

INFORME TÉCNICO/INFORME TÉCNICO

Encuesta N° 19 del Comité de Resistencia a Antimicrobianos de la Asociación Panamericana de Infectología (API)

PRESIDENTE: Prof. José María Casellas. Argentina (josemariacasellas@fibertel.com.ar)

PAÍS Representantes

Argentina Gabriel Gutkind (ggutkind@yahoo.com.ar)
Mirta Quinteros (mirtagq@yahoo.com.ar)
Gabriel Levy Hara (glevyhara@fibertel.com.ar)

Bolivia Christian Trigoso (christiantrigoso@yahoo.com)

Brasil Helio Vasconcellos Lopes (hvl@uol.com.br)
Silvia Figueiredo Costa (costasilviaf@ig.com.br)

Chile Marcela San Martín (marcelasanmartins@hotmail.com)
Gerardo González Rocha (ggonzal@udec.cl)
Sergio Mella (pignatio@vtr.net)

Colombia María 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)

El Salvador Mario Gamero (maranton48@yahoo.com.mx)

Guatemala Carlos Mejía Villatoro (carlosmejia@guate.net)

México Carlos Amábile Cuevas (carlos.amabile@fusara.org)
Eduardo Rodríguez Noriega (rayote@hotmail.com)
Rayo Morfin (rayote@hotmail.com)

Panamá Silvio Vega (silviove@yahoo.com)

Paraguay Juana Ortellado (juaniorte@yahoo.com.mx)
Duilio Núñez (dnunez@ips.gov.py)
Mario Martínez (mfmartin@ips.gov.py)

Perú Coralith García (coralith@hotmail.com)
Theresa Ochoa (Theresa.J.Ochoa@uth.tmc.edu)

Uruguay Ricardo Diez Pratesi (diezlab@adinet.com.uy)
Verónica Seija (vseija@higiene.edu.uy)
Julio Medina (jcmedina1@gmail.com)

Venezuela Manuel Guzmán Blanco (mibeli03@gmail.com)
Lorena Abadia Patiño (grurbact_iibcaudo@yahoo.com)
Luis Carlos Torres Castillo (ltorresucv@gmail.com)

Asesores OPS Pilar Ramón Pardo (ramonpap@paho.org)
Gabriel Schmunis (gabriel.schmunis@gmail.com)

APUA Aníbal Sosa (anibal.sosa@tufts.edu)

Asesores Honorarios Gabriel Schmunis (Gabriel.schmunis@gmail.com)
Mari Pau Adé i Torrent (ademaria@els.ops-oms.org)

En esta encuesta por primera vez y con la debida insistencia, logramos que los 17 países latinoamericanos participantes enviaran sus respuestas, lo que mucho agradecemos, ya que nos permite evaluar la realidad de la prevalencia de problemas comunes en AL en el tema de resistencia a antimicrobianos.

A continuación siguen las respuestas de la Encuesta N° 19, incluyendo un resumen de los comentarios recibidos.

TEMA 1. Carbapenemasa Kpc

Preguntas:

1) ¿Usan algún método para detectar Kpc carbapenemasa la mayoría de hospitales de su país?

0: Si

5: No

11: Solamente en centros de salud de alto nivel

1: No, pero cuando se sospecha, se envía a un centro de referencia.

Comentarios:

- Un país comenta que en estos 2 últimos años se han descuidado la vigilancia de nuevas betalactamasas.
- En algunos países hay documentos oficiales del Ministerio de Salud al respecto.
- Varios países señalan que en las poblaciones provinciales o rurales este tema se desconoce.
- En algunos países solamente utilizan la detección en centros que pertenecen a la Red Whonet.
- Algunos países cuentan con centros de referencia nacional, para detectar Kpc por PCR.

2) En caso que se utilicen. ¿Qué método utilizan?

9: Agrandamiento del halo carbapenem - clavulánico

7: Sinergia IMI + ácido borónico

4: Test de Hodges modificado

5: Desconocemos o no hemos podido implantar todavía algún método

Comentarios:

- Algunos mencionan tamizaje con halo a imipenem ≤ 22 mm.
- Ocasionalmente algunos centros realizan el Test de Hodges.
- Algunos países cuentan con confirmación por PCR en centro de referencia.
- Varios países utilizan la resistencia a ertapenem como un método de catastro.
- Un país indica que utiliza los signos de alerta de Vitek.

3) ¿Han detectado Kpc en aislados en su país? ¿En qué bacterias?

12: *Klebsiella pneumoniae*

5: *Escherichia coli*

2: *Proteus mirabilis*

6: *Enterobacter* spp

4: *Pseudomonas aeruginosa*

0: *Acinetobacter baumannii* complex

1: *Citrobacter freundii*

1: *Serratia marcescens*

2: Desconocemos

2: No se investiga

1: Se investiga, pero no se ha detectado

4) ¿Han encontrado relación entre el riesgo de emergencia de aislados Kpc y uso de

4: Fluoroquinolonas

6: Carbapenemes

5: C3G

0: C4G

0: Aminoglucósicos

5: No encontramos relación

4: No aislamos Kpc

Comentarios:

- Quienes inculpan a C3G lo hacen en particular con respecto a ceftazidima.

5) ¿Qué ATB utilizan en el caso de Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas?

10: Tigeciclina

0: Minociclina

5: Fosfomicina disódica IV

8: Polimixinas (B o E-colistina)

1: Fluoroquinolonas

3: Desconocemos

6) ¿En su país algún centro dispone de la posibilidad de determinar Kpc por PCR?

11: Si

4: No

2: Desconocemos

Comentarios generales:

- Evidentemente la carbapenemasa Kpc se ha extendido por toda AL. Hay que tomar en cuenta que en algunos países no se detecta y en muy pocos se desconoce el tema.
- Llama la atención que de los comentarios surge que en algunos países ya han aislado más de 100 cepas de Kpc, mientras que en otros lo recuperación es anecdótica, limitándose a 1 ó 2 casos, pero es posible que en esos casos haya muchos centros donde no se investiga.

- Sin duda Kpc ha demostrado en AL prevalencia en aislados de *Klebsiella pneumoniae* y en menor medida *E. coli*, *Enterobacter* spp y *P. aeruginosa*, pero llama la atención la variedad de especies en la que se ha detectado.

- No se ha encontrado en *Acinetobacter* spp.
- En cuanto a la posible relación entre la administración previa de ATB y la detección de aislados Kpc se ha inculcado prioritariamente a carbapenemes C3G y fluoroquinolonas.

- Sin duda los ATB empleados con mayor frecuencia para el tratamiento de las infecciones debidas a productores de Kpc son tigeciclina, polimixinas y fosfomicina disódica (IV).

- Finalmente, es reconfortante comprobar que en 11 de los países se puede disponer de PCR en centros de referencia.

TEMA 2. Infecciones por *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* complex (Abc).

7) **¿Qué ATB usan prioritariamente en infecciones por *Acinetobacter baumannii* complex que ocurren en neumonías de pacientes en asistencia respiratoria mecánica resistentes a carbapenemes?**

- 3: Ampicilina-sulbactam
- 1: Cefoperazona-sulbactam
- 1: Fluoroquinolonas
- 1: Amikacina
- 8: Tigeciclina
- 8: Polimixinas (B o colistina)
- 1: Otros
- 1: Desconocemos
- 1: No hemos tenido nunca estos casos

Comentarios:

- Hay una propuesta de fosfomicina-rifampicina que resulta un tanto insólita, ya que fosfomicina no actúa sobre *Acinetobacter*.

- 5 países sugieren de acuerdo a la experiencia europea y estadounidense, el uso de dobles o triples combinaciones de ATB activos con rifampicina.

- Se desconoce como evalúa cefoperazona-sulbactam (PC) ya que no hay datos de CLSI ni EUCAST.

8) En caso de que empleen tigeciclina

a) **¿Cómo determinan la sensibilidad?**

- 1: Microdilución manual
- 6: Dilución automatizada
- 2: Difusión en agar y E test
- 1: No la determinamos

b) **Si usan el corte de 2 mg/L de enterobacterias. ¿En base a qué criterio lo hacen?**

5: Usamos el corte de 1 mg/l en base a la literatura

1: No tenemos PC

1: No sabemos por que se hace

1: Usamos el dato de sensibilidad a doxiciclina

2: FDA

c) **¿Creen que pueden ser expuestos a algún problema legal ya que no existen aprobaciones regulatorias para el uso en esa patología neumonológica y no es clara la dosis que debe usarse y hay riesgo de bacteremia?**

5: Si

4: No

1: Dudoso

d) **Si el/la paciente no es insuficiente renal y la cepa es sensible a polimixinas. ¿Cree que deberían emplearse?**

9: Si

1: No

e) **No usamos tigeciclina en nuestro país: 6**

f) **No usamos tigeciclina en infecciones por *Acinetobacter*: 1**

9) **¿Han encontrado cepas de *Acinetobacter* spp tigeciclina R y minociclina S?**

1: Si

6: No

6: No ensayamos minociclina

4: No disponemos de tigeciclina

0: Desconocemos

10) **¿Existe minociclina IV a la venta en su país?**

0: Si

17: No

0: Desconocemos

Comentarios generales:

- Realmente el tema del tratamiento de infecciones graves debido a Abc es conflictivo internacionalmente, pero particularmente en AL debido a que no todos los países disponemos de los posibles ATB útiles. Este es un problema importante para ser considerado por API.

- Por otra parte y en base a algunos comentarios observamos que se sugiere tanto polimixinas como tigeciclina en infecciones por Abc. Debe considerarse que tigeciclina, si bien no siempre puede tener éxito en algunas infecciones pulmonares, no se elimina por orina. Colistina en el caso contrario debe elegirse en IU. Ambos requieren el agregado de un consorte si es posible. (Ej: FOSFO, RIFAMPI, AMINOGL, FQ)

- Es inexplicable que se use el PC de FOA para *Acinetobacter* en difusión o dilución establecido para enterobacterias pero no para *Acinetobacter* spp.

- Tanto colistina como tigeciclina deben ser determinados por CIM y para tigeciclina, las autoridades de investigación sugieren el PC de 1 mg/L ya que solo alcanza 0,75 mg/L en suero a las dosis empleadas.

- Es lamentable que no se pueda disponer de minociclina IV y ahora tampoco oral para el seguimiento de pacientes ambulatorios.

TEMA 3. *Staphylococcus aureus*

11) Las cepas multi-resistentes de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes se incrementan mundialmente. El empleo de fluoroquinolonas ha llevado a un aumento de R en este grupo. El único aminoglucósido con intensa actividad, la arbekacina, se usa en pocos países (se usó en Argentina). Se está recurriendo a ATB de empleo en los años 50-60, minociclina y con aislados de clones (chileno-cordobés) a TMS.

a) Se emplea ácido fusídico en su país

6: Si

11: No

b) Si se usa tiene muy buena actividad en SAMR

6: Si

0: No

c) ¿Se dispone de formas orales e IV de ácido fusídico?

2: Oral

0: IV

4: Solamente tópico

12) En el mismo sentido fosfomicina disódica IV (no confundir con la forma cálcica oral ni con trometamol, ya que esta es una droga que solo actúa para IU por *E. coli* en mujeres) ha demostrado excelente actividad sobre enterobacterias resistentes a betalactámicos.

7: No disponemos de fosfomicina

7: Solo disponemos del éster trometamol

3: ¿Usan fosfomicina disódica?

3: ¿Ensayan fosfomicina 200 ug + glucosa 6-P en antibiogramas?

3: ¿Tienen más de 95% de actividad in vitro frente a enterobacterias y SAMR (corte EUCAST)?

2: Si la usan. ¿Conocen que no debe usarse sin otro ATB debido al alto % de mutantes resistentes espontáneos?

1: Desconocemos el tema de la resistencia

13) Hay versiones controvertidas sobre la posibilidad de que cefepima esté asociada con un incremento en mortalidad, particularmente en pacientes neutropénicos febriles. Se ha observado este problema en infecciones

de piel y partes blandas pero no en neumonías, SIA ni infecciones urinarias. No hay datos latinoamericanos suficientes. ¿Uds. lo han observado?

1: Si

14: No

0: Ocasionalmente

2: Desconocemos

14) Cada vez se confirma con más evidencias que en el uso de clindamicina (CLI) en infecciones por *S. aureus* (CA-MRSA o HA-MRSA) no puede extrapolarse la garantía de efectividad deducida de la sensibilidad al disco o la CIM a clindamicina sino que debe efectuarse el D-test para detectar la posibilidad de inducción de R a CLI intratamiento. Este tema ya fue planteado en una encuesta previa donde cerca del 50% de los encuestados dijo no conocer o no realizar este ensayo.

a) Cuando ud solicita un antibiograma para clindamicina en *S. aureus*. ¿Solicita el D-test (para médicos)?

5: Si

12: No

0: Desconoce

b) Cuando ud efectúa un antibiograma para un SAMR. ¿Efectúa de rutina el D-test (para bacteriólogos)?

12: Si

3: No

2: Desconoce

Comentarios:

- Uno de los países señala que no puede efectuar de rutina D-test por no contar en su país con discos de clindamicina.

15) Desde los años 90 a la fecha además de la R a fluoroquinolonas por mutaciones en ADN girasa y topoisomerasa se suma el bloqueo del sitio diana mediado por plásmidos y la apertura del anillo por la acción del gen acetilante de aminoglucósidos. Han observado aumento de R a FQ en enterobacterias entre 2000 y 2010?

1: No

0: Si < 10%

5: Si 10-20%

7: Si 20-30%

4: Si > 30%

16) Cuándo en un proceso infeccioso el cultivo y el antibiograma demuestran que la bacteria responsable es una enterobacteria y es sensible a uno o varios be-

talactámicos. ¿Consideran que tiene ventaja añadir un aminoglucósido?

13: Si, en pacientes graves o inmunocomprometidos

4: No, nunca

12: No en pacientes con infecciones leves o no comprometidas. La literatura demuestra que no hay ventajas.

17) ¿Qué ATB o ATBs seleccionaría ante una prostatitis crónica por enterococos, correctamente determinada por la prueba de los 3 vasos Stamey y cuyo antibiograma muestra el siguiente resultado:

8: Ampicilina _____ sensible

0: Cefalotina _____ sensible

2: Minociclina _____ sensible

6: Doxiciclina _____ sensible

0: Imipenem _____ sensible

4: Linezolid _____ sensible

0: Nitrofuranos _____ sensible

Comentarios:

- Son llamativas las respuestas por ampicilina, ya que este ATB no penetra en próstata y su uso es pues ineficaz en esta patología.

- Algunos argumentan que los ATB indicados alcanzan concentraciones bajas en próstata. Linezolid ha demostrado ser efectivo. No se incluyeron fluoroquinolonas, ya que es evidente que estas son drogas de elección, aunque se han comunicado fracasos en casos de enterococos, no así en enterobacterias.

- Las tetraciclinas clásicas no son efectivas frente a enterococos.

Hemos incluido solamente dos responsables por país, de acuerdo a las respuestas recibidas. Agradecemos sin embargo la colaboración de: Gabriel Levy Hara (Argentina); Luis Bavestrello, Heriberto Fernández (Chile); Carlos Amábile Cuevas (México); Diulio Núñez (Paraguay) y Julio Medina (Uruguay).