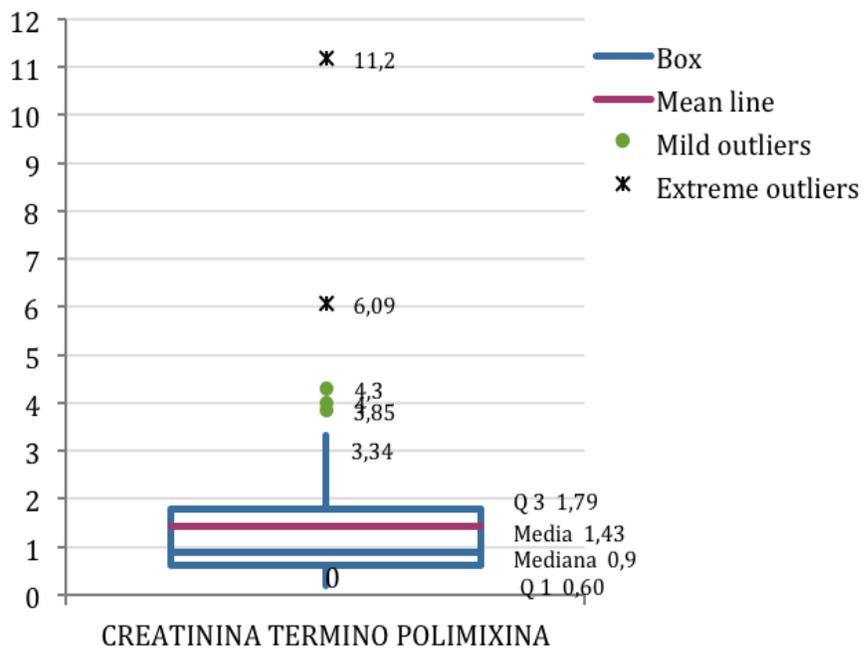


Al analizar los valores de creatinina al inicio y al término del tratamiento, se observó un valor promedio inicial de 1,34 mg/dl y uno al término de 1,43 mg/dl encontrando que al inicio del tratamiento el 75 % de los pacientes tenían valores inferiores a 1,66 mg/dl y al término de 1,79 mg/dl con valores máximos de 8,1 mg/dl al inicio y 11,2 mg/dl al final de la terapia (Grafica 17, Grafica 18).

**Grafica 17.** Distribución según del valor de creatinina al inicio del tratamiento con Polimixina B.

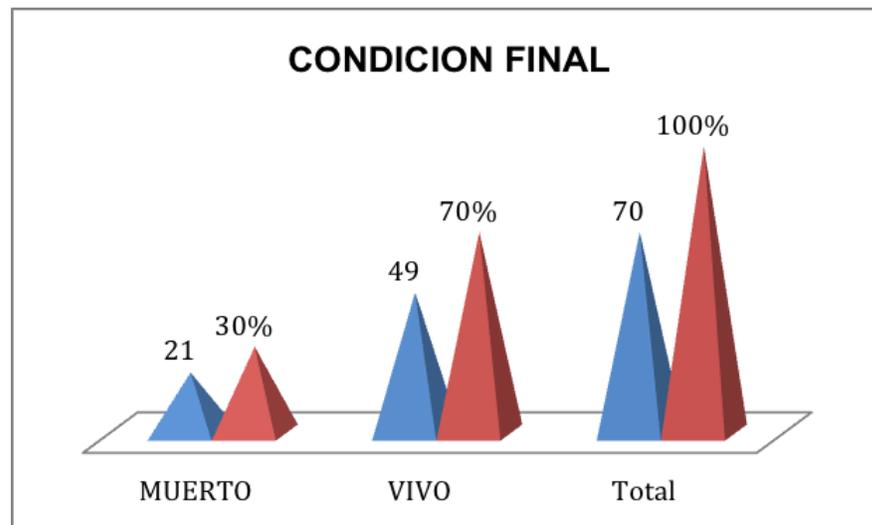


**Grafica 18.** Medidas de tendencia central y de dispersión del valor de creatinina al termino del tratamiento con Polimixina B.



Del total de la población, el 30 % de los pacientes tratados con polimixina fallecieron, en su totalidad por patología infecciosa, estableciéndose una razón de 2,3 pacientes vivos por cada fallecido tratado con polimixina B (Grafica 19).

**Grafica 19.** Distribución según la condición final de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.



Al realizar análisis bivariado se determinaron asociaciones entre la condición final de los pacientes y las diferentes variables analizadas, estableciéndose asociación entre la condición final y la edad, con un valor de significancia (t- Student) de 0,019 (IC= -22,9;-2,1), fallecieron con mayor frecuencia los pacientes de mayor edad, determinándose que la condición final depende de la edad de los pacientes (Tabla 8, Tabla 9).

**Tabla 8.** Variables condición final y edad de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

	CONDICION FINAL	N	Media	Desviación típ.
EDAD	VIVO	49	43,22	19,780
	MUERTO	21	55,76	20,654

**Tabla 9.** Prueba t-Student para la variables condición final y edad de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias							
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia		
										Inferior	Superior
EDAD	Se han asumido varianzas iguales	0,486	0,488	-2,399	68	0,019	-12,537	5,227	-22,968	-2,107	
	No se han asumido varianzas iguales			-2,357	36,466	0,024	-12,537	5,320	-23,321	-1,753	

Se estableció que la condición final no depende de los días de tratamiento, con un valor no significativo (t-Student ) de 0,31, (IC= -2,18;6,75) que incluye al 0(Tabla 10, Tabla 11).

**Tabla 10.** Variables condición final y días de tratamiento de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

	CONDICION FINAL	N	Media	Desviación típ.
DIAS TRATAMIENTO	VIVO	49	17,43	8,813
	MUERTO	21	15,14	8,008

**Tabla 11.** Prueba t-Student para la variables condición final y días de tratamiento antibiótico de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior	
DIAS TRATAMIENTO	Se han asumido varianzas iguales	0,193	0,662	1,021	68	0,311	2,286	2,239	-2,182	6,753
	No se han asumido varianzas iguales			1,061	41,492	0,295	2,286	2,154	-2,062	6,634

Se pudo establecer que la condición final de los pacientes se asocia al número de antibióticos administrados previamente al tratamiento con polimixina B, con un valor significativo (t-Student) de 0,013 (IC=-1,05;-0,12), (Tabla 12, Tabla 13).

**Tabla 12.** Variables condición final y número de antibióticos administrados previo al tratamiento con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

	CONDICION FINAL	N	Media	Desviación típ.
NUMERO AB	VIVO	49	1,27	0,785
	MUERTO	21	1,86	1,108

**Tabla 13.** Prueba t-Student para la variables condición final y número de antibióticos de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
NUMERO AB		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
NUMERO AB	Se han asumido varianzas iguales	5,179	0,026	-2,543	68	0,013	-0,592	0,233	-1,056	-0,128
	No se han asumido varianzas iguales			-2,220	28,956	0,034	-0,592	0,267	-1,137	-0,047

Se analizaron variables de tipo cualitativo, determinándose que entre la condición final y el sexo, fallecieron con mayor frecuencia los hombres, pero no se estableció una asociación estadísticamente significativa, con un valor de chi cuadrado de 0,083 (Tabla 14, Tabla 15).

**Tabla 14.** Tabla de contingencia entre la condición final de los pacientes y el sexo.

		CONDICION FINAL		TOTAL
		MUERTO	VIVO	
GENERO	HOMBRE	12	38	50
	MUJER	9	11	20
TOTAL		21	49	70

**Tabla 15.** Calculo de chi cuadrado para la relación entre la condicion final y el sexo de los pacientes tratados con Polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,000 <sup>a</sup>	1	0,083
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	2,083	1	0,149
Razón de verosimilitudes	2,887	1	0,089
Estadístico exacto de Fisher			
N de casos válidos	70		

Al analizar la relación entre la condición final y el diagnóstico clínico del paciente, se observó una mayor frecuencia de fallecidos en los pacientes con diagnóstico de infección respiratoria y abdominal, pero sin asociación estadísticamente significativa con un valor de chi cuadrado de 0,17 (Tabla 16, Tabla 17).

**Tabla 16.** Tabla de contingencia entre la condición final y el diagnóstico clínico de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

		CONDICION FINAL		TOTAL
		MUERTO	VIVO	
DIAGNOSTICO CLINICO	BACTEREMIA POR CATETER	1	4	5
	INFECCION ABDOMINAL	7	8	15
	INFECCION RESPIRATORIA	7	16	23
	INFECCION TEJIDOS BLANDOS	1	13	14
	IVU	2	6	8
	NEUROINFECCION	2	2	4
	SIN FOCO	1	0	1
	TOTAL	21	49	70

**Tabla 17.** Calculo de chi cuadrado para la relación entre condición final y el diagnóstico clínico de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,898 <sup>a</sup>	6	0,179
Razón de verosimilitudes	9,775	6	0,134
N de casos válidos	70		

Se reporto mayor numero de pacientes fallecidos, con aislamiento microbiológico de *A. baumannii* y *K. pneumoniae*, pero sin asociación estadísticamente significativa con un valor chi cuadrado de 0,13 (Tabla 18, Tabla 19).

**Tabla 18.** Tabla de contingencia entre la condición final y el aislamiento microbiológico de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

		CONDICION FINAL		TOTAL
		MUERTO	VIVO	
AISLAMIENTO MICROBIOLOGICO	<i>A. Baumannii</i>	7	14	21
	<i>E. coli</i>	2	1	3
	<i>E. cloacae</i>	0	2	2
	<i>K.pneumoniae</i>	7	8	15
	<i>P. aeruginosa</i>	5	24	29
	TOTAL	21	49	70

**Tabla 19.** Calculo de chi cuadrado para la relación entre condición final y el aislamiento microbiológico de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,121 <sup>a</sup>	4	0,130
Razón de verosimilitudes	7,578	4	0,108
N de casos válidos	70		

De los paciente reportados como fallecidos fueron tratados principalmente con polimixina asociada a meropenem y doripenem y la combinación de polimixina y tigeciclina, pero sin relación estadística entre el desenlace y el tratamiento antibiótico, chi cuadrado 0,98 (Tabla 20, tabla 21).

**Tabla 20.** Tabla de contingencia entre la condición final y el tratamiento antibiótico actual de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

		CONDICION FINAL		TOTAL
		MUERTO	VIVO	
TRATAMIENTO ANTIBIOTICO	POLIMIXINA	3	6	9
	POLI+AMIKA	0	1	1
	POLI+AMIKA+CIPRO	0	1	1
	POLI+AMPSUL	0	1	1
	POLI+CIPRO	1	2	3
	POLI+DORI	5	9	14
	POLI+DORI+TIGE	0	1	1
	POLI+MERO	8	17	25
	POLI+MERO+TIGE	0	1	1
	POLI+TIGE	4	8	12
	POLI+TIGE+AMIKA	0	1	1
	POLI+TIGE+DORI+CIPRO	0	1	1
	TOTAL	21	49	70

**Tabla 21.** Calculo de chi cuadrado para la relación entre condición final y el tratamiento antibiótico actual de los pacientes tratados con polimixina B, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,392 <sup>a</sup>	11	0,984
Razón de verosimilitudes	5,376	11	0,912
N de casos válidos	70		

Se determino que fallecieron con mayor frecuencia aquellos pacientes con soporte ventilatorio y vasoactivo comparado con aquellos no requirieron soporte, con un valor de chi cuadrado de 0,00 (Tabla 22, Tabla 23).

**Tabla 22.** Tabla de contingencia entre la condición clínica y la condición final.

		CONDICION CLINICA			Total
		SOPORTE VENTILATORIO Y VASOACTIVO	SOPORTE VENTILATORIO	NINGUNO	
CONDICION FINAL	MUERTO	17	2	2	21
	VIVO	12	6	31	49
TOTAL		29	8	33	70

**Tabla 23.** Calculo de chi cuadrado para la relación entre la condición clínica y la condición final.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	20,413 <sup>a</sup>	2	0,000
Razón de verosimilitudes	22,098	2	0,000
N de casos válidos	70		

Los pacientes en los cuales se describió reacción adversa en la historia clínica, estuvieron asociados a mayor mortalidad, valor de chi cuadrado de 0,03 (Tabla 24).

**Tabla 24.** Calculo de chi cuadrado para la relación entre la presentación de reacción adversa y condición final del paciente.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,583 <sup>a</sup>	3	0,03
Razón de verosimilitudes	3,598	3	,308
N de casos válidos	70		

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre antecedente de hospitalización en los últimos 6 meses y la condición final de los pacientes con un valor de significancia de chi cuadrado de 0,97 (Tabla 25).

**Tabla 25.** Cálculo de chi cuadrado para la relación entre la hospitalización en los últimos 6 meses y la condición final del paciente.

	<b>Valor</b>	<b>gl</b>	<b>Sig. asintótica (bilateral)</b>
Chi-cuadrado de Pearson	0,047	2	0,977
Razón de verosimilitudes	0,047	2	0,977
N de casos válidos	70		

## 9. DISCUSION

Según los resultados del presente estudio, la mayoría de los pacientes tratados con polimixina B tuvieron menos de 64 años con una mediana de 45.5 años y mayor afectación al género masculino. Diferente a lo reportado en la literatura, en donde se describe una edad promedio mayor, alrededor de los 60 - 65 años según las series; teniendo en cuenta el pronóstico de dichas infecciones, es muy importante y preocupante la afectación de pacientes más jóvenes, debido al gran impacto socioeconómico al comprometer población económicamente productiva. En cuanto al género, los datos de nuestro estudio concuerdan con los de la literatura donde este tipo de infecciones son más frecuentemente reportadas en el género masculino, en algunas series reportando incluso 3 hombres por cada mujer afectada.

Uno de cada dos pacientes, estuvo hospitalizado en sala general previo al aislamiento microbiológico menos de 17,5 días y en unidad de cuidados intensivos menos de 7 días, similar a lo reportado en la literatura donde más de 2 semanas es un factor de riesgo para desarrollar este tipo de infecciones en el servicio de hospitalización y más de una semana en UCI. Éste menor tiempo en la unidad de cuidados intensivos, es posiblemente explicado por ser el sitio donde están los pacientes más críticamente enfermos, más vulnerables, con mayores condiciones de riesgo y dispositivos invasivos lo que favorece una más rápida colonización y posterior desarrollo de infección por BGNRC.

La infección asociada a los cuidados de la salud por BGNRC tratados con polimixina B que más frecuentemente se presentaron fue la infección respiratoria, seguida de la infección intraabdominal e infección de tejidos blandos con menor porcentaje la infección de vías urinarias y las bacteriemias asociada a catéter. Posiblemente esta mayor frecuencia de infecciones pulmonares es debido a que más del 50% de la población estudiada tuvo invasión de la vía aérea con tubo orotraqueal o traqueostomía ya sea como soporte a una patología primaria pulmonar o extrapulmonar. Estos datos en principio contrastan con lo visto en la literatura mundial, donde según la base de datos más grande en estados unidos, la principal infección asociada a los cuidados de la salud son las bacteriemias asociadas a catéter, sin embargo, teniendo en cuenta que la microbiología principal son bacterias gram positivas, en el reporte de la NHSN, las bacteriemias asociadas a catéter por bacilos gram negativos ocupó el último puesto similar a lo ocurrido en nuestro estudio.

En dicho reporte estadounidense y en el estudio colombiano por Gomez et al. el primer lugar de infección y aislamiento microbiológico fueron la infección de vías urinarias seguido de la infección respiratoria, datos estos que sí son diferentes a los obtenidos en el presente estudio donde fueron las infecciones respiratorias las más frecuentemente reportadas y en menor proporción las infecciones urinarias. Aunque si se tienen en cuenta otros reportes, hay varios estudios en los que la neumonía es la principal infección por BGNRC. Incluso si se tiene en cuenta el estudio de Merlano et al, que ha sido el único estudio colombiano en el que han evaluado y caracterizado los pacientes tratados con polimixina B, la frecuencia de infecciones fueron similares al estudio actual en cuanto las infecciones abdominales ocuparon el segundo puesto y las infecciones urinarias son las menos frecuentes.

El principal aislamiento microbiológico por el cual se dio tratamiento con polimixina B fue *P. aeruginosa*, seguido de *A. baumannii* y *K. Pneumoniae*. Es importante tener en cuenta que si bien la mayor parte de la literatura reporta a *E. coli* como principal bacilo gram negativo asociado a infecciones asociadas a cuidados de la salud, seguido de *K. Pneumoniae* y *P. aeruginosa*, según datos del NHSN en estados unidos así como del grupo GREBO y GERMEN colombianos, cuando evaluamos específicamente microorganismos resistentes a carbapenem, es *A. baumannii* y *P. aeruginosa* los que mayor tasa de resistencia tienen y *E. coli* con mucha menor resistencia a los carbapenem, por lo que ante esta consideración y teniendo en cuenta los estudios específicos para bacilos gram negativos resistentes a carbapenem, los datos encontrados en nuestro estudio son similares a los reportados en la literatura, como en el estudio de Merlano et al, Falagas et al. y Gul et al. entre otros. Además la prevalencia de infección de vías urinarias en nuestro estudio fue baja, por lo que *E. coli* tiene un papel menos importante.

Los tipos de muestra más frecuentemente recolectados para obtener los aislamientos microbiológicos fueron los aspirados traqueales, lo que concuerda con el principal tipo de infecciones en nuestro estudio que fueron las respiratorias, además de estar acorde con los microorganismos que prevalecen en el presente estudio (*P. aeruginosa* y *A. baumannii*) los cuales afectan más frecuentemente las vías respiratorias y en menor proporción dispositivos invasivos y tracto urinario. El segundo lugar son para muestras sanguíneas, que pueden ser por bacteriemias como complicación de un catéter central o ser secundaria a una infección primaria en otro sitio. Según los datos colombianos del grupo GREBO y GERMEN, los principales tipos de muestra fueron en su orden, orina, sangre y secreciones respiratorias, retomando la aclaración que son para bacilos gram negativos en general, donde *E. coli* juega un papel predominante como patógeno urinario.

Como era el objetivo del estudio, todos los pacientes recibieron polimixina B, de estos solo un pequeño porcentaje la recibió como monoterapia y el resto en conjunto con 1 o mas antimicrobianos. La terapia combinada mas frecuentemente utilizado fue polimixina B y meropenem, seguido de la polimixina asociada a doripenem o tigeciclina. La duracion promedio de 16.7 dias. Estos datos estan acordes a la literatura donde cada vez menos se usa la monoterpia en este tipo de infecciones por sus altas tasas de mortalidad y la mayor probabilidad de desarrollar resistencia con un solo antimicrobiano lo que empeoraria aun más el pronóstico. Al igual que lo reportado en la mayoría de los estudios, fueron los carbapenem los antibioticos más frecuentemente acompañantes de los regimenes con polimixina B y los días promedio de tratamiento estan entre 14 y 20 días según las distintas series.

De los pacientes con infecciones por bacilos gram negativos resistentes a carbapenem, más de la mitad fueron manejados en la unidad de cuidados intensivos debido a sus condiciones clínicas criticas, con requerimiento de soporte ventilatorio y/o vasopresor en 1 de cada 2 pacientes. Estos datos están en relación a los reportados en la literatura donde este tipo de pacientes infectados por bacilos gram negativos resistentes a carbapenem, son altamente complejos, con múltiples comorbilidades y más críticamente enfermos con altas necesidades de manejo en uci de hasta 87% o tan altas como el 97% según algunas series (Chien et al. Jun et al. Gut et al), con requerimiento de algún tipo de soporte medico en porcentajes incluso similares a nuestro estudio 69.2%.

La presencia de alguna condición clínica subyacente en los pacientes tratados con polimixina B fue frecuente, con 2/3 partes de los pacientes quienes tenían al menos dos o más comorbilidades, las más frecuentes fueron HTA y Diabetes Mellitus. La gran mayoría tuvo uno o más dispositivo invasivos como factor predisponente a este tipo de infecciones, en parte debido a su condición clínica critica o a alguna comorbilidad que hacia necesario tener un dispositivo invasivo, el principal fue el catéter venoso central seguido de la invasión de la vía aérea por tubo orotraqueal o traqueostomía. Estos datos están en relación a lo descrito en la literatura donde las comorbilidades y los dispositivos invasivos son factores bien documentados que aumentan la probabilidad de adquirir infección por este tipo de microorganismos.

La mayoría de los pacientes estuvieron expuestos a un procedimiento quirúrgico en el trascurso de la hospitalización, el principal fue la cirugía abdominal, lo que esta acorde con algunas series reportadas, donde los procedimientos quirúrgicos intrahospitalarios, tanto invasivos como no invasivos favorecen la adquisición de BGNRC.

Se encontro que el 85.7% de los pacientes estuvieron expuestos previamente a 1 o mas régimen antimicrobiano en los últimos 6 meses, con una exposición al medio hospitalario en 1 de cada 3 pacientes. Estos datos son importantes y acorde a lo descrito en la literatura donde se refleja la clara presión de selección antibiótica y la exposición al ambiente nosocomial como factores predisponentes para desarrollar infecciones con BGNRC.

Las reacciones adversas fueron reportadas en el 14.3% de las historias clínicas de los pacientes tratados con polimixina B, siendo la nefrotoxicidad la más frecuente con el 10% de los casos al igual que como lo describe la literatura en los estudios de Falagas et al, Jun et al, Gul et al y Ruchika, donde la nefrotoxicidad por polimixina B fue encontrada en el 7%, 5.6%, 7.7% y 18.7% respectivamente. En el estudio colombiano por Merlano et al, la tasa de nefrotoxicidad por polimixina B fue del 36%. No se tuvieron en cuenta ni se relacionaron otras variables que se asocian a nefrotoxicidad, como el uso de medios de contraste, fármacos nefrotóxicos entre otros, lo cual es un tema bastante amplio que esta en desarrollo por otro grupo de investigación en el momento. Llama la atención que no hubo reporte de neurotoxicidad asociada a la polimixina B, una posible explicación son las condiciones clínicas de los pacientes que en su mayoría fue crítica en lo que documentamos siendo tratados en UCI y con necesidad de soporte vasoactivo y ventilatorio, lo que hace difícil su diagnóstico e interpretación teniendo en cuenta que las polineuropatías son frecuentes en los pacientes críticamente enfermos. La hiperpigmentación cutánea, la cual es una reacción adversa a la polimixina B raramente reportada, fue documentada en 1 paciente, lo que resalta la baja prevalencia de dicho evento Vs la poca sensibilización de los clínicos para reportarla.

Nuestros datos evidenciaron que 3 de cada 10 pacientes con infecciones por BGNRC que recibieron polimixina B murieron como causa de la infección en si misma. Estos datos están en el rango de mortalidad reportadas en la literatura (10-70%); en el estudio del Hospital Militar reportado por Merlano et al, la mortalidad fue del 32%.

Al realizar el análisis bivariado entre la condición final de los pacientes y las distintas variables cuantitativas y cualitativas, encontramos asociaciones estadísticamente significativas entre la edad y el desenlace clínico, teniendo en cuenta que a mayor edad, es mayor la probabilidad de fallecer ante una infección por BGNRC, esto en relación probable a la menor capacidad funcional y las mayores comorbilidades de las personas a mayor edad. Al igual que como lo describe la literatura, encontramos que los paciente mas críticos, manejados en la unidad de cuidados intensivos, tienen mayor probabilidad de fallecer, la mayoría

de los estudios usan el APACHE II o SOFA como score de severidad de la enfermedad, sin embargo en el presente estudio, la mayoría de los pacientes no tenían registrado dicho score por lo que usamos objetivamente el soporte vasopresor y ventilatorio como variables que definían severidad de la enfermedad. Se encontró además una asociación significativa entre el mayor número de antimicrobianos expuestos previamente y el mayor riesgo de morir.

La nefrotoxicidad como evento adverso se asoció a un mayor desenlace de mortalidad, estos datos también acordes a algunas series reportadas en la literatura donde los pacientes con injuria renal tienen mayor probabilidad de tener desenlaces adversos.

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y el esquema antibiótico administrado como lo describen algunas series en donde la terapia combinada con polimixina B, lleva a mejores resultados clínicos y menor mortalidad que la monoterapia. De igual forma, no encontramos asociaciones significativas entre el tipo de infección, el aislamiento microbiológico y la mortalidad a diferencia de lo que reportan algunas series, donde el aislamiento por *P. aeruginosa* y las bacteriemias llevan a peores desenlaces clínicos.

## 10. CONCLUSIONES

En los pacientes tratados con polimixina predominó el género masculino con una relación de 2,5 hombres por cada mujer.

Las infecciones más frecuentemente diagnosticadas fueron de tracto respiratorio inferior y de origen abdominal.

Los bacilos gram negativos resistentes a carbapenem más frecuentemente aislados fueron *P. aeruginosa* seguido de *A. baumannii*, microorganismos que se han caracterizado por una alta tasa de resistencia a carbapenem.

El esquema de tratamiento que más se utilizó fue la terapia combinada de carbapenem con polimixina B.

Los factores de riesgo mas frecuentemente reportados, fueron la exposición previa a 1 o más antimicrobianos, hospitalización en los últimos 6 meses, intervenciones quirúrgicas, comorbilidades como hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Las infecciones por BGNRC afectaron mayormente a pacientes críticamente enfermos que requirieron manejo en la unidad de cuidados intensivos necesitando soporte ventilatorio y/o vasopresor, además de dispositivos invasivos.

La descripción de reacciones adversas por polimixina B en nuestro estudio fueron bajas, siendo la nefrotoxicidad la principal reportada. Otras reacciones adversas asociados a la polimixina B como hiperpigmentación cutánea y trastornos electrolíticos no están aun bien caracterizados y no se encontraron registros en las historias clínicas para este último.

El 30% de los pacientes infectados por BGNRC fallecieron, encontrando de forma significativa esta asociación con la edad avanzada y el número de antimicrobianos previamente recibidos.

Se encontró una relación significativa entre mortalidad y el uso de soporte ventilatorio mecánico, vasoactivo y nefrotoxicidad.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad entre el sexo masculino vs el femenino, el tipo de diagnóstico, aislamiento microbiológico, ni días de tratamiento u hospitalización previa.

No se encontraron diferencias en el desenlace clínico y entre los distintos esquemas antibióticos utilizados en los pacientes estudiados

## 11. RECOMENDACIONES

Capacitar al personal de salud sobre los lineamientos dados por la CDC para el control y prevención de las infecciones por bacilos gram negativos, como el aislamiento de contacto, el adecuado uso de las batas y guantes, higiene de manos en los 5 momentos descritos por el CDC, higiene y desinfección del entorno del paciente, entre otros.

Concientizar al personal de salud sobre el impacto socioeconómico y la mortalidad que tienen las infecciones por BGNRC, para así logra una mayor adherencia a las intervenciones preventivas.

Se deben limitar a los estrictamente necesarios y en el menor tiempo posible los distintos dispositivos médicos invasivos, como cateteres centrales, sondas vesicales, tubos orotraqueales, entre otros.

Se recomienda hacer uso racional de antibióticos con el fin de evitar la presión de selección de cepas bacterianas resistentes especialmente bacilos gram negativos resistentes a carbapenem.

Tener en cuenta los antecedentes, comorbilidades y los distintos factores asociados a infecciones por bacilos gram negativos resistentes, con el fin de hacer una adecuada elección empírica antimicrobiana y favorecer desenlaces clínicos.

Recomendamos considerar el inicio antimicrobiano empírico con un régimen de terapia antimicrobiana combinada basado en polimixinas en aquellos pacientes con múltiples factores de riesgo para bacilos gram negativos productores de carbapenemasa y alta prevalencia de estos mismos en el ámbito hospitalario en el que el clínico se desempeñe.

Frente a la luz de la limitada evidencia actual, se recomienda siempre ante la presencia de BGNRC utilizar terapia combinada en lo posible con 2 o más fármacos activos.

No se recomienda la monoterapia con polimiixina B para infecciones invasivas por bacilos gram negativos resistentes a carbapenem.

Recomendamos hacer seguimiento periódico de la función renal durante el tratamiento con polimixinas y tener en cuenta que no solo la nefrotoxicidad es el único efecto adverso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Michalopoulos, A. ; Karatza D. Multidrug-resistant Gram-negative infections: the use of colistin. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*2010. 8(9), 1009–1017.
2. Frieden, T. Antibiotic resistance threats. *Cdc*, (2013). 22–50. doi:CS239559-B.
3. O'Neill, J. Antimicrobial Resistance : Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Review on Antimicrobial Resistance*, (2014). December, 1–16
4. Guidance for Control of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). CDC. 2012. Toolkit.
5. Gupta N, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiology and Prevention. *Clinical Infectious Diseases* 2011;53(1):60–67
6. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Nov;29(11):996-1011.
7. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare- Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(1):1-14
8. Guh AY, Bulens SN, Mu Y. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012-2013. *JAMA*. 2015;314(14):1479-1487
9. Balode A, Punda PV, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative and Gram-positive bacteria collected from countries in Eastern Europe: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) 2004–2010. *International Journal of Antimicrobial Agents* 41 (2013) 527–535

10. Gómez CH, Blanco VM, Mota G, Correa A. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomédica* 2014;34(Supl.1):91-100
11. Navarro AO, Uribe N, Sierra P. Bacteriemia por enterobacterias resistentes a carbapenems. Un estudio transversal. *Infectio*. 2015;19(2):60-66
12. Boletín informativo GREBO. Número 7, Bogotá, 2015.
13. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Gudiol C, Martínez JA. Treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(Supl 4):49-55
14. Bettiol E, Harbarth S. Development of new antibiotics: taking off finally?. *wiss Med Wkly*. 2015;145:w14167
15. Antibiotics Currently in Clinical Development. The Pew Charitable Trusts. Marzo 2015.
16. Yılmaz GR, Baştuğ AT, But A, Yıldız S, et al. Clinical and microbiological efficacy and toxicity of colistin in patients infected with multidrug-resistant gram-negative pathogens. *J Infect Chemother* (2013) 19:57–62
17. Falagas ME, Kasiakou SK, Kofteridis DP. et al. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin- only-susceptible (POS) gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2006) 25:596–599
18. Kimberly Ku, Pogue JM, Moshos J et al. Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of *Acinetobacter baumannii* and/or carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *American Journal of Infection Control* 40 (2012) 983-7
19. Jun YH, Jeun SJ, Kang SH. Colistin therapy for multidrug-resistant Gram-negative infection: Clinical outcome and risk factors. *Infection* (2013) 41:1195–

1198.

20. Nandha R, Sekhri K. To study the clinical efficacy and nephrotoxicity along with the risk factors for acute kidney injury associated with parenteral polymyxin B. *Indian Journal of Critical Care Medicine* September-October 2013 Vol 17 Issue 5

21. Caracterización de pacientes tratados con polimixina b en el hospital militar central durante el periodo de octubre 2008– febrero 2010: eficacia y perfil de seguridad. Universidad Militar Nueva Granada. 2010

22. Duin DV, Kaye KS, Neuner EA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 75 (2013) 115–120.

23. Efficacy of polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review and meta-analysis. *braz j infect dis.* 2015;19(2):170–180

24. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62:165-70.

25. Luces y sombras en el uso de colistina: falta mucho por conocer. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(4):287–296

26. Seop CL, Doi Y. Therapy of Infections due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Infect Chemother* 2014;46(3):149-164

27. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:74–84.

28. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey AR. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–281

29. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy* 2015;35(10):949–962
30. Zilberberg MD, Shorr AF. Prevalence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among specimens from hospitalized patients with pneumonia and bloodstream infections in the United States from 2000 to 2009. *J Hosp Med* 2013;8:559–63.
31. Vasoo S, Barreto JN, Tosh PK. Emerging Issues in Gram-Negative Bacterial Resistance: An Update for the Practicing Clinician. *Mayo Clin Proc.* March 2015;90(3):395-403
32. Paño JR, Villar SS, Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(Supl 4):41-48
33. Tacconelli E, Tumbarello M, Bertagnolio S, *et al.* Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: analysis of trends in prevalence and epidemiology. *Emerg Infect Dis* 2002;8:220–1
34. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, *et al.* European Network on Carbapenemases. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(5):432–438
35. Temkin E, Adler A, Lerner A, *et al.* Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: biology, epidemiology, and management. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (2014) 1323. 22–42
36. Fariñas MC, Martínez LM. Infecciones causadas por bacterias gram negativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(6):402–409
37. Schwaber M.J, Lidji, K, Venezia N, *et al.* Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008. 52: 1028–1033.

38. Borer A, Odes S, Riesenber K, *et al.*. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect. Control Hospital Epidemiol.* 2009. 30: 972–976.
39. Akova M, Daikos GL, Tzouveleki L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:439-48.
40. Mouloudi E, Protonotariou E, Zagorianou A, *et al.* Bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase/ *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:1250-6.
41. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, *et al.* Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:2322-8.
42. Pintado V, Ruiz P, Cobo J, *et al.* Sequential appearance of carbapenem-producing enterobacteria VIM-1, KPC-3 y OXA-48 in a tertiary hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32 Especial Cong 1:29.
43. Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, *et al.* Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1868-73.
44. Falagas ME, Lourida P, Poulikakos P, Rafailidis PI, Tansarli GS. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:654-63.
45. Lemos EV, de la Hoz FP, Einarson TR, McGhan WF. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2014 May;20(5):416-23.

46. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;55:943-50.
47. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:2108-13
48. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC- producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1798-803.
49. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:682-707.
50. Schwaber, M.J., B. Lev, A. Israeli, et al. 2011. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin. Infect. Dis*. 52: 848–855
51. Kochar, S., T. Sheard, R. Sharma, et al. 2009. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect. Control Hospital Epidemiol*. 30: 447–452.
52. Gregory, C.J., E. Llata, N. Stine, et al. 2010. Outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Puerto Rico associated with a novel carbapenemase variant. *Infect. Control Hospital Epidemiol*. 31: 476–484
53. Lerner A, Adler A, Hanna J, et al. 2013. Environmental contamination by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J. Clin. Microbiol*. 51: 177–181.
54. Climo, M, Yokoe D, Warren DK, et al. 2013. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *New England J. Med*. 368: 533–542.

55. Elpern E.H., Killeen K, Ketchem A, *et al.* 2009. Reducing use of indwelling urinary catheters and associated urinary tract infections. *Am. J. Crit. Care* 18: 535–541
56. Cload B, Day AG, Ilan R. 2010. Evaluation of unnecessary central venous catheters in critically ill patients: a prospective observational study. *Can. J. Anaesthesia* 57: 830–835.
57. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, *et al.* Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159–77
58. Huttner A, Harbarth S, Carlet J, *et al.* Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare- Associated Infections Forum. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2013;2:31.
59. Morrill H, Pogue JM, Kaye KS, Laplante K. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2015 Apr; 2(2): ofv050.
60. Daikos GL, Markogiannakis A: Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect* 2011, 17:1135–1141.
61. Michele Yamamoto and Aurora E Pop-Vicas. Treatment for infections with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: what options do we still have?. *Yamamoto and Pop-Vicas Critical Care* 2014, 18:229
62. Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I: Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013, 57:2388–2390
63. Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, *et al.* HC: Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care

units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect* 2014, 20:O117–O123.

64. Freire AT, Melnyk V, Kim MJ, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, Chuang YC, Maroko RT, Dukart G, Cooper CA, Korth-Bradley JM, Dartois N, Gandjini H, 311 Study Group: Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010, 68:140–151.

65. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan JL, Korth-Bradley J, McGovern PC: Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013, 57:1756–1762.

66. FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. [<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>].

67. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning. [<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm369580.htm>].

68. Kim NH, Hwang JH, Song KH, Choe PG, Kim ES, Park SW, Kim HB, Kim NJ, Park WB, Oh MD. Tigecycline in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: susceptibility and clinical outcome. *Scand J Infect Dis* 2013;45:315-9.

69. Lee YT, Tsao SM, Hsueh PR. Clinical outcomes of tigecycline alone or in combination with other antimicrobial agents for the treatment of patients with healthcare-associated multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:1211-20.

70. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect* 2010, 16:184–186.

71. Karageorgopoulos DE, Miriagou V, Tzouveleakis LS, Spyridopoulou K, Daikos GL: Emergence of resistance to fosfomycin used as adjunct therapy in KPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: report of three cases. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67:2777–2779.
72. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, Oikonomou A, Poulakou G, Roilides E, Giamarellou H: Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2014, 43:52–59.
73. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections : A preliminary study. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5598-601.
74. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5744-8.
75. Reddy T, Chopra T, Marchaim D, Pogue JM, Alangaden G, Salimnia H, Boikov D, Navon-Venezia S, Akins R, Selman P, Dhar S, Kaye KS. Trends in antimicrobial resistance of *Acinetobacter baumannii* isolates from a metropolitan Detroit health system. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2235-8.
76. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2008;56:432-6.
77. Griffith ME, Yun HC, Horvath, LL Murray CK. Minocycline therapy for traumatic wound infections caused by the multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-*Acinetobacter calcoaceticus* complex. *Infect Dis Clin Pract* 2008;16:16-9.
78. Wood GC, Hanes SD, Boucher BA, Croce MA, Fabian TC. Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003;29:2072-6.

79. Satlin MJ, Kubin CJ, Blumenthal JS, et al. Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from urine. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5893–9.
80. Andrea Kwa, Sofia K Kasiakou, Vincent H Tam and Matthew E Falagas. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E). *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 5(5), (2007)
81. Matthew E. Falagas, Petros I. Rafailidis, Dimitrios K. Matthaiou. Resistance to polymyxins: Mechanisms, frequency and treatment options. *Drug Resistance Updates* 13 (2010) 132–138
82. Roger L. Nation, Tony Velkov, and Jian Li. Colistin and Polymyxin B: Peas in a Pod, or Chalk and Cheese?. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59(1):88–94
83. dhariwal aK, tullu ms. Colistin: Re-emergence of the ‘forgotten’ antimicrobial agent. *Journal of Postgraduate Medicine* July 2013 Vol 59 Issue 3
84. Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, Boniatti MM, Dalarosa MG, Falci DR, Behle TF, Bordinhão RC, Wang J, Forrest A, Nation RL, Li J, Zavascki AP: Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. *Clin Infect Dis* 2013, 57:524–531.
85. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, Miragliotta G, Bruno F, Brienza N: High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis* 2012, 54:1720–1726.
86. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, Prekates A, Themeli-Digalaki K, Tsakris A: Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011, 17:1798–1803.

87. Chien-Yu Cheng<sup>1</sup>, Wang-Huei Sheng<sup>1</sup>, Jann-Tay Wang, Yee-Chun Chen, Shan-Chwen Chang Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 35 (2010) 297–300
88. Bergamasco MD, Barroso Barbosa M, de Oliveira Garcia D, Cipullo R, Moreira JC, Baia C, Barbosa V, Abboud CS: Infection with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2012, 14:198–205.
89. Lee J, Patel G, Huprikar S, Calfee DP, Jenkins SG: Decreased susceptibility to polymyxin B during treatment for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Clin Microbiol* 2009, 47:1611–1612.
90. Julie Ann Justo, and John A. Bosso. Adverse Reactions Associated with Systemic Polymyxin Therapy. *Pharmacotherapy* 2015. Volume 35, Number 1,
91. Matthew Pike and Emmanuel Saltiel. Colistin- and Polymyxin-Induced Nephrotoxicity: Focus on Literature Utilizing the RIFLE Classification Scheme of Acute Kidney Injury. *Journal of Pharmacy Practice* 2014, Vol. 27(6) 554-561

# ANEXOS

**Anexo A.** Instrumento de evaluación.

**CARACTERIZACION CLINICA DE LOS PACIENTES TRATADOS CON  
POLIMIXINA B EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA ENTRE  
SEPTIEMBRE DE 2012 Y SEPTIEMBRE DE 2015.**

HISTORIA CLINICA:	
DOCUMENTO IDENTIDAD:	
EDAD	
GENERO	
FECHA INGRESO	
FEHCA TERMINO DE LA ATENCION	
DIAS HOSPITALIZACION PREVIO AL AISLAMIENTO BGN-RC	
DIAS ESTANCIA UCI PREVIO AL AISLAMIENTO BGN-RC	

<b>DIAGNOSTICO CLINICO DE LA INFECCION POR BGN-RC</b>			
INFECCION TRACTO RESPIRATORIO		INFECCION TEJIDOS BLANDOS	
BACTEREMIA ASOCIADO A CATETER		NEUROINFECCION	
INFECCION VIAS URINARIAS		SIN FOCO	
INFECCION INTRA-ABDOMINAL			

<b>TIPO DE BGN RESISTENTE A CARBAPENEMICOS AISLADO</b>			
<i>Acinetobacter Baumannii</i>		<i>E. Coli</i>	
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>		<i>Enterobacter spp.</i>	
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>			

<b>TIPO DE MUESTRA</b>			
SANGRE		LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO	
ORINA		HUESO	
SECRECION TRAQUEAL		TEJIDO BLANDO (MUSCULO - PIEL)	
LIQUIDO PLEURAL		SECRECION CUALQUIER TEJIDO	
LIQUIDO PERITONEAL			

<b>TRATAMIENTO ANTIBIOTICO BGN-RC (INFECCION EN ESTUDIO)</b>			
1- Ampicilina sulbactam		7- Doripenem	
2- Cefalosporinas 1-3 generacion		8- Tigeciclina	
3- Cefepime		9- Polimixina B	
4- Piperacilina Tazobactam		10- Amikacina	
5- Meropenem		11-Quinolonas:	
6- Ertapenem		Otros ¿Cual?	

<b>DURACION TRATAMIENTO ANTIBIOTICO DIRIGIDO BGN-RC</b>															
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31

<b>HOSPITALIZACION DURANTE TRATAMIENTO CON POLIMIXINA</b>	
UCI	
NO UCI	

<b>SOPORTE CLINICO DEL PACIENTE</b>	
SOPORTE VASOACTIVO	
SOPORTE VENTILATORIO	
NINGUNO	
AMBOS	

<b>COMORBILIDADES</b>			
HIPERTENSION ARTERIAL		ENFERMEDAD INMUNOLOGICA	
DIABETES		VIH	
FALLA RENAL NO DIALISIS		QUIMIOTERAPIA	
FALLA RENAL TERMINAL (DIALISIS)		TERAPIA BIOLOGICA	
NEUMOPATIA CRONICA		CORTICOIDES	
CARDIOPATIA		NEOPLASIA SOLIDAS	
ENF CEREBROVASCULAR		NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS	
HEPATOPATIA CRONICA			

<b>DISPOSITIVOS INVASIVOS</b>			
SONDA VESICAL		CATETER HEMODIALISIS	
SONDA NASOGASTRICA		CATETER VENTRICULOSTOMIA	
SONDA GASTROSTOMIA		TRAQUEOSTOMIA – TUBO OT	
CATETER VENOSO CENTRAL		TORACOSTOMIA	
CATETER CENTRAL INSERCION PRIFERICA			

<b>INTERVENCION QX HOSPITALIZACION ACTUAL</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
ABDOMINAL		
TORACICA		
SNC		
OSTEOMUSCULAR		
URINARIO		
PIEL Y TEJIDOS BLANDOS		
NINGUNA		

<b>EXPOSICION PREVIA A ANTIBIOTICOS (6 MESES)</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>
1- Ampicilina sulbactam	7- Doripenem		
2- Cefalosporinas 1-3 generacion	8- Tigeciclina		
3- Cefepime	9- Polimixina B		
4- Piperacilina Tazobactam	Combinación:		
5- Meropenem	Otros ¿Cual?		
6- Ertapenem			

<b>HOSPITALIZACION RECIENTE (6 MESES)</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
UCI		
NO UCI		

<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
NEFROTOXICIDAD		
NEUROTOXICIDAD		
ALERGIAS		
HIPERPIGMENTACION CUTANEA		
OTRA: CUAL?:		

<b>NIVELES CREATININA</b>	
INICIO DE LA POLIMIXINA	
AL TERMINAR TTO CON POLIMIXINA	

<b>CONDICION FINAL DEL PACIENTE</b>	
VIVO	
MUERTO	

<b>CAUSA MUERTE</b>	
INFECCION	
NO INFECCION	

FIRMA RESPONSABLE: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_