



Los antibióticos y su resistencia: necesidad de su uso prudente

Dr. José Marcó del Pont

**Infectología Pediátrica. Departamento de
Pediatria. Hospital Italiano**

Jose.marco@hospitalitaliano.org.ar

Ha llegado el momento de cerrar el libro de las enfermedades infecciosas y dar por ganada la guerra contra las pestes.

Dr. William H. Stewart - 1967

- Ha llegado el momento de cerrar el libro de las enfermedades infecciosas y dar la guerra contra las pestes por ganada.

William H Stewart- 1967



Errores conceptuales en los Tratamientos Antibióticos

- Mayor espectro = resultados
- Falta de respuesta = falta de cobertura
- Frente a la duda = cambio de ATB
- Las infecciones requieren tratamiento inmediato
- A mas enfermedades más ATB
- Respuesta implica diagnóstico
- Los ATB no causa daño
- A enfermedades más graves ATB más amplios
- A enfermedades más graves ATB de última generación

Situaciones frecuentes a la que estamos expuestos

- Presión familiar
- Industria
- Tiempo de atención
- Cubrirse
- Desconocimiento

Sobre uso de ATB

- Patología respiratoria alta y baja: otitis, faringitis, sinusitis, bronquitis, CVAS. Profilaxis medica y quirúrgica, etc.
- Uso de ATB en animales.
- Uso de ATB en: lociones, jabones, detergentes, etc.

Infección por patógenos resistentes

- Aumenta los días de estadía hospitalaria.
- Aumentan las técnicas complejas para diagnóstico.
- Terapéutica de mayor costo
- Aumenta el riesgo de morbimortalidad.
- Riesgo de transmisión en la unidad de internación.

Tendencias recientes en el uso de ATB en la consulta ambulatoria pediátrica

- Se analizaron prescripciones entre septiembre 2000 a agosto 2010 de 3 meses a 18 años.
- Descenso en los primeros años y luego estabilización o aumento en adolescentes.

Vaz et al. Recent trends in Outpatient Antibiotic Use in Children. Pediatrics 2014;133:375

Tendencias acordes al diagnóstico

- ITR > 75% de ATB
- OM= Diagnóstico más frecuente en la indicación 3 a 24 meses.
- Faringitis= diagnóstico más frecuente de 6 a 12 años.
- Bronquitis ó infecciones virales: 20% en adolescentes.

*Vaz et al. Recent Trends in Outpatient Antibiotic Use in Children.
Pediatrics, 2014; 133:375*

Tendencias acordes al ATB

- < 12 años Penicilina, cefalosporinas y macrólidos 2° generación.
- Adolescentes: tetraciclinas y macrólidos en aumento.
- Cefalosporinas 3° Generación: aumento esp. OMA en niños < 12 y en sinusitis en adolescentes.

Vaz et al. Recent Trends in Outpatient Antibiotic Use in Children. Pediatrics, 2014; 133:375

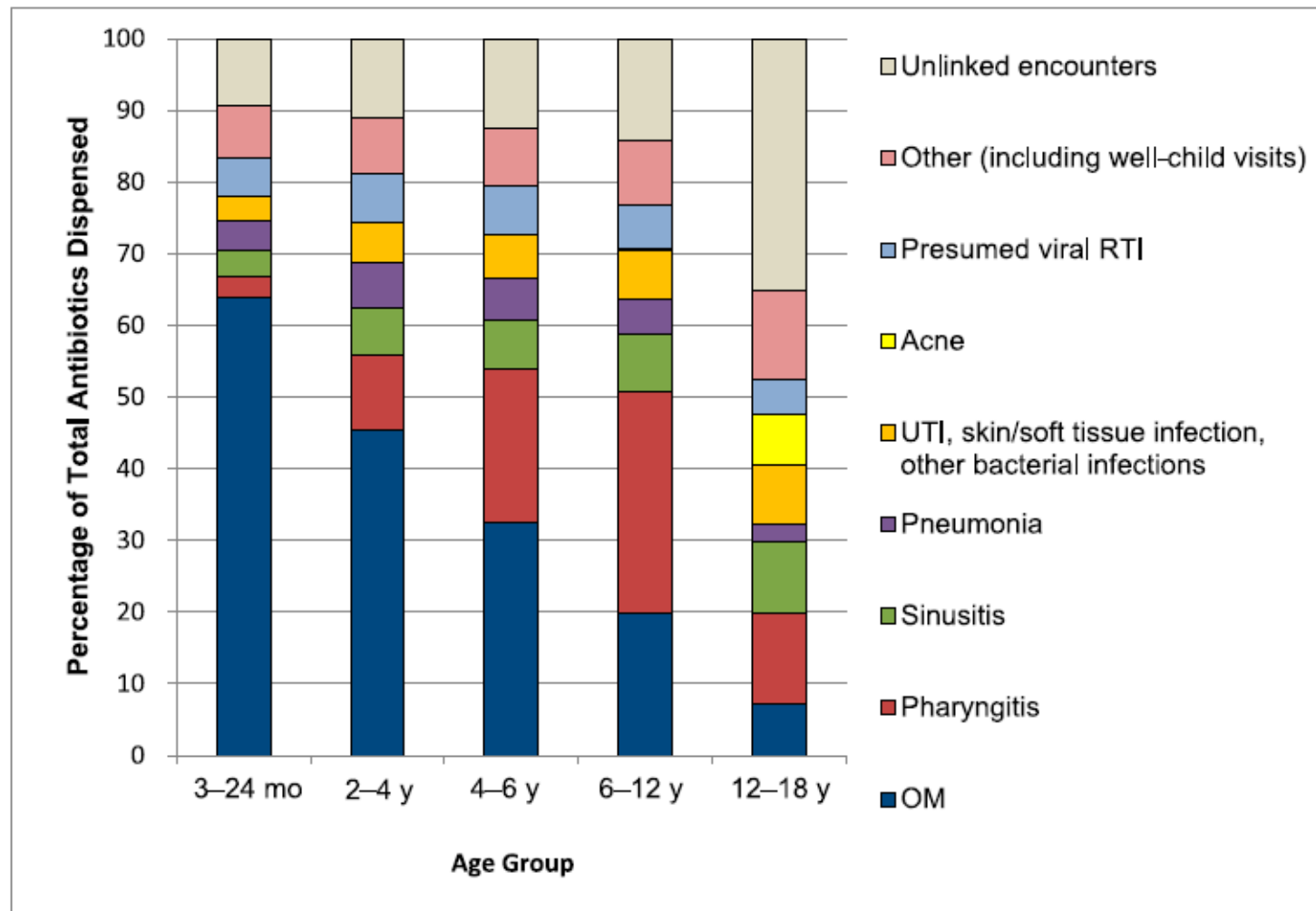


FIGURE 2

Distribution of diagnoses and antibiotic prescriptions in 2009–2010 among 3 health plans. UTI, urinary tract infection.

Vaz et al. Recent Trends in Outpatient Antibiotic Use in Children. Pediatrics, 2014; 133:375

Tasa de prescripción de ATB en era de vacuna antineumocócica

- Las tasas de prescripción de ATB son mas del doble de lo esperado para la prevalencia de infección bacteriana.
- Representa 11,4 millones de indicaciones innecesarias de ATB por año en USA.
- Mas de la mitad de las indicaciones de ATB en niños son para IATR.

Kronman et al. Bacterial Prevalence and Antimicrobial Prescribing for Acute Respiratory Tract Infections. Pediatrics 2014;134:e956-e965

Cuando uno utiliza ATB debemos tener en cuenta algunos aspectos que los mismos van a provocar como:

- La alteración de la flora endógena del paciente
- La posibilidad de aparición o emergencia de cepas multirresistentes
- La emergencia de nuevos patógenos
- Reacciones adversas o tóxicas del ATB utilizado
- Otro tema es el de los costos económicos que cada vez esta en mas discusión

- Daños potenciales por ATB
 - . Sopesar con la magnitud del beneficio potencial y con el grado de certeza de enfermedad bacteriana.
 - . ATB : responsables del mayor número de consultas relacionadas con efectos adversos por medicación en niños
 - Leves: diarrea y exantema
 - Severos: Stevens-Johnson
 - Potencialmente mortales: anafilaxia, muerte súbita cardíaca
- Principles of Judicious Antibiotic Prescribing for Upper Respiratory Tract Infections in Pediatrics. Pediatrics 2013;132:1146

- . 1 de cada 5 visitas ambulatorias pediátricas recibe ATB
- . En USA 10 millones de prescripciones anuales por cuadros virales
- . Aumento el uso de ATB de amplio espectro
- *Hersch et al. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States- Pediatrics 2011. 128:1053*

.El 75% de los niños de 1 a 2 años reciben ATB

Antibiotic prescription in children. J. Antimicrob. Chemother 2003

.Los niños pequeños tienen la tasa mas alta de consumo de los 110 millones de tratamientos ATB cada año en USA

.El 50% de los niños en países industrializados reciben 1 ATB por año

Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents- JAMA 2002;287:3096-3102

Uso apropiado de ATB

- Prescripción sólo cuando sea necesario, utilizando el agente más adecuado (focalizado), el cual es utilizado en la dosis adecuada y por el tiempo correcto

Infect Med 2002;15:395

Modo de empleo: dosis, duración del tratamiento, vía de administración, intervalo entre dosis

Objetivos sobre el uso adecuado de ATB

- Contener la resistencia bacteriana y su costo biológico
- Evitar costos superfluos, racionalizando recursos para reorientarlos hacia otros objetivos
- Disminuir efectos adversos

Programas de educación continua que nos permitan el mejor uso de los ATB

Uso prudente de ATB en la práctica ambulatoria

- **Situación actual**
 - **↑ Resistencia**
 - **↓ Nuevos ATB**
- **Historia: Del milagro a la era post antibiótico?**
 - **ATB**
 - **Situación de la industria**
 - **Evolución de la Resistencia bacteriana**
- **Que podemos hacer los pediatras**
 - **Uso adecuado de los ATB**
- **Bacterias resistentes a todos los ATB**
- **Falta de nuevos ATB**

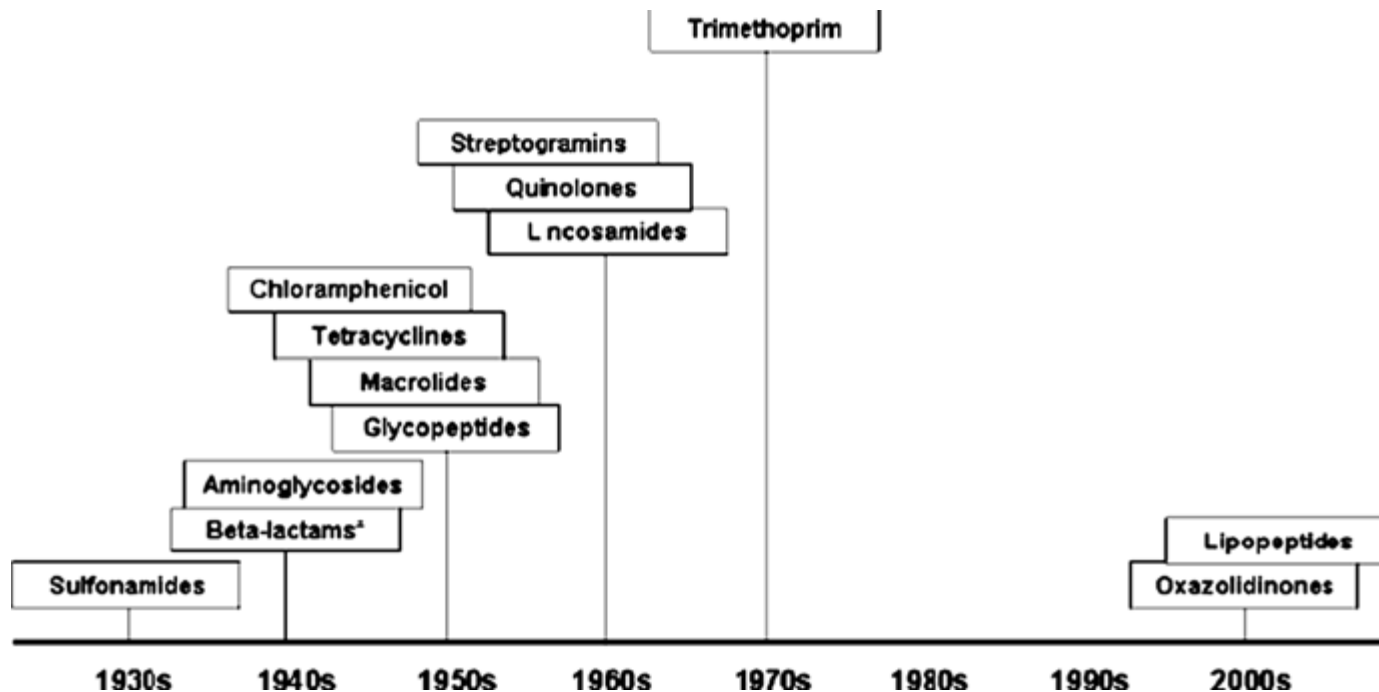
- La Era Preantibiótica
- El Milagro
- La Era de Oro- 1955-1985
- El Vacío 1985- continúa
- La Era Postantibiótica?



ATB

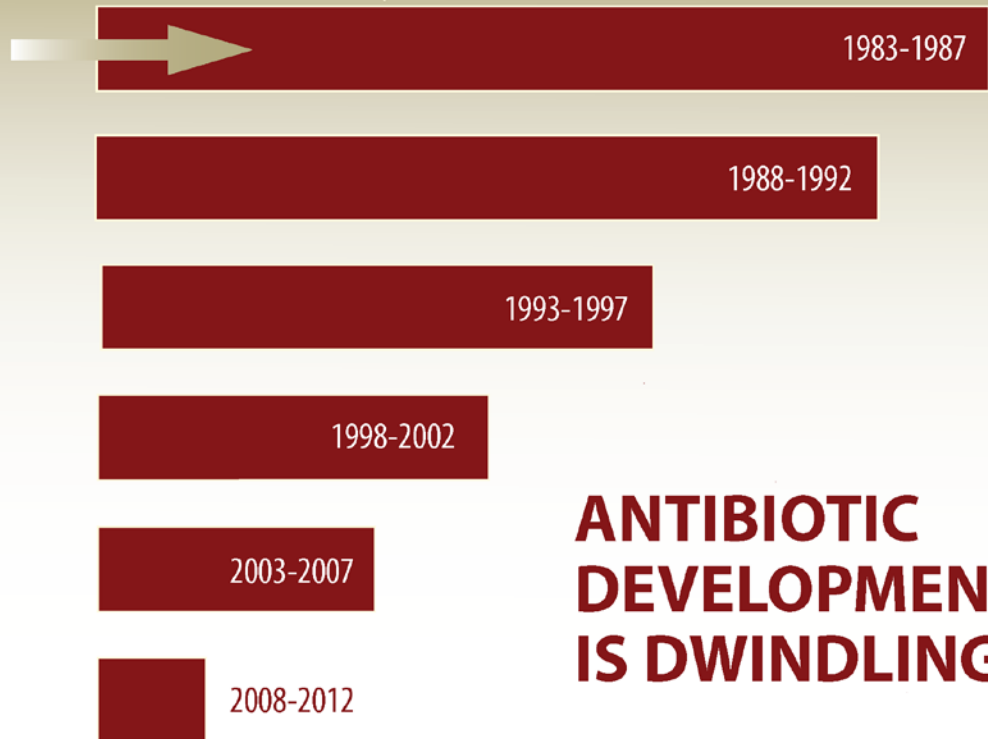
- Para la multirresistencia de bacterias en los años de oro 1955-1985, siempre había algún ATB nuevo o en preparación.
- 1987-2001- 47 nuevos ATB aprobados
- Desde 1988-solo 9
- 2002-ninguno
- 2003-1

Momento de introducción de diferentes tipos de ATB



Total Number of New Antibacterial Agents

0 2 4 6 8 10 12 14 16

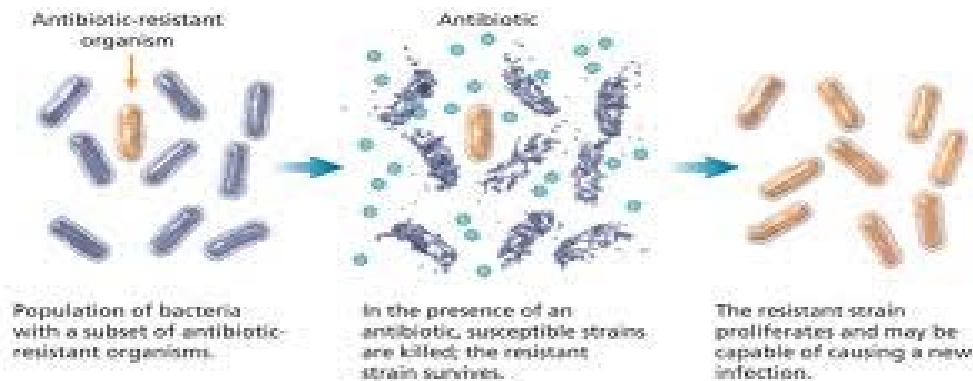


**ANTIBIOTIC
DEVELOPMENT
IS DWINDLING**

Source: *The Epidemic of Antibiotic-Resistant Infections*, CID 2008;46 (15 January)
Clin Infect Dis. (2011) May 52 (suppl 5):S397-S428. doi: 10.1093/cid/cir153

No hay duda que

- La presión de los ATB es el principal actor en el aumento de la mayor parte de la resistencia clínicamente significativa.



Sobre uso de ATB en la práctica médica:
quimioprofilaxis médica y quirúrgica, infecciones del tracto respiratorio superior

- . Por qué el aumento de la resistencia?
- . Por qué la falta de nuevos ATB?
- . Qué puede hacer la Sociedad?
- . Qué puede hacer el pediatra?

- 1947 todas las cepas de estafilo S
- 1950 mayoría de cepas intrahospitalarias R
- 1970 mayoría de cepas intrahospitalarias y de comunidad R



- **Estafilococo meticilino resistente**
 - . **1961** descrito
 - . **1968** infección nosocomial
 - . **1999** muertes por EMR de Comunidad



¿Cuáles tener en cuenta?

★ SAMR

★ EVR

★ BGN:

- ESBLs. KPRC (*Klebsiella pn* resistente a carbapenemasa)
- *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Stenotrophomona maltophilia*
- *Burkholderia cepacia*
- *Ralstonia pickettii*

★ *Sp. neumoniae*

★ TBC

★ *C difficile*

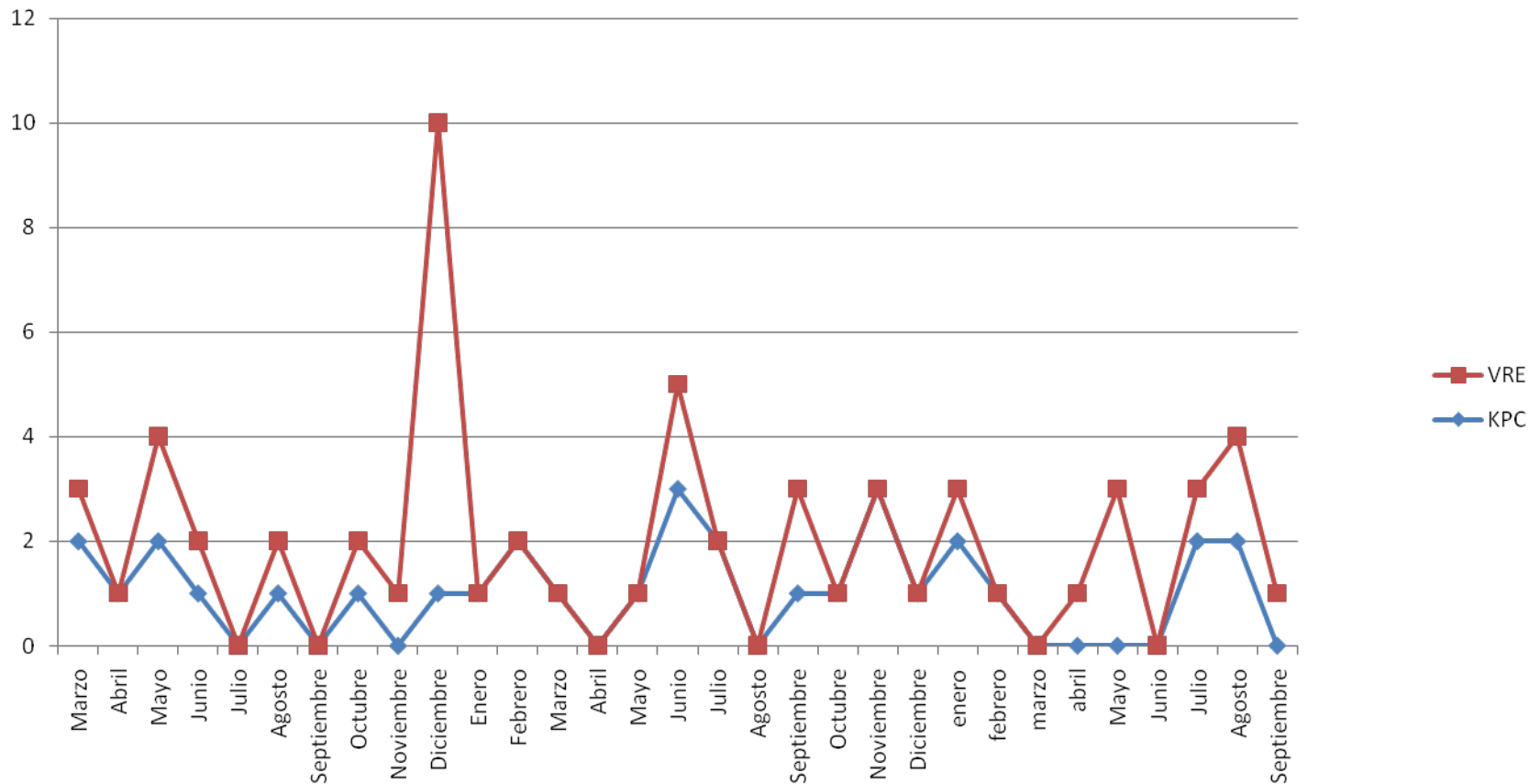
Nuevos patógenos y cambios en la susceptibilidad a los antibióticos

- Bacterias
 - SAMR
 - Enterococo Vancomycin-resistente, aumento de la resistencia al linezolid y quinupristin-dalfopristin
 - Gram negativos BLEA. KPC
- Aumento de la incidencia de *Cándida* no albicans y no fumigatus *Aspergillus*
- Resistencia Viral (CMV resistente al ganciclovir, foscarnet, y cidofovir)
- Patogenos de importancia aumentada
 - EBV, human herpesvirus -6, -7, -8 (KSHV)
 - Parvovirus, polyomavirus BK/JC
 - *Rhodococcus*, *Bartonella*, *Cryptosporidium*

Nuevos ATB

- SAMR considerar TMS. RMP. Clindamicina. Acido fusidico. Minociclina. Nuevos: Synercid, linezolid, oritavancina, tigeciclina
- EVR synercid, linezolid, oritavancina
- Neumococo considerar B lactamicos. RMP. Vancomicina. Nuevo telitromicina, nuevas FQ, linezolid?
- Gram negativos considerar FQ, TMS, AG, colistin. Cloranfenicol. Nuevos: tigeciclina, carbapenemes

Vigilancia de VRE y KPC desde 04/2012 hasta 09/2014

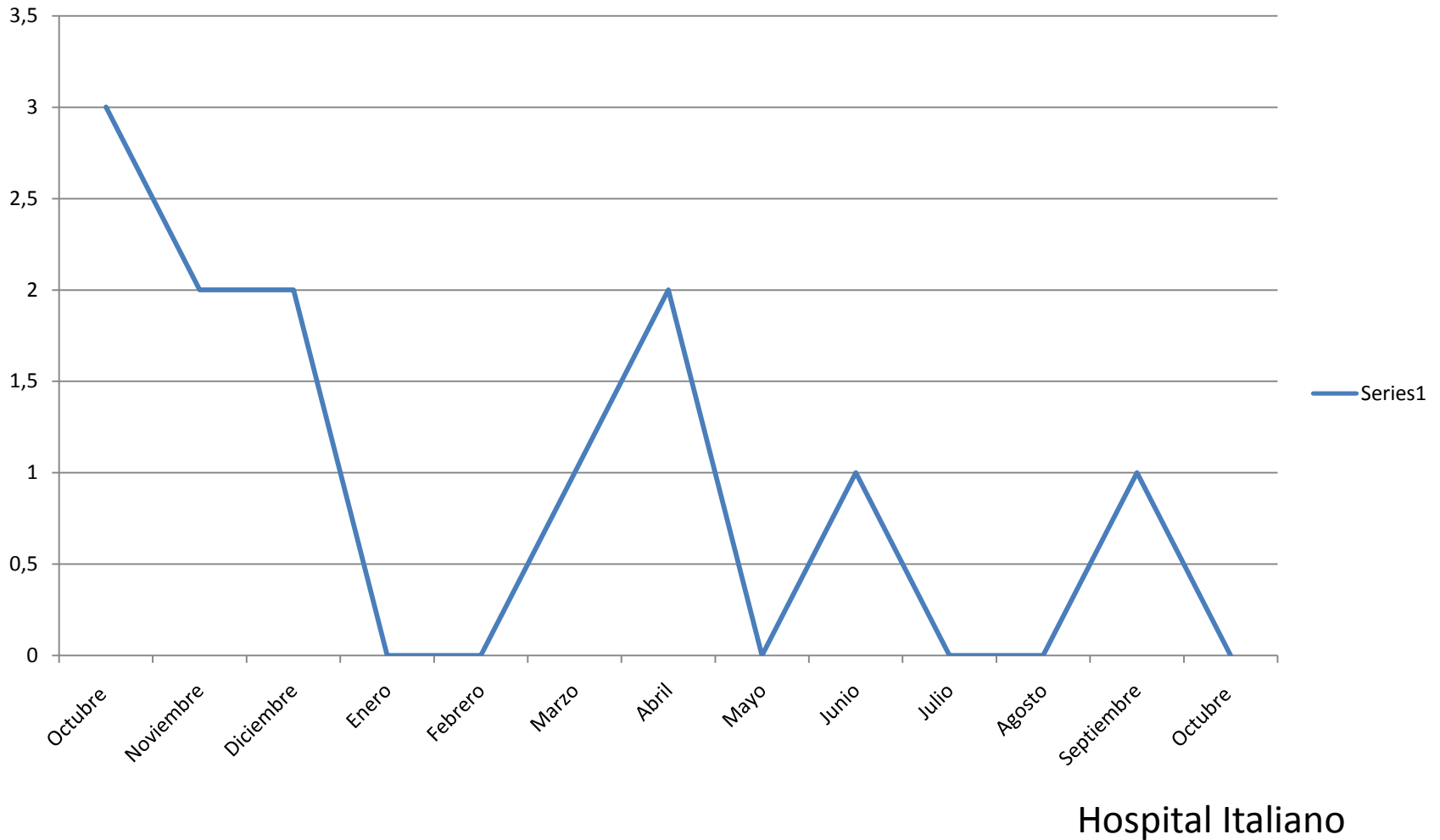


Hospital Italiano

Comparación de las variables entre los gérmenes

	KPC	VRE	KPC-VRE
Sexo masculino	11 (52%)	14 (82%)	3 (75%)
Edad	6,6 a	4,4 a	2,6 a
ATB previo	19 (90%)	15 (88%)	3 (75%)
Cirugía previa	18 (86%)	14 (82%)	4 (100%)
CVC previo	19 (90%)	15 (88%)	4 (100%)
Adquisición IH	8 (38%)	10 (48%)	0
Adquisición EH	13 (62%)	7 (41%)	4 (100%)
Requirieron tratamiento	7 (33%)	5 (29%)	1 (25%)
Fallecieron	3 (14%)	2 (12%)	0

Clostridium 12/20132 -10/2014



ATB en animales

- Ganados

vacuno, ovino, porcino, pollos, criadero de peces

- . Como factor de crecimiento, (especialmente enterococco vancoresistente por uso de avoparcina)
- . Quimioprolifaxis

.Consumo de ATB en humanos en USA →
1.360.800 Kg/año

.Consumo en animales → 10 veces Mayor

.Europa : 50% es para uso en animales

Antibiotics in animal feed and their role in resistance.

Curr Opin Microbiol 2003

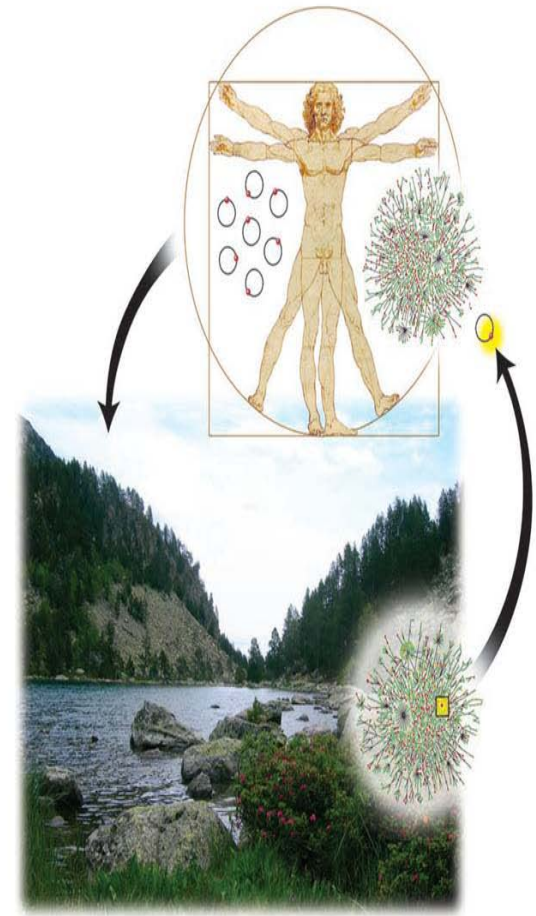
Antimicrobial use in animal feed-Time to stop. N Engl J

Med. 2001; 345-1202-1203.



- Muchos ATB hallados en medios naturales, a dosis bajas producen señales para la comunicación intermicrobiana. Por lo tanto, concentraciones subinhibitorias podrían favorecer la virulencia bacteriana.

- Martinez J. Antibiotics and AntibioticResistance Genes in Natural Enviroments. Science 2008;321:365



- **¿Por qué no hay nuevos ATB?**
 - . Exigencias regulatorias de la FDA
 - . Concentración de las compañías farmacéuticas
 - . Falta de estímulo económico para desarrollar ATB



- Valor Neto Actual (recaudación menos los costos)
- . Valor Neto Actual (VNA) de drogas 1990–1994
- VNA promedio en dólares
- . Todas las drogas \$800 millones
- . Antibióticos \$1100 millones
- . Estatinas \$15000 millones
- . Antidepresivos IRS \$11000 millones
- . Shlaes DM. The Perfect Storm. Springer 2010

- . Estudios sobre uso inapropiado muestran
 - La percepción del médico sobre lo que desea el paciente influye en la prescripción (y muchas veces la percepción es errónea)
 - Creencia que consume más tiempo explicar porqué no indicar ATB que prescribirlo.

- . Difícil distinguir entre infección viral y bacteriana
- . Uso de criterios validados para el diagnóstico de OMA, sinusitis aguda y faringitis estreptocócica
- . No usar ATB si el cuadro impresiona viral

Impacto de estudiar Influenza en una sala de emergencias

	Test (+) reducción	P
Uso de ATB	77 – 90 %	< 0,002
Análisis de orina	87 – 90 %	<0,15
Hemograma	61 – 100%	< 0,2
Tiempo de atención	49 %	< 0,001

Pasos a desarrollar para adecuado uso de los Antibióticos. CDC

Prevención Vacunar

Retirar catéteres innecesarios

Diagnóstico y Identificar patógeno

Tratamiento eficaz Control de infección

Uso de ATB inteligente Vigilancia

Consulta a expertos

No tratar colonización ni contaminación

Saber cuando decir que NO a la Vancomicina

Suspender antibióticos con tratamiento cumplido

Prevenir transmisión Aislamiento

Políticas para el uso de ATB

- Restrictivas: sólo indicada por el infectólogo.
- No Restrictivas: programas de optimización en el uso con libertad de prescripción.

Compromiso en el seguimiento del paciente. Vademécum. Normas de profilaxis médica y quirúrgica. Tratamientos estandarizados. Adecuada vigilancia de IH y gérmenes prevalentes. Discusión de pacientes. Formularios de prescripción con fundamentación. Devolución de los resultados.

Políticas para el uso de ATB

- Requerimiento de autorización
- Restricción de formulario
- Optimización de la administración
- Sustitución automática
- Auto stop 24 hs para profilaxis o tratamiento empírico
- Ciclado de antimicrobianos

Guías para el uso adecuado de antimicrobianos. Objetivos

- Proveer el mejor tratamiento para el paciente individual
- Orientar la prescripción adecuada
- Limitar el uso de ATB profilácticos
- Retardar el desarrollo de resistencia
- Minimizar los efectos adversos
- Mantener una estrategia costo-efectiva

Políticas en el uso de ATB

- Desintensificación: máxima cobertura empírica al inicio con reducción posterior del espectro con los datos microbiológicos.
- Cambios en los esquemas empíricos en respuesta a brotes de patógenos resistentes.
- Cambios programados de los distintos ATB a utilizar.

Control de los gérmenes multirresistentes

1. Mejorar la adherencia del lavado de manos
2. Precauciones de contacto hasta que el paciente tenga cultivos (-) o su alta hospitalaria
3. Vigilancia activa de los cultivos, educación y adecuada higiene ambiental
4. Mejorar la comunicación acerca del paciente, con todo el personal en salud y sus contactos directos

Medidas útiles

- Proveer tratamiento adecuado de infecciones severas
- Conocer flora y sensibilidad locales
- Drenaje completo de abscesos, empiema, etc.
- Remoción de material protésico infectado
- Monitorear niveles terapéuticos si corresponde
- Minimizar la presión ATB para el desarrollo de resistencia
- Evitar cursos prolongados de ATB empíricos
- Simplificar tratamiento ATB en base a los resultados del cultivo
- Utilizar drogas de espectro restringido si es posible
- Establecer umbrales para la prescripción de ATB
- Criterios predeterminados para suspensión de ATB

- ...probablemente el mayor riesgo a la salud humana venga en la forma de la resistencia bacteriana a los ATB. Vivimos en un mundo bacteriano donde nunca vamos a poder mantenernos por delante de la curva de mutación. Una prueba de nuestra resiliencia es cuan detrás de esta curva nos permitiremos caer.
- Howell et al. Risk Response Network- World Economic Forum. 2013

Conclusiones

- Tratar sepsis no colonización
- No quimioprofilaxis sin evidencia cierta
- Racionalizar el uso de ATB
- Usar el ATB específico cuando sea posible
- Reservar el uso de ATB de amplio espectro
- Suspender los ATB precozmente
- Educación continua a la sociedad

facebook

Join the fight against antibiotic resistance

NPS MedicineWise

Join the fight against antibiotic resistance

Bad Bugs Need Drugs

Ten new ANTIBIOTICS by 2020

COLD? FLU? TAKE CARE NOT ANTIBIOTICS

A European Health Initiative

COMBAT DRUG RESISTANCE

No action today, no cure tomorrow

ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013

ESIC

COMBAT DRUG RESISTANCE

No action today, no cure tomorrow

7 APRIL 2011 WORLD HEALTH DAY

World Health Organization

GET SMART

Know When Antibiotics Work

www.cdc.gov/getsmart

PUEDEN DEJAR DE CURAR

Antibiotic

¡Muchos antibióticos, especialmente ampicilina, amoxicilina, claritromicina...

¡Mucha gente ha abandonado el tratamiento de sus infecciones sin saberlo!

Estimated minimum number of illnesses and deaths caused annually by antibiotic resistance*:

At least **2,049,442** illnesses,

23,000 deaths

**bacteria and fungus included in this report*

ANTIBIOTIC GUARDIAN

EUROPEAN ANTIBIOTIC AWARENESS DAY

A European Health Initiative

ANTIBIOTICS

Are losing their power

Keep away from colds & flu



Las manos deben ser un elemento de protección y contención. Higienice sus manos. Muchas gracias