

Mortalidad por *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidados intensivos en Colombia

Elkin V. Lemos,¹ Fernando De la Hoz Restrepo,¹ Nelson Alvis,²
Elkin Quevedo,³ Oscar Cañon⁴ y Yazmin León⁵

Forma de citar

Lemos EV, De la Hoz Restrepo F, Alvis N, Quevedo E, Cañon O, León Y. Mortalidad por *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidados intensivos en Colombia. Rev Panam Salud Publica. 2011;30(4): 287–94.

RESUMEN

Objetivo. Comparar la mortalidad en pacientes infectados por *Acinetobacter baumannii* multisensibles con pacientes infectados por *A. baumannii* multirresistentes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI) de Colombia.

Métodos. Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico. Se incluyó a 165 pacientes ingresados en las UCIs participantes entre abril de 2006 y abril de 2010. Se comparó la mortalidad de los pacientes con aislamientos clínicos de *A. baumannii* multirresistentes frente a aquellos multisensibles al día 14 y 30 de hospitalización.

Resultados. De los 165 pacientes adultos que presentaron infecciones asociadas al cuidado en salud (IACS) por *A. baumannii*, en 62 se encontraron bacterias multisensibles y en 103, multirresistentes. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad al día 14 de hospitalización en UCI. Sí se observaron en cambio diferencias significativas ($P < 0,05$) para mortalidad al día 30 de hospitalización entre los pacientes con aislamientos multirresistentes y multisensibles, y esta diferencia se mantuvo al controlar los factores de riesgo de los pacientes con análisis multivariado.

Conclusiones. La presencia de multirresistencia es el principal factor de riesgo para la mortalidad entre los pacientes con IACS por *A. baumannii* en las UCI de Colombia.

Palabras clave

Acinetobacter baumannii; agentes antibacterianos; resistencia microbiana a medicamentos; unidades de terapia intensiva; mortalidad hospitalaria; Colombia.

La emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana es conside-

rada actualmente como un fenómeno complejo y creciente alrededor del mundo. Su importancia es tal que en 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró un problema de salud pública (1).

Se ha informado que las infecciones causadas por bacterias resistentes a los antibióticos, comparadas con las sensibles a estos medicamentos, producen más muertes, prolongan la hospitaliza-

ción y elevan los costos de atención de salud (2, 3). También se ha demostrado que las infecciones asociadas al cuidado en salud (IACS) son una causa importante de mortalidad en hospitales de América Latina, y mucho más en unidades de cuidados intensivos (4, 5). Por ejemplo, en Estados Unidos durante el período 1992–1997 las infecciones del torrente sanguíneo por *Acinetobacter baumannii* representaron 2% del total de las

¹ Universidad Nacional de Colombia, Doctorado Interfacultades en Salud Pública, Bogotá, Colombia. La correspondencia se debe dirigir a Elkin Lemos. Correo electrónico: elkin799@yahoo.com

² Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia.

³ Fundación para el Desarrollo y Apoyo en Salud Internacional (FUDASAI), Bogotá, Colombia.

⁴ Universidad Santo Tomás, Bogotá, Colombia.

⁵ Clínica del Occidente, Bogotá, Colombia.

adquiridas en hospitales y 6% de las neumonías asociadas a ventilador mecánico (6). En Europa, entre 1997 y 1999, *A. baumannii* fue el noveno patógeno más común en infecciones hospitalarias del torrente sanguíneo, mientras que en América Latina esta bacteria da cuenta de 5,3% de todos los aislados de bacteriemias nosocomiales en el mismo período (4, 6, 7).

Dentro de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de una infección por este microorganismo se encuentra la presencia de dispositivos invasivos en el paciente (p. ej. catéteres centrales, tubos endotraqueales), ya que los microorganismos se adhieren a dichos dispositivos y posteriormente invaden al huésped susceptible desarrollando el proceso infeccioso asociado al cuidado en salud. Una vez establecidos, estos microorganismos se asocian a un aumento importante tanto de infecciones (herida quirúrgica [9%], vías urinarias [14%], torrente sanguíneo primario [18%] y enfermedades respiratorias [59%]) como de costos adicionales anuales en atención en salud, los cuales oscilan entre US\$ 4 865 y US\$ 9 348 (8, 9).

Muchos países de América Latina (entre ellos Colombia) carecen de programas nacionales obligatorios de vigilancia y control de las IACS, cuya relativamente alta prevalencia se debe precisamente a la falta de capacitación adecuada del personal de salud en prácticas elementales de prevención y control de infecciones. El objetivo del presente estudio fue comparar la mortalidad en pacientes infectados por *A. baumannii* multisensibles con pacientes infectados por *A. baumannii* multirresistentes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI) de Colombia. Su realización contó con la aprobación de las instituciones participantes a través de sus comités de ética e investigación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño metodológico

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo que incluyó a todos los pacientes admitidos entre abril de 2006 y abril de 2010 en las UCI de hospitales seleccionados, con diagnóstico de IACS, aislamiento de *A. baumannii* y más de 48 horas de hospitalización. Los establecimientos de salud participantes, elegidos por su representatividad al estar situa-

dos en zonas del país con alta prevalencia e incidencia de *A. baumannii*, fueron el Hospital el Tunal (214 camas, 17 en su UCI), el Hospital Occidente de Kennedy (398 camas, 15 en su UCI) y la Clínica de Occidente (275 camas, 10 en su UCI).

Se analizó la mortalidad de los pacientes que presentaron aislamientos de *A. baumannii* multisensibles y la de aquellos infectados con *A. baumannii* multirresistente. En cada paciente se hizo un seguimiento con intervalos de dos días hasta su egreso de la UCI. Se consideró como *A. baumannii* multisensible al que presentó susceptibilidad a tres o más familias de antimicrobianos activos, y como multirresistente al que ofreció resistencia a tres o más familias de antimicrobianos.

Se examinaron las IACS identificadas con mayor frecuencia en las UCI: infección de sitio operatorio (ISO), infección urinaria asociada a catéter urinario (ITU), neumonía asociada a ventilación mecánica en paciente adulto (NAV), infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central (ITSCAT), infección del tracto respiratorio superior (ITRS), neumonía asociada al cuidado de salud (NACS) e infección de piel y tejidos blandos (TBLAN).

Recolección de datos y microbiología

La información sobre resistencia de *A. baumannii* se extrajo de los cultivos procesados en los laboratorios de microbiología a partir de los sistemas automatizados. Las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos se realizaron de acuerdo con los métodos recomendados por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) y el Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS, por sus siglas en inglés) (10). Se utilizó como control la cepa de *A. baumannii* ATCC BAA-747. Las especies fueron identificadas por medio del Sistema Vitek (bioMérieux Vitek) y MicroScan (MicroScan Siemens). Los aislamientos clasificados como intermedios o resistentes a los antibióticos también fueron considerados no susceptibles a los agentes.

Análisis de mortalidad

Se realizó un análisis de la mortalidad a los 14 y a los 30 días de acuerdo a lo descrito por Kollef y colaboradores, y se utilizó la metodología propuesta por

Kaplan y Meier en 1958 para solucionar el problema de los sujetos perdidos en los estudios longitudinales (11, 12). El intervalo de confianza se estimó en 95% (IC95%) usando el método de puntaje eficiente, a partir del procedimiento propuesto por Wilson en 1927 (13, 14).

Las variables continuas se expresaron como promedio más o menos desviación estándar (DE±), o como mediana y rango intercuartílico cuando su distribución no era normal. Para las comparaciones entre los pacientes de las cohortes se utilizó la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas y la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas, cuando era apropiado.

Para identificar los factores de riesgo independientes asociados con la mortalidad, se realizó un análisis multivariado utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se hizo entonces un análisis por etapas, la primera usando las variables independientes que pudieran generar confusión: puntuación APACHE II,⁶ número de diagnósticos, edad, tratamiento adecuado, género, foco de infección, días previos al diagnóstico, estancia en UCI previa al diagnóstico y número de resistencias. Luego se usaron las variables con un valor $P < 0,05$ dentro de los análisis univariados. Las razones de riesgo (RR) se calcularon para un IC95%. La generación de datos se hizo con el programa S.P.S.S. (versión 15.0).

RESULTADOS

Se analizaron los cultivos de 165 personas que fueron internadas en tres UCI para adultos y presentaron IACS. El número de pacientes que presentó aislamientos multisensibles fue de 62, mientras que los pacientes con aislamientos multirresistentes fueron 103. Se registró un predominio de hombres (64,2%), una edad promedio de 50 años, con una mínima de 16 años y una máxima de 90 años (cuadro 1).

La frecuencia de infecciones más frecuentes fueron ISO: 47 (28%), NAV 35 (21%), NACS 25 (15%) e ITS 24 (14,5%); el número restante (34 [21,5%]) correspondió a ITSCAT, ITU y TBLAN (figura 1).

El puntaje APACHE II promedio fue de 13, con un valor mínimo de 4 y un valor máximo de 30. Se halló mayor mor-

⁶ Evaluación de Fisiología Aguda y Enfermedad Crónica (APACHE, por sus siglas en inglés).

CUADRO 1. Características de género y edad, puntaje APACHE II, número de diagnósticos clínicos y desenlace final en pacientes con aislamiento de *Acinetobacter baumannii* en tres unidades de cuidados intensivos, Colombia, 2006–2010

Variable	No.	%
Género		
Masculino	106	64,24
Femenino	59	35,76
Total	165	100
Edad agrupada (años)		
16–20	8	4,85
21–30	30	18,18
31–40	18	10,91
41–50	35	21,21
51–60	25	15,15
61–70	18	10,91
71–80	10	11,52
> 80	12	7,27
Total	156	100
Puntaje APACHE II agrupado		
0–4	3	1,82
5–9	49	29,70
10–14	51	30,91
15–19	26	15,76
20–24	30	18,18
25–29	4	2,42
30–34	2	1,21
Total	165	100
Número de diagnósticos clínicos		
1–5	112	68,28
6–10	49	29,88
> 10	3	1,84
Total	164	100
Desenlace		
Sobrevivió	104	63,03
Falleció	61	36,97
Total	165	100

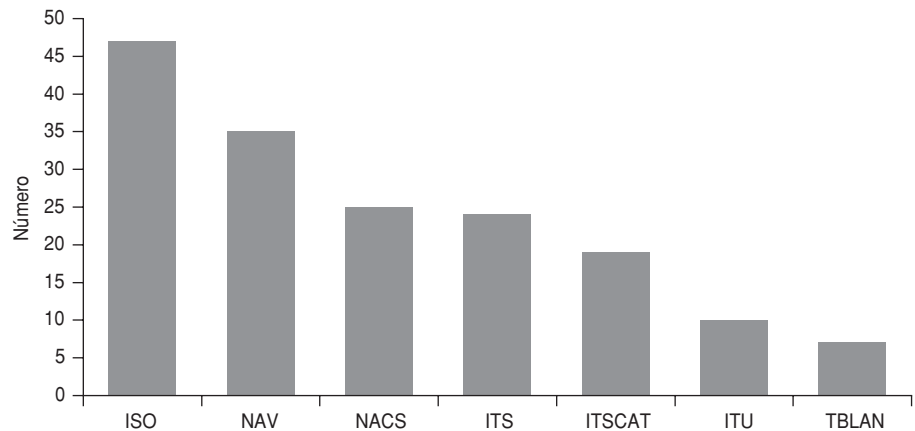
Fuente: elaboración de los autores.

Nota: APACHE II: siglas en inglés de Evaluación de Fisiología Aguda y Enfermedad Crónica.

talidad en mujeres que en hombres en los 14 y 30 días, pero las diferencias no fueron significativas ($P > 0,05$). La supervivencia general para los 14 días fue de 72% (IC95%: 65%–79%) y disminuyó a 62% (IC95%: 54%–70%) a los 30 días. No obstante, al analizar los IC95% ($P > 0,05$) solo se encontraron diferencias significativas para los 30 días ($P < 0,005$).

La comparación mediante análisis univariado de los pacientes con aislamientos de *A. baumannii* multisensibles versus los multirresistentes reveló diferencias significativas ($P < 0,05$) con relación a la puntuación APACHE II, número de diagnósticos, niveles de albúmina, desarrollo de fungemia, diagnóstico de infección asociada al cuidado de la salud (NAV, NACS, ISO, ITU), número de marcadores de resistencia y probabili-

FIGURA 1. Frecuencia de infecciones asociadas al cuidado de la salud por *Acinetobacter baumannii*, en tres unidades de cuidados intensivos, Colombia, 2006–2010



Fuente: elaboración de los autores.

Nota: ISO: infección de sitio operatorio; NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica en paciente adulto; NACS: neumonía asociada al cuidado de salud; ITS: infección del torrente sanguíneo; ITSCAT: infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central; ITU: infección urinaria asociada a catéter urinario; TBLAN: infección de piel y tejidos blandos.

dad de supervivencia. Se realizaron varias regresiones de Cox para estimar la mortalidad general (día 14 y día 30) de los pacientes con infección por *A. baumannii* tratados en UCI.

La variable dependiente fue mortalidad y las variables independientes correspondieron a la puntuación APACHE II, número de diagnósticos, edad, tratamiento adecuado, género, foco de infección, días de hospitalización previos al diagnóstico, días de estancia en UCI, número de resistencias, desarrollo de fungemia, conteo de glóbulos blancos, albúmina sérica en el día del diagnóstico, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y dispositivos intravasculares adicionales. El análisis de la muestra, que incluyó varias combinaciones de estas variables según los modelos de regresión empleados, no reveló valores significativos en ninguno de los coeficientes estimados. En todas las variables, comparando el límite inferior y el superior, la razón de riesgo (RR) atravesó el 1 (uno) (cuadro 2).

La probabilidad de supervivencia al día 14 en pacientes con IACS por *A. baumannii* multirresistentes comparados con los multisensibles fue de 69% (IC95%: 61%–77%) y 91% (IC95%: 69%–98%), respectivamente. Asimismo, mediante un análisis univariado se halló que las probabilidades —según las puntuaciones APACHE II, desarrollo de fungemia, foco de infección y número de resistencias— fueron significativamente mayores en los pacientes con *A. baumannii* multirresistentes en compa-

ración con los multisensibles. Sin embargo, al analizar varios modelos de regresión logística para un intervalo de confianza de 95%, ninguna variable registró significancia estadística.

Por otro lado se halló que la mortalidad a los 30 días por cualquier causa en pacientes con IACS por *A. baumannii* fue de 25,5% (IC95%: 18%–41%). En este caso el análisis univariado mostró que las probabilidades —con relación a la puntuación de APACHE II, desarrollo de fungemia, foco de infección y número de resistencias— fueron significativamente más altas en quienes no sobrevivieron que en los sobrevivientes ($23,6 \pm 5,5$ y $18,7 \pm 4,2$; $21,4 \pm 2,3$ y $2,3 \pm 2,6$; $20,4 \pm 2,3$ y $1,9 \pm 1,6$; $34,3 \pm 2,3$ y $5,58 \pm 2,6$ [$P < 0,001$], respectivamente).

En el análisis univariado de cohortes de pacientes con *A. baumannii* multirresistentes y multisensibles al día 30 de hospitalización, se evidencia que existen diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes de pacientes con aislamientos clínicos en las variables puntaje de APACHE II al momento de la admisión ($P = 0,04$) y al momento del diagnóstico de la infección nosocomial ($P = 0,018$), y presencia de foco de infección (NAV, NACS, ISO, ITU) ($P < 0,05$). La presencia de tres marcadores y probabilidad de supervivencia tuvieron diferencias estadísticamente significativas en las cohortes estudiadas ($P < 0,05$).

Los pacientes que murieron también tenían más edad (65 ± 18 y 52 ± 16 [$P = 0,027$]) y registraban conteo aumentado

CUADRO 2. Análisis de regresión de Cox. Mortalidad general en pacientes con *Acinetobacter baumannii* multirresistentes frente a multisensibles en tres unidades de cuidados intensivos, Colombia, 2006–2010

Variable	RR	IC95%
APACHE II (continua 1–35)	1,045	0,984–1,110
Número de diagnósticos		
> 5	1,026	0,926–1,136
< 5	1,000	NA
Edad (rango 18–90)	1,003	0,988–1,019
Tratamiento adecuado		
Sí	0,913	0,314–2,659
No	1,000	NA
Sexo masculino	0,891	0,514–1,544
NAV vs. otros	0,964	0,189–4,904
NACS vs. otros	0,652	0,214–1,991
ISO vs. otros	1,363	0,431–4,314
ITU vs. otros	2,051	0,200–21,051
Días Dx (pre IACS) (continua 1–15)	0,999	0,977–1,022
Días UCI (continua 1–30)	0,995	0,968–1,023
Marcadores de resistencias		
> 3 marcadores	0,963	0,823–1,128
< 3 marcadores	1,000	NA
Fungemia		
Sí	0,937	0,765–1,234
No	1,000	NA
Glóbulos blancos		
> 12 000 cel/ml	0,876	0,823–1,124
< 12 000 cel/ml	1,000	NA
Albúmina		
> 2,5 mg/dl	1,000	NA
< 2,5 mg/dl	0,997	0,978–1,037
SDRA		
Sí	0,987	0,867–1,120
No	1	NA
Dispositivos adicionales		
Sí	0,995	0,901–1,202
No	1	NA

Fuente: elaboración de los autores.

Nota: RR: razón de riesgo; IC95%: intervalo de confianza de 95%; APACHE II: siglas en inglés de Evaluación de Fisiología Aguda y Enfermedad Crónica; NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica en paciente adulto; NACS: neumonía asociada al cuidado de salud; ISO: infección de sitio operatorio; ITU: infección del tracto urinario; Dx: diagnóstico; UCI: unidad de cuidados intensivos; IACS: infección asociada al cuidado en salud; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; NA: datos no aplicables.

de glóbulos blancos y valores más bajos de albúmina sérica el día del diagnóstico de IACS por *A. baumannii* en comparación con quienes sobrevivieron ($21,6 \times 10^3 \pm 8 \times 10^3$ y $14,2 \pm 7 \times 10^3$ [$P = 0,036$] y $2,8 \pm 0,7$ vs $3,4 \pm 0,5$, [$P = 0,019$], respectivamente [media \pm DE]). Además, los pacientes con bacteriemia por *A. baumannii* que portaban catéteres vasculares tuvieron mayor mortalidad (71,2 y 28,7% [$P = 0,001$]) y SDRA (74,8 y 25,2%, [$P = 0,03$]), respectivamente, que los pacientes que sobrevivieron. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 30 días entre los pacientes con IACS sensibles y resistentes (9% y 42%, respectivamente [$P = 0,0074$]). En el cuadro 3 se muestra la exposición a agentes antimicrobianos antes del primer resultado positivo de *A. baumannii*. En este sentido, la exposi-

ción previa a carbapenémicos se asoció con adquisición de IACS ($P = 0,032$).

Adicionalmente se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística que incluyó las variables asociadas significativamente con la mortalidad a los 30 días en el análisis univariado. Sus resultados fueron estadísticamente significativos ($P < 0,05$), en tanto que el modelo logró explicar satisfactoriamente el 90% de los casos (cuadro 4).

El análisis develó que los factores asociados de forma independiente con la mortalidad se relacionaron con la severidad de la enfermedad según las estimaciones de APACHE II (RR 1,432; IC95%: 1,256–1,634; $P < 0,001$). El aumento de recuento de leucocitos al inicio de la IACS por *A. baumannii* (RR 1,19; IC95%: 1,05–1,25; $P < 0,024$) con relación al foco de infección por ITU (RR 16, 508; IC95%:

1,098–248,219; $P = 0,043$), la NAV (RR 0,030; IC95%: 0,002–0,499; $P = 0,014$) y la NACS (RR 11,447; IC95%: 1,237–105,940; $P = 0,043$) resultó significativo. Otras variables que mostraron significancia fueron los días en UCI (RR 0,983; IC95%: 0,968–0,997; $P = 0,019$) y el número de diagnósticos al inicio de IACS (RR 1,852; IC 95%: 1,363–2,515; $P < 0,0001$) (cuadro 4).

DISCUSIÓN

El principal resultado que arrojó este trabajo fue la menor sobrevida de los casos que presentan infecciones por *A. baumannii* multirresistentes cuando se comparan con los casos infectados por las multisensibles en pacientes de UCI a los 30 días del diagnóstico de IACS; esta diferencia fue estadísticamente significativa y se mantuvo después del análisis multivariado de regresión logística. Entre los factores que generaron confusión de resultados, dada la significancia estadística presentada en los análisis univariados, figuran la puntuación APACHE II al momento de la admisión y diagnóstico, desarrollo de fungemia (especialmente candidiasis invasiva), los días de hospitalización, la leucocitosis al diagnosticarse la IACS y algunas infecciones asociadas al cuidado de la salud —p. ej. NAV, NACS, ISO, ITU y presencia en el cultivo de *A. baumannii* de más de cinco familias de antimicrobianos resistentes.

No obstante, al analizar la información relevante en un análisis multivariado —controlando todas las variables— los factores de riesgo que de forma independiente aumentaron el riesgo de mortalidad fueron la puntuación de APACHE II en el momento del diagnóstico, el número de diagnósticos mayor a cinco al inicio de la IACS por *A. baumannii*; la presencia de ITU, NAV y NACS; los días de estancia en la UCI y la presencia de leucocitosis al momento del diagnóstico de IACS. Controlando todas estas variables de confusión, se puede ver cómo los *A. baumannii* multirresistentes causaron mayor mortalidad comparados con los multisensibles.

Vale señalar que aun cuando a los 14 días los pacientes infectados por *A. baumannii* resistentes tuvieron menor sobrevida que los infectados por microorganismos sensibles, tal diferencia no resultó significativa al realizar los análisis univariados por cada uno de los marcadores de estudio. La mortalidad en pacientes con infección por *A. baumannii* en UCI os-

CUADRO 3. Duración de la exposición al antimicrobiano hasta el diagnóstico de infección asociada al cuidado en salud (IACS) en tres unidades de cuidados intensivos, Colombia, 2006–2010 (en días)

Variable	<i>Acinetobacter baumannii</i>		P
	Multisensible Mediana (RIC) ^a	Multirresistente Mediana (RIC) ^a	
Cefalosporinas de segunda y tercera generación	5 (0–8)	5 (0–10)	0,923
Aminoglicósidos	7 (0–10)	8 (1–9)	0,620
Quinolonas	2 (0–6)	4 (0–6)	0,615
Metronidazol	5 (0–13)	6 (0–7)	0,428
Clindamicina	9 (0–11)	15 (13–60)	0,220
Glicopéptidos	12 (6–15)	13 (7–14)	0,726
Carbapenémicos	6 (3–10)	5 (4–9)	0,032
Inhibidores de beta-lactamasa	20 (0–30)	8 (7–12)	0,860
Tigeciclina	0 (0–2)	7 (4–9)	0,720
Anti-fúngicos	10 (0–12)	12 (6–14)	0,931
Antibióticos usados antes de la IACS (No.)	4 (2–7)	5 (3–6)	0,341
Antibióticos por día antes de la IACS (No.)	2,1 (1,9–2,4)	3 (2,7–3,7)	0,890

Fuente: elaboración de los autores.

^a RIC: rango intercuartílico.

CUADRO 4. Análisis de regresión logística múltiple para mortalidad a 30 días, *Acinetobacter baumannii* multirresistentes frente a multisensibles en tres unidades de cuidados intensivos, Colombia, 2006–2010

Fuente	RR	IC95%
APACHE II (variable continua 1–35)	1,432	1,256–1,634
Diagnósticos al inicio de IACS	1,852	1,363–2,515
Edad (rango 18–90)	1,009	0,979–1,039
Tratamiento adecuado		
Sí	0,703	0,072–6,868
No	1	NA
Género dummy (masculino)	0,395	0,120–1,303
Diagnóstico de IACS		
NAV vs. otros	0,030	0,002–0,499
NACS vs. otros	11,447	1,237–105,940
ISO vs. otros	3,550	0,566–22,275
ITU vs. otros	16,508	1,098–248,219
Días previos al Dx (continua 1–30)	0,982	0,960–1,003
Días en UCI (1–30)	0,983	0,968–0,997
Resistencias		
> 3 resistencias	1,219	0,923–1,611
< 3 resistencias	1	NA
Fungemia		
Sí	0,937	0,765–1,234
No	1	NA
Glóbulos blancos al ingreso		
>12 000 cel/ml	0,876	0,823–1,124
< 12 000 cel/ml	1	NA
Glóbulos blancos al Dx de IN		
> 12 000 cel/ml	0,876	0,823–1,124
< 12 000 cel/ml	1	NA
Albumina		
> 2,5 mg/dl	1	NA
< 2,5 mg/dl	0,997	0,978–1,037
SDRA		
Sí	0,987	0,867–1,120
No	1	NA
Dispositivos adicionales		
Sí	0,995	0,901–1,202
No	1	NA

Fuente: elaboración de los autores.

Nota: RR: razón de riesgo; IC95%: intervalo de confianza de 95%; APACHE II: siglas en inglés de Evaluación de Fisiología Aguda y Enfermedad Crónica; NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica en paciente adulto; NACS: neumonía asociada al cuidado de salud; ISO: infección de sitio operatorio; ITU: infección del tracto urinario; Dx: diagnóstico; UCI: unidad de cuidados intensivos; IN: infección nosocomial; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; NA: datos no aplicables.

cila entre 7,8% y 23% en estudios de casos y controles y estudios de cohorte (15–16).

Kollef y colaboradores encontraron que la NAV debida a patógenos gramnegativos no fermentadores se asoció independientemente con una mayor mortalidad (alrededor de 65%) (11). En ese trabajo se mostró que la aparición de NAV tardía debida a gramnegativos no fermentadores (*Acinetobacter* y *Pseudomonas*) fue el factor de riesgo más importante de mortalidad en aquellos pacientes que cursaban NAV (razón de probabilidad ajustada de 5,4; IC95%: 2,8–10,3; $P = 0,009$).

El presente estudio mostró que la mortalidad a los 30 días para aquellos pacientes que cursaron con una infección por *A. baumannii* multisensible fue de 9%, en comparación con 42% en quienes desarrollaron infecciones por microorganismos multirresistentes. Dicha diferencia fue estadísticamente significativa y se mantuvo después del análisis de los pacientes estratificándolos por edad, APACHE II, aumento del recuento de leucocitos, foco de la infección (NAV, NACS, ITU) y número de diagnósticos.

Shorr observó que las infecciones resistentes se asociaron con mayor mortalidad, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa cuando los pacientes fueron analizados de forma paralela por edad, APACHE II, sitio de la infección y patógeno (17). Dicho estudio reveló que entre los pacientes con IACS por *A. baumannii* en UCI, los factores de riesgo independientes que muestran una asociación con mortalidad a los 30 días son APACHE II; aumento de recuento de leucocitos al diagnóstico de IACS; foco de infección; ITU, NAV y NACS; días en UCI y número de diagnósticos al inicio de la IACS. Entre los factores que no se asociaron con la mortalidad figuraron la edad, el género, los días de hospitalización fuera de la UCI, los días de estancia en el hospital, los días de ventilación mecánica, la categoría del diagnóstico, las comorbilidades, la leucocitosis en el momento de admisión, la colonización previa por *A. baumannii*, el desarrollo de otra IACS previa por otros microorganismos diferentes a *A. baumannii* y el tratamiento antibiótico adecuado.

La infección por *A. baumannii* es causa frecuente de NAV en pacientes hospitalizados en UCI (18). De hecho, en el presente estudio fue el segundo foco más frecuentemente encontrado de infección

CUADRO 5. Comparación por análisis univariado de las cohortes de pacientes con *Acinetobacter baumannii* multirresistente y multi-sensibles, mortalidad al día 30, en tres unidades de cuidados intensivos, Colombia, 2006–2010

Variable	<i>A. baumannii</i>				P
	Multisensible (n = 62)		Multirresistente (n = 103)		
	No.	%	No.	%	
Edad ^a (años)	48 ± 5,0		50 ± 4,2		0,750
Género					
Masculino ^b	47	76,0	65	63,0	0,854
Femenino	15	24,0	38	37,0	0,347
Días de hospitalización pre UCI (mediana, RIC) ^c	5 (1,5–22,3)		4 (1,2–18)		0,121
Días de hospitalización en UCI (mediana, RIC) ^c	13 (8–44)		15 (13–60)		0,340
Días de hospitalización en UCI (mediana, RIC) ^c					
Antes del diagnóstico de IN	4 (3–14)		7 (6–21)		0,234
Después del diagnóstico de IN	9 (5–30)		8 (7–39)		0,754
Días de ventilación mecánica (mediana, RIC) ^c	25 (13–46)		21 (15–36)		0,345
Diagnóstico					
Cirugía electiva ^d	3	5,8	5	5,6	0,210
Cirugía de urgencia ^b	30	48,0	49	47,0	0,921
Médico ^b	27	43,0	45	43,0	0,134
Trauma no quirúrgico ^a	2	3,2	4	3,8	0,976
APACHE II (media, ±DE ^a)					
En la admisión	15 ± 7,1		17 ± 6,8		0,004
Al momento del diagnóstico de IN en UCI	9 ± 4		14 ± 6		0,027
Comorbilidades					
Diabetes mellitus ^d	6	9,6	7	6,7	0,297
Neoplasias ^d	1	1,6	2	1,9	0,362
Epoc ^d	16	25,0	27	26,2	0,127
Falla renal crónica ^d	12	19,0	10	9,7	0,482
Falla hepática ^d	5	8,0	2	2,0	0,201
Hipertensión ^d	14	22,0	22	21,0	0,172
Leucocitosis (media × 10 ³ mm ³ , ±DE ^a)					
En la admisión	12,6 ± 5,4		11,6 ± 9,7		0,176
En el día de la IN	13,6 ± 9,8		19,5 ± 3,2		0,018
Número de diagnósticos > 5	24	15,0	72	70,0	0,003
SDRA ^b	24	38,0	35	34,0	0,774
Presencia de dispositivos intravasculares adicionales ^e	29	46,0	47	45,0	0,645
Colonización previa con <i>A. baumannii</i> ^d	5	8,0	7	6,7	0,576
IACS previa por otro microorganismo diferente ^d	12	19,0	21	20,0	0,289
Fungemia ^d	1	1,6	25	24,0	0,013
Foco de infección					
NAV ^d	5	8,0	19	17,9	0,032
EPL ^d	0	0,0	6	5,8	0,161
NACS ^d	5	8,0	9	9,8	0,010
ISO ^d	2	3,6	18	16,9	0,013
ITS ^d	6	9,6	8	7,8	0,746
ISTCAT ^d	1	2,0	8	7,8	0,107
ITU ^d	0	0,0	6	5,0	0,016
TBLAN ^d	16	24,8	10	10,0	0,629
Múltiples fuentes ^d	12	20,0	5	6,0	0,367
Otros ^d	15	24,0	13	13,0	0,287
Terapia antibiótica apropiada ^b	49	79,0	67	65,0	0,960
Marcadores de resistencias					
Tres marcadores	0	0,0	70	68,0	0,021
Probabilidad de sobrevida	56	91,0	71	69,0	0,045

Fuente: elaborado por los autores.

Notas: RIC: rango intercuartílico; UCI: unidad de cuidados intensivos; APACHE II: siglas en inglés de Evaluación de Fisiología Aguda y Enfermedad Crónica; DE: desviación estándar; IN: infección nosocomial; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; IACS: infección asociada al cuidado en salud; NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica en paciente adulto; EPL: infección del espacio pleural; NACS: neumonía asociada al cuidado de la salud; ISO: infección de sitio operatorio; IT: infección del tracto sanguíneo; ISTCAT: infección del tracto sanguíneo relacionada con catéter; ITU: infección del tracto urinario; TBLAN: infección de piel y tejidos blandos; Múltiples fuentes: más de una infección. Los valores estadísticamente significativos ($P < 0,05$) se señalan en cursivas.

^a Comparaciones a partir de la prueba *t* de Student.

^b Comparaciones a partir de la prueba χ^2 .

^c Comparaciones a partir de la prueba *U* de Mann-Whitney.

^d Comparaciones a partir de la prueba exacta de Fisher.

^e Catéteres arteriales y venosos periféricos.

por *A. baumannii* después de las ISO. Al examinar la cohorte de pacientes con multirresistencia frente a los multisensibles en el análisis univariado, se halló

que los pacientes con IACS fueron más propensos a tener una NAV como fuente de infección cuando tenían un *A. baumannii* resistente en comparación con quienes

tenían un *A. baumannii* sensible (RR 1,980; IC95%: 1,840–2,144) (cuadro 5). Más importante aún, el análisis multivariado demostró que las NAV por *A. bau-*

mannii favorecieron de forma independiente el desarrollo de mortalidad a los 30 días, un hallazgo que enriquece el conocimiento en términos de riesgo de evaluación de la IACS por *A. baumannii* en pacientes de UCI. Otras IACS que se asociaron a mortalidad a los 30 días, tanto en el análisis univariado como en el multivariado, fueron las ITU y las NACS.

Las deficiencias en la aplicación de las pautas de prevención y control de infecciones, como el lavado y la higienización insuficientes de las manos o el deficiente aseo y desinfección hospitalarios, ocasionan que el *A. baumannii* persista en el ambiente por largos períodos de tiempo aumentando el riesgo de transmisión cruzada entre el personal sanitario, la familia y el paciente. Los pacientes, a su vez, por lo regular están expuestos a grandes cargas de antimicrobianos que facilitan la selección de *A. baumannii* mutantes multiresistentes, lo que complica sus cuadros clínicos, aumentando la morbi-mortalidad y los costos de atención.

Routsi y colaboradores demostraron que la adquisición de *A. baumannii* mul-

tiresistentes se relaciona con el uso previo de carbapenémicos y de cefalosporinas de tercera generación (5). Sin embargo, dos estudios recientes no encontraron ninguna asociación entre la adquisición de bacteremias nosocomiales por *A. baumannii*, y alguna clase específica de antibióticos, lo cual indicaría que cualquier uso previo de agentes antibióticos podría estar implicado por la ablación de la microflora pre-existente (19–20). El análisis univariado aplicado en el presente trabajo encontró que una exposición más larga a los carbapenémicos estuvo asociada al desarrollo de IACS por *A. baumannii*, mientras que el análisis multivariado no reveló una asociación independiente entre este agente antimicrobiano y el desarrollo de multiresistencia, resultados que coinciden con los de estudios previos (5, 20).

Una limitación de este estudio radica en que no se hizo electroforesis de campos pulsados a las diferentes cepas aisladas para demostrar sus similitudes según los focos de infección. Sin embargo, al observar el perfil de susceptibi-

lidad a los marcadores de resistencia, se estima que estos microorganismos presentan fenotipos casi idénticos en las cohortes estudiadas.

El presente trabajo genera un aporte importante al identificar la multiresistencia de *A. baumannii* como factor de riesgo para el desarrollo de mortalidad de los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos. Asimismo, es imprescindible contar con una política nacional de vigilancia y control de IACS, así como fortalecer los programas de prevención, control y vigilancia epidemiológica de IACS institucionales, con el objetivo de implementar prácticas basadas en evidencia médica que prevengan y controlen la transmisión de este tipo de microorganismos. Finalmente, también se requiere que todas las instituciones hospitalarias en el territorio nacional cuenten con acceso a laboratorios de biología molecular para poder hacer un seguimiento genotípico del *A. baumannii* y generar medidas costo-efectivas para el control de las infecciones causadas por este microorganismo.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Containing Antimicrobial Resistance. Review of the Literature and Report of a WHO Workshop on the Development of a Global Strategy for the Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva: World Health Organization; 1999.
- Acar JF. Consequences of bacterial resistance to antibiotics in medical practice. *Clin Infect Dis.* 1997;24 (1 supl):S17–8.
- Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picao RC, Gales AC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *A. baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(1):71–93.
- Gales AC, Jones RN, Forward KR, Linares J, Sader HS, Verhoef J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY. Antimicrobial Surveillance Program (1997–1999). *Clin Infect Dis.* 2001;32(2 supl):S104–13.
- Routsi C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Nanas S, Markaki V, et al. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *A. baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. 2010;38(3):173–180.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999;27(5):887–92.
- Brenner P, Otaíza F, Bustamante R. Nosocomial infections outbreaks in Chile 1985–2002. *Am J Infect Control.* 2004;32(3):E49.
- Lee NY, Lee HC, Ko NY, Chang CM, Shih HI, Wu CJ, et al. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *A. baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(6):713–9.
- The Brooklyn Antibiotic Resistance Task Force. The cost of antibiotic resistance: effect of resistance among *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* on length of hospital stay. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(2):106–8.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne: Clinical Laboratory Standards Institute; 2006. (16th Informational Supplement M100–S16).
- Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. 1995;108(6):1655–62.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53(282):457–81.
- Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med.* 1998;17: 857–72.
- Wilson EB. Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference. *J Am Stat Assoc.* 1927;22:209–12.
- Scerpella EG, Wanger AR, Armitage L, Anderlini P, Ericsson CD. Nosocomial outbreak caused by a multiresistant clone of *A. baumannii*: results of the case-control and molecular epidemiologic investigations. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995;16(2):92–7.
- Weingarten CM, Rybak MJ, Jahns BE, Stevenson JG, Brown WJ, Levine DP. Evaluation of *A. baumannii* infection and colonization, and antimicrobial treatment patterns in an urban teaching hospital. *Pharmacotherapy.* 1999;19(9):1080–5.
- Shorr AF. Review of studies on the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1463–9.
- Kollef MH. Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. Emphasis on prevention. *Clin Chest Med.* 1999;20(3):653–70.
- Jang TN, Lee SH, Huang CH, Lee CL, Chen WY. Risk factors and impact of nosocomial *A. baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *J Hosp Infect.* 2009;73(2):143–50.
- Playford EG, Craig JC, Iredell JR. Carbapenem-resistant *A. baumannii* in intensive care unit patients: risk factors for acquisition, infection and their consequences. *J Hosp Infect.* 2007; 65:204.

Manuscrito recibido el 22 de febrero de 2011. Aceptado para publicación, tras revisión, el 2 de junio de 2011.

ABSTRACT

***Acinetobacter baumannii*-related mortality in intensive care units in Colombia**

Objective. Compare mortality in multidrug-susceptible *Acinetobacter baumannii*-infected patients and multidrug-resistant *A. baumannii*-infected patients hospitalized in intensive care units (ICUs) in Colombia.

Methods. A prospective, observational, and multicenter study. A total of 165 patients admitted to the participating ICUs from April 2006 to April 2010 were included. On day 14 and day 30 of hospitalization, mortality in multidrug-resistant patients with clinical isolates of *A. baumannii* was compared with that in multidrug-susceptible patients.

Results. Of the 165 adult patients who had health care-associated infections (HAI) caused by *A. baumannii*, multidrug-susceptible bacteria were found in 62 patients and multidrug-resistant bacteria in 103. Statistically significant differences in mortality on day 14 of hospitalization in the ICU were not found. On the other hand, significant differences ($P < 0.05$) in mortality on day 30 of hospitalization were observed between patients with multidrug-resistant isolates and those with multidrug-susceptible isolates. This difference was maintained when the patients' risk factors were evaluated by multivariate analysis.

Conclusions. The presence of multidrug resistance is the primary risk factor for mortality in patients with HAI caused by *A. baumannii* in Colombian ICUs.

Key words

Acinetobacter baumannii; anti-bacterial agents; drug resistance, microbial; intensive care units; hospital mortality; Colombia.
