



Encuesta a médicos sobre mecanismos de resistencia a oximino-cefalosporinas y carbapenems, y sus opciones terapéuticas en Uruguay

Universidad de la República - Facultad de Medicina - Instituto de Higiene -
Departamento de Bacteriología y Virología.

Autores:

Alves Cigarán, Miguel Angel¹ -
Faccio Burgos, Miguel Yonatan
Fernández Hernández, Kevin Michel¹ -
Fiorentino Amoruso, Michela¹
Hirsch Wolkowicz, Nathan¹
Pérez Calimares, Damián¹ -

Tutores:

Bado Vazquez, Maria Inés²
Papa Ezdra, Romina²
Vignoli Cabrera, Rafael²

Ciclo de Metodología Científica II-2021 - Grupo 51

¹ Estudiante Ciclo de Metodología Científica II 2021-Facultad de Medicina- Universidad de la República, Uruguay

² Docente, Departamento de Bacteriología y Virología - Instituto de Higiene - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay

Índice de contenido:

- **Resumen:** Página 4
- **Abstract:** Página 5
- **Introducción:** Página 6
 - **1. Betalactámicos:** Página 6
 - **2. Mecanismos de resistencia a betalactámicos:** Página 7
 - **3. Epidemiología:** Página 9
 - **4. Situación de la resistencia a oximino-cefalosporinas y carbapenems en Uruguay:** Página 10
 - **5. Opciones terapéuticas:** Página 11
- **Objetivo General:** Página 13
- **Objetivos Específicos:** Página 13
- **Metodología:** Página 14
- **Resultados:** Página 16
- **Discusión:** Página 23
- **Conclusiones y perspectivas a futuro:** Página 25
- **Bibliografía:** Página 26
- **Agradecimientos:** Página 28
- **Anexos:** Página 29

Índice de figuras:

- **Figura 1:** Página 17
- **Figura 2:** Página 17
- **Figura 3:** Página 18
- **Figura 4:** Página 19
- **Figura 5:** Página 19
- **Figura 6:** Página 21
- **Figura 7:** Página 21
- **Figura 8:** Página 22

Resumen:

Introducción: La resistencia a los antimicrobianos genera preocupación a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en conjunto con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) ha propuesto un enfoque de “Una salud” para abordar el problema. Se han identificado antibióticos de importancia crítica como las cefalosporinas y de gran importancia como los carbapenems. El creciente aumento de reportes de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y/o carbapenemasas, además de que suelen poseer otros mecanismos de resistencia antibiótica, limitan las alternativas terapéuticas.

Objetivo: Recabar información sobre el conocimiento de médicos generales, infectólogos, internistas, intensivistas y otros especialistas acerca de las BLEE, carbapenemasas y las alternativas terapéuticas en distintos centros de salud de Uruguay en el transcurso del año 2021.

Metodología: Estudio observacional descriptivo, con corte transversal en los meses de julio-octubre del año 2021. Se realizaron encuestas a profesionales de la salud a través de formulario de Google.

Población: profesionales de salud del sector público y privado que ejercen la medicina en Uruguay. Muestreo voluntario y por conveniencia entre contactos de investigadores y redes de contactos. Fuente de datos primaria, a través de un cuestionario anónimo. El estadístico utilizado fue One-way ANOVA.

Resultados: Se obtuvieron un total de 156 respuestas. Se conformaron 3 grupos en base a las especialidades de los participantes.

Discusión: No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los comportamientos de los grupos, pero se destaca que la preocupación de los profesionales por la resistencia antibiótica se relaciona con los reportes internacionales. En base al conocimiento sobre mecanismos de resistencia y alternativas terapéuticas se puede decir que fue el óptimo a pesar de algunas discordancias puntuales.

Palabras clave: “Resistencia a oximino-cefalosporinas” - “Resistencia a carbapenems” - “Uso de antibióticos”.

Abstract:

Introduction: Antimicrobial resistance generates a worldwide preoccupation. The World Health Organization (WHO) in conjunction with the Food and Agriculture Organization (FAO) and World Organization of Animal Health (OIE) proposed a “One Health” focus to address this issue. Critical importance antibiotics like cephalosporins and some of great importance like carbapenems have been identified. The increasing rise of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) and carbapenemase producing bacteria in addition to the fact that they tend to have other mechanisms of antibiotic resistance limit the therapeutic alternatives.

Objective: to gather information of general medics, infectologists, internists, intensivists and other specialists’ knowledge about ESBL, carbapenemases and their alternative therapeutics in different clinics of Uruguay during 2021.

Methodology: descriptive observational study with cross section in the months of July-October from 2021. A survey was conducted between healthcare professionals through a Google Form.

Population: health professionals from the public and private sector who practice medicine in Uruguay. Voluntary and convenience sampling between contacts of researchers and contact networks. Primary data source through an anonymous questionnaire. Used statistical was one-way ANOVA.

Results: 156 responses were obtained. 3 groups were made up based on participants' medical specialties.

Discussion: there were no statistically significant differences in terms of the groups behaviour but it stands out that the concern of professionals about antibiotic resistance relates with the international reports. Based on knowledge of resistance mechanisms and alternative therapeutics it can be said that it was optimal despite some punctual discordances.

Key words: “Oxyimino-cephalosporins resistance”- “Carbapenems resistance”,- “Antibiotics use”.

Introducción:

La creciente prevalencia de la resistencia a los antimicrobianos genera preocupación a nivel mundial por lo cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) destaca la necesidad de aumentar los esfuerzos e implementar estrategias para abordar ésta problemática. Está demostrado que ésta surge como consecuencia del uso indebido o excesivo de éstos fármacos, tanto en humanos como en animales, donde la propagación de un microorganismo resistente puede ser rápida e impredecible. Las consecuencias de ésta problemática se evidencian al disminuir las opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones causadas por organismos multirresistentes, lo que lleva al aumento de la morbimortalidad y estadías hospitalarias más prolongadas, derivando con mayor frecuencia en la utilización de medicamentos de “último recurso” y aumentando los costos asistenciales asociados al cuidado de la salud [1]

Como alternativa para abordar este problema, la OMS plantea, junto con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), un plan de acción de alcance mundial con un enfoque de “Una salud”, entendiéndose por éste un enfoque que excede al sector humano y contempla la interacción de los mismos con los animales y el medio ambiente, y las consecuencias del abuso de antibióticos en ellos. Los objetivos son: fortalecer la concientización y la comprensión con respecto a la resistencia a los antimicrobianos; reforzar los conocimientos y la base científica; reducir la incidencia de las infecciones; utilizar de forma óptima los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal; preparar estrategias económicas a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países, e incrementar la financiación de nuevos medicamentos, métodos diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.[2]

Por otra parte, en la 6ta revisión de la Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana, se clasifica como de importancia crítica a las cefalosporinas de 3ra., 4ta. y 5ta. generación, glicopéptidos, macrólidos, cetólidos, polimixinas, quinolonas y carbapenems, entre otros, ya que son opciones terapéuticas para infecciones graves en humanos y se debe extremar el cuidado en su uso. [3]

1. Betalactámicos:

Los betalactámicos constituyen la familia de antibióticos más numerosa y más utilizada en la práctica clínica. Su actividad consiste en inhibir la última etapa de la síntesis de la pared bacteriana. En los últimos años el espectro de acción de los betalactámicos se ha extendido debido a la incorporación de nuevas moléculas con mayor acción contra bacilos Gram negativos, no obstante, la progresiva aparición de resistencia adquirida ha limitado el uso empírico y la eficacia

de estos fármacos. Los betalactámicos son eficaces frente a bacterias Gram positivas, Gram negativas y espiroquetas, pero no lo son frente a micoplasmas, *Chlamydia spp.* y *Rickettsia spp.* Se pueden clasificar en cuatro grupos: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenems. [4]

Por encontrarse dentro de los antibióticos de importancia crítica para la OMS, se hará énfasis en el grupo de las cefalosporinas y los carbapenems.

Las cefalosporinas son productos de origen natural derivados de la fermentación del hongo *Cephalosporium acremonium*. Se clasifican en 5 generaciones según su actividad antibacteriana. Las de primera generación, (cefalotina, cefadroxil, cefalexina, cefapirina, cefazolina y cefradina) son eficaces frente a bacterias Gram positivas y expresan relativa actividad frente a Gram negativas. A las de segunda generación (cefuroxime), se le incorpora un grupo oximiino que le confiere mayor estabilidad y eficacia contra Gram negativos y mantienen un variado grado de actividad frente a Gram positivos. Las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxime, cefoperazona y ceftazidime, entre otras), tienen como sustituyente un grupo oximiino lo que les confiere el nombre de oximiino-cefalosporinas, lo que pone de manifiesto un marcado incremento en su acción frente a Gram negativos. Esta generación se puede subdividir en 2 grupos, en los cuales ceftazidime y cefoperazona son eficaces contra *P. aeruginosa*, mientras que cefotaxime y ceftriaxona no presentan dicha acción. Las de cuarta generación (cefepime y cefpirome), expresan el espectro de acción más amplio de este grupo de antibióticos, son oximiino-cefalosporinas resistentes a las betalactamasas de clase C. Estos fármacos tienen actividad contra la mayoría de los bacilos Gram negativos entre ellos *P. aeruginosa* y mantienen su acción contra Gram positivos. Recientemente se ha desarrollado una nueva clase de oximiino-cefalosporinas, (quinta generación) que expresa actividad sobre *Staphylococcus spp.* meticilino resistente y *Streptococcus pneumoniae*, con diferente grado de resistencia a otros betalactámicos.[5]

Los carbapenems son antibióticos betalactámicos de amplio espectro de actividad antimicrobiana dentro de éste grupo. Su espectro de acción comprende a cocos Gram positivos, carecen de actividad frente a estafilococos meticilino resistentes, enterococos resistentes a betalactámicos y a algunas especies de *Pseudomonas spp.* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Son activos frente a la mayoría de enterobacterias y *Haemophilus spp.*, con muy buena actividad anaerobicida.[4]

2. Mecanismos de resistencia a betalactámicos:

Los mecanismos de resistencia a betalactámicos se pueden dividir en diferentes tipos: alteración del sitio blanco de acción; trastornos de permeabilidad y eflujo activo y la hidrólisis enzimática. En cuanto a la alteración del sitio blanco, se describen principalmente dos opciones, la primera,

es la producción de nuevas PBPs adicionales de baja afinidad por el antibiótico, estas son funcionalmente activas y sustituyen la acción de las PBP originales. La otra opción es la producción de modificaciones en las PBP originales que ocasionan la producción de una enzima con baja afinidad por los betalactámicos. Esto puede deberse a recombinaciones interespecie (PBP en mosaico en *S. pneumoniae*) o por la ocurrencia de mutaciones puntuales en los genes codificantes de PBP (*N. gonorrhoeae*). Sobre el trastorno de permeabilidad, se puede decir que el más importante se da en los Gram negativos, debido a la aparición de mutaciones en algunas porinas de la membrana externa. Por este motivo y por la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se ha reportado resistencia a carbapenemes en las enterobacterias incluyendo a *E. coli*. Se puede considerar también la resistencia por eflujo que se da mediante un mecanismo inespecífico que afecta a diferentes grupos de antibióticos como los betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol, entre otros. La producción de betalactamasas es el mecanismo más importante y consiste en la hidrólisis enzimática de penicilinas, cefalosporinas, pudiendo alcanzar a los carbapenemes.[5]

Clasificación de las betalactamasas: Las betalactamasas se pueden clasificar en 4 clases según la secuencia parcial del DNA propuesta por Ambler and Scott en: A, B, C y D. Las clases A, C y D, presentan un residuo de serina en el sitio activo, corresponden a serin-enzimas, y son encargadas de mediar la reacción de hidrólisis. Las enzimas de clase B tienen uno o dos iones de zinc como cofactor enzimático y se las denomina metalo-betalactamasas. En las cuatro clases de enzimas, se encuentran variantes capaces de hidrolizar oximino-cefalosporinas, mientras que las de clase B y algunas de la clase A y D logran hidrolizar carbapenemes. Las betalactamasas de clase A son las de mayor importancia sobre la salud humana, debido a su gran diseminación mundial entre diferentes géneros bacterianos, son a su vez inhibibles por moléculas de tipo ácido clavulánico y reciben el nombre de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).[5]

Características de BLEE: Las BLEE son enzimas que se caracterizan por conferir resistencia a penicilinas y cefalosporinas, incluyendo las de 3ra. y 4ta. generación. Entre estas características se destacan; pesos moleculares, puntos isoeléctricos y perfiles de sustrato. Pueden ser inhibidas por el ácido clavulánico u otros inhibidores de betalactamasas como el tazobactam o EDTA (ácido etilen-diamino-tetra-acético) y el sulbactam. Las cepas que producen BLEE, en su mayoría enterobacterias, y en particular *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, son resistentes a todos los antibióticos betalactámicos con la excepción de las carbapenemas, las cefamicinas y las combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas.[6]

Características de carbapenemasas: Las carbapenemasas incluyen enzimas de clase A, B y D de Ambler. Las de clase A, donde la principal es KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemasa), son inhibidas por ácido clavulánico e hidrolizan penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y

monobactams. Las carbapenemasas de clase B, son metalobetalactamasas (MBL), hidrolizan carbapenémicos además de penicilinas y cefalosporinas, con excepción de aztreonam, y su acción es inhibida por EDTA. Las de clase D, oxacilinasas (como OXA-48) hidrolizan penicilinas, y carbapenémicos y agregan la capacidad de hidrolizar oxacilina y cloxacilina, pero su capacidad de hidrólisis sobre cefalosporinas es variable, no afectando en general a las de 3ra generación. Varias de las mencionadas enzimas han sido identificadas en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y enterobacterias. [7]

3. Epidemiología:

En latinoamérica la resistencia a estos antibióticos se ha incrementado considerablemente en los últimos años debido a la acción de las betalactamasas producidas por determinadas bacterias. Por ende, existen ciertos microorganismos que son de alto interés epidemiológico, por la severidad de las infecciones que pueden ocasionar y por las pocas opciones terapéuticas disponibles, dentro de los que se destacan los bacilos Gram negativos. Desde el año 2005 la prevalencia de cepas productoras de BLEE se ha incrementado progresivamente. En la actualidad, el 50% de las cepas de *Escherichia coli* que se aíslan en la región son resistentes a múltiples fármacos. *Klebsiella pneumoniae* también ha mostrado altos índices de resistencia. Viéndose como resultado del Estudio para el Seguimiento de las Tendencias de Resistencia antimicrobiana (SMART) que el 71,7% de las cepas estudiadas fueron portadoras de genes de BLEE. En cuanto a los microorganismos productores de carbapenemasas, resulta de gran interés *Acinetobacter baumannii*, debido a la resistencia a los antibióticos carbapenémicos, la OMS lo ha clasificado como un agente infeccioso de gran importancia epidemiológica. Argentina, Colombia y Brasil son los países que han reportado mayor incidencia de cepas resistentes a éstos antibióticos. En aproximadamente 20 años, el incremento de la resistencia de este microorganismo en la región al Imipenem ha aumentado hasta el 85%. Se destaca también que a partir del primer reporte de una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* portadora del gen *bla*_{KPC-3} (productor de betalactamasas de tipo KPC) en Colombia, la presencia de genes de resistencia a los carbapenémicos ha incrementado.[8]

Cada vez se aíslan más cepas de *Pseudomonas aeruginosa* que producen carbapenemasas de tipo MBL. Estos microorganismos han estado involucrados tanto en casos aislados como en brotes. La asociación de las MBL con otros mecanismos de resistencia antibiótica permite pocas opciones terapéuticas, lo que contribuye al fracaso de la terapia y al aumento de la morbilidad y la mortalidad. [9]

Las infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii* son un problema creciente en todo el mundo. Se han documentado brotes y suelen ser causados por cepas resistentes a los carbapenemes. Se han revisado las tasas de resistencia a carbapenemes en *A. baumannii* en

latinoamérica y se encontró que la incidencia variaba ampliamente entre los países de la región, desde el 19 % en Bolivia hasta el 81 % en Argentina. Entre abril de 2013 y junio de 2014 se recogieron aislamientos secuenciales y no duplicados de *A. baumannii* resistente a carbapenems de diferentes entidades clínicas en distintos hospitales de distintos países latinoamericanos. La tasa de resistencia a los carbapenems es superior al 90% en los hospitales participantes de Argentina, Bolivia y Uruguay, al 70% en Paraguay y al 40% en Ecuador. [10]

4. Situación de la resistencia a oximino-cefalosporinas y carbapenems en Uruguay

La resistencia a las oximino-cefalosporinas en enterobacterias se debe principalmente a BLEE, y la aparición de estas enzimas provoca un problema creciente tanto en entornos hospitalarios como comunitarios. Las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE (EPE) generalmente están asociadas con mayores costos hospitalarios, fracaso del tratamiento antibiótico empírico inicial, mayor duración de la estancia hospitalaria y mayores tasas de mortalidad. Aunque el uso de ciprofloxacina suele estar restringido en la población pediátrica, se ha podido verificar previamente que las infecciones por EPE están asociadas estadísticamente con la administración de fluoroquinolonas, amikacina y meropenem. [6]

En nuestro país se han realizado trabajos sobre resistencia a oximino-cefalosporinas y BLEE. Se estudiaron aislamientos de enterobacterias recolectados en el laboratorio de microbiología del CHPR entre marzo de 2010 y marzo de 2012. Solo se incluyó una muestra clínicamente relevante por paciente por evento de hospitalización. Para los pacientes re hospitalizados, los datos de diferentes aislamientos se registraron sólo si correspondían a diferentes especies o si presentaban diferentes perfiles de resistencia. En este estudio, se realizó un control de dichos pacientes durante 25 meses de infecciones por EPE en el CHPR. Se analizó la prevalencia de BLEE circulantes y la epidemiología molecular de los aislados involucrados. Se recuperó un total de 1398 aislados de enterobacterias durante el período de estudio, que comprenden *E. coli* (n=1020), *K. pneumoniae* (n=137), *Enterobacter cloacae* (n=58), *Serratia marcescens* (n=39), *Klebsiella oxytoca* (n=16), *Shigella* spp. (n=36), *Proteus mirabilis* (n=26), *Salmonella* spp. (n=16), *Citrobacter freundii* (n=6), *Morganella morganii* (n=10) y otras especies (n=34). Los productores de BLEE representaron el 5,5% (n=77) de los aislamientos estudiados. La distribución de enterobacterias productoras de BLEE fue la siguiente: *K. pneumoniae*, 33 (43%); *E. coli*, 15 (19,5%); *S. marcescens*, 15 (19,5%); *E. cloacae*, 13 (17%); *K. oxytoca*, 1 (1%). El 99% de los aislados de EPE mostraron resistencia a cefotaxime (n = 76), 88% a ceftazidime (n=68), 66% a cefepime (n=51), 43% a amikacina (n=33), 78% a gentamicina (n=60), 51% a ciprofloxacina (n=39) y 62% a trimetoprim/sulfametoxazol (n=48). [11]

Otro estudio relevante se realizó en agosto de 2010 donde se estudiaron aislamientos de bacterias procedentes de pacientes con infecciones graves que se encontraban en la unidad de cuidado intensivos, donde se recuperaron 82 agentes bacterianos que correspondieron a: *A. baumannii* 35,4%, *Pseudomonas aeruginosa* 12,2% y *Klebsiella pneumoniae* 10,6%. Los aislados clínicos de *A. baumannii* mostraron resistencia a meropenem (28 de ellos también a imipenem), cefepime y ciprofloxacina, 6 aislados mostraron resistencia a amikacina, gentamicina y tobramicina, y 3 aislados mostraron resistencia a todos los antibióticos estudiados (excepto a la colistina). El 25,6% restante correspondía a bacterias Gram positivas, los 29 aislados fueron susceptibles a la colistina, el 69% a la tobramicina y el 58,6% a la gentamicina. El impacto de la resistencia a carbapenem entre dichos aislados es alarmante; en este sentido, el 100% de los aislados fueron resistentes a meropenem, mientras que el 96,6% de los aislados mostraron resistencia a imipenem. [12]

Entre los años 2012 y 2016 en el Laboratorio de Microbiología clínica del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, se estudiaron 8364 cepas de enterobacterias no duplicadas, y los resultados fueron: *E. coli* 40%, *K. pneumoniae* 30%, *Proteus mirabilis* 7%, *Enterobacter cloacae* 6,5%, *Morganella morganii* 3%, *Serratia marcescens* 2%, *Proteus spp.* 1%, otras especies no resistentes a colistina 4,5%. Éstas mostraron una prueba de confirmación de producción de carbapenemasa positiva. La mayoría de las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) fueron de origen nosocomial, aunque una minoría no, de esta manera se concluye que la diseminación comunitaria de las EPC es una posibilidad en nuestro país. Los aislamientos presentaron resistencia a múltiples antibióticos, entre ellos: oximino-cefalosporinas, piperacilina-tazobactam, amoxicilina-ácido clavulánico, imipenem, meropenem, ertapenem, aztreonam, ciprofloxacina, gentamicina y trimetoprim-sulfametoxazol. Fosfomicina fue el único antibiótico activo sobre todos los aislamientos, mientras que colistina lo fue contra 8 (los 4 restantes eran naturalmente resistentes). [13]

En el año 2017 se reportan los primeros tres aislamientos de *E. coli* portadores de *mcr-1* (gen que confiere resistencia a colistina), identificando cepas que no se encuentran relacionadas entre sí. Este gen confiere resistencia transferible a la colistina, antibiótico que estaba en desuso por su toxicidad, pero debido a la problemática de la multiresistencia bacteriana se volvió a considerar e implementar como alternativa terapéutica. Este hallazgo pone en evidencia el surgimiento de cepas que asocian diferentes genes de resistencia a los antibióticos en el país. [14]

5. Opciones terapéuticas:

Los carbapenems son utilizados como tratamiento de primera línea para infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE, son los antibióticos betalactámicos dotados de mayor espectro, actividad y resistencia a las betalactamasas. Por sus cualidades son imprescindibles en el

tratamiento empírico, en monoterapia, de numerosas infecciones nosocomiales graves y en la terapéutica dirigida de las producidas por bacterias gramnegativas multirresistentes. Todos los carbapenems disponibles son similares en cuanto a espectro de acción, aunque con diferencias significativas en la actividad antimicrobiana lo va determinar las indicaciones clínicas de cada carbapenem. Ertapenem no incluye en su espectro a patógenos eminentemente nosocomiales como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*, por lo que está indicado en infecciones adquiridas en la comunidad que precisan ingreso hospitalario. Por el contrario, Doripenem muestra más actividad intrínseca que otros carbapenems en enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y AmpC, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y otros no fermentadores anaerobios. [15]

Para combatir a las bacterias multirresistentes se han propuesto varias estrategias que siguen siendo probadas, como administrar un carbapenem combinado con otro antimicrobiano o combinaciones de betalactámico/inhibidor de betalactamasa, como por ejemplo ceftazidima-avibactam, ceftolozane-tazobactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatina-relebactam, y otros antibióticos no betalactámicos como plazomicina (aminoglucósido) y eravaciclina (tetraciclina). Otra estrategia es la infusión prolongada y de dosis alta de carbapenémicos. [16]

Ante la alta prevalencia de cepas resistentes, se han buscado nuevas alternativas terapéuticas para las infecciones causadas por estos microorganismos, como por ejemplo el uso nuevamente de colistina. Sin embargo, en China en noviembre del 2015 se reportó por primera vez el aislamiento de cepas de *Escherichia coli* portadoras del gen *mcr-1*[17], ya presente en Uruguay. Cabe destacar que, en varios casos estas cepas también son productoras de BLEE y carbapenemasas. Esto se ve favorecido dado que los microorganismos poseen los mecanismos de resistencia en plásmidos conjugativos que contribuyen a su diseminación, lo cual es un problema alarmante ya que de esta manera se imitan las alternativas terapéuticas contra estos microorganismos. [14]

Se está desarrollando una nueva cefalosporina sideróforo que es el Cefiderocol. La cual tiene un mecanismo antibacteriano único en el que su cadena lateral de catecol se une al ácido férrico que es transportado activamente a las bacterias a través de transportadores de hierro, además es muy activo contra la hidrólisis de carbapenemasas. [18]

Dado la influencia directa que la conducta humana tiene sobre la resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos es que la presente investigación busca contribuir a conocer la realidad del conocimiento que tienen los médicos sobre la resistencia a los antibióticos calificados de importancia crítica como las oximino-cefalosporinas y de gran importancia como los carbapenem por la OMS.

Objetivo General

Recabar información sobre el conocimiento de médicos generales, infectólogos, internistas, intensivistas y otros especialistas acerca de las BLEE y carbapenemasas y sus alternativas terapéuticas en distintos centros de salud de Uruguay en el transcurso del año 2021.

Objetivos Específicos

Evaluar diferencias entre el conocimiento aportado por los médicos generales y especialistas.

Elaborar un resumen sobre las alternativas terapéuticas contra microorganismos productores de BLEE y carbapenemasas disponibles en el país, el cual será incluido en la instancia posterior de presentación de póster.

Metodología:

Diseño de estudio y periodo: Se realizó un estudio de tipo observacional descriptivo, con corte transversal en los meses de julio-octubre del año 2021.

Población: Todos los profesionales de salud del sector público y privado que ejercen como médicos generales o especialistas en Uruguay.

Muestra: Muestreo voluntario y por conveniencia entre contactos de investigadores y redes de contactos.

Criterios de inclusión: Profesionales de la salud que ejercen como médicos generales o especialistas que aceptaron los términos del formulario de consentimiento informado y completaron la totalidad de las respuestas obligatorias de la encuesta. (Ver anexo)

Criterios de exclusión: Profesionales que ejercen como médicos generales o especialistas que no acepten los términos del formulario de consentimiento informado.

Fuente de datos y técnica de recolección: Fuente de datos primaria, la misma constaba de un cuestionario anónimo que se le hizo llegar en formato digital a los participantes. Los datos fueron recogidos a través de correo electrónico y redes sociales (Twitter, Facebook, Whatsapp). Para la recolección de participantes, se envió mediante correo electrónico la invitación a participar a los contactos de investigadores, se les solicitó difusión a otros contactos médicos o un medio de contacto para que el equipo de investigadores hiciera llegar la invitación a la encuesta.

Instrumento de recolección: Formulario vía Google-forms. (Ver anexo)

Variables que se consideraron: Edad, área desempeño, sector de desempeño, departamento, frecuencia a la que se enfrenta a problemas de resistencia a betalactámicos, frecuencia de observación de resistencia a betalactámicos por especialidad, conocimientos sobre alternativas terapéuticas, información en antibiograma, protocolo frente al hallazgo de resistencia, importancia en el conocimiento de mecanismos de resistencia, grupo de antibióticos crítico para la OMS, conocimiento sobre mecanismos de resistencia, grupos de antibióticos que preocupe su resistencia, participación e importancia de jornadas de actualización enfrenta a problemas de resistencia a betalactámicos.

Análisis de datos: El estudio realizado fue descriptivo, los datos fueron analizados a través del programa Prism, el test estadístico utilizado fue One-way ANOVA y las gráficas fueron realizadas a través de Excel.

Aspectos éticos: La investigación fue aprobada por el comité de ética de la Facultad de Medicina (UdelaR) el 7 de junio del año 2021.

Propósito de la investigación: Se busca indagar sobre la percepción y el conocimiento de los médicos acerca de la problemática de resistencia bacteriana hacia los antibióticos betalactámicos, particularmente oximino-cefalosporinas y carbapenems en bacterias Gram negativas.

No es propósito de la investigación ni de los investigadores evidenciar la falta o la diferencia de conocimiento entre profesionales de diferentes especialidades, departamento o ámbito (público o privado) en donde se desempeñen.

Beneficios a los participantes: En base a la información obtenida, se pretende elaborar un resumen actualizado sobre las alternativas terapéuticas en el contexto de Uruguay que se le hará llegar a los participantes de la investigación.

Minimización de riesgos: Se evitará el riesgo de estigmatización por edad, departamento y especialidad de los profesionales participantes a la hora de presentar resultados y conclusiones, como se menciona anteriormente no es propósito de la presente investigación realizar comparaciones prejuiciosas o perjudiciales hacia los sujetos participantes.

Confidencialidad y protección de datos de los participantes: El formulario con el cual se recabó la información fue anónimo, procesándose los datos obtenidos de los mismos de una manera que no se permita identificar a los sujetos participantes según la información aportada. Los datos patronímicos solicitados fueron utilizados únicamente para el estudio del comportamiento de la muestra. A los datos obtenidos sólo tuvieron acceso los investigadores y orientadores.

Respeto y autonomía de los participantes: A todo sujeto que se le invitó a participar de la investigación previamente a la realización de la encuesta se le presentó el formulario de consentimiento informado, el cual consta de información acerca de la investigación, información de contacto con los investigadores para abordar posibles dudas que debió ser aceptado para la realización de la encuesta. (Ver anexo)

Conflicto de intereses: Los investigadores declaran no tener conflicto de intereses.

Resultados:

Se obtuvieron un total de 156 respuestas.

En cuanto a la edad de los encuestados, 57 médicos tienen menos de 30 años (36,5%), 38 tienen entre 31 a 40 años (24,4%), 44 tienen entre 41 a 50 años (28,2%), 13 tienen entre 51 a 60 años (8,3%), y 4 son mayores a 60 años (2,6%).

Los encuestados se desempeñan en los siguientes sectores: 37 en el sector privado (23,7%), 22 en el sector público (14,1%), y 97 se desempeñan en ambos sectores (62,2%). Los mismos ejercen en los siguientes departamentos: 117 en Montevideo (75%), 10 en San José (6,4%), 8 en Canelones (5,1%), 6 en Durazno (3,8%), 4 en Maldonado (2,6%), entre otros.

Los profesionales encuestados se dedican en mayor frecuencia a las siguientes especialidades: 53 médicos son médicos generales (33,97%), 19 son médicos intensivistas (12,18%), 18 son médicos internos (11,54%), 14 son pediatras (8,97%), 5 infectólogos (3,21%), entre otros. (Figura 1)

Con el fin de simplificar la comprensión de los datos, se realizó una división de las especialidades en tres grupos con los siguientes criterios:

Grupo A: Medicina General. Médicos que se asume que utilizan antibióticos en el ámbito comunitario.

Grupo B: Medicina intensivista, Medicina Interna, Pediatría, Infectología, Microbiología. Especialidades que se presume utilizan frecuentemente antibióticos, tanto en el ámbito hospitalario o comunitario, o que se enfrentan frecuentemente con microorganismos resistentes.

Grupo C: Resto de especialidades. Los médicos que se asume utilizan antibióticos de forma regular o poco frecuente.

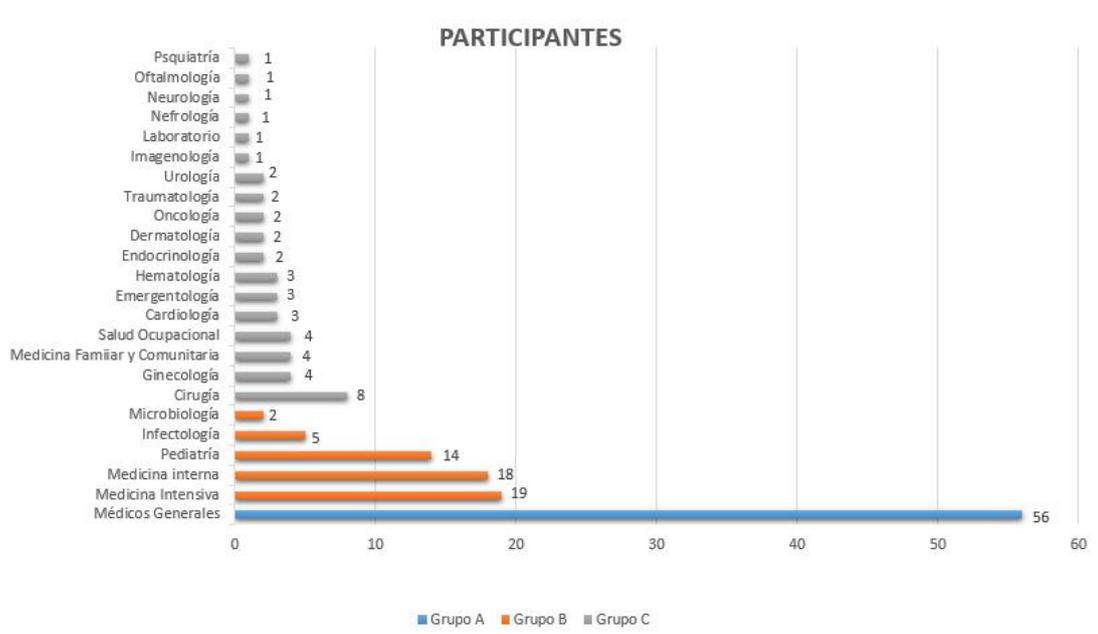


Figura 1. Distribución del número de participantes que realizaron la encuesta según su especialidad. Grupo A: Médicos generales; Grupo B: Medicina Intensiva, Medicina Interna, Pediatría, Infectología, Microbiología; Grupo C: Resto de especialidades.

Problemas de resistencia a betalactámicos

En cuanto a los problemas por resistencia a betalactámicos, los profesionales se enfrentan a estos con la siguiente frecuencia: 15 médicos expresan que no es nada frecuente (9,6%), 59 respondieron que poco frecuentemente (37,8%), 56 dicen que frecuentemente (35,9%) y 26 relatan que se enfrentan a estos problemas de forma muy frecuente (16,7%). (Figura 2)

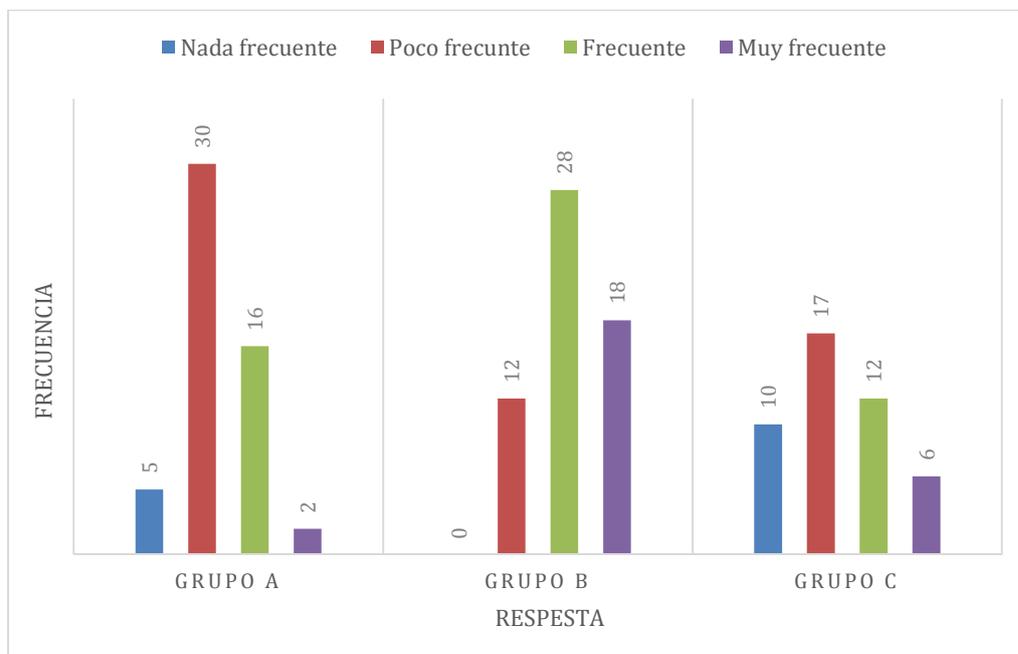


Figura 2. Frecuencia en la cual los profesionales se enfrentan a problemas por resistencia a betalactámicos

Al preguntar sobre el antibiótico o grupo de antibióticos dentro de los betalactámicos al cual observan con mayor frecuencia resistencia: 91 médicos respondieron que es a las penicilinas (58,33%), 58 opinan que es a las cefalosporinas (37,18%), 6 piensan que es a los carbapenems (3,85%). Adicionalmente, 5 profesionales respondieron quinolonas (3,21%), 1 Clindamicina (0,64%), y 11 encuestados no respondieron (7,05%). Cabe destacar aquí que esta era una pregunta de respuesta abierta y que quinolonas y clindamicina no son betalactámicos (Figura 3). Utilizando como test estadístico One-way ANOVA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas comparando el Grupo A vs B, B vs C y A vs C (valor p: > 0,05).

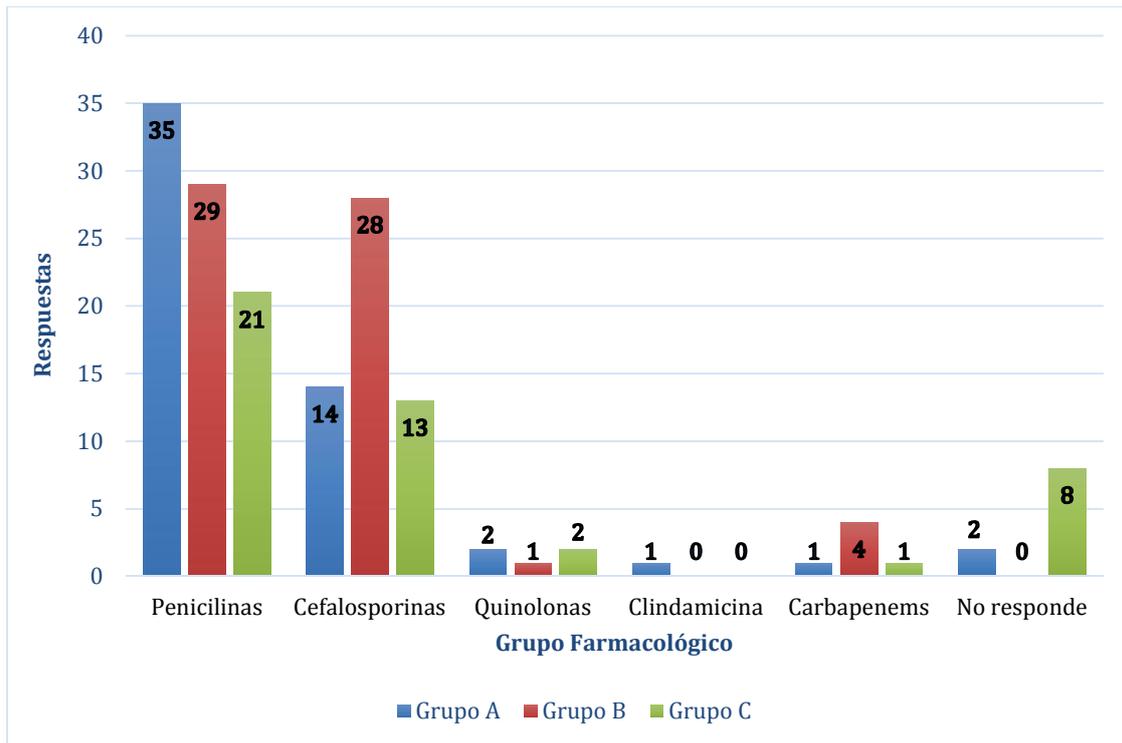


Figura 3. Antibióticos o grupo de antibióticos a los cuales se observa mayor frecuencia de resistencia dentro de los betalactámicos.

Luego se planteó el caso hipotético de qué haría frente a una infección causada por una bacteria Gram negativa que presenta resistencia a cefalosporinas de 3ra. generación. En este caso los médicos consideran más apropiado el uso de los siguientes antibióticos: el 62,8% indican que es más efectivo el uso de carbapenems, 35,9% prefieren Aminoglucósidos, 19,9% betalactámico más un inhibidor de la betalactamasa, 17,3% cefalosporinas de 4ta. generación y 5,8% cefalosporinas de 5ta. generación (Figura 4). Utilizando como test estadístico One-way ANOVA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas comparando el Grupo A vs B, B vs C y A vs C (valor p: > 0,05).

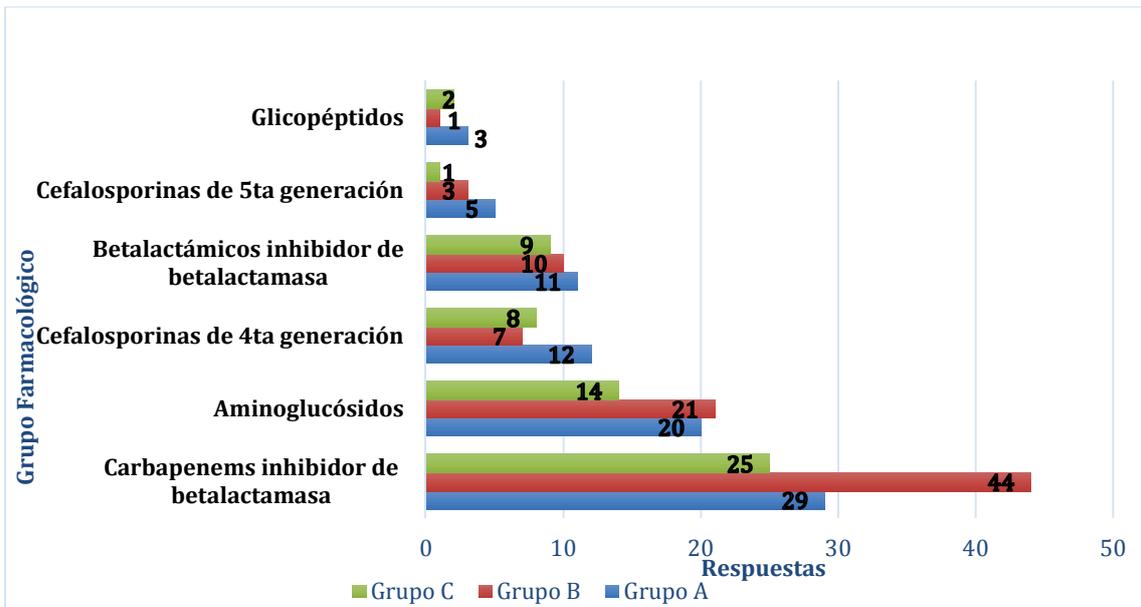


Figura 4. Antibiótico que indicaría frente a una infección causada por una bacteria Gram negativa resistente a cefalosporinas de tercera generación

Ante un planteo similar, pero en este caso frente a una infección causada por una bacteria Gram negativa que presenta resistencia a carbapenems, los médicos consideran más apropiado el uso de los siguientes antibióticos: el 64,7% indican que es más efectivo el uso de Aminoglucósidos, 20,5% prefieren carbapenems inhibidor de betalactamasa, 16,7% glicopéptidos, 11,5% betalactámicos inhibidor de betalactamasas, 9,6% cefalosporinas de 4ta. generación y 7,1% cefalosporina de 5ta. generación (Figura 5). Utilizando como test estadístico One-way ANOVA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas comparando el Grupo A vs B, B vs C y A vs C (valor p: > 0,05).

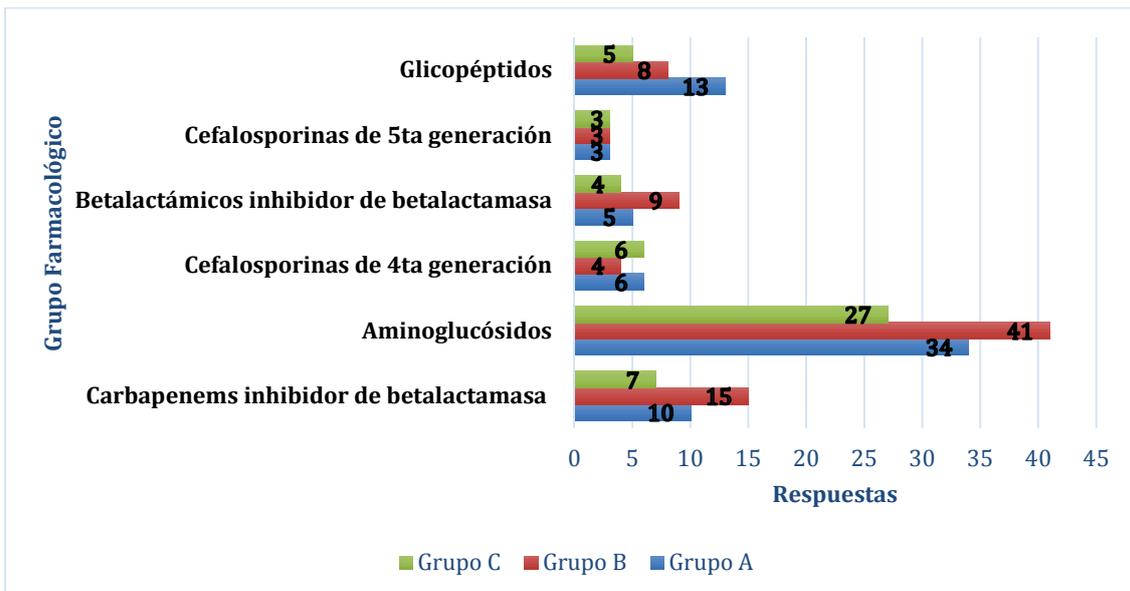


Figura 5. Antibiótico que indicaría frente a una infección causada por una bacteria Gram negativa resistente a carbapenems.

Por otro lado, se consultó si ante un informe de laboratorio que demuestra un microorganismo productor de BLEE, resistente a ceftriaxona y sensible a ceftazidime y cefepime, 90 encuestados (57,7%) consideran a estos dos últimos antibióticos como opción terapéutica, y 66 (42,3%) no los consideran como una alternativa.

Ante la consulta de qué tipo de información reciben en el antibiograma, 84 médicos expresan recibir solamente el informe de sensibilidad o resistencia (53,8%), 72 dicen recibir el informe de sensibilidad o resistencia y valores de concentración inhibitoria mínima (46,2%), ninguno de ellos expresó recibir solamente los valores de concentración inhibitoria mínima.

En relación a la existencia de un protocolo frente al hallazgo de bacterias gram negativas resistentes a oximino-cefalosporinas y/o carbapenems, 66 respondieron que su institución contaba con dicho protocolo (42,31%) mientras que 90 expresaron que dicho protocolo no existe en su institución laboral (57,69%). De los que respondieron que sí poseían un protocolo de respuesta, aclararon que este protocolo existía frente a las siguientes resistencias: 36 relatan que existe frente a la resistencia a oximino-cefalosporinas y carbapenems (54,5%), 28 a carbapenems (42,4%) y 2 solamente ante resistencia a oximino-cefalosporinas (3%).

Conocimientos en relación a mecanismos de resistencia

La mayoría de los profesionales encuestados (97,4%) consideran que es importante conocer los mecanismos de resistencia bacteriana, mientras que sólo 4 de ellos (2,6%) no lo consideran relevante.

En relación al conocimiento de los médicos acerca de los antibióticos de importancia crítica según la OMS, a parte de los carbapenems y oximino-cefalosporinas, 126 expresan que no conocen otro antibiótico de esta categoría (80,8%), mientras que 30 relatan que sí conocen otros (19,2%).

Aquellos que respondieron que sí conocían otros antibióticos dentro de este grupo han nombrado los siguientes grupos de antibióticos: glicopéptidos (39,53%), quinolonas (18,60%), macrólidos (13,95%) y cetólidos (4,64%), polimixinas (11,63%), carbapenems, aminoglucósidos y penicilinas (2,33%).

En relación al conocimiento de los encuestados sobre el o los mecanismos de resistencia de bacterias gram negativas a oximino-cefalosporinas, el 46,8% de los profesionales incluyeron entre sus respuestas a las enzimas hidrolíticas, el 33,3% indicaron que la causa es la modificación del sitio activo, 33,3% la disminución de la permeabilidad de la pared celular, 26,9% mencionaron las bombas de eflujo, el 6,4% a la mutación sobre el ADN girasa y 4,5% a la metilación del ARN ribosomal. (Figura 6)

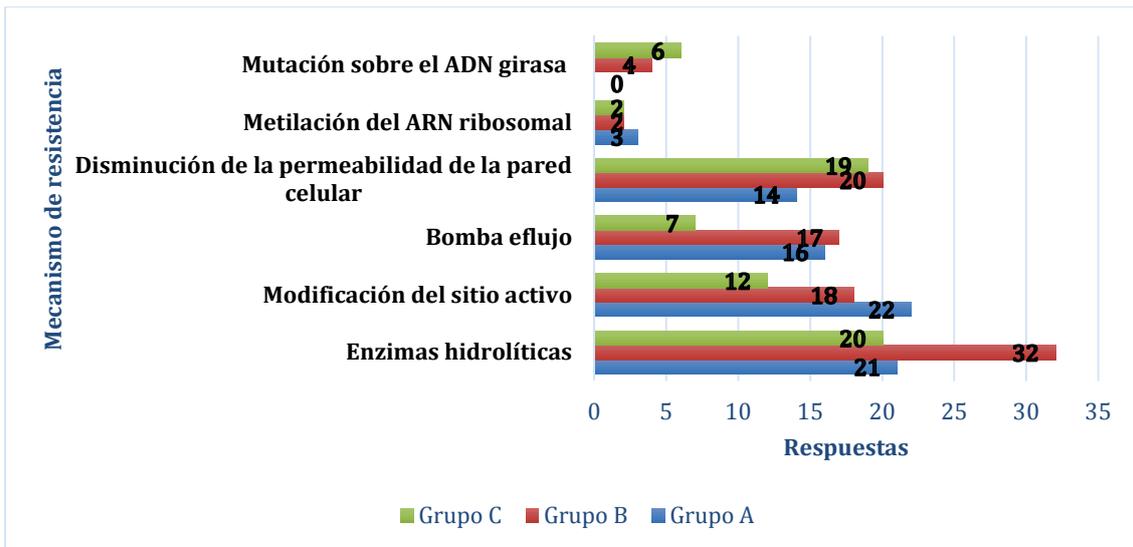


Figura 6. Conocimiento sobre el o los mecanismos de resistencia de bacterias Gram negativas a oximino-cefalosporinas.

En relación a sus conocimientos sobre el o los mecanismos de resistencia de bacterias Gram negativas a carbapenems, el 48,1% de los profesionales seleccionaron entre sus respuestas a las enzimas hidrolíticas, 37,2% la disminución de la permeabilidad de la pared celular, el 26,3% opinaron que la causa era la modificación del sitio activo, 25,6% mencionaron las bombas de eflujo, 10,3% a la metilación del ARN ribosomal y el 7,7% a la mutación sobre el ADN girasa. En los grupos B y C destacó a las enzimas hidrolíticas y a la disminución de la permeabilidad de la pared celular como los mecanismos más importantes, mientras que el grupo A indicó mayoritariamente a la modificación del sitio activo y a las enzimas hidrolíticas. Utilizando como test estadístico One-way ANOVA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas comparando el Grupo A vs B, B vs C y A vs C (valor $p > 0,05$). (Figura 7)

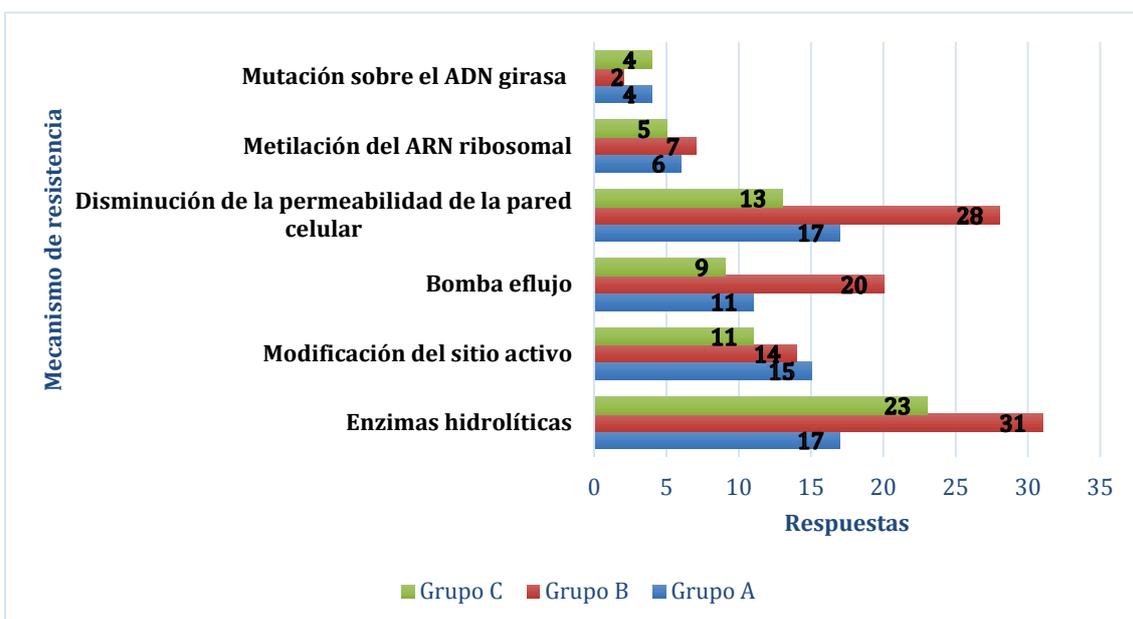


Figura 7. Conocimiento sobre el o los mecanismos de resistencia de bacterias Gram negativas a carbapenems.

Al solicitarle a los encuestados que nombren un antibiótico sin ser oximino-cefalosporinas o carbapenems que les preocupe los niveles de resistencia, 22,62% han indicado que ningún antibiótico les preocupa o no conocen, el 17,26% de los encuestados señalan que les preocupa la resistencia a las quinolonas, 11,90% los glicopéptidos, 11,31% las penicilinas, 10,71% las cefalosporinas, 9,52% la colistina, 8,33% los aminoglucósidos, 3,57% la clindamicina. 1,19% los macrólidos, las tigeclinas y las sulfonamidas. Por último 0,60% la nitrofurantoína. (Figura 8)

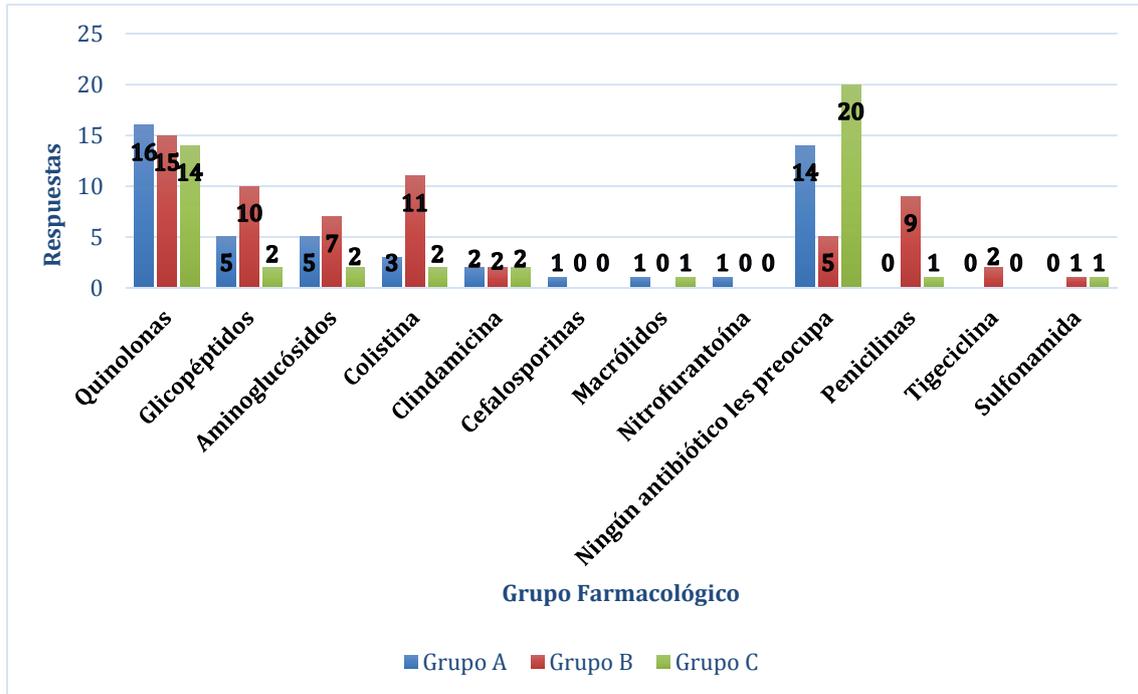


Figura 8. Antibiótico al que le preocupe los niveles de resistencia, excluyendo a oximino-cefalosporinas y carbapenems.

Ante la pregunta a los encuestados sobre la participación en Jornadas de actualización de uso de antimicrobianos en los últimos 5 años, 104 profesionales (66,7%) han seleccionado que no han participado y 52 profesionales (33,3%) sí han participado de los mismos.

Al consultar las razones por las cuales no han participado, 31 desconocen la existencia de Jornadas de Actualización sobre el uso de antimicrobianos, 24 indican no tener tiempo, 10 no prescriben antibióticos en su práctica médica y 17 otras razones.

Del total de encuestados 155 médicos (99,36%) han considerado que son necesarias mayores instancias de actualización sobre el uso de antimicrobianos mientras que 1 médico (0,64%) no lo considera importante.

*Para consultar por información más detallada acerca de las figuras, ver anexo.

Discusión:

Partiendo de la base de que el número de encuestados no fue suficiente para determinar una muestra significativa, los resultados obtenidos no son extrapolables a la población general.

Con respecto a la frecuencia en la cual los profesionales de salud se enfrentan a problemas por resistencia a betalactámicos; El grupo B en comparación a los grupos A y C, es el que se enfrenta con mayor frecuencia a éstas problemáticas, este comportamiento era lo esperado debido a las especialidades englobadas en éste grupo.

Los profesionales de salud indicaron a las penicilinas (primer lugar) y a las cefalosporinas (segundo lugar) como el antibiótico o grupo de antibióticos dentro de los betalactámicos a los cuales observan mayores niveles de resistencia en su especialidad, estos resultados se correlacionan con el aumento en la prevalencia de bacterias que expresan mecanismos de resistencia para dichos antibióticos en latinoamérica.[6] También hubo respuestas que indicaron antibióticos o grupos de antibióticos que no son incluidos dentro de los betalactámicos ejemplo las quinolonas y clindamicina, esto lo podemos interpretar como un desconocimiento sobre el grupo de los betalactámicos o a un error de comprensión sobre lo que se estaba preguntando. Por último, un porcentaje de encuestados optaron por no responder.

Se plantearon dos escenarios hipotéticos, el primero tenía como objetivo indicar qué opciones terapéuticas plantearían frente a una bacteria gram negativa que presenta resistencia a cefalosporinas de 3ra generación. Destacamos que el comportamiento en los tres grupos fueron similares y tiene bases fundadas, indicando a los carbapenems como la mejor opción. En el segundo escenario se pidió que indicaran que opciones terapéutica plantearian frente a una bacteria gram negativa que presentaba resistencia a carbapenems, los resultados en los tres grupos indicaron a los aminoglucósidos como la mejor opción. Cabe destacar que un 16,7% de las respuestas indicaron glicopéptidos, y un 7,1% cefalosporinas de 5ta generación, los cuales no son antibióticos de uso sobre Gram negativos.

Al pedirles que nombren antibióticos de importancia crítica según la OMS a parte de los carbapenems y oximino-cefalosporinas, 30 profesionales indicaron antibióticos que se encontraban entre los de máxima prioridad y de gran prioridad según la OMS [3], los cuales fueron glicopéptidos, quinolonas, macrólidos y cetólidos, polimixinas, carbapenems, aminoglucósidos, y penicilinas.

Con respecto al conocimiento sobre los mecanismos de resistencia, en el primer escenario se preguntó el o los mecanismos de resistencia de bacterias Gram negativas a oximino-cefalosporinas, los grupos B y C destacó a las enzimas hidrolíticas y a la disminución de la permeabilidad de la pared celular como los mecanismos más importantes, mientras que el grupo A indicó mayoritariamente a la modificación del sitio activo y a las enzimas hidrolíticas, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En el segundo escenario se preguntó sobre el o los mecanismos de resistencia de bacterias Gram negativas a carbapenems. Los tres grupos en su mayoría indicaron a las enzimas hidrolíticas y a la disminución de la permeabilidad de la pared celular como los principales mecanismos de resistencia, lo que se correlaciona con la bibliografía [5]. En ambos casos cabe destacar que cierto porcentaje de participantes nombraron mecanismos de resistencia que no son implementados por estas bacterias o que no son mecanismos de resistencia a estos grupos de antibióticos. En el caso de la modificación de sitio blanco, si bien es un mecanismo de resistencia a betalactámicos, es más relevante en Gram positivos. Mientras que las mutaciones en el ADN girasa y metilación del ARN ribosomal no son mecanismos de resistencia a los betalactámicos, aún así, fueron respuestas elegidas por algunos encuestados dentro de los tres grupos.

Si bien el comportamiento de los grupos frente a preocupación sobre resistencia a otros grupos de antibióticos no varió significativamente, se destacó la mayor preocupación del grupo B por la resistencia a quinolonas y colistina, lo cual se correlaciona con el aumento en los reportes de bacterias que presentan resistencia a este antibiótico en latinoamérica [12]. Destacamos que algunos médicos han indicado que no les preocupa ningún antibiótico o no conocen ninguno que les preocupe, esto puede deberse a que el área en la cual se desempeñan no esté vinculada a estas problemáticas.

Un hallazgo llamativo fue que la mayoría de los encuestados no han participado en los últimos 5 años en jornadas de actualización sobre el uso de antimicrobianos a pesar de que estos las consideran importantes y manifiestan su interés en que debería de haber más, aunque al preguntar por los motivos de la falta de participación señalaron al desconocimiento sobre estas jornadas como principal razón de su inasistencia. Dando lugar a pensar que la solución para aumentar la participación de los profesionales debe de ir dirigida a una mejor difusión de las mismas y no en el aumento de la cantidad de éstas.

Conclusiones:

Los profesionales mostraron un buen conocimiento sobre los mecanismos de resistencia y las alternativas terapéuticas, pero resultan llamativas ciertas discordancias.

Se recomienda mejorar la información sobre los antibióticos de importancia crítica según la OMS.

Se debe mejorar la difusión sobre las jornadas de actualización sobre uso de antimicrobianos.

Perspectivas a futuro:

Realizar un documento en donde se resuman las alternativas terapéuticas disponibles en nuestro país para difundirlo entre los profesionales que participaron de la encuesta y mostraron interés en recibirlo.

Se sugiere realizar más estudios sobre el tema para continuar conociendo la realidad de Uruguay sobre la problemática de la resistencia antibiótica.

Referencias bibliográficas:

1. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los Antimicrobianos RAM. Of prensa, Nota Descriptiva N°194 [Internet]. 2015;6. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20-sp.pdf
2. Organización Mundial de la Salud. Plan De Acción Mundial Sobre La Resistencia a Los Antimicrobianos [Internet]. 2016. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255204/9789243509761-spa.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana (Lista OMS de AIC). Crit important Antimicrob Hum Med 5th Revis [Internet]. 2018;5:41. Available from: <https://www.who.int/foodsafety/publications/cia2017es.pdf?ua=1>
4. Bado I, Cordeiro N, García V, Robino L, Seija V, Vignoli R. Principales grupos de antibióticos. In: Oficina del Libro FEFMUR, editor. Temas de Bacteriología y Virología Médica. 3era ed. Montevideo; 2008. p. 725–50.
5. Vignoli Rafael GAC. Resistencia a Antibióticos β -lactámicos en Bacilos Gram negativos. In: Mecanismo de resistencia a los antibióticos. Montevideo; 2019.
6. Oliver A, Cantón R. Enterobacterias Productoras De β -Lactamasas Plasmídicas De Espectro Extendido. Control Calid SEIMC. 2013;1–10.
7. González Rocha G, Vera Leiva A, Barría Loaiza C, Carrasco Anabalón S, Lima C, Aguayo Reyes A, et al. KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemase, main carbapenemase in Enterobacteriaceae. Rev Chil infectología. 2017;34(5):476–84.
8. Latorre-Barragan MF, Zurita-Leal AC, Gudiño Gomezjurado ME. Resistencia de los antibióticos β -lactámicos en países latinoamericanos [β -lactam antibiotics resistance in Latin American countries]. Medwave. 2019 Nov 20;19(10):e7729. Spanish. doi: 10.5867/medwave.2019.10.7729. PMID: 31821318.
9. Papa-Ezdra R, Bado I, Caiata L, Vignoli R, Seija V. First report of Pseudomonas aeruginosa co-harboring blaVIM-2 and blaPER-1 in Latin America. J Glob Antimicrob Resist. 2018;15:121–2.
10. Rodríguez CH, Balderrama Yarhui N, Nastro M, Nuñez Quezada T, Castro Cañarte G, Ventura RM, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii in South America. J Med Microbiol. 2016;65(10):1088–91.
11. Garcia-Fulgueiras V, Araujo L, Bado I, Cordeiro NF, Mota MI, Laguna G, et al. Allodemic distribution of plasmids co-harboring bla CTX-M-15 /aac(6)-Ib-cr/qnrB in Klebsiella pneumoniae is the main source of extended-spectrum β -lactamasas in Uruguay's paediatric

hospital. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2017;9:68–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2017.01.008>

12. Bado I, Papa-Ezdra R, Delgado-Blas JF, Gaudio M, Gutiérrez C, Cordeiro NF, et al. Molecular characterization of carbapenem-resistant acinetobacter baumannii in the intensive care unit of Uruguay's University hospital identifies the first rmtC gene in the species. *Microb Drug Resist*. 2018;24(7):1012–9.

13. Papa-Ezdra R, Caiata L, Palacio R, Outeda M, Cabezas L, Bálamo A, et al. Prevalence and molecular characterisation of carbapenemase-producing Enterobacterales in an outbreak-free setting in a single hospital in Uruguay. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;24:58–62

14. (26). Papa-Ezdra R, Grill Diaz F, Vieytes M, García-Fulgueiras V, Caiata L, Ávila P, et al. First three *Escherichia coli* isolates harbouring mcr-1 in Uruguay. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;20:187–90.

15. Fresnadillo Martínez, María José García García, María Inmaculada García Sánchez. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *ELSEVIER* [Internet]. 2010;28(Supl 2):53-64. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X10700318>

16. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S565-S575. doi: 10.1093/cid/ciz830. PMID: 31724043; PMCID: PMC6853760.

17. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb;16(2):161-8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26603172.

18. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An update on therapeutic options. *Front Microbiol*. 2019;10(JAN).

Agradecimientos:

Se agradece al departamento de Bacteriología y Virología del Instituto de Higiene y a los docentes orientadores por guiarnos en el proceso de trabajo.

Anexos:

FIGURA 2:

Grupo A: 5 (9,43%) de ellos se enfrentan a éstos problemas de forma nada frecuente, 30 (56,60%) de ellos poco frecuente, 16 (30,19%) de ellos frecuentemente y 2 de ellos (3,77%) muy frecuentemente

Grupo B: 12 de ellos (15,38%) han indicado que se enfrentan a estos problemas de forma poco frecuente, 28 (35,89%) de forma frecuente y 18 (23,07%) muy frecuentemente.

Grupo C: 17 (37,77%) de ellos han indicado que se enfrentan a estos problemas de forma poco frecuente, 12 (26,66%) de forma frecuente, 10 (22,2%) nada frecuente y 6 (13,33%) muy frecuentemente.

FIGURA 3:

Grupo A: hubo 35 respuestas (64,81%) indicando la penicilina como grupo de mayor frecuencia de resistencia dentro de los betalactámicos, 14 (25,92%) respuestas a las cefalosporinas, 2 (3,70%) a las quinolonas, 1 (1,85%) a la clindamicina y carbapenems y 2 (3,70%) optaron por no responder.

Grupo B: 29 (46,77%) respuestas indican que las penicilinas es el grupo de mayor frecuencia de resistencia dentro de los betalactámicos, 28 (45,16%) cefalosporina, 4 (6,45%) carbapenems y 1 quinolonas.

Grupo C: 21 (46,62%) indicando la penicilina como grupo de mayor frecuencia de resistencia dentro de los betalactámicos, 13 respuestas (28,88%) a las cefalosporinas, 2 (4,44%) a las quinolonas, 1 (2,22%) carbapenems y 8 (17,77%) optaron por no responder.

Figura 4:

Grupo A: 29 respuestas (36,25%) que indicaron a carbapenems inhibidor de betalactamasa como opcion terapeutica frente a infecciones causadas por bacterias gram negativas resistentes a cefalosporina de tercera generación, 20 respuestas (25%) indicaron a los aminoglucósidos, 12 (15%) a las cefalosporinas de 4ta generación, 11 (13,75%) a los betalactámicos inhibidor de betalactamasa, 5 (6,25%) a las cefalosporinas de 5ta generación y 3 (3,75%) a glicopéptidos.

Grupo B: 44 respuestas (51,16%) que indicaron a carbapenems inhibidor de betalactamasa como opcion terapeutica frente a infecciones causadas por bacterias gram negativas resistentes a cefalosporina de tercera generación, 21 (24,41%) respuestas indicaron a los aminoglucósidos, 10 respuesta (11,62%) a los betalactámicos inhibidores de betalactamasa, 7 (8,13%) a las cefalosporinas de 4ta generación, 3 (3,48%) cefalosporinas de 5ta generación y 1 (1,16%) respuesta a Glicopéptidos.

Grupo C: 25 respuestas (42,37%) que indicaron a carbapenems inhibidor de betalactamasa como opción terapéutica frente a infecciones causadas por bacterias gram negativas resistentes a cefalosporina de tercera generación, 14 (23,72%) respuestas indicaron a los aminoglucósidos, 9 (15,25%) a los betalactámicos inhibidor de betalactamasa, 8 (13,55%) a las cefalosporinas de 4ta generación, 2 (3,38%) a glicopéptidos y 1 (1,69%) a las cefalosporinas de 5ta generación.

FIGURA 5:

Grupo A: 34 respuestas (47,88%) que indicaron a Aminoglucósidos como opción terapéutica frente a infecciones causadas por bacterias gram negativas resistentes a carbapenems, 13 (18,30%) respuestas indicaron a los Glicopéptidos, 10 (14,08%) carbapenems inhibidor de betalactamasa, 6 (8,45%) cefalosporinas de 4ta generación, 5 (7,04%) betalactámicos inhibidor de betalactamasa, 3 (4,22%) a las cefalosporinas de 5ta generación.

Grupo B: De las siguientes respuestas dentro de las especialidades 41 (51,25%) respuestas que indicaron a Aminoglucósidos como opción terapéutica frente a infecciones causadas por bacterias gram negativas resistentes a carbapenems, 15 (18,75%) carbapenems inhibidor de betalactamasa, 9 (11,25%) betalactámicos inhibidor de betalactamasa, 8 respuestas (10%) indicaron a los Glicopéptidos, 4 (5%) cefalosporinas de 4ta generación, 3 (3,75%) a las cefalosporinas de 5ta generación.

Grupo C: 27 respuestas (51,92%) que indicaron a Aminoglucósidos como opción terapéutica frente a infecciones causadas por bacterias gram negativas resistentes a carbapenems, 7 (13,46%) carbapenems inhibidor de betalactamasa, 6 (11,5%) cefalosporinas de 4ta generación, 5 (9,61%) respuestas indicaron a los Glicopéptidos, 4 (7,69%) betalactámicos inhibidor de betalactamasa, 3 (5,76%) a las cefalosporinas de 5ta generación.

FIGURA 6:

Grupo A: 21 respuestas (27,63%) que indican a las enzimas hidrolíticas como mecanismo de resistencia de bacterias gram negativas a oximino-cefalosporina, 22 respuestas (28,94%) indicaron a la modificación del sitio activo, 16 (21,05%) que se debía a la bomba eflujo, 14 (18,42%) respuestas indicaron que se debía a la disminución de la permeabilidad de la pared celular y por último 3 respuestas (3,94%) indicaron que se debía a la metilación del ARN ribosomal.

Grupo B: De las especialidades dentro de este grupo 32 respuestas (34,40%) que indican a las enzimas hidrolíticas como mecanismo de resistencia de bacterias gram negativas a oximino-cefalosporina, 20 (21,50%) disminución de la permeabilidad de la pared celular, 18 (19,35%) respuestas indicaron a la modificación del sitio activo, 17 (18,72%) indicaron bomba eflujo, 4 (4,30%) respuestas a la mutación sobre el ADN girasa y 2 (2,15%) a la metilación del ARN ribosomal.

Grupo C: 20 respuestas (30,33%) que indican a las enzimas hidrolíticas como mecanismo de resistencia de bacterias gram negativas a oximino-cefalosporina, 19 (28,77%) respuestas indicaron que se debía a la disminución de la permeabilidad de la pared, 12 (18,18%) respuestas indicaron a la modificación del sitio activo, 7 (10,60%) que se debía a la bomba eflujo, 6 (9,09%) a la Mutación del ADN girasa y 2 (3,03%) a la Metilación del ARN ribosomal.

FIGURA 7:

Grupo A: 17 respuestas (24,28%) que indican a las enzimas hidrolíticas como mecanismo de resistencia de bacterias gram negativas a carbapenems, 17 respuestas (24,28%) indicaron a la disminución de la permeabilidad de la pared celular, 15 (21,42%) a la modificación del sitio activo, 11 respuestas (15,71%) indicaron que se debía a la bomba eflujo, 6 (8,57%) a la metilación del ARN ribosomal y 4 (5,71%) a la mutación del ADN girasa.

Grupo B: 31 respuestas (30,39%) que indican las enzimas hidrolíticas como mecanismo de resistencia de bacterias gram negativas a carbapenems, 28 respuestas (27,45%) indicaron a la disminución de la permeabilidad de la pared celular, 20 (19,60%) bomba eflujo, 14 (13,72%) a la modificación del sitio activo, 7 (6,86%) a la metilación del ARN ribosomal y 2 (1,96%) a la mutación sobre el ADN girasa.

Grupo C: 23 (35,38%) que indican a las enzimas hidrolíticas como mecanismo de resistencia de bacterias gram negativas a carbapenems, 13 (20%) indicaron a la disminución de la permeabilidad de la pared celular, 11 (16,92%) a la modificación del sitio activo, 9 (13,84%) indicaron que se debía a la bomba eflujo, 5 (7,69%) a la metilación del ARN ribosomal y 4 (6,15%) a la mutación del ADN girasa.

Figura 8:

Grupo A: 16 respuestas (33,33%) que indicaron a las quinolonas como el antibiótico sin ser oximino- cefalosporina o carbapenems, al que les preocupa los niveles de resistencia, 5 (10,41%) indicaron a los glicopéptidos y 5 (10,41%) a los aminoglucósidos, 3 (6,25%) a la colistina, 2 (4,16%) a clindamicina, 1 (2,08%) a las cefalosporinas, macrólidos (2,08%) y nitrofurantoína (2,08%). Por último 14 respuestas (29,16%) han indicado que ningún antibiótico les preocupa o no conocen.

Grupo B: 15 respuestas (24,19%) que indicaron a las quinolonas como el antibiótico sin ser oximino- cefalosporina o carbapenems, al que les preocupa los niveles de resistencia, 11 (17,74%) indicaron a los Colistina, 10 (16,12%) Glicopéptidos, 9 (14,51%) penicilinas, 7 (11,29%) aminoglucósidos, 2 (3,22%) tigeciclina, 2 (3,22%) clindamicina, 1 (1,61%) sulfonamida y por último 5 (8,06%) han indicado que ningún antibiotico les preocupa o no conocen.

Grupo C: 14 respuestas (31,11%) indicaron a las quinolonas como el antibiótico sin ser oximino-cefalosporina o carbapenems, al que les preocupa los niveles de resistencia, 2 (4,44%) indicaron

a los glicopéptidos, 2 (4,44%) colistina, 2 (4,44%) a los aminoglucósidos 2 (4,44%) a clindamicina, 1 (2,22%) penicilina, 1 (2,22%) macrolidos, 1 (2,22%) sulfonamidas. Por último 20 respuestas (44,44%) han indicado que ningún antibiótico les preocupa o no conocen.

Formulario vía Google-forms

MONOGRAFÍA GRUPO 51

Encuestas a médicos sobre mecanismos de resistencia a oximino-cefalosporinas y carbapenems, y sus opciones terapéuticas en Uruguay

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Información general sobre la investigación:

La presente investigación es llevada a cabo por estudiantes de pregrado de la carrera Doctor en Medicina

(cursando sexto año), perteneciente a la Facultad de Medicina - UdelaR. Siendo orientados por docentes del departamento de Bacteriología y Virología del Instituto de Higiene. El objetivo de la misma es recabar conocimiento de médicos generales y especialistas del Uruguay sobre mecanismos de resistencia bacterianos a oximino-cefalosporinas y carbapenems y el tratamiento de infecciones ocasionadas por ellas.

Propósitos y beneficios:

Se busca indagar sobre la percepción y el conocimiento de los médicos acerca de la problemática de resistencia bacteriana hacia los antibióticos betalactámicos oximino-cefalosporinas y carbapenems. Posteriormente en base a la información obtenida, se pretende elaborar un resumen actualizado sobre las alternativas terapéuticas en el contexto de Uruguay que se le hará llegar a los participantes de la investigación.

Riesgos:

Se evitará el riesgo de estigmatización por edad, departamento y especialidad de los profesionales participantes a la hora de presentar resultados y conclusiones, como se menciona anteriormente NO es propósito de la presente investigación realizar comparaciones prejuiciosas o perjudiciales hacia los sujetos participantes.

Participación/Procedimiento:

La participación en la investigación es completamente voluntaria y consta de completar un formulario breve de 23 preguntas, unas de múltiple opción y otras de respuesta corta que se le desplegará posteriormente a aceptar el formulario de consentimiento informado.

Confidencialidad:

El formulario será anónimo, solicitando solamente ciertos datos personales, como edad, especialización, departamento en donde ejerce su trabajo y un medio de contacto. A tales datos sólo tendrán accesos los investigadores.

Datos de los encuestadores/Contacto:

El grupo de estudiantes investigadores que lleva a cabo la presente encuesta está formado por seis

participantes, por cualquier consulta sobre la investigación y/o la encuesta la puede plantear enviando un email a la siguiente dirección de correo: monografiag51@gmail.com

Tal consulta será evaluada por los estudiantes, siendo derivada a los profesores orientadores en el caso que sea necesario.

Dejo constancia que he sido informado/a y he comprendido las características y los alcances de la investigación “Encuestas a médicos sobre mecanismos de resistencia a oximino-cefalosporinas y Carbapenems, y sus opciones terapéuticas en Uruguay”, y manifiesto mi conformidad en participar en la misma. Declaro también que mi participación es de forma voluntaria y no he recibido ninguna remuneración por parte de los investigadores.

Acepto los términos

DATOS PATRONÍMICOS:

EDAD:

Marca solo un óvalo.

≤ 30 años

31 - 40 años

41 - 50 años

51 - 60 años

≥ 61 años

Usted se desempeña como:

Marca solo un óvalo.

Anatomía patológica

Anestesiología

Cardiología

Cirugía general

Cirugía plástica

Dermatología

Endocrinología

Gastroenterología

Geriatría

Ginecología

Hematología

Imagenología

Infectología
Laboratorio de patología clínica
Medicina general
Medicina familiar y comunitaria
Medicina intensivista
Medicina interna
Microbiología
Nefrología
Neonatología
Neumología
Neurocirugía
Neurología
Oftalmología
Oncología
Otorrinolaringología
Parasitología y micología médica
Pediatra
Psiquiatría
Reumatología
Salud ocupacional
Traumatología y ortopedia
Urología
OTROS (casilla para completar)

Se desempeña en el:

Marca solo un óvalo.

Sector público

Sector privado

Sector público y privado

En qué departamento se desempeña mayormente:

Artigas

Canelones

Cerro Largo
Colonia
Durazno
Flores
Florida
Lavalleja
Maldonado
Montevideo
Paysandú
Río Negro
Rivera
Rocha
Salto
San José
Soriano
Tacuarembó
Treinta y Tres

RESISTENCIA A -LACTÁMICOS:

¿Habitualmente se enfrenta a problemas de resistencia a -lactámicos?

Marca solo un óvalo.

Nada frecuente
Poco frecuente
Frecuente
Muy frecuente

Indique el antibiótico o grupo de antibióticos dentro de los -lactámicos al cual usted observa mayor frecuencia de resistencia dentro de su especialidad:

(pregunta abierta)

Frente a una infección causada por una bacteria gram negativa que presenta resistencia a cefalosporinas de 3ra generación ¿Cuál/es de las siguientes opciones considera para el tratamiento?

Selecciona todos los que correspondan.

Carbapenems
-lactámico-inhibidor de -lactamasa

Cefalosporinas de 4ta generación

Cefalosporinas de 5ta generacion

Aminoglucósidos

Glicopéptidos

Si Ud recibe del laboratorio un informe de un aislamiento portador de BLEE, resistente a ceftriaxona y sensible a ceftazidima y cefepime. ¿Considera a estos antibióticos como alternativas terapéuticas?

Marca solo un óvalo.

Si

No

Frente a una infección causada por una bacteria gram negativa que presenta resistencia a carbapenems ¿Cuál/es de las siguientes opciones considera para el tratamiento?

Selecciona todos los que correspondan.

Carbapenem-inhibidor de -lactamasa

-lactámico-inhibidor de -lactamasa

Cefalosporinas de 4ta generación

Cefalosporinas de 5ta generacion

Aminoglucósidos

Glicopéptidos

¿Qué información recibe en el informe de antibiograma?

Marca solo un óvalo.

Solamente el informe de sensibilidad o resistencia

Solamente valores de concentración inhibitoria mínima

Informe de sensibilidad o resistencia y valores de concentración inhibitoria mínima

En la institución donde usted trabaja existe algún protocolo frente al hallazgo de bacterias gram negativas resistentes a oximino-cefalosporinas (cefalosporinas de 3ra y 4ta generación) y/o a carbapenems.

Marca solo un óvalo.

Si

No

Sí su respuesta anterior fue "SI" mencione frente a qué situación de resistencia

Marca solo un óvalo.

Oximino-cefalosporinas

Carbapenems

Oximino-cefalosporinas y Carbapenems

MECANISMOS DE RESISTENCIA:

¿Para la práctica clínica considera importante conocer los mecanismos de resistencia bacterianos?

Marca solo un óvalo.

Si

No

Sabiendo que las oximino-cefalosporinas y carbapenems fueron asignados a la categoría de importancia crítica según la OMS ¿conoce usted otro grupo dentro de esta categoría?

Marca solo un óvalo.

Si

No

Si su respuesta anterior fue "SI" menciona cual
(pregunta abierta)

¿Podría seleccionar el/los mecanismos de resistencia de bacterias gram negativo a oximino-cefalosporinas?

Selecciona todos los que correspondan.

Enzimas hidrolíticas

Modificación del sitio activo

Disminución de la permeabilidad de la pared celular

Bombas de eflujo

Metilación del ARN ribosomal

Mutación sobre ADN girasa

¿Podría seleccionar el/los mecanismos de resistencia de bacterias gram negativo a carbapenems?

Selecciona todos los que correspondan.

Enzimas hidrolíticas

Modificación del sitio activo
Disminución de la permeabilidad de la pared celular
Bombas de eflujo
Metilación del ARN ribosomal
Mutación sobre ADN girasa

PREGUNTAS ADICIONALES:

¿Podría nombrar otro antibiótico sin ser oximino-cefalosporinas o carbapenems que a usted le preocupe los niveles de resistencia?

(pregunta abierta)

¿Participa o ha participado en los últimos 5 años de jornadas de actualización del uso de antimicrobianos?

Marca solo un óvalo.

Si

No

Sí su anterior respuesta fue "NO" identifique las razones, si su respuesta fue "SÍ" nombre cual o cuales

(pregunta abierta)

¿Considera importante mayores instancias de actualización sobre el uso de antimicrobianos?

Marca solo un óvalo.

Si

No

Si desea recibir una actualización sobre el uso de antimicrobianos déjenos su mail de contacto

(casilla para completar)