



Por un niño sano
en un mundo mejor

Sociedad Argentina de
Pediatría

CONGRESOS

6^o Congreso
Argentino de
Pediatría General
Ambulatoria



Por un niño sano
en un mundo mejor

Nuevas resistencias antibióticas, nuevas estrategias terapéuticas



Dra. Elizabeth Bogdanowicz
Médica Infectóloga Pediatra

Htal de Clínicas . Facultad de Medicina . UBA
Comité Nacional de Infectología . SAP

Nuevas resistencias antibióticas, nuevas estrategias terapéuticas

- Un antibiótico empieza a perder vigencia en el mismo momento en que es usado de forma masiva, al causar nueva presión selectiva sobre organismos con un tiempo de vida generacional muy corto (alrededor de 20 minutos) en los que la frecuencia de mutaciones genéticas es de 1 en 10 millones.
- El tiempo en que la resistencia se pone de manifiesto es muy variable, habiendo casos de 1 año, como en el caso de la Penicilina V, y 30 años como en el caso de la Vancomicina.
- Esta variabilidad refleja cuán complejo puede ser el mecanismo de desarrollo de resistencia a antibióticos por parte de las bacterias.

Cronología de la resistencia a antibióticos

Antibiótico	Descubrimiento	Introducción	Resistencia
<u>Sulfonamidas</u>	1932	1936	1942
<u>Betalactámicos</u>	1928	1938	1945
<u>Aminoglucósidos</u>	1943	1946	1946
<u>Cloranfenicoles</u>	1946	1948	1950
<u>Macrólidos</u>	1948	1951	1955
<u>Tetraciclinas</u>	1944	1952	1950
<u>Rifamicinas</u>	1957	1958	1962
<u>Glucopéptidos</u>	1953	1958	1960
<u>Quinolonas</u>	1961	1968	1968
<u>Streptograminas</u>	1963	1998	1964
<u>Oxazolidinonas</u>	1955	2000	2001
<u>Lipopéptidos</u>	1986	2003	1987
<u>Fidaxomicina</u>	1948	2011	1977
<u>Diarilquinolina</u>	1997	2012	2006



Los cocos Gram Positivos
y
el problema de la resistencia

PROBLEMATICA DE LA TERAPEUTICA EN INFECCIONES POR COCOS GRAM POSITIVOS

MECANISMOS DE RESISTENCIA EN COCOS GRAM POSITIVOS

- Producción de beta lactamasas
- Cambio en las proteínas ligadoras de Penicilinas
- Cambio en la estructura del sitio blanco de la acción del ATB
- Eflujo activo

COCOS GRAM POSITIVOS RESISTENTES

- *Streptococcus pneumoniae* resistente a pencilina
- *Staphylococcus aureus* meticilino resistente
- *Staphylococcus coagulasa negativo* meticilino resistente
- *Staphylococcus* con resistencia intermedia a vancomicina (GISA)
- *Enterococcus* con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos
- *Enterococcus* resistente a vancomicina

PROBLEMATICA DE LA TERAPEUTICA EN INFECCIONES POR COCOS GRAM POSITIVOS

- La aparición de perfiles de resistencia en Cocos Gram Positivos, prevalentes en infecciones respiratorias de la comunidad son un auténtico desafío terapéutico
- La infección hospitalaria causada por SAMR, SCNMR, ERV constituyen una severa problemática para la elección antibiótica y para establecer medidas de control de infecciones

Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

- En los últimos años hemos asistido además a la aparición de un patógeno emergente en la comunidad que es el *S. aureus meticilino resistente de la comunidad (SAMR CO)* prevalente en pacientes pediátricos
- Produce infecciones de distinta gravedad de piel, partes blandas, sepsis y neumonía con clara tendencia a la cavitación.
- Estas cepas se reconocen por la producción de una exotoxina que es un efectivo factor de virulencia llamado Leucocidina de Pantón Valentine (LPV).
- Esta bacteria se diferencia de las cepas nosocomiales por su sensibilidad a eritromicina, clindamicina, trimetoprima –sulfametoxazol y linezolid.

Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

- A mediados de los 90 comenzaron a detectarse cepas de *S. aureus* y *S. epidermidis* que presentan sensibilidad reducida a la vancomicina (cepas intermedias frente a vancomicina denominadas VISA o VISE) y a principios del siglo XXI aparecieron cepas resistentes a vancomicina . Estas últimas han adquirido el gen *van A* por transferencia genética de los enterococos.
- También existe entre los estafilococos
 - cepas con alteraciones en el sitio blanco de unión de la rifampicina,
 - cepas que han desarrollado un mecanismo de resistencia denominado MLSB (macrólidos , lincosamidas , estreptograminas) por el que se produce la dimetilación de adenina en la subfracción 23s del ribosoma que es el sitio de unión de varios tipos de antibióticos , particularmente los de este grupo .
- También puede encontrarse entre los estafilococos dehidrofóbico reductasa que condiciona la resistencia a la trimetoprima-sulfametoxazol y alteraciones del sitio blanco para las quinolonas fluoradas por mutaciones en la topoisomerasa IV y DNA girasa .
- La aparición de mecanismos de eflujo frente a las quinolonas fluoradas han sido reconocidos en este grupo bacteriano y condicionan la resistencia a todas las quinolonas fluoradas , aún las de reciente aparición .

Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

Streptococcus beta hemolítico del grupo A (*Streptococcus* del Grupo A: GAS) causa infecciones que pueden tratarse usualmente con una gran variedad de antibióticos.

La mejor atención médica no impide la enfermedad invasiva y la muerte en todos los casos.

Se han descubierto cepas de *S. pyogenes* resistentes a los antibióticos macrólidos sin embargo, todas las cepas continúan siendo uniformemente sensibles a la penicilina

Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

Los genes encontrados en *S. pyogenes* han sido *ermA* (*ermTR*) y *ermB*. El primero es más frecuente en bacterias con resistencia inducible y el segundo en aquellas con resistencia constitutiva, aunque ambos pueden coexistir.

Otro mecanismo descrito en *S. pyogenes* es el de eflujo activo, por el cual las moléculas de macrólidos de 14 y 15 miembros en el anillo macrolactona son expulsadas activamente del interior de las bacterias. El gen involucrado en *S. pyogenes* ha sido denominado *mefA*.

Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

También, recientemente se describieron mutaciones en la proteína L4 y en la subunidad 23S ribosomal como responsables de resistencia a eritromicina en *Streptococcus beta-hemolítico del grupo A*.

Los *Streptococcus* β hemolíticos pueden resultar resistentes a tetraciclinas por distintos mecanismos, de los cuales, el más frecuentemente observado es el protección ribosomal, mediada por genes *tetM*, *tetO*, *tetQ* o *tetT* y también ha sido descrita la presencia de un mecanismo de eflujo activo (*tetK* o *tetL*). La resistencia a cloranfenicol, a través del clásico mecanismo de inactivación de la droga por diacetilación está presente en estreptococos .

Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

***Streptococcus pyogenes* : Resistencia a Macrólidos** **Argentina ICID/ 2000**

Autor	Período	Centro	N°	%	Mecanismo
Lopardo y col.	1998/99	H. Garraham	4474	6.6	eflujo
Famiglietti y col.	Jul.-oct. /99	Multicéntrico	568	10.5	eflujo
Soriano y col.	Abr.-dic./98	Neuquén y Cipolleti	251	12	eflujo

Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

La resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a la penicilina y a otros beta-lactamos se está incrementando en todo el mundo.

El principal mecanismo de resistencia se da por la introducción de mutaciones en los genes que codifican las proteínas ligadoras de penicilina.

La presión selectiva juega un papel importante y el uso de antibióticos beta-lactamos se cita como un factor de riesgo para la infección y colonización.

Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

- El mecanismo de resistencia adquirido por el neumococo depende de una alteración de la proteína ligadora de la penicilina (PLP) que disminuye su afinidad por ella y otras drogas.
- Los genes que codifican esta alteración están formados por DNA propio del neumococo intercalado con DNA "extranjero", presumiblemente de organismos resistentes a la penicilina como *Streptococcus viridans* que han sido tomados por el neumococo e incorporados a su cromosoma.
- Aunque esta alteración en la PLP disminuye la afinidad por los beta-lactámicos, las cefalosporinas de 3ª generación y el carbapenem son efectivos contra estas cepas resistentes.

Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

La resistencia a los antibióticos de Sp se incrementó en Argentina:

- en 1993: < 20%
- en 1996: > 35%
- en 2003: 33,8% (RA 13%)
- en 2004: 32,1% (RA 5%)
- en 2005: 40% (RA 11%).

En otros países de Latinoamérica:

- México (51%)
- Brasil (21%)
- Colombia (23%)

Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

Enterococcus faecium es otra bacteria resistente a los antibióticos presente en los hospitales y en infecciones de la comunidad .

Cepas resistentes a la penicilina fueron identificadas en 1983, resistentes a la vancomicina (VRE) en 1987 y resistentes a la linezolidina (LRE) a finales de la década de 1990

Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

- Es muy importante recordar que los *enterococcus* son naturalmente resistentes a: cefalosporinas de 1ª, 2ª y 3ª generación, penicilinas estables frente a β lactamasas como oxacilina o nafcilina, azteonam, clindamicina y TMS.
- En relación con los aminoglucósidos los enterococos tienen bajos niveles de permeabilidad a los aminoglucósidos y son resistentes a estreptograminas.
- Respecto de los antibióticos β lactámicos los enterococos pueden desarrollar resistencia adquirida por la síntesis de β lactamasas, aunque este mecanismo de resistencia es muy poco frecuente. Lo usual es que la resistencia a penicilina aparezca por la modificación o la hiperproducción de ciertas proteínas ligadoras de penicilinas (PLP) con muy baja afinidad por los antibióticos β lactámicos.

Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

- La síntesis de β lactamasas es un fenómeno descrito en *E. faecalis* y los cambios en las PLP ocurren más frecuentemente en *E. faecium* .
- En estos casos también es frecuente que aparezcan altos niveles de resistencia a aminoglucósidos relacionados con la presencia de enzimas inactivantes para gentamicina y nucleotidiladeniltransferasa para estreptomicina, así como la aparición de alteraciones en el sitio blanco (proteína S12 del ribosoma) para estreptomicina

Mecanismos de resistencia en Cocos Gram Positivos

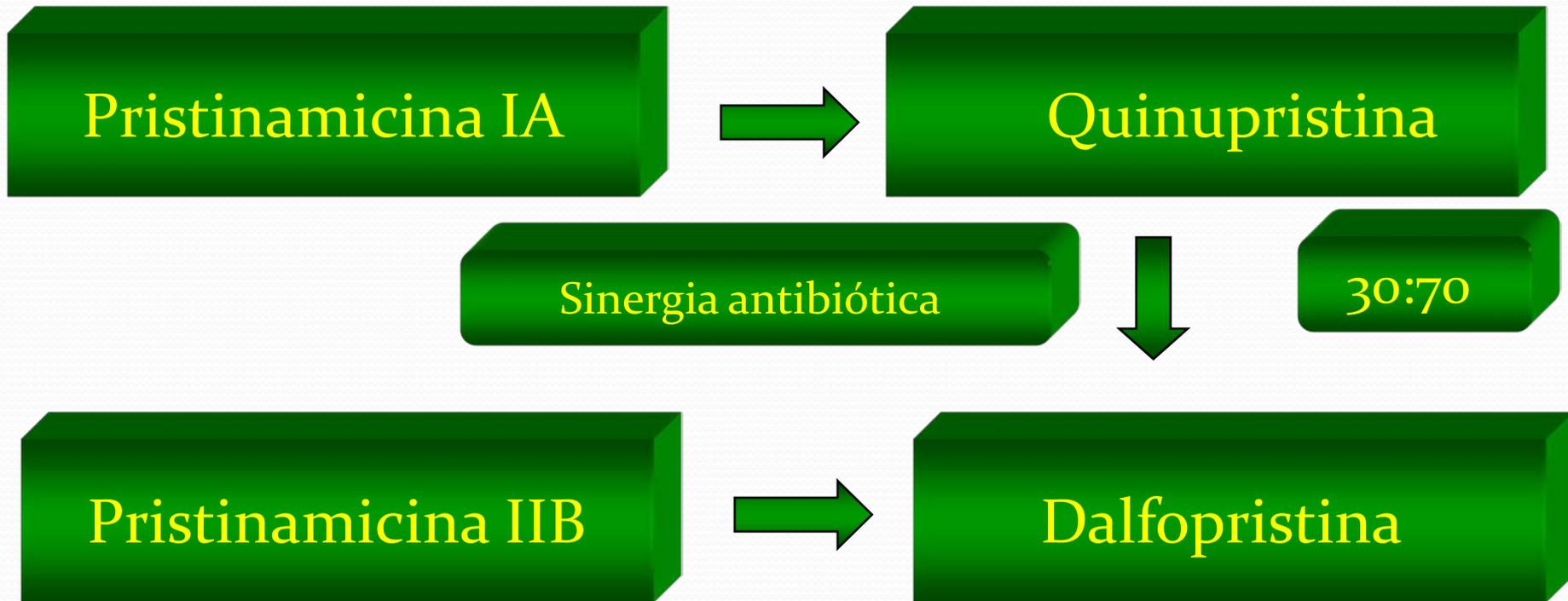
- La resistencia adquirida a los glicopéptidos se produce por modificaciones en el sitio blanco mediadas por la presencia de los genes *van A* y en menor medida *van B* que se acompañan de otros genes accesorios que codifican la síntesis de un dipéptido d-Ala-d-lactato que no puede ser reconocido por los glicopéptidos y así este se incorpora en la pared bacteriana evitando la alteración de la misma
- Existen otros genes que codifican resistencia a glicopéptidos, tales como *van G* , *van D* y *van E* mucho menos frecuentes en nuestro medio donde predomina la presencia del gen *van A*. Este último confiere resistencia tanto a vancomicina como a teicoplanina y aparece habitualmente en cepas de *E. faecium*.

Nuevas alternativas terapéuticas

EN LA PRÁCTICA AMBULATORIA

- Aminopenicilinas en altas dosis
- Amoxicilina / Inhib. de betalactamasas
- Ceftriaxone
- Levofloxacina
- Clindamicina
- TMS

ESTREPTOGRAMINAS : PRINCIPALES CARACTERISTICAS



ESTREPTOGRAMINAS : PRINCIPALES CARACTERISTICAS

- Q tiene dos metabolitos (con glutatión y con cisteína) sinérgicos con el compuesto madre
- D tiene un metabolito no conjugado formado por hidrólisis de la droga
- Q tiene una unión a proteínas del 55 a 78% y una vida $\frac{1}{2}$ de más de 3 horas
- D tiene una unión a proteínas del 11 a 26% y una vida $\frac{1}{2}$ de alrededor de 1 horas
- Tiene buena penetración tisular
- La concentración dentro del macrófago es de 60:1 para Q y de 30:1 para D 1 hora después de su administración



LINEZOLIDE

OXAZOLIDINONAS

EPEREZOLIDE

OXAZOLIDINONAS : LINEZOLIDE

PRINCIPALES CARACTERISTICAS

- **Inhibe la síntesis proteica uniéndose a la subunidad 50 S ribosomal . Compite en este sitio de unión con el cloranfenicol y con lincosamidas**
- **Linezolide tiene buena absorción oral**
- **Tiene 30% de unión a proteínas plasmáticas**
- **Tiene una vida media de 5.5 horas**
- **30% de la droga se elimina sin cambios por la orina**

Daptomicina

- ▶ Es un lipopéptido cíclico natural activo exclusivamente frente a bacterias Grampositivas.
- ▶ No está relacionado ni química ni farmacológicamente con otros antibióticos, por lo que puede considerarse el cabeza de serie de una nueva clase de antibióticos, los **lipopéptidos macrocíclicos**.
- ▶ Presenta un mecanismo de acción peculiar, diferente al de otros antibióticos.
- ▶ Se une a la membrana citoplasmática bacteriana a través de un proceso que es dependiente de la concentración de Ca^{2+} . Como consecuencia, se produce la despolarización de la membrana bacteriana, lo que da lugar a una rápida inhibición de la síntesis de proteínas, DNA y RNA que provoca la muerte de la bacteria.
- ▶ Es importante destacar que daptomicina no es eficaz en el tratamiento de neumonía debido a que es inactivada por el surfactante pulmonar.



Los Bacilos Gram Negativos
y
el problema de la resistencia

Mecanismos de resistencia en Bacilos Gram Negativos

- Mutaciones que afectan la permeabilidad de la célula bacteriana a los antibióticos alterando las porinas y , disminuyendo la capacidad de entrada del antibiótico dentro de la célula .
- Alteraciones del funcionamiento de las bombas que eliminan el antibiótico de su interior por mecanismos de eflujo .
- Cambios en sus proteínas ligadoras de penicilina (PLP) como mecanismo de resistencia a los antibióticos β lactámicos, aunque esto es muy poco relevante y no tiene la magnitud que demuestra en los cocos Gram positivos como mecanismo de resistencia efectivo.
- El mecanismo más importante por el cual adquieren resistencia a los antibióticos β lactámicos es por la síntesis de diferentes tipo de β lactamasas.

Mecanismos de resistencia en Bacilos Gram Negativos

- Las BLEE se originan de mutaciones en los genes que codifican las β lactamasas de amplio espectro TEM-1, TEM- 2 , SHV-1
- Presentan un perfil extendido de sustratos a los cuales pueden hidrolizar e inactivar , entre ellos a todas las Penicilinas y Cefalosporinas y el Aztreonam
- En 1988 se reportaron BLEE codificadas en plásmidos y originadas en la transferencia del gen cromosomal que codifica para la llamada AmpC a plásmidos
- Las BLEE AmpC plasmídicas son constitutivas en su expresión , por lo que siempre están siendo sintetizadas por la célula bacteriana
- Las BLEE cromosomales requieren para su expresión de la inducción por la exposición previa a ATB β lactámicos



**LA APARICION DE CEPAS BLEE +
TIENE IMPORTANTES REPERCUCIONES
TERAPEUTICAS Y EPIDEMIOLOGICAS**

Mecanismos de resistencia en Bacilos Gram Negativos

Proteus puede producir infecciones del tracto urinario e infecciones adquiridas en hospitales.

Proteus mirabilis una vez establecido en el tracto urinario, infecta el riñón más frecuentemente que *E. coli*

Otras especies como *Proteus vulgaris* tienen perfiles de resistencia complejos

Mecanismos de resistencia en Bacilos Gram Negativos

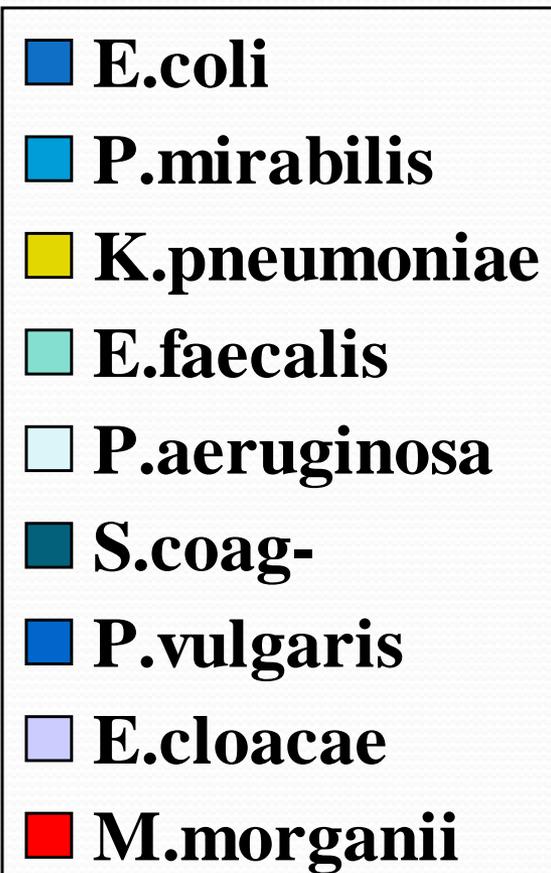
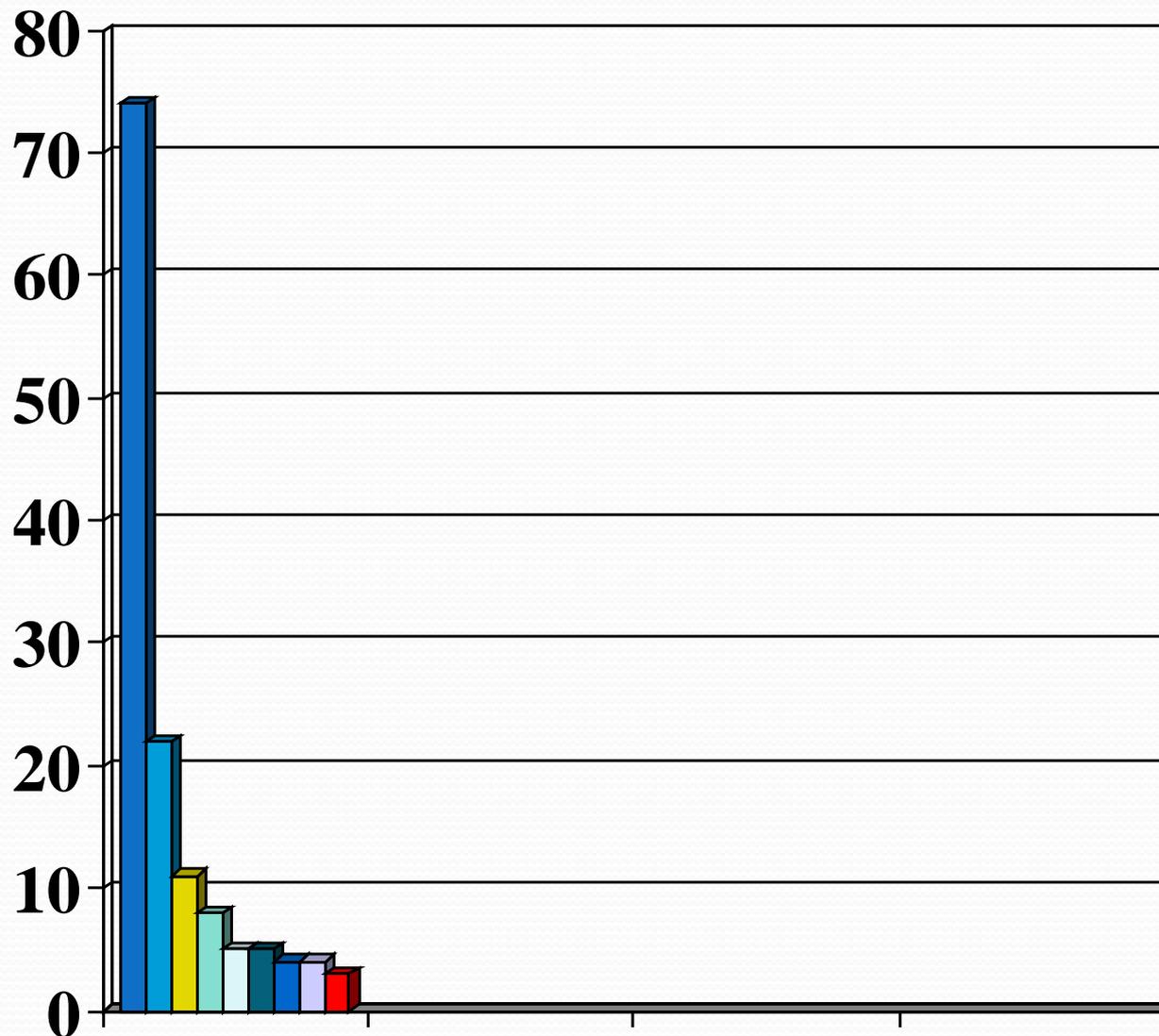
Escherichia coli es el agente etiológico más frecuente de la IU

Causa también infecciones gastrointestinales

Su perfil de resistencia se ve afectado por los ATB utilizados en la práctica diaria y en la industria de la alimentación

LA RESISTENCIA EN AGENTES CAUSALES DE LA I.U. EXTRANOSOCOMIAL

n = 141
del 1/1/00 al 30/7/07



H.C.S.M.

AGENTES CAUSALES DE I.U. EXTRANOSOCOMIAL : SU PERFIL DE RESISTENCIA

ATB	E.coli	P. mirabilis	K.pneumoniae
Ampicilina	47%	45%	-
Ampicilina Sulbactam	27%	23%	54%
Piperacilina	27%	23%	54%
Cefalotina	13%	18%	54%
Ceftriaxone	0%	9%	45%
Ceftazidime	0%	-	45%
Imipenen	0	0	0%
Amikacina	3%	0%	36%
TMS	25%	27%	36%

Del 1/1/00 al 30/7/07 141 aislam. en pac de 0 a 17 años H.C.S.M.

ENFOQUE TERAPEUTICO :ATB UTILES EN EL MANEJO DE LA INFECCIÓN URINARIA

ENFOQUE TERAPEUTICO :ATB UTILES

- Aminopenicilinas**
- TMS**
- Cefalosporinas de 1º generación**
- Cefalosporinas de 3º generación orales y parenterales**
- Cefalosporinas antipseudomónicas (S.ATBgrama)**
- Carbapenem (S.ATBgrama)**
- Aminoglucósidos (S.ATBgrama)**

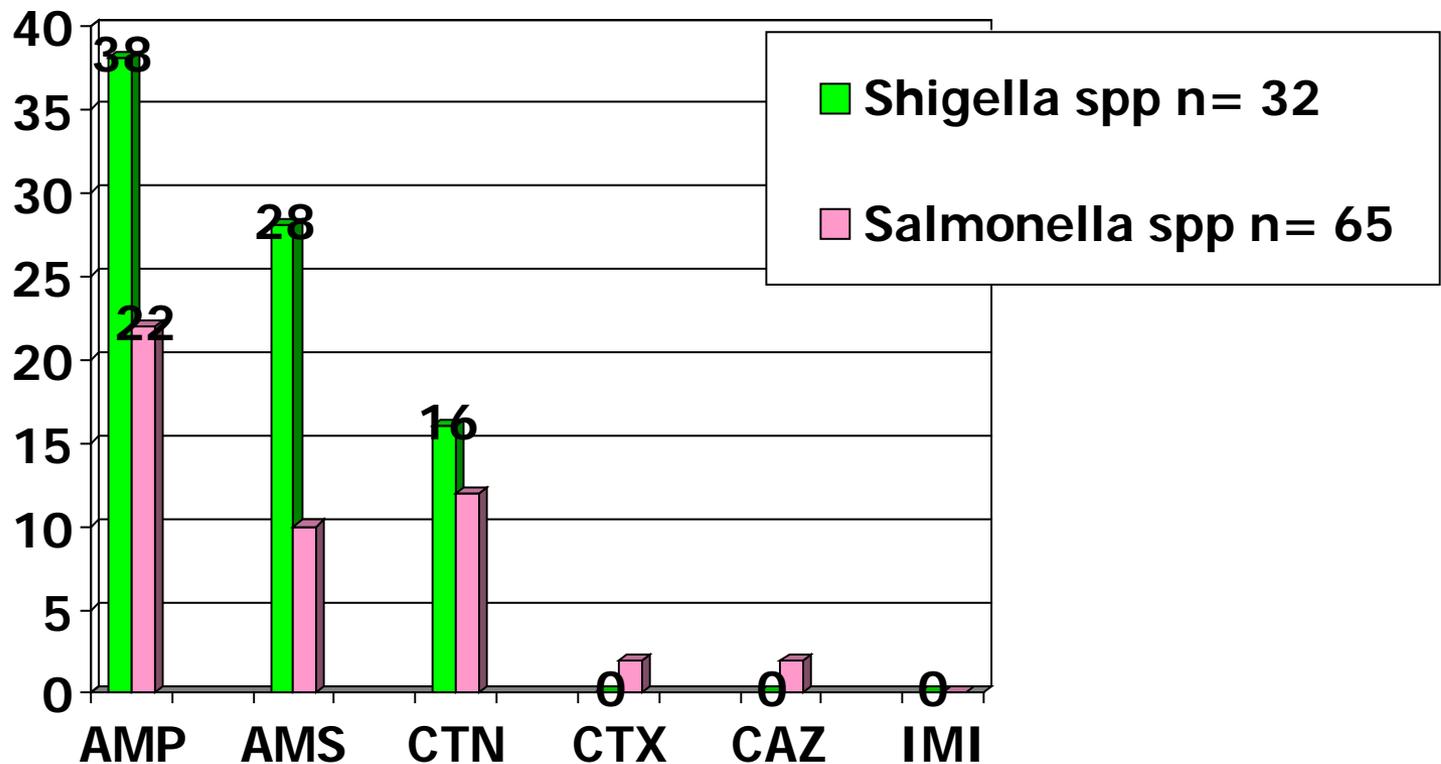
Las quinolonas fluoradas sólo se utilizan frente a la ausencia de otras opciones válidas con estudio de sensibilidad bacteriana que justifique su uso

ENFOQUE TERAPEUTICO :ATB UTILES EN EL MANEJO DE LA INFECCIÓN URINARIA

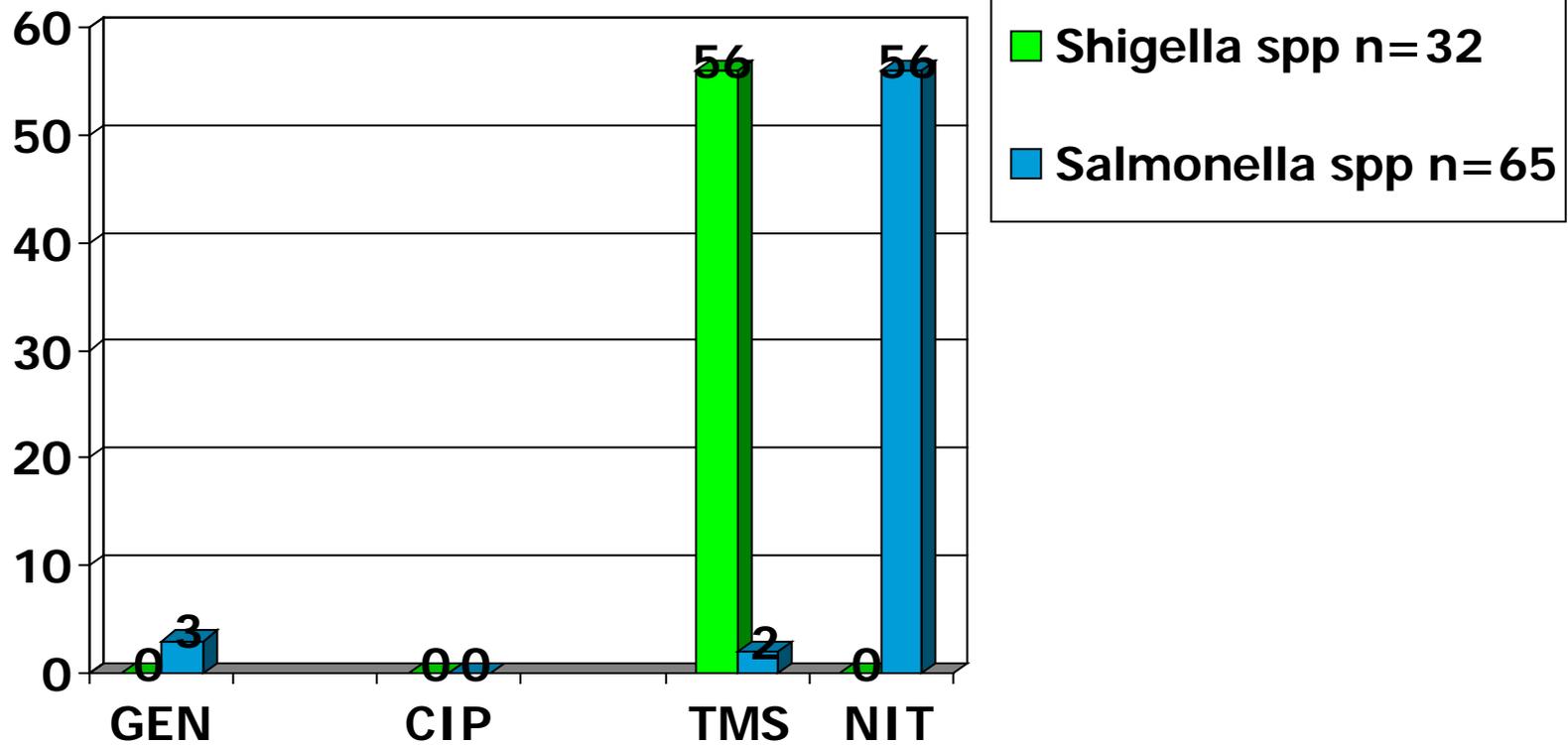
LA PROBLEMÁTICA DE LA INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE

- El uso irracional de Cefalosporinas de 1º generación en la profilaxis de la I.U. genera alta presión selectiva sobre los agentes causales de esta infección
- El uso irracional de Cefalosporinas de 3º generación en tratamientos de la I.U. genera alta presión selectiva sobre los agentes causales de esta infección
- La indicación oportuna de la corrección quirúrgica de los defectos urológicos es de gran valor para reducir el tiempo de uso de ATB

Porcentaje de Resistencia de *Salmonella* y *Shigella*. SIR 2008



Porcentaje de Resistencia de *Salmonella* y *Shigella*. SIR 2008



ENFOQUE TERAPEUTICO :ATB UTILES EN EL MANEJO DE LA INFECCIÓN GASTROINTESTINAL

ENFOQUE TERAPEUTICO :ATB UTILES

- Cefalosporinas de 3º generación orales y parenterales**
- Fluoroquinolonas**

Las quinolonas fluoradas sólo se utilizan frente a la ausencia de otras opciones válidas con estudio de sensibilidad bacteriana que justifique su uso

NUEVOS CARBAPENEMES :

- Recientemente han aparecido nuevos compuestos dentro de este grupo
- Tienen menos actividad antipseudomónica
- Tienen actividad limitada sobre bacterias BLEE (Efecto inóculo)
- Pueden ser utilizadas en dosis diarias únicas y por vía IM
- No hay experiencia pediátrica en el uso de estos compuestos

DORIPENEM
ERTAPENEM

NUEVOS CARBAPENEMES :

Grupo 1	Actividad limitada contra BGN no fermentadores Util en infecciones severas de la comunidad	Ertapenem
Grupo 2	Actividad de muy amplio espectro Activos contra BGN no fermentadores Util en infecciones nosocomiales severas	Imipenem Meropenem
Grupo 3	Incluye carbapenemes con actividad contra SAMR – SCNMR	Compuestos en desarrollo

RESISTENCIA ANTIBIOTICA

- **No es nueva , pero está empeorando progresivamente porque es acumulativa y acelerada , mientras que las armas para combatirla decrecen en poder y en número**
- **El costo estimado relacionado con la aparición de resistencia antibiótica es de 4 a 5 millones de U\$ anuales en EE. UU.**

Mc. Gowan & Carlet . Am. J. Infect. Control 1998 , 26: 541

Al prescribir antimicrobianos

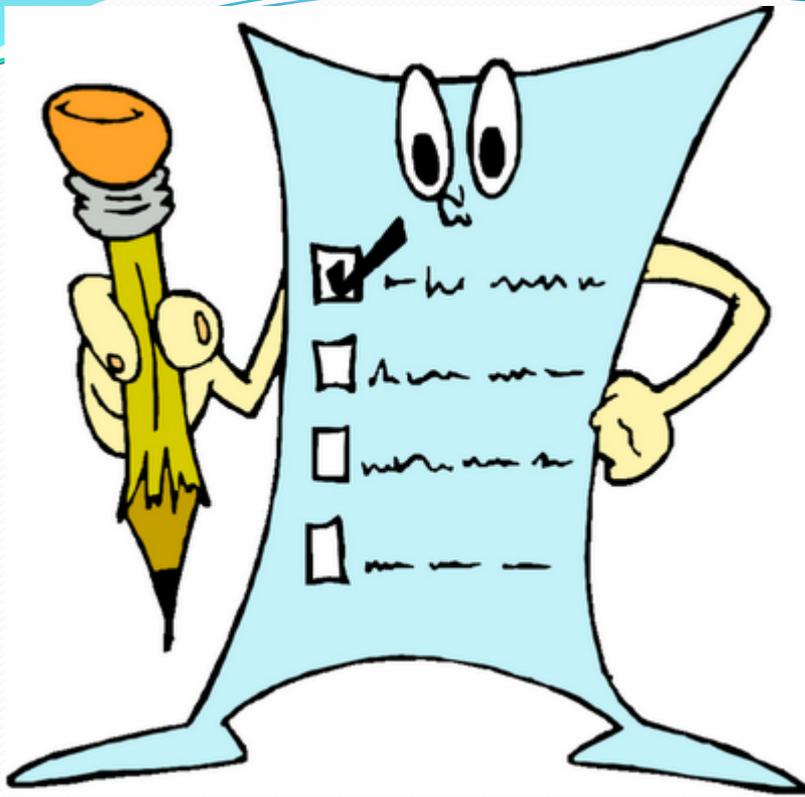


1 aplicar conocimientos farmacológicos y microbiológicos

2 jerarquizar al laboratorio de microbiología

3 tener presente los agentes causales más frecuentes en el momento de la elección empírica

4 tener presente las características del huésped
jerarquizar el uso de los antibióticos electivos



Es de vital trascendencia reconocer que cada vez que se prescribe un antibiótico se ejerce una acción de alto impacto biológico sobre el huésped y sobre el medio ambiente

Muchas gracias !!!!!