

## INFORME TÉCNICO/INFORME TÉCNICO



COMITÉ DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS

# Encuesta nº 14 del Comité de Resistencia a Antimicrobianos de la Asociación Panamericana de Infectología (API)

---

<b>PRESIDENTE:</b>	Prof. José María Casellas
<b>PAÍS</b>	<b>Representantes</b>
Argentina	Gabriel Gutkind (ggutkind@yahoo.com.ar) Mirta Quinteros (mirtagq@yahoo.com.ar)
Bolivia	Christian Trigo (christiantrigo@yahoo.com)
Brasil	Hélio Vasconcellos Lopes (hvl@uol.com.br) Caio Mendes (caio.mendes@fleury.com.br)
Chile	Marcela San Martín (marcelasanmartins@hotmail.com)
Colombia	Maria Virginia Villegas (mariavirginia.villegas@gmail.com) Adriana Correa (acorrea@lycos.com)
Costa Rica	Alvaro Avilés Montoya (aaviles@racsa.co.cr) Antonio Solano Chinchilla (antosol@racsa.co.cr)
Cuba	Moisés Morejón García (moisesm@infomed.sld.cu)
Dominicana	Jacqueline Sánchez (microdei10@hotmail.com)
Ecuador	Jeannete Zurita (jeannetezurita@zuritalaboratorios.com)
México	Carlos Amábile Cuevas (carlos.amabile@fusara.org) Eduardo Rodríguez Noriega (rayote@hotmail.com)
Panamá	Silvio Vega (silviove@yahoo.com)
Paraguay	Juana Ortellado (juaniorte@yahoo.com.mx) Dulio Núñez (dnunez@ips.gov.py) Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay
Perú	Coralith García (coralith@hotmail.com) Theresa Ochoa (Theresa.J.Ochoa@uth.tmc.edu)
Uruguay	Ricardo Diez Pratesi (diezlab@adinet.com.uy) Antonio Galiana (macibact@adinet.com.uy)
Venezuela	Manuel Guzmán Blanco (mibeli03@gmail.com)
<b>Asesores</b>	OPS María de la Pau Adé (ademarap@paho.org) APUA Aníbal Sosa (anibal.sosa@tufts.edu)

---

**Encuesta N° 14**

Esta encuesta está destinada fundamentalmente a discutir los problemas de resistencia a ATB (R ATB) en América Latina (AL) en estafilococos.

Cada vez resulta más claro que AL es un continente inmenso y no podemos asimilar lo que ocurre en México, Centro América, Caribe, Norte de Sud América y Cono Sur en términos de R ATB comunes a todo el Continente.

Debe tenerse en cuenta que:

1) Si bien las etiologías infecciosas bacterianas originales no son muy diferentes, el ambiente donde transcurren difiere, desde la zona fría patagónica, la zona tropical, las zonas altas andinas y el Caribe.

2) Los ATB disponibles varían enormemente. En los países de alta población y mayores recursos económicos se dispone de nuevos ATB (tigeciclina, daptomicina, doripenem) y en algunos se ensayan en fase 2 y 3 otros nuevos ATB (ceftarolina, ceftobiprole, nuevos penemes, etc...). En otros países estos ATB son inexistentes.

3) Las posibilidades de determinación de sensibilidad a ATB es muy variable y relacionada a factibilidad de la compra. En países centroamericanos, Colombia, Chile, predomina la automatización en los grandes hospitales. En otros países, aún de gran extensión, Argentina, Brasil, México, la mayoría de laboratorios utiliza el método de difusión.

4) El nivel de información microbiológica sobre ATB difiere entre países y aún dentro de cada país es muy variable. Desde "alto nivel" a "nivel insuficiente".

Debemos esforzarnos para considerar adecuadamente estos argumentos y sobre todo para que en las publicaciones internacionales sobre R ATB no nos consideren como unidad, considerando que lo más frecuente es que suelen basarse en datos obtenidos por la "Big Pharma" o sus subsidiarias sobre pocos centros de cada país latinoamericano.

**Temas a considerar en esta encuesta**

- Resistencia en *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos (SCN) a beta lactámicos y glucopéptidos
- ATB con actividad sobre *S. aureus* introducidos a fines del siglo XX
- Viejos ATB útiles en infecciones por estafilococos
- Futuro inmediato

Participan de la encuesta la totalidad de los 15 países representados.

**1) Resistencia en *S. aureus* a los beta lactámicos (BL) "SAMR"**

a) En AL, en conjunto, no se ha observado un incremento, progresivo de R a BL después del inicio de este siglo. El % de R se ha mantenido en promedio alrededor del 40 a 50% en pacientes hospitalarios (encuesta 2006 API). En USA esa cifra ha superado lentamente la tasa de 60% (NNIS 2007). **¿En su país cuál es el % de SAMR intrahospitalario (HAMRSA) que Uds. estiman? (datos 2006-2008)**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> < 30%	1
<input type="checkbox"/> 30-40%	4

<input type="checkbox"/> 40-50%	4
<input type="checkbox"/> 50-60%	3
<input type="checkbox"/> 60-70%	3
<input type="checkbox"/> > 70%	0

**Comentarios**

El valor medio de SAMR se mantiene en 40-50%. La mayoría de los participantes señalan que los valores más elevados se observan en algunos hospitales de alta ocupación y con dificultades en la provisión de insumos

b) El porcentaje local de SAMR (total de cada país) se ha incrementado por el advenimiento de CAMRSA e inclusive el ingreso de CAMRSA en hospitales (HA-CAMRSA). **¿Cuál es el porcentaje de aislados CA-MRSA que Ud. considera que se recupera en su país de pacientes pediátricos? (< 16 años)** Prácticamente no hay estudios en adultos. Se refiere a % sobre *S. aureus* aislados. En su comentario por favor indique, si lo sabe, cuál fue el criterio para considerar CA-MRSA (para no introducir bias)

	N° de Países
<input type="checkbox"/> < 10%	6
<input type="checkbox"/> 10-20%	2
<input type="checkbox"/> 20-30%	2
<input type="checkbox"/> > 30%	5

**Comentarios**

La casi totalidad de los representantes señalaron que la calificación de *S. aureus* como CAMRSA se basó exclusivamente en 1) paciente no hospitalizado y 2) aislado resistente a betalactámicos pero sensible a la mayoría de otros antibacterianos antiestafilocócicos.

c) Si bien ya se efectuó previamente esta pregunta, indique en 2009 cual es el **método de elección** para determinar beta lactámico (meti) R en *S. aureus*. (Indique todas las que sean pertinentes)

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Método de difusión con cefoxitina	5
<input type="checkbox"/> Método de difusión con oxacilina	4
<input type="checkbox"/> Método de dilución automatizado + difusión	4
<input type="checkbox"/> Método de difusión + PBP2a	1
<input type="checkbox"/> Método de difusión + Etest	1

**Comentarios**

Nuevamente, la mayoría usa métodos de difusión. Lamentablemente algunos centros no usan cefoxitina. Los que emplean métodos automatizados corresponden a hospitales de alto nivel aunque no suele superar el 25% de los usuarios.

**2) Resistencia a glucopéptidos en *S. aureus***

a) Dos son los glucopéptidos comercializados hasta el momento (varios están en investigación). Interesa saber qué países disponen de vancomicina (VAN) y teicoplanina (TEICO) (en 2009) y cuáles no. Interesa especialmente por diferencias que pueden existir en sensibilidad. Se dispone de puntos de corte (PC) por difusión para teico pero no para vanco. Teicoplanina es una droga europea y probablemente no sea aprobada por FDA.

En otro orden de cosas en estafilococos coagulasa negativos hay una resistencia evidentemente mayor en

teicoplanina. La resistencia a *S. aureus* en EUA ha ido incrementándose lenta pero progresivamente (ver Sakoulas G y Moellering R. CID (2008) Sup: 5 y Programa SENTRY 2008. Ello es debido al aumento de aislados VISA y quizás hétérovisa. Por otra parte aunque, por suerte, se ha interrumpido, o no se ha investigado adecuadamente la R por el gen *Van A* que determina VRSA, este aspecto debe ser vigilado cuidadosamente en AL. Finalmente, el PC para VAN frente a *S. aureus* ha sido retirado provisoriamente por CLSI, para métodos de difusión, no así el PC de TEICO. El PC por método de dilución es motivo de muchas controversias, inclusive dentro de CLSI. Y muchos investigadores de EUA así como la entidad Europea (EUCAST) entienden que debieran ser considerados R los aislados con CIM > de 1mg/L ya que este PC podría adecuarse mejor a la respuesta clínica.

**2a) ¿En su país se comercializan tanto VAN como TEICO?**

	Nº de Países
<input type="checkbox"/> Ambas	9
<input type="checkbox"/> VAN si, TEICO no	6
<input type="checkbox"/> VAN no, TEICO si	0

**Comentarios**

Evidentemente, la falta de representación y la escasez de genéricos de teicoplanina y la abundancia para vancomicina determinan esta situación. Varios representantes señalan que TEICO no tendría otra ventaja que el tratamiento y profilaxis de sepsis estafilocócica en traumatología.

**2b) ¿Cómo determinan la S a VAN en *S. aureus*?**

	Nº de Países
<input type="checkbox"/> Microdilución automatizada	4
<input type="checkbox"/> Método epsilométrico (E test o nuevos sucedáneos)	6
<input type="checkbox"/> Microdilución artesanal, completa o en 3 diluciones	1
<input type="checkbox"/> Hacemos prueba de difusión y seguimos usando los PC de 2008 de CLSI	4

**Comentarios**

Ante la falta de un método de difusión con PC consensuados muchos se volcaron al Etest cuya efectividad ha sido discutida. Lamentablemente 4 centros siguen usando PC (hasta 2008 de CLSI) que brindan resultados erróneos. Dos laboratorios señalan que usan el método de predifusión con tabletas para detectar VISA

**2c) Con respecto al PC de VAN para *S. aureus*, ¿cuál de las siguientes alternativas le parece que conforma mejor a la FD/FC evolución clínica y seguridad? más aún considerando que existen copias de VAN en AL de baja calidad. CLSI 2009 recomienda (con reservas)  $S \leq 1$  |  $4-8 R \geq 16$  (valores en mg/L)**

	Nº de Países
<input type="checkbox"/> $S \leq 0,5$   $1 R \geq 2$	1
<input type="checkbox"/> $S \leq 1$ -- $R \geq 2$	1
<input type="checkbox"/> $S \leq 1$   $2 R \geq 4$	9
<input type="checkbox"/> $S \leq 2$   $4 R \geq 8$	1
<input type="checkbox"/> $S \leq 2$   $4-8 R \geq 16$	1

Al no haber PC para difusión de CLSI no informamos VAN **2**

**Comentarios**

Evidentemente los PC para VAN frente a *S. aureus* han sido objeto de muchas opiniones discordantes y muchos infectólogos reconocidos consideran peligroso el PC de CLSI (probablemente será modificado en 2010) lo que explica la variabilidad de opiniones. Evidentemente, la solución no debe estar en no dar ninguna respuesta.

**3) Resistencia en estafilococos coagulasa negativos**  
**3a) ¿Ud. considera equivalentes los PC para oxacilina y cefoxitina para *S. aureus* y *S. lugdunensis*?**

	Nº de Países
<input type="checkbox"/> Si	8
<input type="checkbox"/> No	4
<input type="checkbox"/> Desconozco	3

**Comentarios**

Es una lástima, casi la mitad de los representantes desconocen o no utilizan el criterio CLSI en el documento M100-S19, Vol. 29 N°3 (2009) pág. 54. Para *S. aureus* y *S. lugdunensis* se recomiendan iguales PC, no así para otros cocos gram positivos.

**3b) En los últimos años se ha observado un incremento de la R a TEICO vs SCN, particularmente en *S. haemolyticus* y *S. epidermidis*. ¿Uds. lo observan en su país?**

	Nº de Países
<input type="checkbox"/> Si	2
<input type="checkbox"/> No	4
<input type="checkbox"/> No diferenciamos SCN en especies	3
<input type="checkbox"/> No disponemos discos de TEICO	6

**Comentarios**

Este es un aspecto a mejorar en AL; existen muchos métodos no automatizados (ej. Tabletillas) para llegar a una diferenciación de SCN con rapidez y bajo costo (De Paulis AN et al. J Clin Microbiol 41, N° 3, 2003). En la diferenciación de infección o contaminación (ej. en hemocultivos seriados) es imprescindible.

**4) ATB con actividad en *S. aureus* introducidos a fines del siglo XX**

A fines del siglo XX se introdujeron dos nuevos ATB en distintos países, **linezolid (LZD) y daptomicina (DAP)**

a) LZD

LZD es el primer ATB comercializado de la nueva familia sintética de las oxazolidinonas, no relacionada con otras estructuras químicas de ATB conocidos. Funcionalmente se relaciona al grupo MALSK por actuar a nivel de la subunidad ribosomal 30S, sin embargo, lo hace en una fase distinta de estos cual es la iniciación de la cadena peptídica. Por tal motivo la R cruzada entre MALSK y LZD no ocurre. No obstante al poco tiempo de utilizarse, especialmente en tratamientos prolongados surgieron mutantes R de estafilococos a LZD por alteración simultánea de varios nucleótidos del ribosoma, (mutaciones puntuales).

**a1) ¿Han observado en su país aislados de *S. aureus* R a LZD?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Si	4
<input type="checkbox"/> No	8
<input type="checkbox"/> Desconozco	3

**Comentarios**

Entre las respuestas No y Desconozco, se incluyen representantes que indican que rara vez se ensaya LZD de rutina. Obviamente, el empleo de LZD es mucho menor en AL que en Europa o USA, probablemente debido a su costo. La falta de un número significativo de ensayos impide observar si hay incremento de R en AL.

**a2) ¿Han observado en su país aislados de SCN R a LZD?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Si	1
<input type="checkbox"/> No	10
<input type="checkbox"/> Desconozco	4

**Comentarios**

LZD no suele utilizarse ni ensayar para infecciones por SCN.

**a3) La R en *S. aureus* ocurrió durante el tratamiento con LZD parenteral u oral?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Parenteral	3
<input type="checkbox"/> Oral	1
<input type="checkbox"/> Desconozco	11

**Comentarios**

Se ha demostrado (PubMed) que está más relacionada la R a la duración del tratamiento que a la vía de administración.

**a4) Si hubo fracasos, ¿ello ocurrió durante tratamientos cortos (< 15 días) o prolongados (> 30 días)?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Cortos	1
<input type="checkbox"/> Prolongados	4
<input type="checkbox"/> Desconozco	10

**Comentarios**

La experiencia en los países donde se emplea LZD con mayor frecuencia ha demostrado que el tratamiento prolongado determina la mayor posibilidad de que aparezcan mutantes puntuales de R (Gotuzzo E. Congreso APi, Punta Cana, Dominicana 2007).

**a5) Si utilizan el método de dilución, ¿las CIM en casos de fracasos, fueron de bajo nivel (< 16mg/L) o de alto nivel (> 32mg/L)?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Bajo	0
<input type="checkbox"/> Alto	2
<input type="checkbox"/> Desconozco	13

**Comentarios**

La experiencia en los países donde se utiliza LZD con frecuencia demuestra que luego de tratamientos prolongados surge R de alto nivel. (ver PubMed)

**a6) ¿Tienen conocimiento en su país de que LZD haya provocado con alguna frecuencia?:**

	N° de Países
• Neutropenia reversible	
<input type="checkbox"/> Si	3
<input type="checkbox"/> No ó desconozco	12
• Plaquetopenia	
<input type="checkbox"/> Si	5
<input type="checkbox"/> No ó desconozco	10
• Otras causas adversas?	
<input type="checkbox"/> Si	0
<input type="checkbox"/> No ó desconozco	15

**Comentarios**

La plaquetopenia es la reacción adversa más frecuente seguida de la neutropenia reversible ; ambas determinan suspender la medicación y suelen ocurrir luego de 20-30 días de tratamiento. Están en investigación nuevas oxazolidinonas que no producen estas reacciones adversas.

**b) Daptomicina (DAP)**

DAP es un nuevo lipopéptido IV que no está relacionado ni química ni farmacodinámicamente con otros ATB de su estructura. Había sido estudiado por Ely Lilly en los años 80 en fase 3 en AL. Fue abandonado por efectos adversos y adquirido por Cubist quienes reformularon la posología. En AL es representado por diferentes empresas (ej. Novartis, ARG.)

Es activo exclusivamente sobre gram positivos y en la fase estacionaria del crecimiento bacteriano. Actúa despolarizando la membrana e inhibe por un mecanismo desconocido la síntesis proteica. Es destacable que no produce lisis bacteriana con lo que no dá lugar al estímulo de citoquinas como la mayoría de beta lactámicos. Se ha aprobado para IPPB (4mg/k, una dosis diaria) o en bacteremias (6mg/k). **Lamentablemente** es ineficaz en infecciones pulmonares, ya que el surfactante pulmonar la inhibe. Además eleva peligrosamente la CPK produciendo miopatías reversibles. Es un ATB caro, aún en EUA. El PC es 1mg/L (CLSI). En AL hubo poca difusión de este ATB entre centros de buen nivel, ni siquiera el Comité de R de API fue informado (falla de las CRO?). No puede efectuarse el antibiograma por difusión ya que es muy dependiente de la concentración de catión calcio.

**b1) ¿Se comercializa DAP en su país?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Si	3
<input type="checkbox"/> No o desconocemos	11
<input type="checkbox"/> No se comercializa pero está en estudio en fase 3	1

**Comentarios**

Las respuestas indican que hubo poca difusión de DAP en AL. A ello se suma el comentario de Brasil acerca de que un frasco de 150 mg cuesta 171 U\$D y por otra parte su bajo nivel de distribución restringe su indicación en IPPB o endocarditis.

**b2) Con respecto a la información sobre DAP en AL, Uds. consideran que:**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> No ofrece ventajas debido a su alto costo	

- Si **10** No **1** Desconozco **4**
- No es conveniente su uso empírico si no puede descartarse un foco o metástasis respiratoria
- Si **14** No **0** Desconozco **1**
- Es un problema en AL para la mayoría de laboratorios que solo disponen del método de difusión.
- Si **14** No **0** Desconozco **1**

**Comentarios**

Los resultados son evidentes de la impresión que tienen del producto en AL aunque debe tomarse en cuenta que no hay experiencias clínicas suficientes.

c) Tigeciclina (TIGE)

Es una nueva tetraciclina IV semisintética derivada de minociclina. Impide la síntesis proteica uniéndose al ribosoma 30S al igual que MALSK y LZD, pero su mecanismo de unión "a 2 brazos ribosomales" le presta una gran estabilidad a la resistencia ribosomal. Es activa sobre BGN, pero el problema es la tendencia a la R por **eflujo intrínseca**: *Proteae*, *P. aeruginosa* o **mutacional**: *Acinetobacter* spp, *Enterobacter*, grupo KES. El 100% de los aislados de más de 10.000 estafilococos estudiados han resultado S a < 1mg/L. Ha demostrado excelente actividad sobre anaerobios, enterococos, neumococos, *H. influenzae* y *E. coli*, por ello ha sido aprobada por FDA para IPPB, SIA y NAC de la comunidad. Es notable su actividad sobre de BGN productores de BLEE y carbapenemasas (aunque está apareciendo R en algunas cepas de KES productoras de BLEE). Es también activa sobre bacterias responsables de neumonías atípicas. Sin embargo no existe aprobación definitiva para la NAC, ya que a pesar de sus altos niveles en el ELF y células alveolares pulmonares, (> 8mg/L) su nivel sérico es pobre (< 0.7mg/L). Ello ha determinado particularmente para *Acinetobacter* spp que su PC fuera discutido, CLSI no aporta datos y para EUCAST e investigadores como David Livermore y David Paterson no debiera usarse con riesgo de bacteremia si la CIM es >1mg/L.

**c1) ¿Dispone de tigeciclina en su país? Esta pregunta ya fue formulada en la encuesta nº 12 pero se han efectuado nuevos registros**

- |  |              |
|--|--------------|
|  | Nº de Países |
| <input type="checkbox"/> Si                            | <b>8</b>     |
| <input type="checkbox"/> No                            | <b>3</b>     |
| <input type="checkbox"/> Estudios en fase 3            | <b>2</b>     |
| <input type="checkbox"/> No disponemos en nuestro país | <b>2</b>     |

**Comentarios**

Evidentemente aumentó el número de países donde se comercializa o investiga este ATB (9), aunque son muchos los países de AL que no lo disponen. En Uruguay o Paraguay declaran adquirir el producto desde países aledaños (Brasil, Argentina). Lo propio puede ocurrir en Centroamérica/Caribe.

**c2) ¿Cree Ud. que es un ATB indicado para tratamiento empírico en IPPB o SIA existiendo varias alternativas de menor costo en monoterapia o combinada?**

- |   |              |
|---|--------------|
|   | Nº de Países |
| <input type="checkbox"/> Si                   | <b>3</b>     |
| <input type="checkbox"/> No                   | <b>9</b>     |
| <input type="checkbox"/> carecemos de opinión | <b>3</b>     |

**Comentarios**

La mayoría invoca que existe monoterapia o bien terapia combinada efectiva que es mucho más económica que TIGE para ambas patologías.

**c3) En el caso de que se utilice en una infección ej: neumonía por *Acinetobacter* en pacientes en ventilación mecánica, ¿Qué PC elegiría para determinar S?**

- |  |              |
|--|--------------|
|  | Nº de Países |
| <input type="checkbox"/> ≤ 1mg/L                 | <b>5</b>     |
| <input type="checkbox"/> ≤ 2 mg/L                | <b>1</b>     |
| <input type="checkbox"/> Mientras no tengamos la | <b>9</b>     |

recomendación de CLSI no lo vamos a recomendar

**Comentarios**

Es evidente, en base a las evidencias FD/FC y resultados clínicos de investigadores destacados (D. Paterson, J. Quinn, D. Livermore, Pereg y cols, etc), que el PC no puede superar 1mg/L por la ya reiterada observación de que la concentración sérica de TIGE no supera los 0.7 mg/L y los más destacados neumonólogos (D. Chastre, J. Rello, A. Torres, etc.) señalan que el peligro en las infecciones por *Acinetobacter* es que ocurra bacteremia. Esta impresión es la que surgió también de las discusiones del Congreso de API, Dominicana, 2007. Por lo tanto, la conducta razonable en un paciente comprometido, infectado con un aislado de *A. baumannii calcoaceticus* complex es no utilizar TIGE en aislados con CIM > 1mg/L a no ser que se incluya este ATB en una terapia triple combinada (J.Rello, Buenos Aires, 2007). Los representantes de algunos países invocan la necesidad de usar TIGE dada la dificultad de obtener Colistina o Polimixina B en sus países. Este es un problema comercial que debe ser resuelto a la brevedad ya que existen muchas fuentes disponibles de estas drogas.

**5) Viejos ATB vs *S. aureus* y útiles en infecciones por estafilococos**

**a) Trimetoprima-sulfametoxazol (TMS)**

Hace años que se conoce su actividad sobre los aislados de estafilococos que no elaboran una dihidrofolato reductasa anómala.

Su eficiencia depende del clon predominante en cada país. Actualmente en Argentina, Chile, Paraguay predomina el clon "cordobés-chileno" (C. Sola, Journal of Clinical Micr (2006) 46:1826-1831) y > 95% de aislados de SAMS o SAMR son sensibles. En Brasil, sobre todo en el norte, predomina aún el clon "brasileño" con una sensibilidad a TMS que no supera el 60% (J Ribeiro API Campos do Jordão 2009). Debe recordarse al prescribir TMS que no cubre *S. pyogenes* por lo que debe asociarse en infecciones como PPB a otro ATB (ej rifampicina o levofloxacina)

**5.a1) Actualmente en su país, ¿Cuál es la S aproximada de *S. aureus* a TMS?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> > 90 %	8
<input type="checkbox"/> 50-90%	4
<input type="checkbox"/> 20-50%	2
<input type="checkbox"/> Desconocemos	1

**Comentarios**

Varios representantes opinan que dado que los clones de SAMR son variables, aunque lentamente, no debe prescribirse TMS sin la evidencia del antibiograma correspondiente. Otros opinan que TMS combinada con otro ATB (CLI- RFP, etc.) puede ser útil.

**5.a2) ¿Se emplea TMS sola o asociada en IPPB (ej CAMARSA)?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> TMS sola	10
<input type="checkbox"/> TMS asociada a otro ATB	1
<input type="checkbox"/> Ocasionalmente asociada	1
<input type="checkbox"/> Desconocemos	3

**Comentarios**

Nuevamente queda claro que la determinación "in vitro" de la S a TMS es un requisito previo. De cualquier manera debe tenerse en cuenta el comentario de la pregunta 1b)

**5b) Rifampicina (RFP)**

RFP es un excelente antiestafilocócico, como sus congéneres de la familia de las rifamicinas. Lamentablemente, la rápida aparición de mutantes con ARN polimerasa alterada determina la imposibilidad de utilizarla como monodroga. Puede considerarse su uso combinado en varias patologías (ej: con TMS, fluoroquinolonas de tercera generación, carbapenemes, etc). No en todos los países de AL se dispone de RFP inyectable para todos los grupos etéreos. Por favor indique:

**5.b1) ¿Dispone de RFP oral en su país?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Si	15
<input type="checkbox"/> No	0
<input type="checkbox"/> Desconozco	0

**Comentario**

Cuba reserva la RFP oral para el tratamiento de la TBC y no la emplea en otras indicaciones.

**5.b2) ¿Dispone de RFP venoclisis para adultos?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Si	2
<input type="checkbox"/> No	13
<input type="checkbox"/> Desconozco	0

**5.b3) ¿Dispone de RFP venoclisis para pediatría?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Si	0
<input type="checkbox"/> No	15
<input type="checkbox"/> Desconozco	0

**Comentarios**

La falta de formas inyectables de RFP es un problema para el tratamiento de endocarditis y osteomielitis estafilo-

cócica, pero más grave aún y difícil de entender por parte de la empresa productora Sanofi Aventis es que no exista una forma inyectable para el tratamiento de tuberculosis grave en pediatría que es un problema importante en AL en pacientes que no disponen de poder adquisitivo.

**5.b4) ¿Para cuáles de las siguientes patologías (no TBC) utilizan RFP combinada?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> IPPB	5
<input type="checkbox"/> Endocarditis	10
<input type="checkbox"/> Bacteremias sin endocarditis	2
<input type="checkbox"/> Osteomielitis	10

**Comentarios**

Habría que tomar en cuenta con respecto a la objeción cubana de reservar RFP para TBC. Ha sido demostrado por varios investigadores (González Montaner y cols) que en pacientes que no sufren una TBC activa, el uso de RFP no entraña ningún peligro de selección de R a este ATB. En bacteremia sin endocarditis no está indicada la asociación con otro ATB (PubMed).

**5. Minociclina (MIN)**

Es una tetraciclina lipófila de alta actividad por vía oral (ver tigeclina). En muchos países de AL se usa MIN para la externación de pacientes con infecciones por aislados sensibles de estafilococos, *Acinetobacter*, etc. Tiene buena tolerancia, salvo problemas de zumbido en el oído, con mayor frecuencia en el sexo femenino. Ha sido acusada de ser bacteriostática, pero no existen evidencias clínicas de fallas por este motivo.

**5.c1) ¿Se usa MIN en su país?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Si	10
<input type="checkbox"/> No	5
<input type="checkbox"/> Desconozco	0

**Comentarios**

En varios países de AL se ha considerado a MIN como útil para el seguimiento por vía oral de pacientes con infecciones por cepas S (estafilococos, *Acinetobacter*, etc). Lamentablemente MIN es poco conocida por los clínicos e infectólogos y ha sido promovida en AL por el mismo fabricante de TIGE para el uso dermatológico (acné juvenil).

**5.d) Clindamicina (CLI)**

Su uso ha crecido particularmente ante el surgimiento de CAMRSA. Es muy activa sobre estafilococos. Presenta, sin embargo, un problema que ya había sido advertido hace varios años por el maestro Patrice Courvalin (J Int Med 2008, 264), ocurre que una cifra variable de *S. aureus* producen una metilasa inducible que afecta a los macrólidos y azálidos pero no a CLI que aparentemente aparece sensible. Pero en una población bacteriana importante (efecto inóculo), como ocurre en las IPPB por CAMRSA existe  $>10^7$ - $10^8$  bacterias que son mutantes productoras de metilasa constitutiva en cuyo caso existe R a CLI. Ello se previene efectuando la prueba llamada

“D” de acercamiento del disco de clindamicina al de eritromicina. Si bien hay diversas opiniones entre los investigadores, se recomienda no utilizar CLI como monodroga si la prueba D es positiva.

**5.d1) ¿En su país se realiza de rutina en cocos gram positivos el ensayo D?**

	Nº de Países
<input type="checkbox"/> Si	<b>11</b>
<input type="checkbox"/> No	<b>4</b>

**Comentarios**

Dada la simplicidad de la prueba y la utilidad demostrada es lamentable que no se ensaye de rutina. En este caso constituye un inconveniente para los que usan métodos automatizados ya que tienen que introducir un método de difusión añadido a su estudio.

**5.d2) En su país, si la prueba D es positiva, la opinión de los investigadores es:**

	Nº de Países
<input type="checkbox"/> No utilizar CLI	<b>10</b>
<input type="checkbox"/> Utilizar CLI combinada con otro ATB	<b>2</b>
<input type="checkbox"/> No daría importancia a esta prueba	<b>3</b>

**Comentarios**

En pacientes graves las evidencias de fallas clínicas por utilizar CLI en estas circunstancias son evidentes (ver PubMed). Sin embargo, en infecciones no comprometidas por CAMRSA, algunos autores opinan que igualmente se puede utilizar este ATB (Bagnulo y cols., Congreso SADE-BAC, Argentina, 2007). Por lo tanto, parece razonable no usarla y en caso de hacerlo, asociarla a otro ATB.

**5.e) Fosfomicina (FOS)**

FOS es un ATB que se conoce desde la década de los 50 y fue descubierta en España. Puede usarse en forma IV como sal sódica, en forma oral como sal cálcica y recientemente como éster trometamol para IU. FOS es el ATB de menor PM conocido. Interviene en la etapa citoplasmática de los inicios de la síntesis del péptidoglicano. Requiere de permeasas que permitan incorporarla, lo cual determina que fácilmente aparezca R y deba usarse combinada. Debe prestarse atención ya que los PC de CLSI se refieren **únicamente** a la forma trometamol, que ha demostrado fracasar en IU (ver encuestas de API previas). Muchas especies son S a FOS sódica y deben usarse los PC recomendados por la Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica. Las combinaciones con ciprofloxacina, levofloxacina y gentamicina han demostrado efectividad y a veces sinergia. Se ha usado en meningitis, sepsis, IU, etc. La forma cálcica parece efectiva en shigelosis.

**5.e.1) En su país existe a la venta FOS? En que forma?**

	Nº de Países
<input type="checkbox"/> Sódica (IV, IM)	<b>5</b>
<input type="checkbox"/> Cálcica (oral)	<b>6</b>
<input type="checkbox"/> Trometamol (IU monodosis)	<b>3</b>
<input type="checkbox"/> No existe	<b>5</b>
<input type="checkbox"/> Desconocemos	<b>1</b>

**Comentarios**

Muchos bacteriólogos destacan que aún en países donde está a la venta, los infectólogos desconocen la existencia de este ATB que está siendo objeto de reactivación (ver PubMed).

**6) Futuro inmediato**

El futuro más inmediato nos aportará nuevas opciones frente a bacterias gram positivas.

Entre ellas, la mayoría es del grupo de los lipoglucopeptidos que basa su eficacia además de la actividad sobre SAMR y a veces enterococos Van R, fundamentalmente en su larga vida media. Entre ellos, telavancina, dalbavancina, oritavancina. Otro grupo es el de las nuevas cefalosporinas afines a PBP2a, que algunos han denominado cefalosporinas de 5ª generación (?). Muchos bacteriólogos son escépticos en cuanto a su efecto secundario referido a la posible selección de bacilos gram negativos productores de BLEE y/o carbapenemasas y sus consecuencias ecológicas.

**a) Telavancina**

**¿Se está estudiando en fase 2/3 en su país?**

	Nº de Países
<input type="checkbox"/> Si	<b>3</b>
<input type="checkbox"/> No	<b>12</b>

**b) Dalbavancina**

**¿Se está estudiando en fase 2/3 en su país?**

	Nº de Países
<input type="checkbox"/> Si	<b>1</b>
<input type="checkbox"/> No	<b>14</b>

**c) Oritavancina**

**¿Se está estudiando en fase 2/3 en su país?**

	Nº de Países
<input type="checkbox"/> Si	<b>1</b>
<input type="checkbox"/> No	<b>14</b>

**d) ¿Cree Ud. que los nuevos lipoglucopeptidos aportarán un beneficio en AL?**

	Nº de Países
<input type="checkbox"/> Si	<b>2</b>
<input type="checkbox"/> No	<b>10</b>
<input type="checkbox"/> No tengo opinión	<b>3</b>

**Comentarios**

Los costos serán posiblemente muy altos. Los productos con vida media de más de 3 días pueden ser interesantes para la externación de pacientes alejados de las áreas urbanas y dado el elevado costo de internación.

**Nuevas cefalosporinas**

**e) Ceftarolina**

**¿Se está estudiando en fase 2/3 en su país?**

	Nº de Países
<input type="checkbox"/> Si	<b>2</b>
<input type="checkbox"/> No	<b>13</b>

**f) Ceftobiprole****¿Se está estudiando en fase 2/3 en su país?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Si	3
<input type="checkbox"/> No	12

**g) Con respecto a las cefalosporinas activas sobre SAMR****¿Cree Ud. que mantendrán la actividad sobre SAMR después de su uso?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Si	7
<input type="checkbox"/> No	1
<input type="checkbox"/> No opinamos	7

**Comentarios**

La idea de sintetizar una molécula que sea capaz de sustituir la PLP2a es excelente. El tiempo dirá si con el empleo clínico esta actividad se mantendrá. Es realmente lamentable los pocos países que han podido participar del ensayo y aún dentro de esos países, la falta de calidad de la selección de los centros.

**j) ¿Cree Ud. que podrán ser causa de selección de BGN multiresistentes?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Si	12
<input type="checkbox"/> No	1
<input type="checkbox"/> No opinamos	2

**Comentarios**

Lamentablemente se está promoviendo a estas nuevas cefalosporinas como de "5ª generación" y existen dos problemas: 1) los estudios sobre aislados de BLEE y carbapenemasas incluyen muy pocas cepas y en el caso de Argentina, obviamente, como no fueron incluidos muchos laboratorios, es mínima la opinión sobre productores de CTX-M2 que representan más del 60% de los aislados con BLEE recuperados en nuestro medio. Con respecto a carbapenemasas falta mucha experiencia. En general, hacen falta estudios con estos ATB utilizados durante un período prolongado para determinar sus efectos.

**Comentarios generales**

De acuerdo a las respuestas, se comprueba que estos nuevos ATB han sido estudiados y finalizados en fase 3 sólo en laboratorios destacados de Brasil, algunos de México y en ciertos centros de Argentina (no necesariamente de 1ª calidad). Con ello se demuestra que la Big Pharma se interesa por concentrar los estudios en países de gran extensión y cantidad de habitantes. Ello tiene su lógica: es más fácil que una CRO designada por el fabricante concentre las "investigaciones" en países donde existen muchos centros que permitan con menor gasto monitorear el estudio. Por otro lado, permanece sin ensayo la droga en un continente tan grande como AL.

7) Nuevos inhibidores de la síntesis de la dehidrofolatoreductasa

Desde fines del siglo pasado la combinación de Trimetoprima con una sulfamida ha sido el paradigma del mecanismo de inhibición de la síntesis del folato que impide la adecuada síntesis de timidilato (participante del ADN) y de los donadores de unidades monocarbonadas que participan en la iniciación de la síntesis proteica. TMS tiene dos problemas importantes: falta de actividad sobre mutantes capaces de utilizar vías alternativas de la síntesis de dehidrofolato (ej. *E. coli*) y por otro lado, inactividad sobre un patógeno frecuentemente concurrente en IPPB como es *S. pyogenes*. La industria farmacéutica europea ha desarrollado una nueva droga: Iclaprim que se está estudiando intensamente en Europa.

**7a) Iclaprim****¿Se está estudiando en fase 2/3 en su país?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Si	0
<input type="checkbox"/> No	15

**7b) ¿Cree Ud. que es importante disponer de un análogo de trimetoprima que es activo sobre *S. pyogenes*?**

	N° de Países
<input type="checkbox"/> Si	11
<input type="checkbox"/> No	2
<input type="checkbox"/> No opinamos	2

**Comentarios**

Tomamos en cuenta la importancia de un ATB que ha demostrado en los estudios preclínicos ser efectivo 100% sobre SAMR, EVR, neumococos y *S. pyogenes*, además de la actividad habitual o quizás superior que TMS en varias enterobacterias (ej. *E. coli*). Sería deseable que este ATB europeo sea ensayado en nuestro continente.

Mucho agradecemos la colaboración brindada para esta encuesta; por primera vez, aunque fue costoso, logramos que no hubiera ningún centro representado que no hubiera emitido su opinión. Desearíamos que los demás países no representados se incorporen, tanto los iberoamericanos como los de otro origen. Todos pertenecemos al mismo continente y las bacterias ignoran las fronteras.

En varios países colaboraron otras personas en ofrecer su opinión. En esta oportunidad fue difícil obtener los nombres de todos los colaboradores. Preferimos agradecer a los que aportaron y esperar que en la próxima encuesta los podamos nombrar a todos.

**Agradecido por vuestra colaboración,****José María Casellas**