



Unidad de Investigación en  
**E**PIDEMIOLOGI  
HOSPITALARI**A**

# Nuevos antimicrobianos en Pediatría

**Dra. María Guadalupe Miranda Novales**

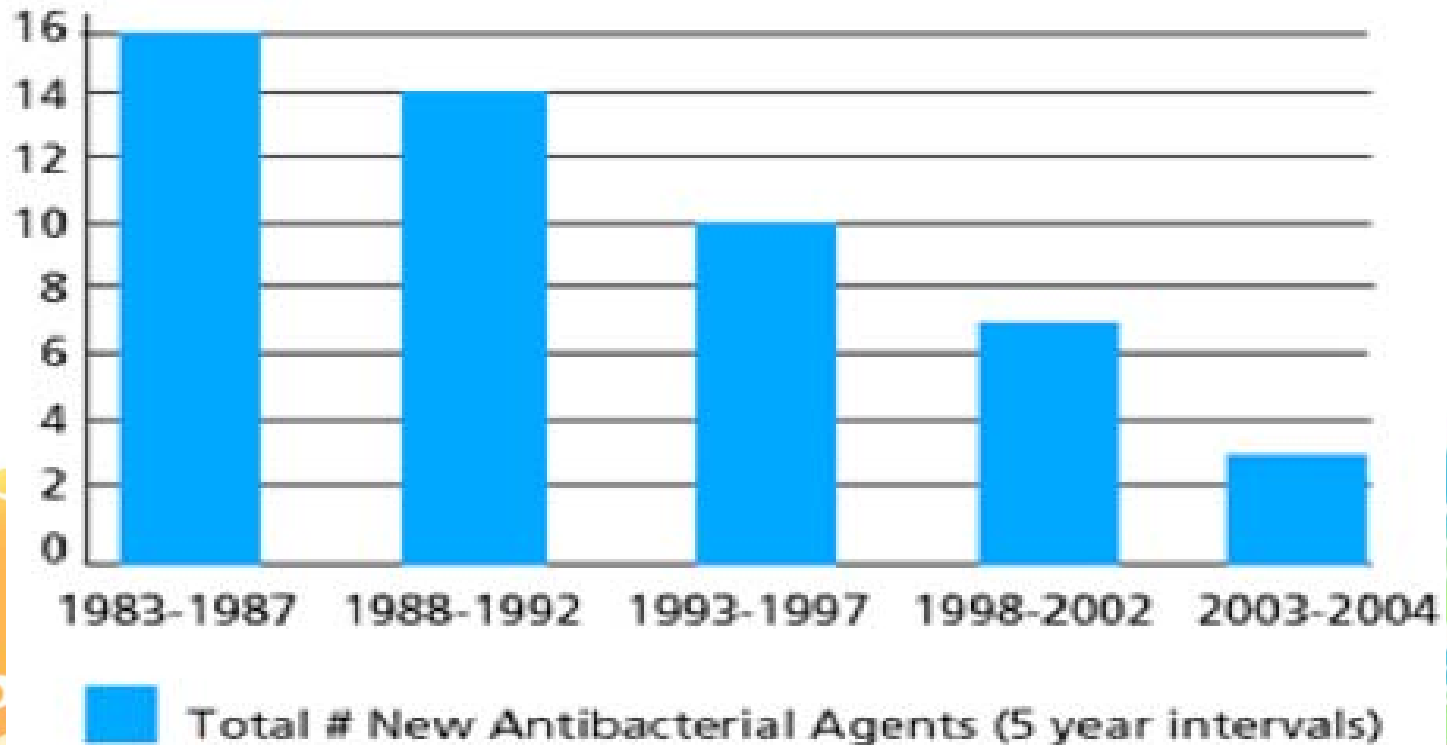
# Necesidad de nuevos antibióticos por emergencia de resistencia

- Neumococo 50%: Penicilina
- *S. aureus* 50% (hospital): Meticilina (oxacilina)
- Enterococo 5-30%: Vancomicina
- *Pseudomonas* spp 20%: Fluoroquinolonas
- *Pseudomonas* spp 15%: Carbapenémicos



# Disminución en el número de antimicrobianos nuevos aprobados

Antibiotic Agents Approved, 1983-2004



Source: Spellberg et al., *CID*, May 1, 2004 (modified)

## Antibióticos aprobados por década

30s & 40s	4 clases	Sulfonamidas
		$\beta$ -lactámicos
		Aminoglucósidos
		Cloranfenicol
50s & 60s	6 clases	Tetraciclinas
		Macrólidos
		Glicopéptidos
		Rifamicinas
		Quinolonas
		Trimetoprim
70s, 80s & 90s	Ninguno	-
2000- a la fecha	2 clases	Oxazolidinonas
		Lipopéptidos tricíclicos

# *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina

- 1940s: todos sensibles
- 1960s: cepas con resistencia intermedia
- 1970s: cepas resistentes
  - Con multiresistencia
    - Eritromicina, TMP/SMZ, Tetraciclina, Cloranfenicol
  - Variación geográfica
- CMI
  - Sensible < 0.06 µg/ml
  - Intermedia 0.1-1 µg/ml
  - Resistente > 2 µg/ml

# *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. Opciones de tratamiento

- Penicilina: dosis elevadas son efectivas, a excepción de infecciones en SNC.
- Cefalosporinas de 3a y 4a generación.
  - Excepto en meningitis por cepas altamente resistentes.
- Vancomicina, Carbapenémicos.
- Rifampicina
  - En combinación para casos de meningitis.

# *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. Opciones de tratamiento

- Otros agentes
  - Flouoroquinolonas
  - Estreptograminas :  
Quinupristindalfopristin
  - Oxazolidinona: Linezolid
  - Utilizados habitualmente en casos de falla con el tratamiento recomendado.
  - Sin resultados en ensayos clínicos.

# *Staphylococcus aureus* de la comunidad resistente a meticilina (CA-MRSA)

- Infección en piel y tejidos blandos.
- Neumonía necrosante (sepsis grave).
- Sin respuesta a tratamiento de primera línea.
- Genes de virulencia (Leucocidina de Panton-valentine)
- Riesgo de brotes. Diseminación por contacto.

# *Staphylococcus aureus* de la comunidad resistente a meticilina (CA-MRSA)

## Tratamiento

- Clindamicina
- TMP/SMZ
- Otros agentes: Linezolid, rifampicina, aminoglucósidos.

# Linezolid

- Oxazolidinona  $C_{16}H_{20}FN_3O_4$
- Presume ser el primer antibiótico nuevo en 30 años.
- Inhibe síntesis de proteínas a nivel ribosomal (hipotético)
- Altamente activo contra Gram-positivos:
  - *Staphylococcus* resistente, *S. pneumoniae* (?PRSP); *S. pyogenes*, *S. grupo B*.
  - *Enterococcus* spp. (incluido resistente a vancomicina) VRE.

# Linezolid. Ensayos clínicos

- Bacteremia por *E. faecium*
- Neumonía nosocomial
- Infecciones complicaciones de piel y tejidos blandos
- Neumonía adquirida en la comunidad.
  
- Ventajas : administración IV y oral.
- Efectos adversos: diarrea, náusea, cefalea.
  - >14 días: trombocitopenia, neutropenia.
  - Neuropatía periférica
  - Hipertensión

# Quinupristin-dalfopristin

- Estreptograminas 1962. Se une a la 50S, impide la elongación de la cadena peptídica en forma temprana y tardía => **bacteriostático**.
- **Combinación bactericida:**
  - A (macrólido) : dalfopristin (70%)
  - B (péptido cíclico) : quinupristin (30%)

# Quinupristin-dalfopristin

- IV / Metabolismo hígado
- Infección por *E. faecium* (graves)
- Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.
- No ES ACTIVO CONTRA *E. faecalis*
- No se ha demostrado su eficacia en endocarditis.

# Quinupristin-dalfopristin

- Dosis:
  - 7.5 mg/Kg IV q8h (bacteremia), q12h (piel y tejidos blandos). No se ajusta ante falla renal
- Efectos :
  - Locales en el sitio de infusión
  - Incremento en cifra de bilirrubinas
  - Mialgia, artralgia, náusea

# Telitromicina

- Ketólido (tipo de macrólido semisintético)
  - Vía oral
- Elevada actividad contra Gram positivos
  - *S. pneumoniae* resistente a eritromicina y penicilina
- Actividad “borderline” contra enterococo.
- Inhibe síntesis proteica. Unión a 23rRNA en la subunidad 50S.
- Efectos adversos: diarrea, náusea, cefalea, mareo, vómito

# Telitromicina

- ✓ Actividad mejorada contra patógenos respiratorios:
  - *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*, agentes atípicos.
  - *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*
- ✓ Y otros no respiratorios:
  - *Mycobacterium avium* complex, *Helicobacter pylori*, anaerobios, and *Toxoplasma gondii*.

# Daptomicina

- Lipopéptido cíclico: nueva clase
  - Compuesto natural  
(*Streptomyces roseosporus*)
- Solo IV 4 mg/Kg q 24h
- Gram+ resistentes a meticilina, vancomicina o linezolid.
- Sinergia con  $\beta$ -lactámicos y aminoglucósidos.

# Daptomicina

- Mecanismo de acción:
  - Unión a la membrana causando despolarización, llevando a inhibición de síntesis de proteínas, AND, ARN.
  - Mecanismo es diferente de todos los demás antibióticos.
  - No hay resistencia cruzada.

# Daptomicina

- **Gram positivos aerobios y facultativos**
  - Enterococcus faecalis* (sensible a vancomicina)
  - Staphylococcus aureus* (MRSA & VRSA)
  - Streptococcus agalactiae*
  - Streptococcus pyogenes*
- **Otros**
  - *Corynebacterium jeikeium*
  - Enterococcus faecalis* y *faecium* (resistente a vancomicina)
  - Staphylococcus epidermidis* (resistente a meticilina)
  - Staphylococcus haemolyticus*

# Daptomicina

- Indicaciones: infección de piel y tejidos blandos complicada.
- No está indicada para neumonía.
  - Alcanza niveles bajos en secreciones bronquiales y tejido pulmonar.
- Se excreta vía renal (ajuste), se une 90% a proteínas, solo IV .
- T  $\frac{1}{2}$  8 a 9 horas en adultos.
  - Sin datos en niños. (reporte casos P I D J 2007)

# Daptomicina

- Efectos adversos: incremento en CPK
- Miopatía con debilidad o dolor. Reversible al suspenderlo.
- Colitis.



# Oritavancina y dalbavancina

- Glicopéptidos de 2da generación.
- Modificaciones estructura química de vancomicina y teicoplanina.
- Más activos frente a Gram-positivos.
- Ensayos clínicos en desarrollo.
- Telavancina: aprobado 2009 para Infecciones de piel y t. blandos.

# Nuevas quinolonas

- Clinifloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, moxifloxacin, 6-desfluoro quinolonas, etc
- Mayor actividad contra Gram positivos, pero sin ser mejores contra Gram-negativos en comparación con ciprofloxacina.

# Nuevas quinolonas

- En Pediatría se mantiene la misma recomendación.
- Efecto negativo en nasofaringe por mayor frecuencia de portadores
- *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S.pyogenes*.
- E. adversos:
  - QTs prolongación, fototoxicidad, hepatotóxico, ruptura tendones, falla multiorgánica.
- Estudios en fibrosis quística, neutropenia y fiebre, OM crónica

# Gram-negativos

- BLEE=  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido- enterobacterias.
  - *Klebsiella* spp. y *E. coli*
  - Mutaciones inducibles
  - Transferibles, material extracromosómico.
- Susceptibles a carbapenémico, quinolonas, Pip/tazobactam.
- América Latina tiene las frecuencias más elevadas .

# BLEEs. Opciones de tratamiento

- Ninguna cefalosporina.
- **Imipenem, Meropenem, Ertapenem**
- Inhibidores de  $\beta$ -lactamasas ??
  - Tazobactam; Clavulanato >> Sulbactam
    - Piperacilina-tazobactam
    - Ticarcilina-clavulanato
    - Ampicilina-sulbactam
- Fluoroquinolonas, Aminoglucósidos o TMP/SMZ

# Ertapenem

- Con respecto a imipenem y meropenem la actividad es similar contra enterobacterias, Gram-positivos y anaerobios.
- No es activo contra *Pseudomonas* spp. Y enterococos.
- Excelente actividad contra *S.pneumoniae*.
- Neumonía, piel y t. blandos, IVU.

# Doripenem

- Combina la actividad in vitro de imipenem y ertapenem, contra gram-positivos y gram- negativos.
- Podría utilizarse para el tratamiento de *S.pneumoniae* resistente y *Pseudomonas* multirresistente.
- Aún en evaluación.

# Doripenem

- Combina la actividad in vitro de imipenem y ertapenem, contra gram-positivos y gram- negativos.
- Podría utilizarse para el tratamiento de *S.pneumoniae* resistente y *Pseudomonas* multirresistente.
- Aún en evaluación.

# Doripenem

- Combina la actividad in vitro de imipenem y ertapenem, contra gram-positivos y gram- negativos.
- Podría utilizarse para el tratamiento de *S.pneumoniae* resistente y *Pseudomonas* multirresistente.
- 2007 aprobación IVU, infecciones intraabdominales.

# Tigeciclina.

- Glicilcilina. Se une con elevada afinidad a 30S y 70S, inhibe síntesis proteica.
- La inhibición es 20 veces más eficiente que la tetraciclina
- Espectro muy amplio, incluye bacterias aerobias y anaerobias, gram-positivos y negativos.
- Infecciones intra-abdominales, piel y tejidos blandos, neumonía adquirida en la comunidad.

# Ceftobiprol

- Nueva cefalosporina activa contra MRSA y neumococo resistente.
- Tiene una CMI de  $0.5\mu\text{g/ml}$
- Es estable ante algunas betalactamasas, pero no frente a BLEE ni metalo-betalactamasas.
- Ensayos aún en proceso .

# Y.... ¿Cómo utilizarlos?

- **Documente la frecuencia de los patógenos resistentes a los que se enfrenta.**
- **Comunitarios : Gram-positivos.**
- **Hospitalarios: MRSA; Enterobacterias productoras de BLEEs y no fermentadores.**
- **Si no tiene datos locales, utilice los datos nacionales.**

# Y.... ¿cómo lograrlo?

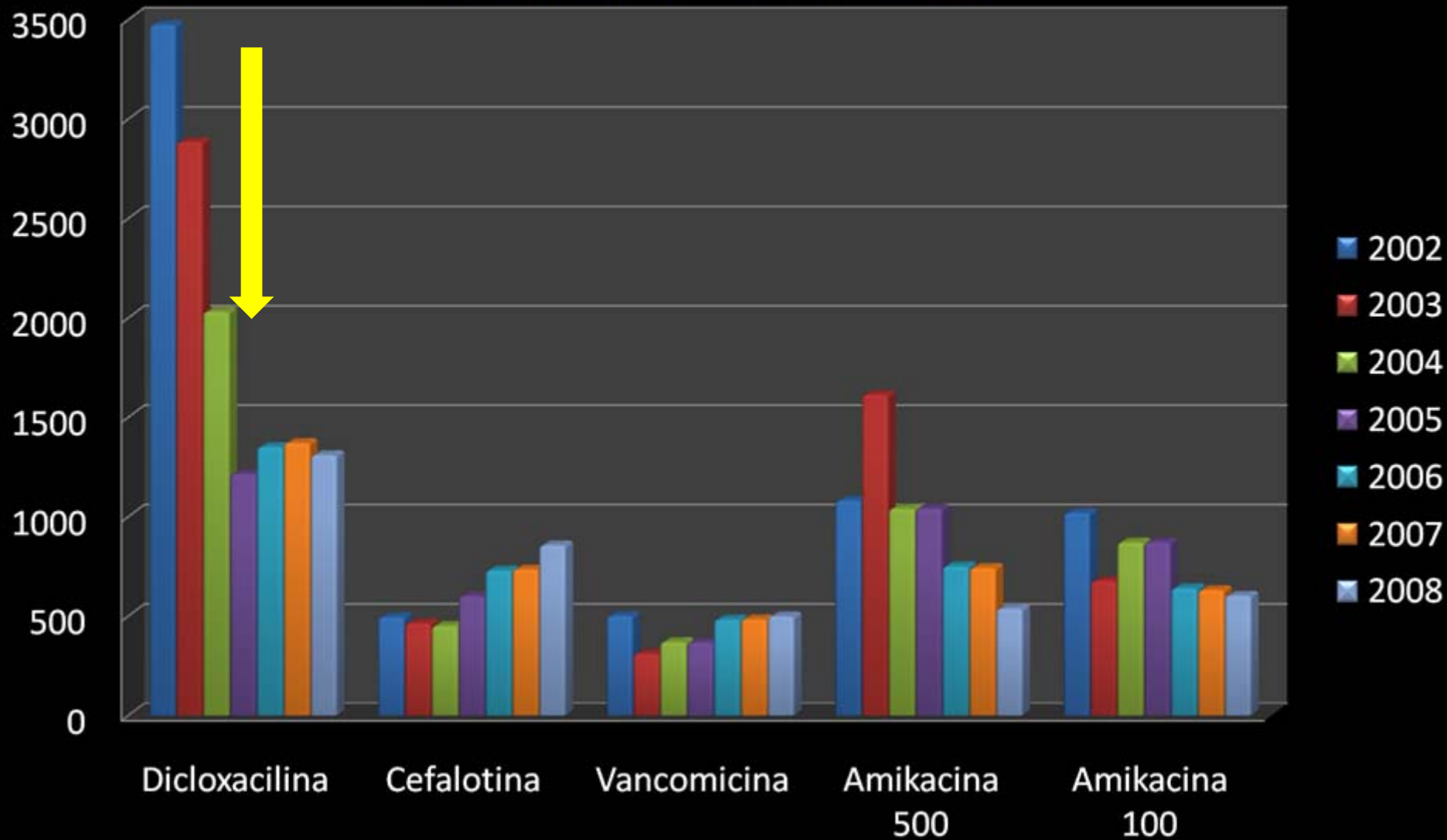
- **No asuma que el agente etiológico es resistente.**
- **Un microorganismo resistente sobrevive y se identifica en los cultivos.**
- **Utilice las guías diagnóstico terapéuticas.**
- **Permita un tiempo adecuado para que el antimicrobiano actúe (no menos de 72h).**

**Table 19.** Comparison of antimicrobial resistance rates in the ICUs of the International Nosocomial Infection Control Consortium and the US National Nosocomial Surveillance System

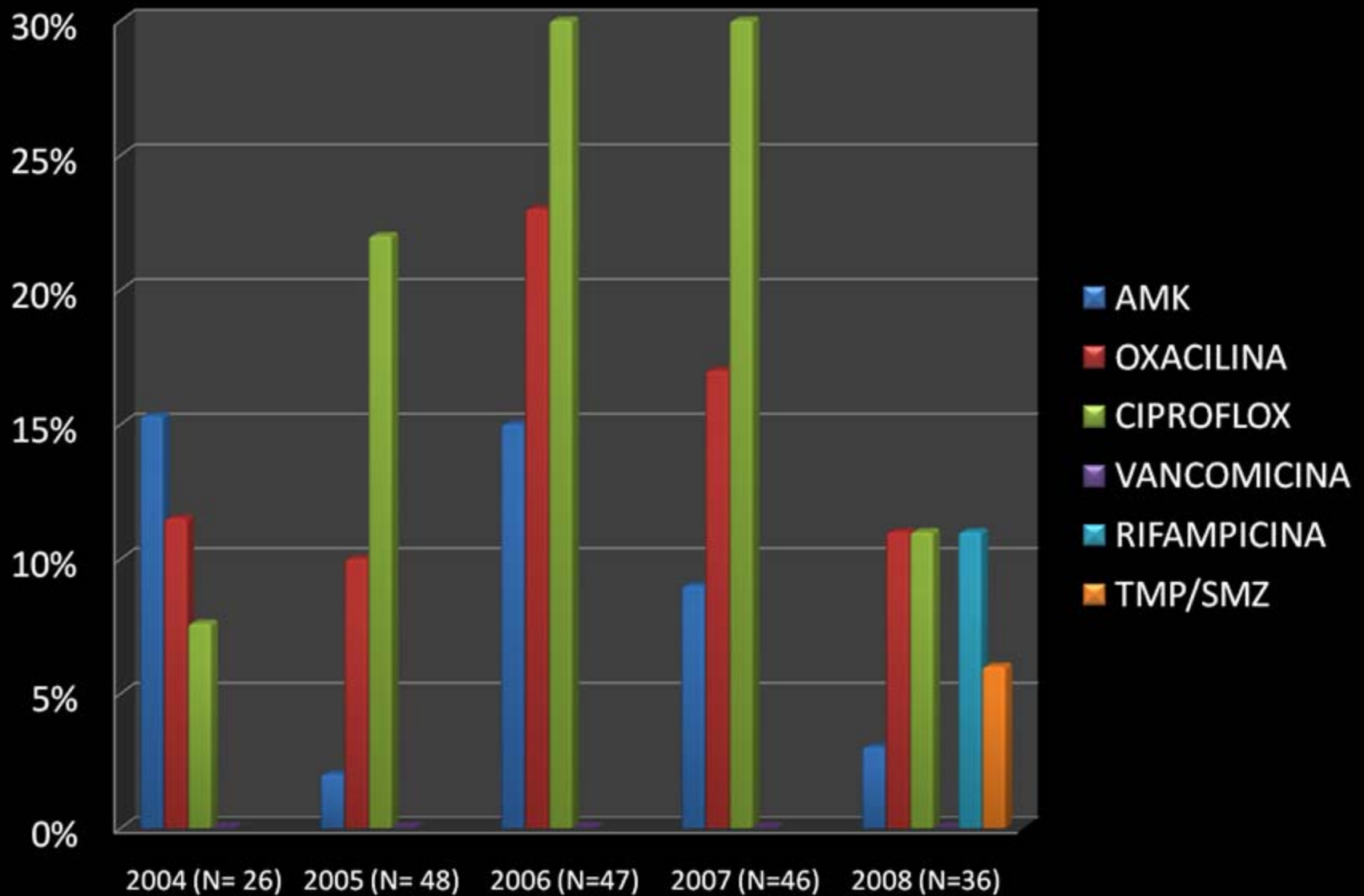
Pathogen, antimicrobial	INICC 2003-2008	US NHSN 2006-2007
	Resistance percentage, % (CLABSI)	Resistance percentage, % (CLABSI)
<i>Staphylococcus aureus</i>	84.1	
OXA		56.8
<i>Enterococcus faecalis</i>		
VAN	8.7	78.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
FQs	50	30.5
PIP or PTZ	78	20.2
AMK	31	4.3
IMI or MERO	44	23.0
CPM	73	12.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
CTR or TAZ	76.1	27.1
IMI, MERO, or ETP	3.8	10.8
<i>Acinetobacter baumannii</i>		
IMI or MERO	46.3	29.2
<i>Escherichia coli</i>		
CTR or TAZ	53.9	8.1
IMI, MERO, or ETP	3.7	0.9
FQs	46.4	30.8

AMK, amikacin; CPM, cefepime; CTR, ceftriaxone; ETP, ertapenem; FQs, fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, or ofloxacin); IMI, imipenem; MERO, meropenem; OXA, oxacillin; PIP, piperacillin; PTZ, piperacillin-tazobactam; TAZ, ceftazidime; VAN, vancomycin.

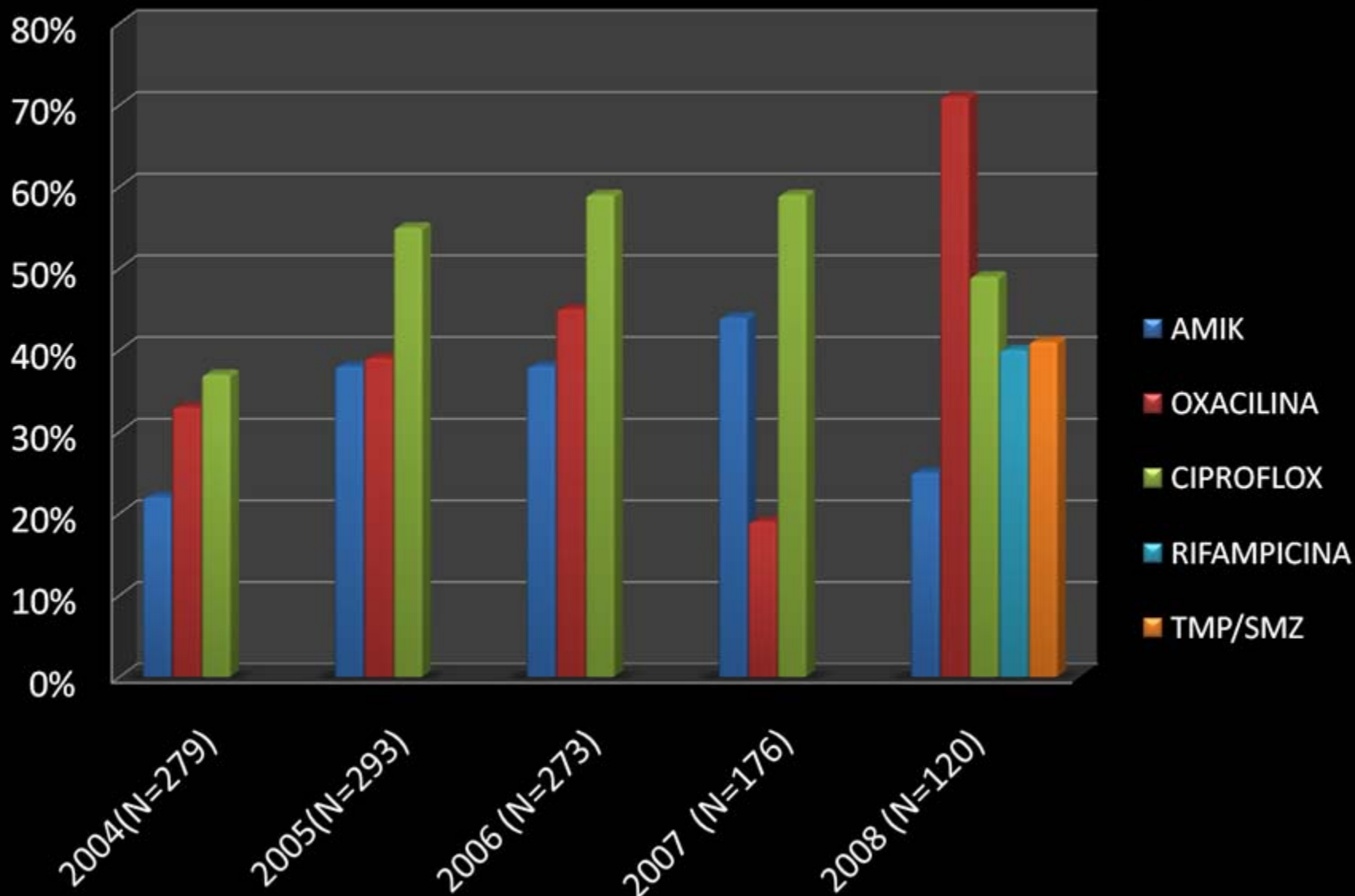
## Consumo promedio mensual de antimicrobianos. UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI



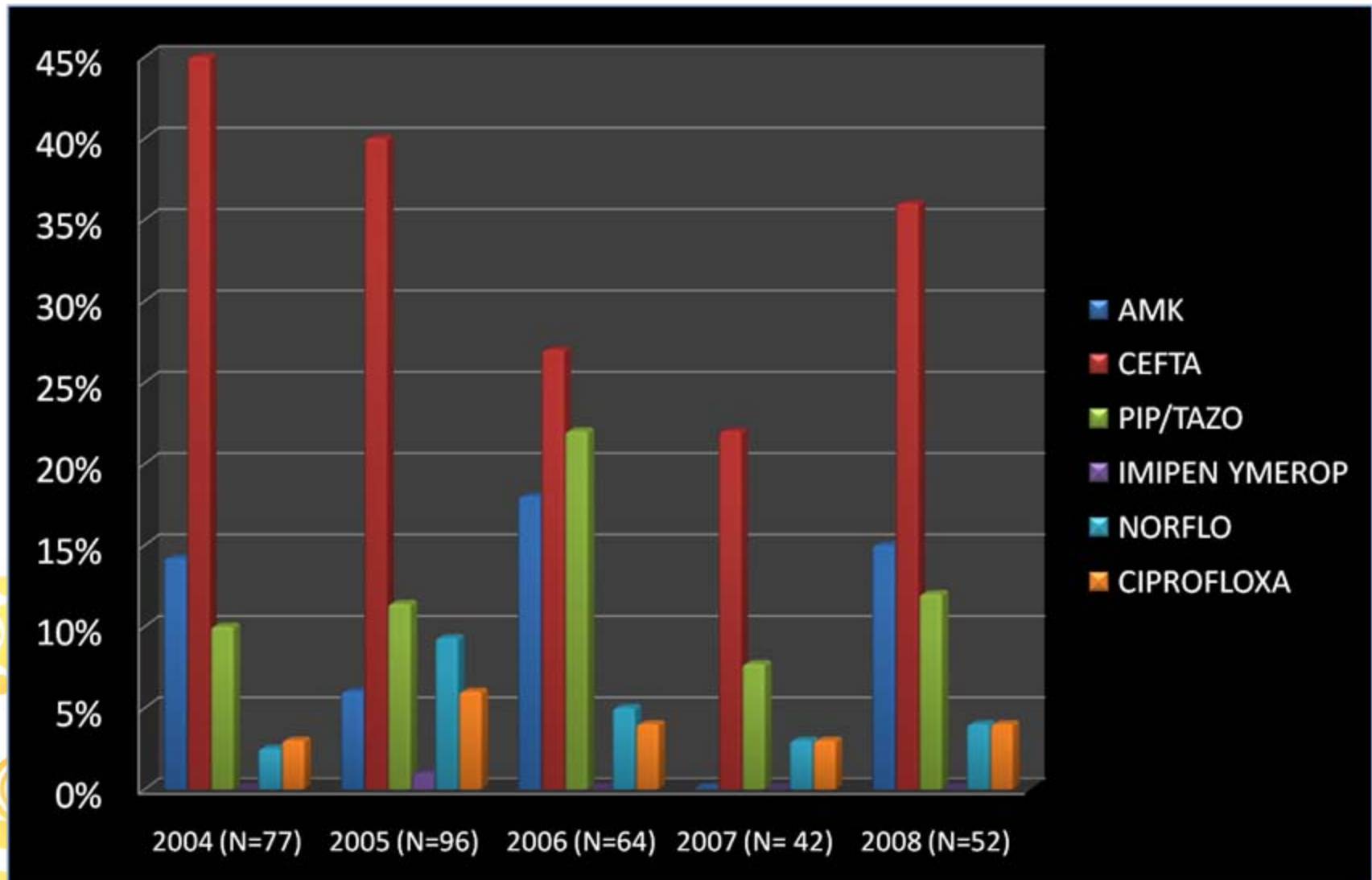
## % de resistencia en *S.aureus*



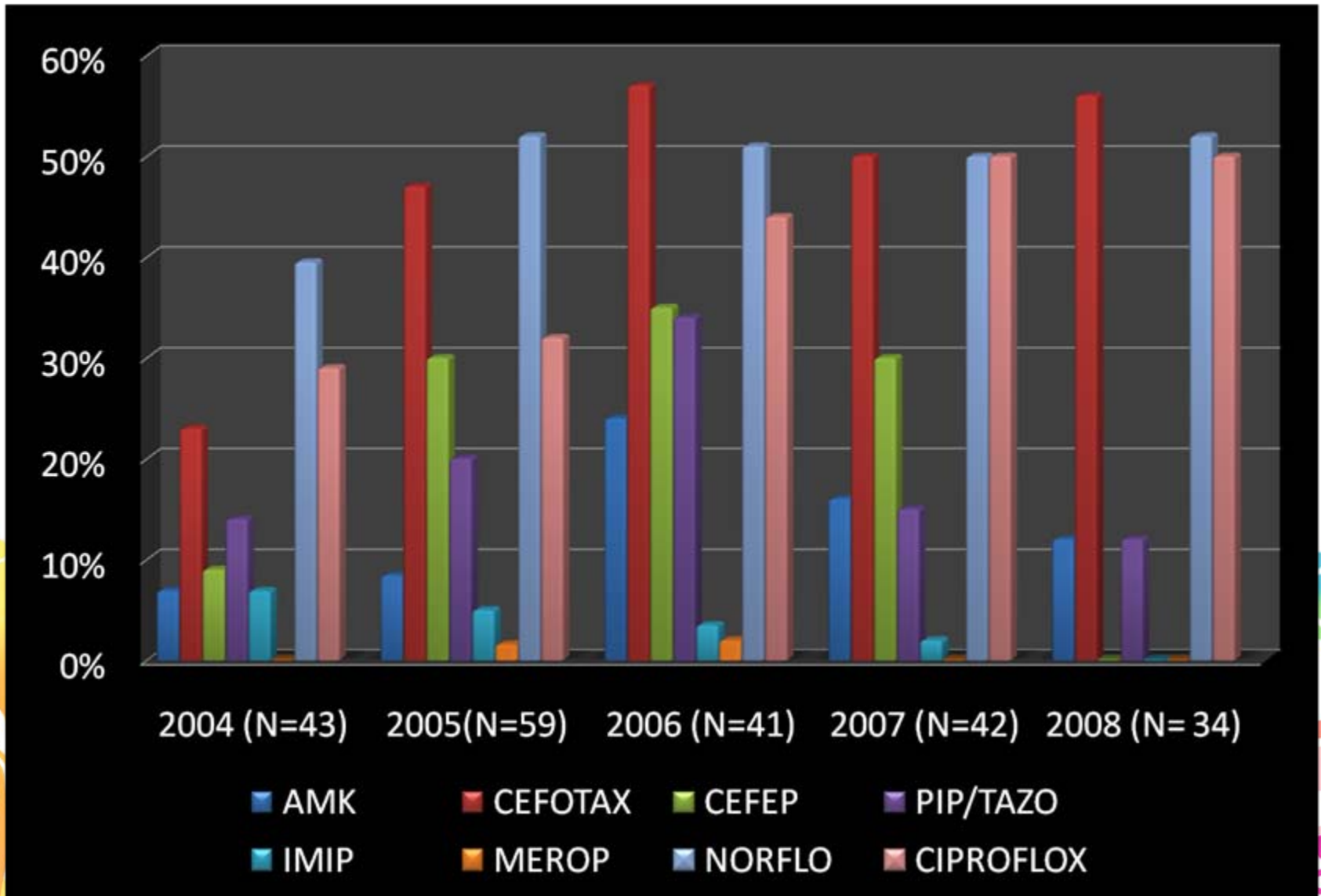
## % de resistencia en *Staphylococcus coagulasa* negativo



# Resistencia en *K.pneumoniae* HPCMN



# Resistencia en *E.coli*



# CONCLUSIONES

- De acuerdo a los expertos no surgirá un nuevo antimicrobiano efectivo contra gram-negativos en los próximos 10 años.
- El desarrollo de un antimicrobiano lleva al menos 15 a 30 años. Su vida útil es aproximadamente de 5 años.

# ¿SON MEJORES?

- Linezolid más efectivo que glicopéptidos y betalactámicos para infección por Gram-positivos de piel y tejidos blandos.
- Aún no hay datos suficientes para comparar su efectividad en bacteremia.
- No hay diferencia en el tratamiento de neumonía.
- Linezolid se asocia a un riesgo incrementado de neutropenia.

**Meta-análisis. Lancet Infect Dis 2008**

# ¿SON MEJORES?

- Ertapenem es tan efectivo y seguro como otros antimicrobianos en el tratamiento de infecciones intra-abdominales complicadas.
- La evidencia se limita a infecciones leves o moderadas causadas por uno o más patógenos susceptibles.

Meta-análisis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2008

# Publicaciones

- Bol Med Hosp. Infant Mex. 2004 no. 5. ;61: 393-401
- J Clin Microbiol 2004 ;42 :30-35 y 3877-80.
- Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2006 Oct 12;5:25.
- Expert Opin Investig Drugs. 2010; 19(2): 215–234.
- Am J Infect Control. 2010;38(2):95-104.e2.