BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: COMO PREVENIRLAS

ASTBURY, MARIA DE LOS ANGELES

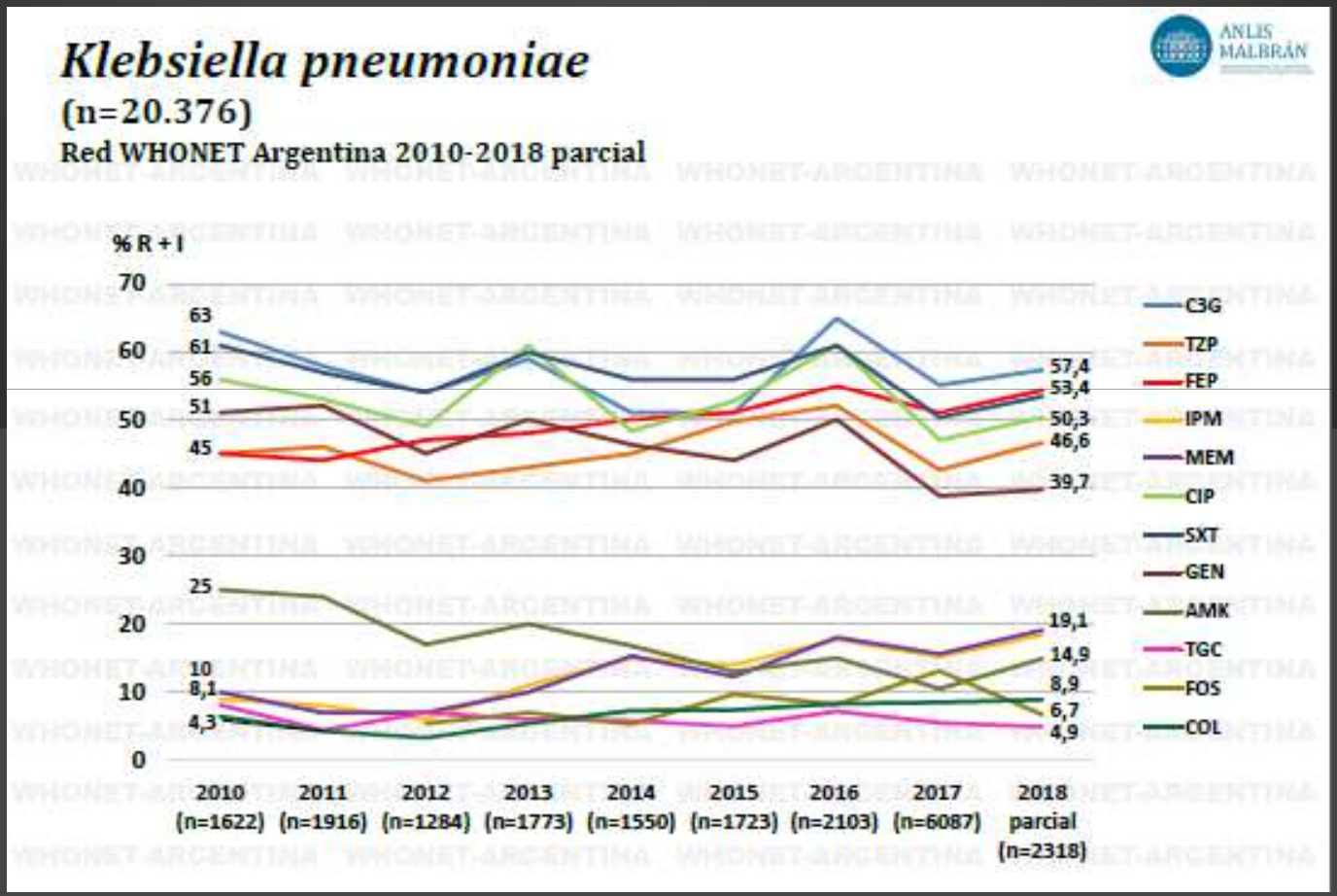
INFECTOLOGA PEDIATRA

GENERALIDADES

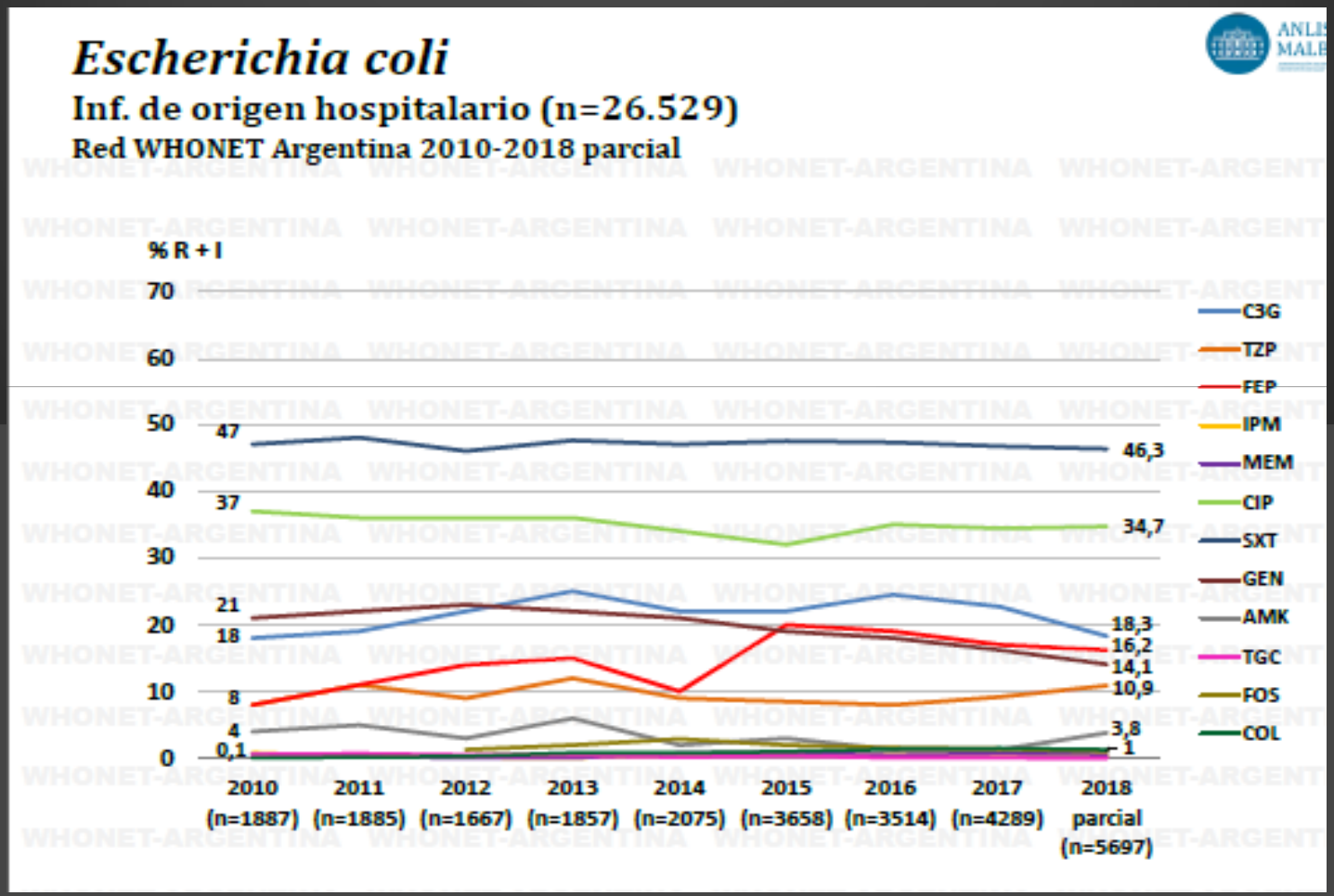
- Las Beta Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) es el mecanismo de resistencia más importante de las Enterobacterias
- Enzimas capaces de hidrolizar las penicilinas, cefalosporinas
- Son inhibidas por acido clavulánico, sulbactam, y tazobactam
- Las de codificación plasmídica tienen riesgo de diseminación

*Seral Garcia C et al, Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;**28(Supl 1)**:12-*

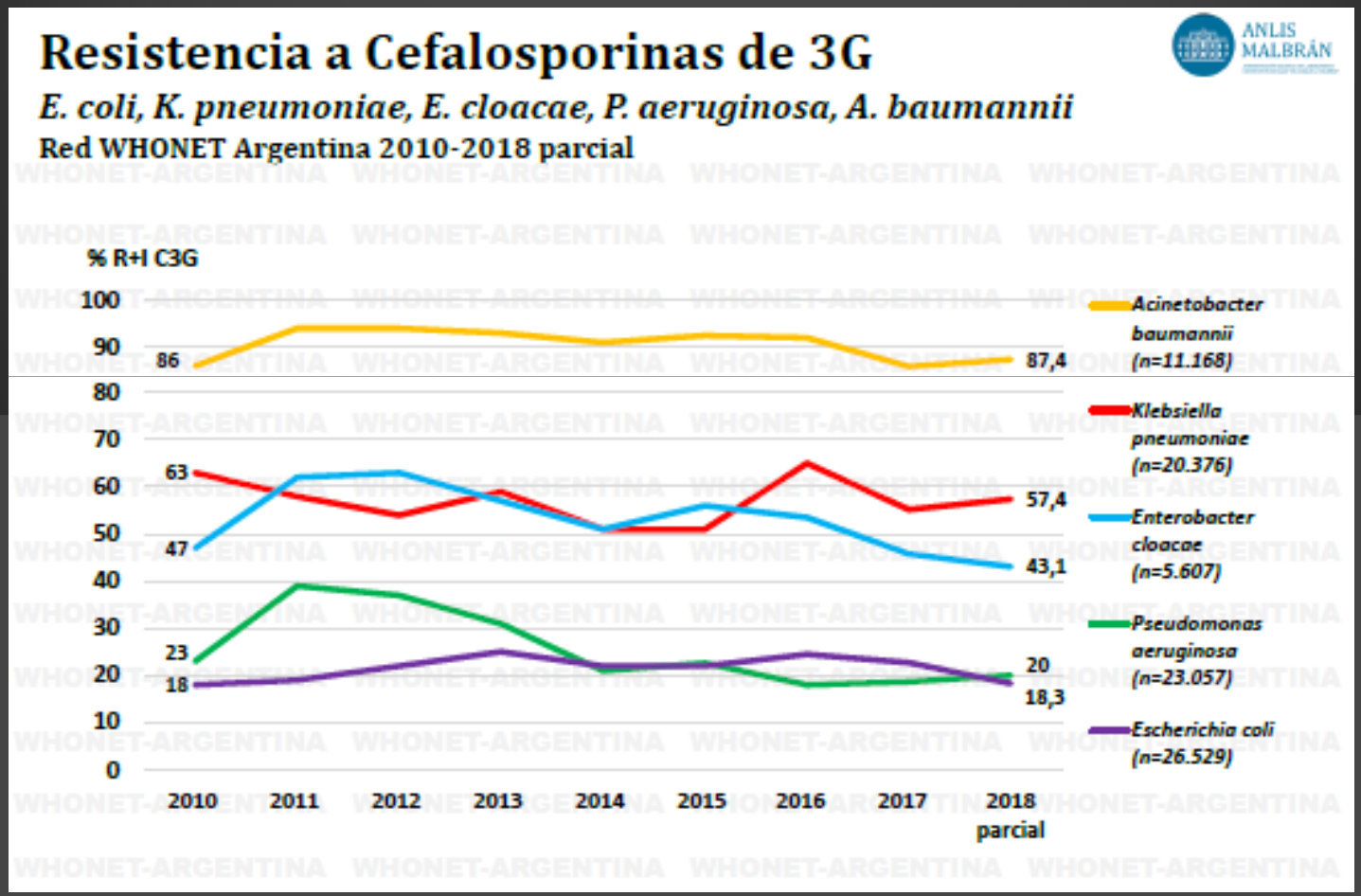
EPIDEMIOLOGIA



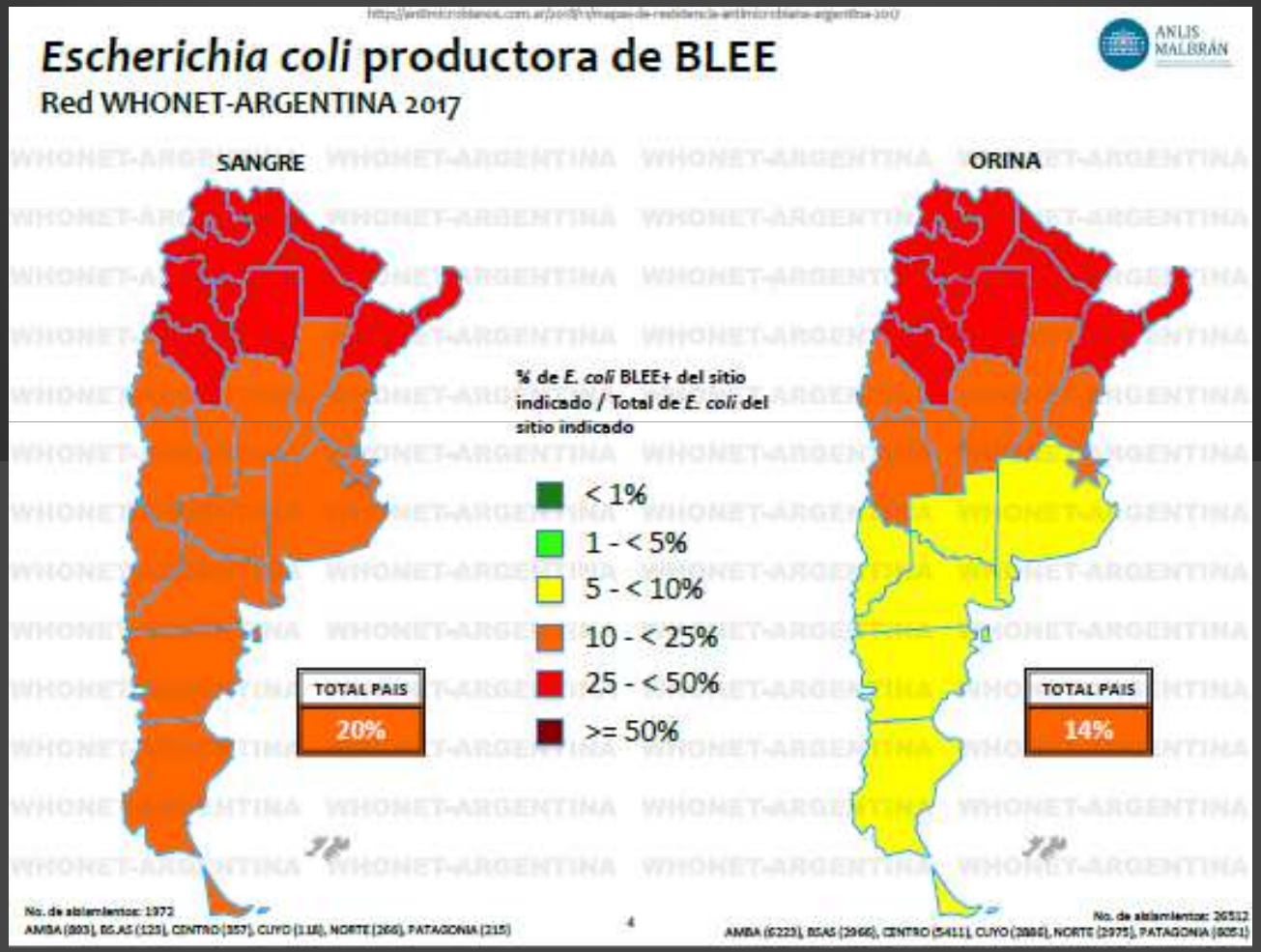
EPIDEMIOLOGIA



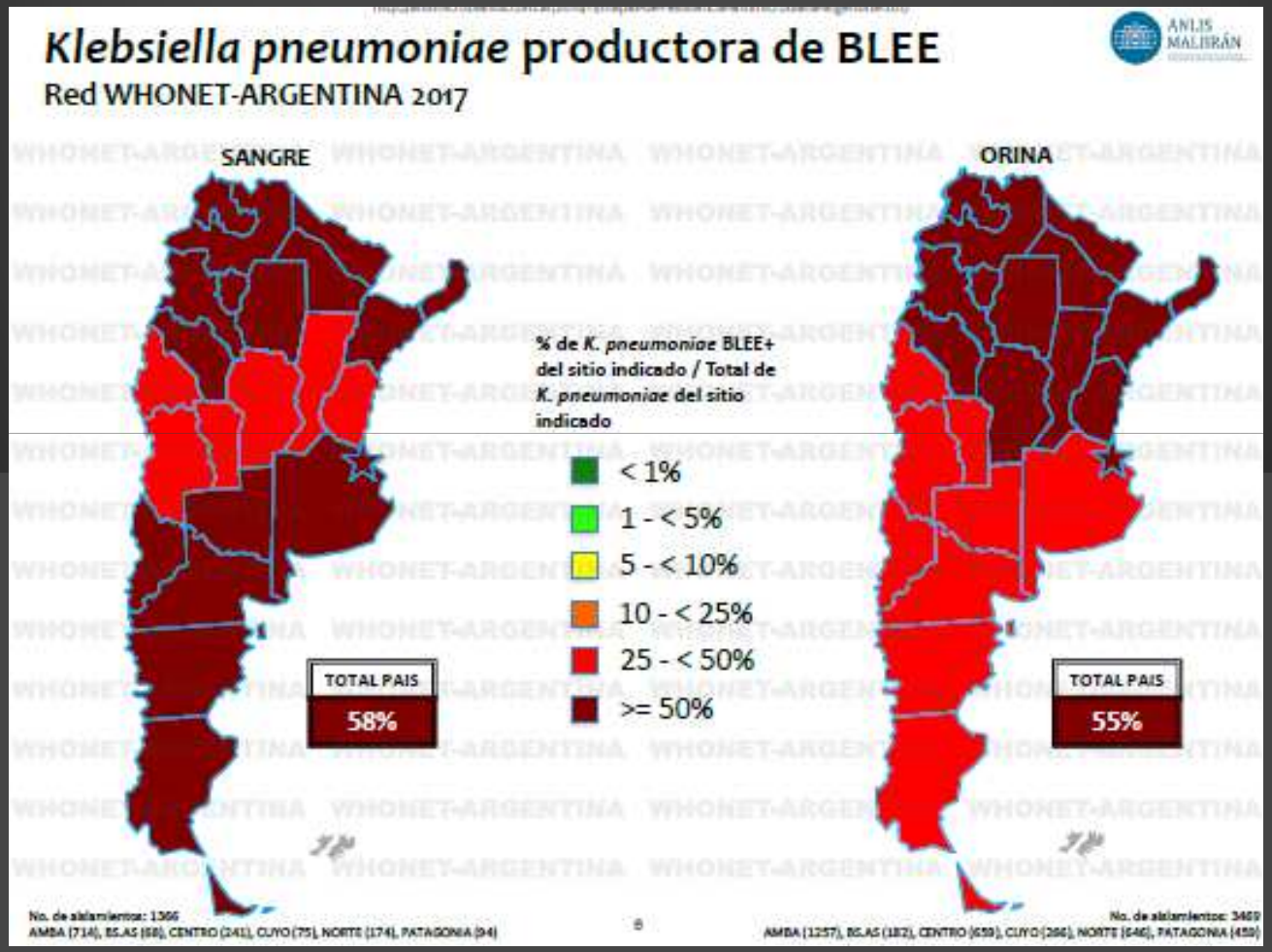
EPIDEMIOLOGIA



EPIDEMIOLOGIA



EPIDEMIOLOGIA



Covariates	Incidence rate of new colonization / 1000 patient-days (95% CI)	Univariate analysis		Multivariable analysis	
		Crude hazard ratio (95% CI)	p value	Adjusted hazard ratio (95% CI)	p value
Antibiotic exposure during hospitalization	26.1 (17.2–44.2)	3.30 (3.07–3.54)	<0.0001	2.38 (1.29–4.40)	0.006
Age (years)					
18–29	14.1 (9.8–22.5)	1			
30–49	14.5 (8.4–25.2)	0.997 (0.82–1.21)	0.975	0.94 (0.79–1.12)	0.486
50–59	16.6 (10.2–28.8)	1.11 (0.98–1.26)	0.088	1.14 (0.92–1.41)	0.248
60–69	19 (11–38.1)	1.26 (1.03–1.55)	0.026	1.19 (1.05–1.34)	0.006
≥70	20.7 (8.3–60.8)	1.35 (0.87–2.1)	0.182	1.25 (0.99–1.58)	0.062
BMI (kg/m^2)					
<25	15.6 (8.6–28.4)	1			
≥25	19.6 (10.3–44.4)	1.01 (1–1.02)	0.097		
Gender					
Male	16.1 (8.1–32.3)	1			
Female	19 (11.1–39)	1.18 (0.96–1.45)	0.123		
Bedridden	17.1 (3.6–139.4)	0.94 (0.36–2.48)	0.901		
Malignancy (active)	16.3 (7–44.1)	0.88 (0.38–2)	0.752		
Diabetes	14 (8.4–23.2)	0.73 (0.52–1.02)	0.063		
Room-mate colonized with ESBL-GNB	18.8 (9.6–63.7)	1.01 (0.57–1.79)	0.975		
Open wounds	11.1 (2.9–53.4)	0.6 (0.28–1.27)	0.181		
Tracheotomy	27.2 (2.6–413.1)	1.95 (0.34–11.26)	0.457		
Urinary catheter	21.3 (7.3–96)	1.18 (0.51–2.75)	0.7		
Peripheral vascular disease	9.3 (2.4–22.9)	0.49 (0.35–0.69)	<0.0001	0.56 (0.52–0.60)	<0.0001
Usage of antibiotics within 30 days of hospitalization	25.2 (16–62.3)	2.01 (1.21–3.34)	0.007	1.18 (1.05–1.32)	0.007
Seasonality					
Winter	14.2 (9.6–21.7)	1			
Spring	18 (12.1–27.6)	1.28 (1.23–1.34)	<0.0001	1.25 (1.13–1.38)	<0.0001
Summer	19.6 (8.5–54.1)	1.4 (0.86–2.28)	0.172	1.25 (0.85–1.84)	0.257
Autumn	18.7 (8.2–51.2)	1.33 (0.84–2.1)	0.222	1.26 (0.97–1.63)	0.083
Site of hospital stay					
Medical	11.2 (7.4–17.2)	1			
Surgical	28.0 (13.2–71.2)	1.41 (1.19–1.68)	<0.0001	1.49 (1.11–2.0)	0.008
ICU	40.8 (26.1–88.6)	3.50 (2.57–4.76)	<0.0001	2.48 (1.86–3.30)	<0.0001
Colonization pressure, median (IQR)	13 (7–20)	1.02 (1.01–1.03)	<0.0001	1.01 (1.001–1.02)	0.025

Abbreviations: BMI, body mass index; ESBL-GNB, extended-spectrum β-lactamase-producing Gram-negative bacteria; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range.

E. Tacconelli et al., Clinical Microbiology and Infection 2019

FACTORES DE RIESGO

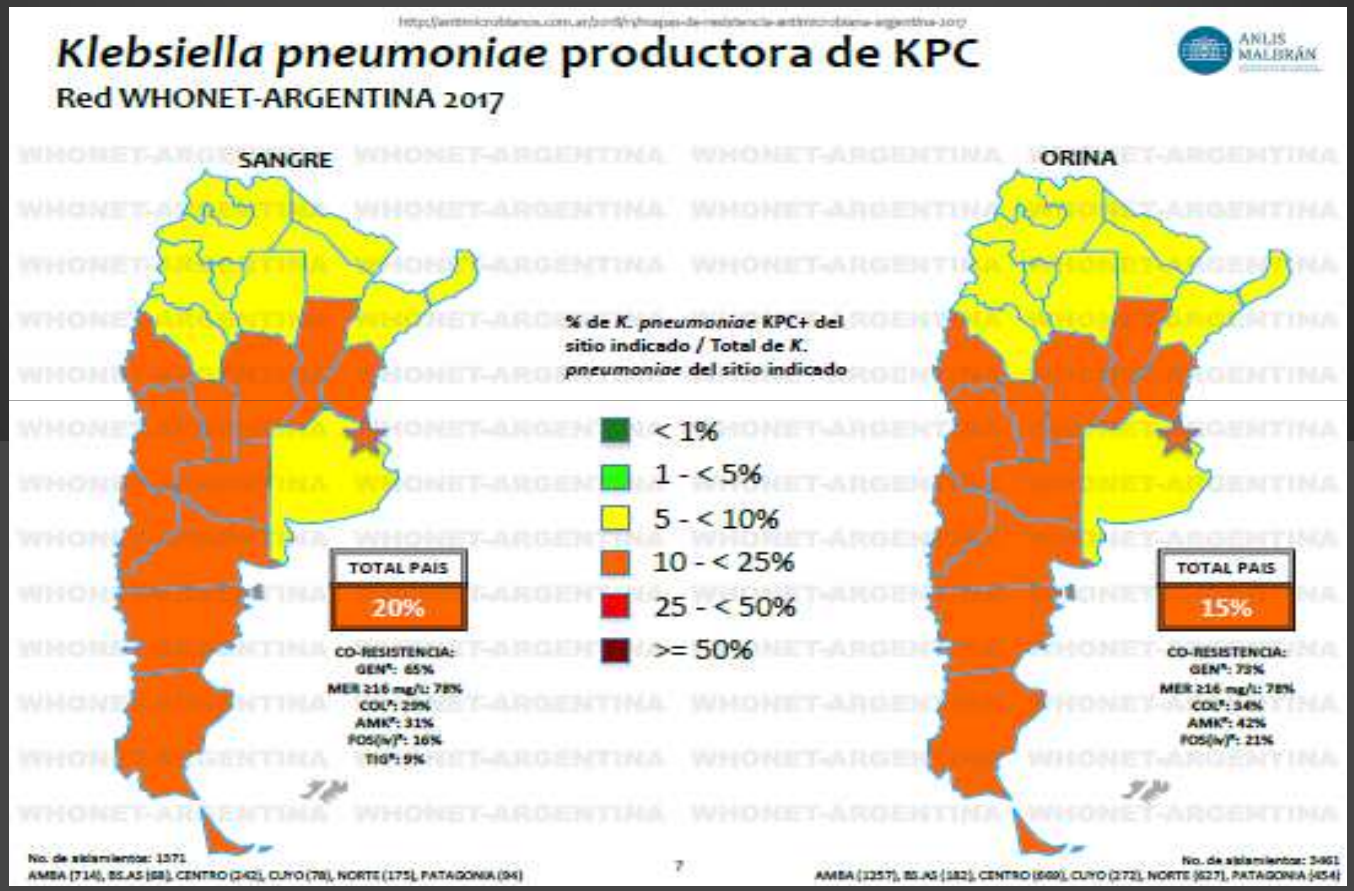
Covariates: days of antibiotic exposure[c]	Number of patients	Number of patients colonized with ESBL-GNB (%)	Univariate analysis[a]		Multivariable analysis[a,b]	
			Unadjusted hazard ratio (95% CI)	p value	Adjusted hazard ratio (95% CI)	p value
No exposure	2313	185 (8)				
1 to 3 days	429	78 (18)	2.87 (1.97–5.39)	0.002	2.34 (1.31–4.45)	0.02
4 to 7 days	1117	310 (28)	4.15 (1.97–8.72)	0.008	3.03 (1.83–5.97)	<0.001
8 to 14 days	1034	323 (31)	4.29 (3.61–5.36)	<0.001	3.03 (2.06–4.45)	<0.001
15 to 21 days	421	107 (25)	2.87 (2.28–3.61)	<0.001	2.03 (1.31–3.14)	0.023
>21 days	467	158 (34)	2.29 (1.78–2.95)	<0.001	1.7 (1.15–2.62)	0.07

E. Tacconelli et al., Clinical Microbiology and Infection 2019

Recomendaciones tratamiento enterobacterias BLEE y Amp-C

	CMR	Guia británica MDR 2018	Grado de recomendación	Guía TOS 2019	Grado de recomendación
Carbapenem	Gold estándar para infecciones alto inoculo, pacientes críticos	Meropenem, Imipenem o ertapenem p infecciones graves BLEE y AmpC. Ertapenem continuación ambulatorios	Fuerte a favor Evidencia 1+ Condicional a favor	De elección	B II
PTZ	BLEE Estabilidad clínica Foco urinario y biliar? E Coli CIM baja < 4 Amp-C	Utilice para infecciones BLEE con susceptibilidad documentada. No hace referencia Amp C	Condicional a favor	PTZ, no debe utilizarse como tratamiento de primera línea para infecciones severas por BLEE NO referencia Amp-C	BII
Amoxicilina-clavulánico	EV en países q este disponible	Solo para ITU (no bacteriemia)	Condicional a favor Evidencia 3 +		
Cefepime	Estabilidad clínica Foco urinario E Coli CIM baja ≤2 µg/mL	Infección causada por ESBL-o Amp C MIC < 1mg/L.	Condicional a favor Evidencia 2 +		
AMG	No como TEI si tasas de R a B lactámicos Considerarse TEI combinados B lactam menor espectro en zonas con ESBLs AmpC, >UTI y sepsis. Rotar con susceptibilidad. Plazomicina @ ESBL y AmpC	Podría usar gentamicina como un agente ahorrador de carbapenem para ITU, infecciones intraabdominales y bacteriemias E Coli BLEE sensible. No TEI	Condicional a favor Evidencia 3 +		

EPIDEMIOLOGIA



QUE PODEMOS HACER PARA PREVENIRLAS?

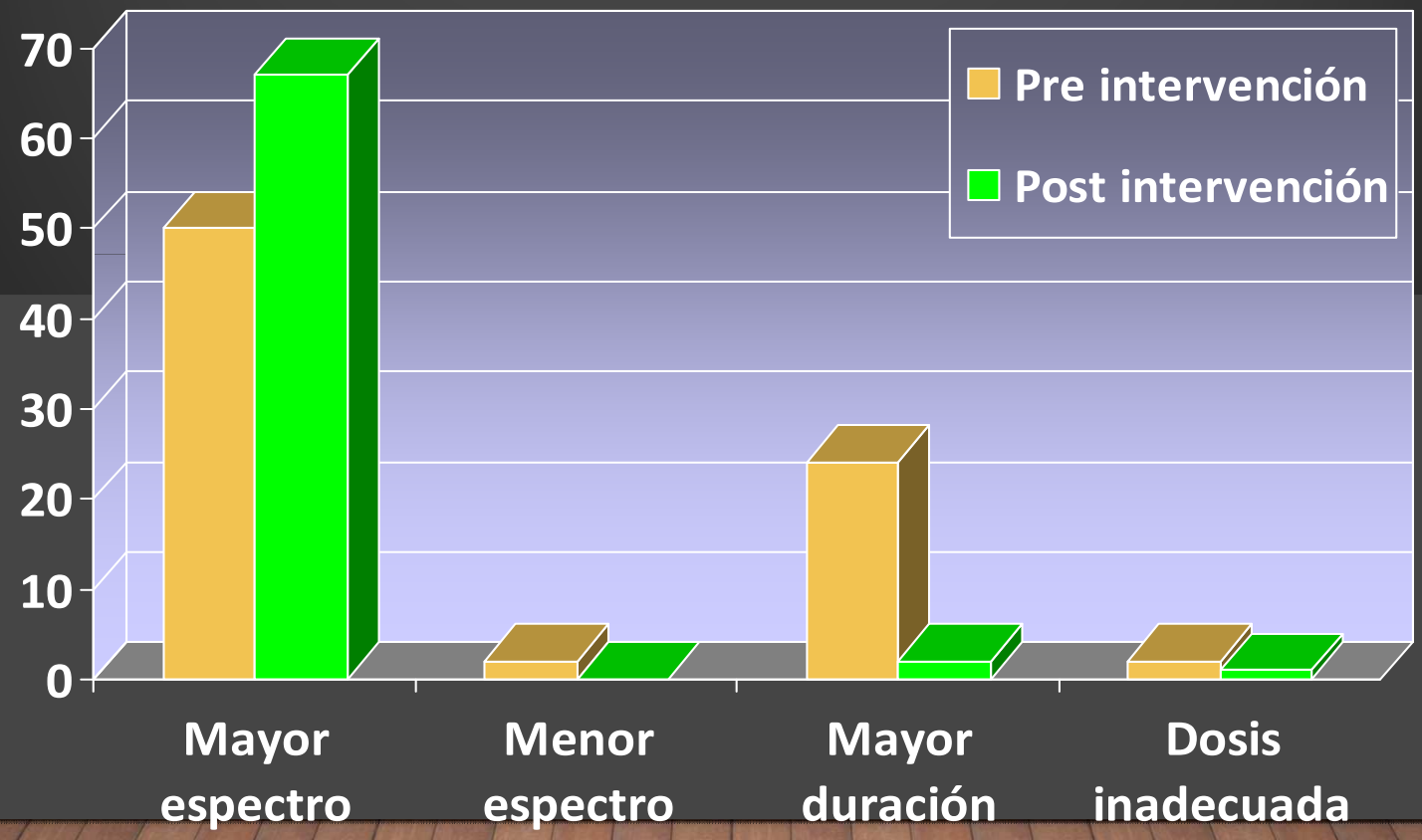
USO ADECUADO DE ATB

- Los antimicrobianos están dentro de los medicamentos más prescitptos en el ambiente hospitalario
- Un tercio de los pacientes reciben tratamiento parenteral, de los cuales aproximadamente el 50% los recibe de manera innecesaria
- El aumento global de la resistencia antibiótica tiene relación directa con la prescripción indiscriminada de antimicrobianos,

PRESCRIPCION ADECUADA DE ATB

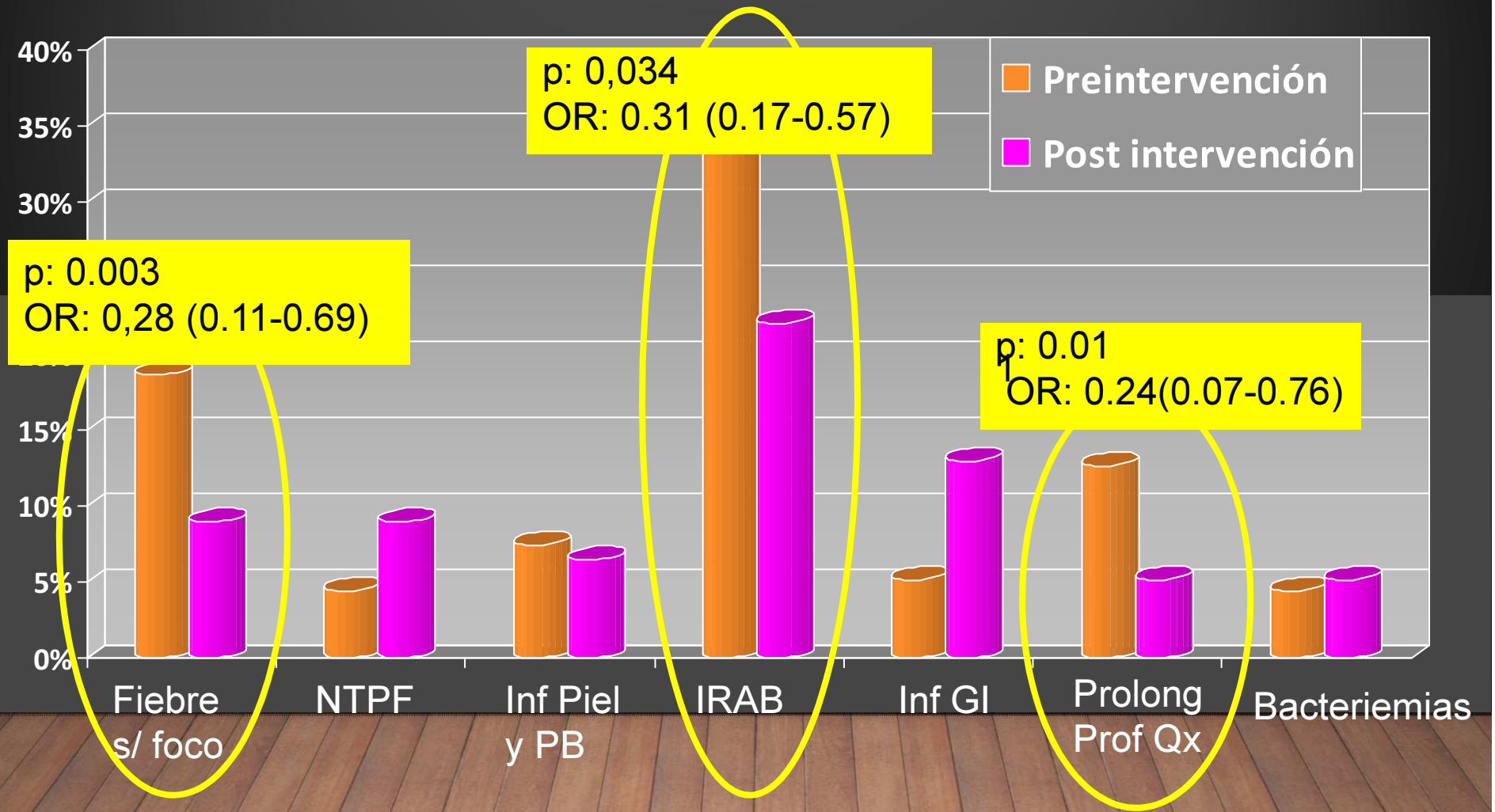
- Es el ATB más apropiado para el tratamiento o profilaxis, respecto al diagnóstico, la efectividad clínica, seguridad, costo y menor aparición de resistencia

MOTIVOS DE USO INADECUADO EN PACIENTES CON INDICACIÓN DE TRATAMIENTO ATB



Ruvinsky S. y col Rev. Panam. de Salud Pública 2012

SITUACIONES CLINICAS DE USO INADECUADO DE ATB

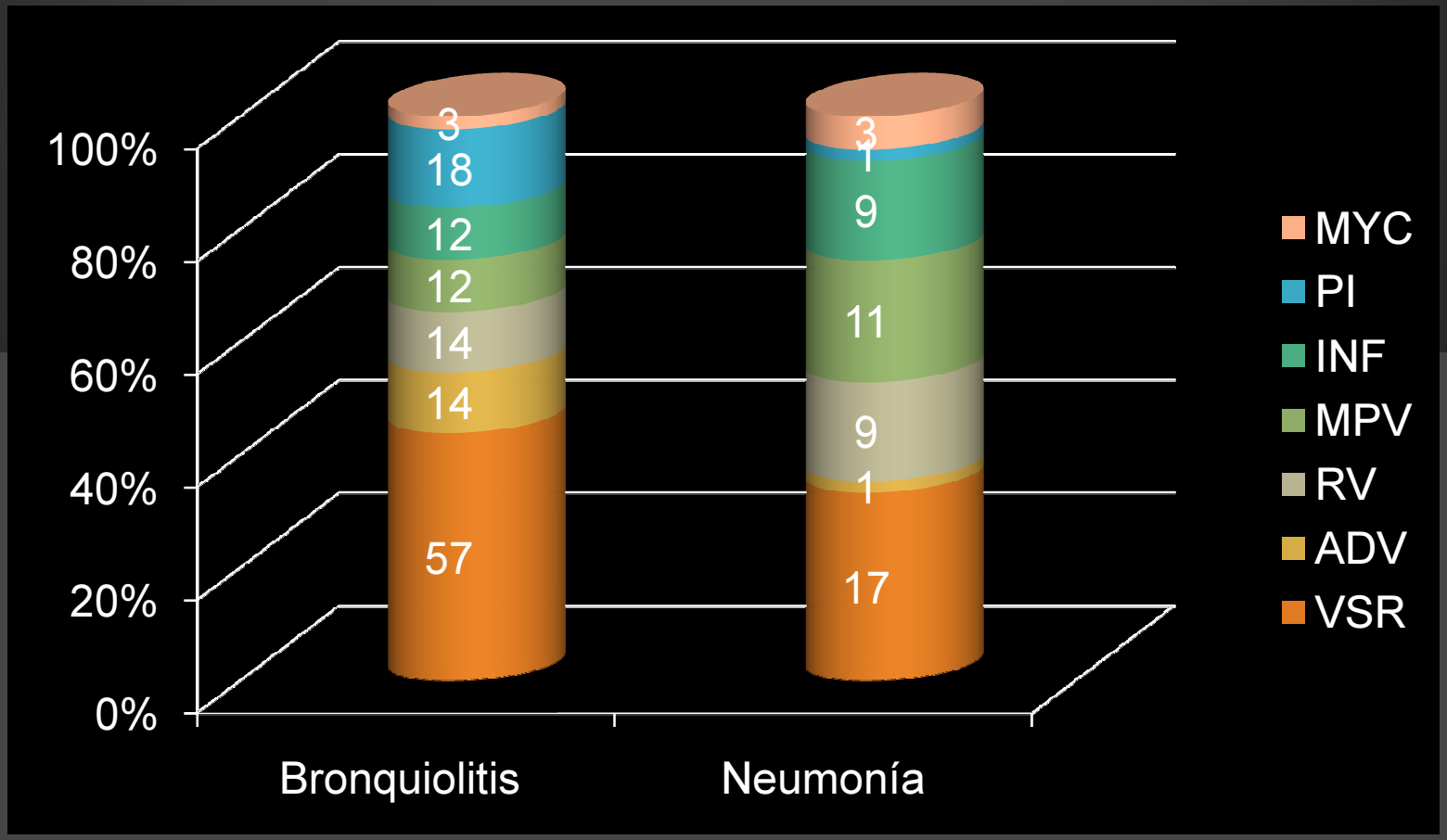


The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America

- Antibióticos no son necesario en niños en edad preescolar porque su etiología predominante es viral

Bradley et al, CID 2011;53:25-76

ESTUDIO CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS HOSPITALIZADOS POR IRAB: ROL DE LA COINFECCIÓN VIRAL Y PREVALENCIA DE *M. PNEUMONIAE*



Taicz M y col, SADI 2015

NEUMONIA DE LA COMUNIDAD EN PEDIATRIA: Estudio descriptivo en un hospital de alta complejidad

Dres. G. Pérez[1], M. T. Rosanova[1], M. Taicz[1], L. Inda[1], S. Martirén[1], N. García Escude[1], L. Casimir[2], D. Viale[2], C. Hernández[2], R. Bologna

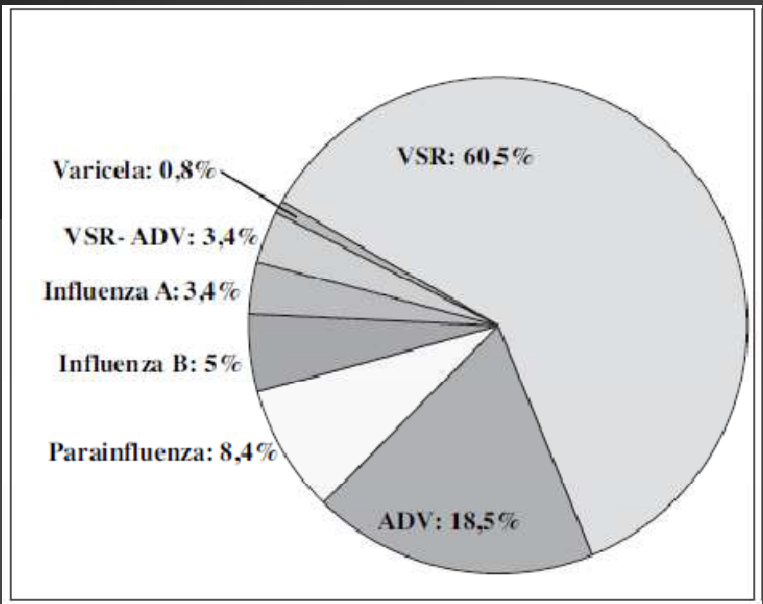


Figura 1: Distribución de agentes etiológicos aislados en los pacientes con NAC (n: 305).

TABLA 4: FRECUENCIA DE IDENTIFICACIÓN DE BACTERIAS AISLADAS SOLAS O EN COINFECCIONES EN LOS PACIENTES CON NAC (N: 47).

Identificación microbiológica		%	n
S. pneumoniae		27,6	13
S. aureus		25,5	12
Mycoplasma pneumoniae		10,6	5
H. influenzae		4,3	2
M. tuberculosis		6,4	3
Moraxella sp.		2,1	1
Todas las coinfecciones		23,4	11
Confección virus/ bacterias	*S. aureus*- VSR	6,4	3
	S. pneumoniae- VSR	4,3	2
	S. pneumoniae- ADV	4,3	2
	S. aureus- Infl A	4,3	2
	S. pneumoniae- VSR- ADV	2,1	1
	B. pertussis- ADV	2,1	1

Perez G y col, Medicina Infantil 2014; XXI: 90-96

The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America

- Antibioticos no son necesario en niños en edad preescolar porque su etiología predominante es viral

- Macrólidos deberían ser indicados en pacientes en edad escolar y adolescentes con clínica de Neumonía atípica

Bradley et al, CID 2011;53:25-76

TRATAMIENTO AMBULATORIO

Edad	Neumonia Bacteriana	Neumonia Atipica	Influenza
< 5 años	• Amoxiclina 90 mg/kg/día • Alternativa: amoxicilina clavulánico 90 mg/kg/día	• Azitromicina (día 1 10 mg/kg, luego 5 mg/kg, 4 días más) • Claritromicina 15 mg /kg/día	Oseltamivir
> 5 años	• Amoxicilina 90 mg/kg/día • Amoxicilina clavulánico 90 mg/kg/día • Agregar Macrólidos en pacientes que no se puede distinguir por clínica, laboratorio, o Rx si se trata de neumonía típica vs atipica	• Azitromicina (día 1 10 mg/kg, luego 5 mg/kg, 4 días más) • Claritromicina 15 mg /kg/día	Oseltamivir

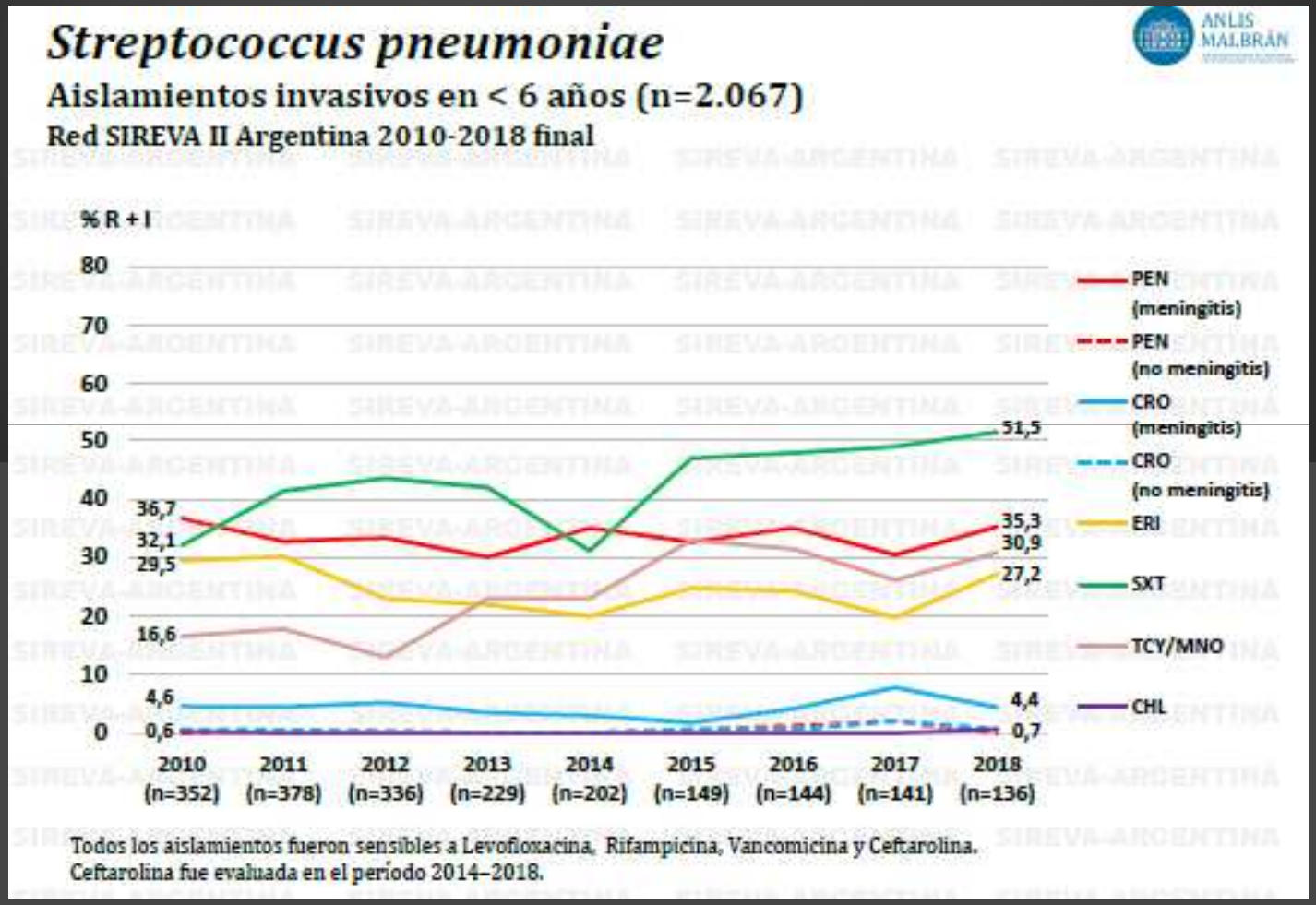
Bradley et al, CID 2011;53:25-76

PACIENTES INTERNADOS

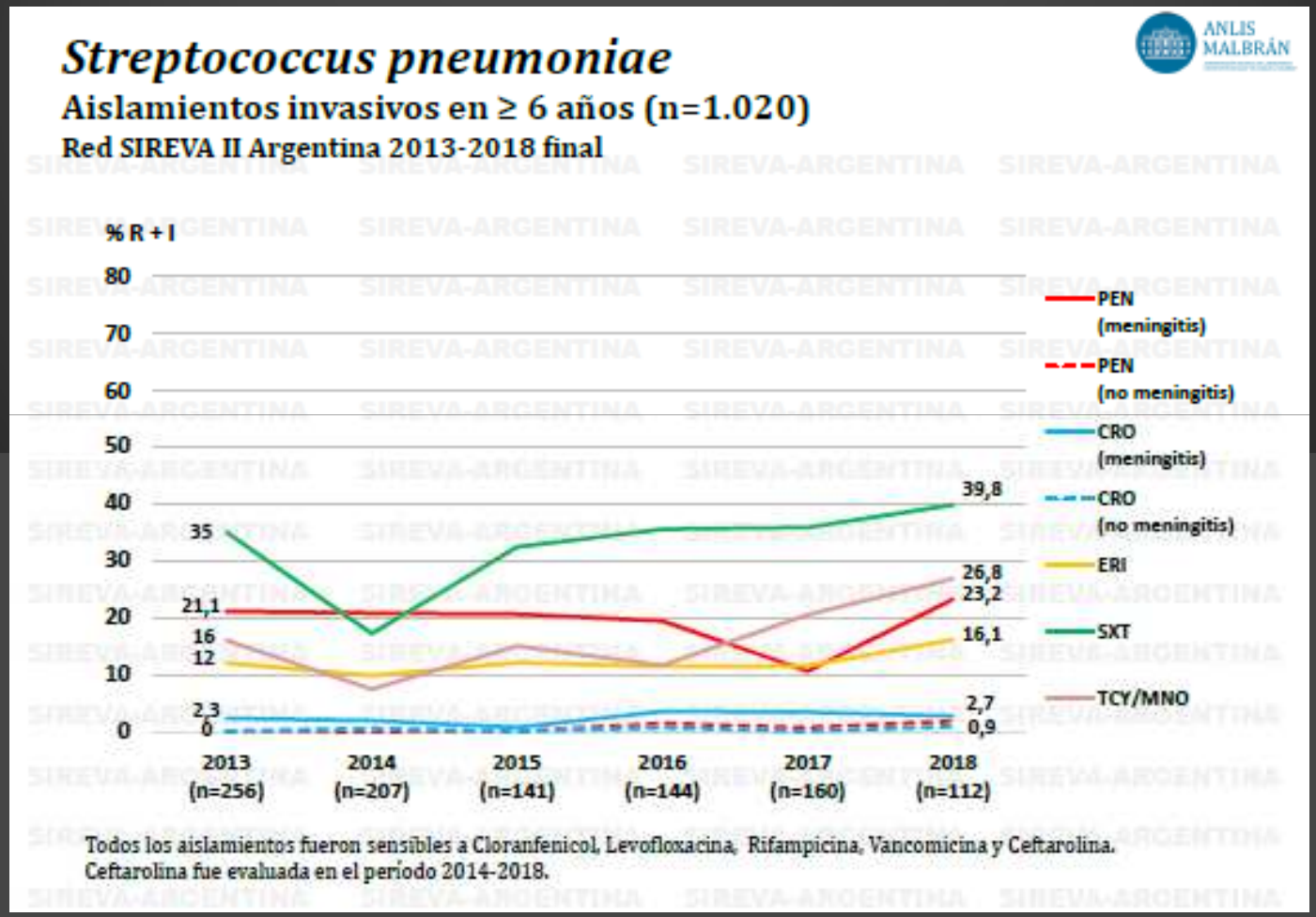
	NEUMONIA BACTERIANA	NEUMONIA ATIPICA	INFLUENZA
Paciente completamente inmunizado para HIB, Spn, R a penicilina baja	Ampicilina o Penicilina (+ Vancomicina o Clindamicina en SAMR)	Azitromicina >7 años: Levofloxacina	Oseltamivir
Incompletamente vacunado para HIB y Spn, Alta resistencia a penicilina	Ceftriaxona Cefotaxima (+ Vancomicina o Clindamicina en SAMR)	Azitromicina >7 años: Levofloxacina	Oseltamivir

Bradley et al, CID 2011;53:25-76

EPIDEMIOLOGIA



EPIDEMIOLOGIA



The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America

- Antibióticos no son necesario en niños en edad preescolar porque su etiología predominante es viral

- Macrólidos deberían ser indicados en pacientes en edad escolar y adolescentes con clínica de Neumonía atípica

- Indicar Cefalosporinas de 3era generación en pacientes incompletamente vacunados, Resistencia alta a Penicilina, Neumonía grave

Bradley et al, CID 2011;53:25-76

INTERVENCIÓN:
DIFUSIÓN DE ALGORITMOS DE MANEJO

Tipo de infección	Tratamiento empírico e.v.	Rotación a la v.o.
Inf. piel y p.blandas	Clindamicina	3- 5 días Si HMC positivos: HMC control
Neumonía y/o supuración	Ampicilina	2- 3 días Amoxicilina
Peritonitis	Ampicil/ Sulbactam	3 días Amoxicilina/Ac. clav´
Pielonefritis	Ceftriaxona/ Piperacilina- tazob	3-5 días
Inf. osteoarticular	Clindamicina	3-5 días Si HMC positivos: HMC control
NF sin foco	Según categ de riesgo	3 días Recibe v.o.según RAN

Ruvinsky S y col, Medicina Infanti 2014; 21:102-107 I

INTERVENCIÓN: DIFUSIÓN DE ALGORITMOS DE MANEJO

TABLA 2: INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS.

Variables	Pre Intervención N= 39	Post Intervención N= 40	Valor de p
Edad meses (mediana, RIC)	41 (19-72)	36 (23-60)	>0.05
Tipo de infección Celulitis Absceso	 13 26	 18 22	>0.05
Mediana de días de internación(RIC)	6 (5-7)	4 (3-6)	<0.01*
Mediana días de tratamiento IV(RIC)	5 (5-6)	3 (2-4)	<0.01*
Mediana días al drenaje(RIC)	2 (1-3)	1(1-2)	>0.05*

TABLA 4: DIAS DE TRATAMIENTO ANTIBIOTICO PARENTERAL SEGUN DIFERENTES CONDICIONES CLINICAS.

	Días de Tratamiento IV		
	Pre Intervención Mediana (RIC)	Post Intervención Mediana (RIC)	Valor de p
Neumonía (N:133)	7 (6-8)	5 (5-7)	>0.05
Peritonitis (N:60)	7 (5-8)	5 (4-5)	<0.01*
Neutropenia y fiebre (N:97)	5 (4-6)	4 (3-5)	>0.05

* Diferencias significativas.

Ruvinsky S y col, Medicina Infanti 2014; 21:102-107 I

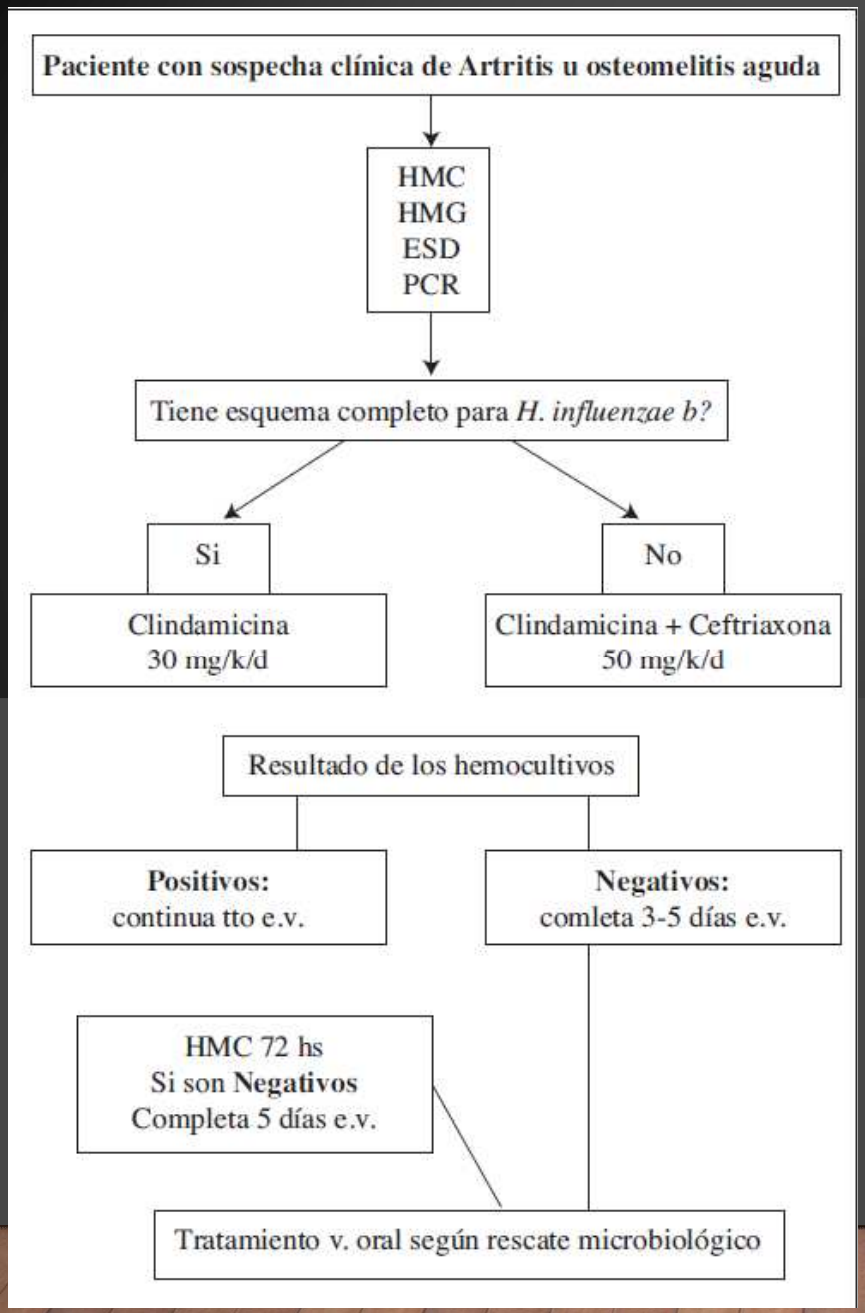


TABLA 3: INFECCIONES OSTEOARTICULARES.

Variable	Pre Intervención N=23	Post Intervención N= 29	Valor de p
Edad Medianas (RIC)	55 (47-110)	48 (25-72)	>0.05
Diagnostico: Artritis Osteomielitis	 20 3	 19 10	
Documentación bacteriológica (%)	11/23(47.8)	18/29(62)	>0.05
Mediana de días tratamiento IV (RIC)	7 (6-8)	5 (5-7 días)	<0.01*

Ruvinsky S y col, Medicina Infanti 2014; 21:102-107 I

PROFILAXIS PREQUIRURGICAS

Alto Nivel de Evidencia de Eficacia	*Alto Nivel de Evidencia de No Eficacia*	*Evidencia Insuficiente de Eficacia*
Craneotomías y derivaciones de LCR Cirugía espinal Reducción quirúrgica abierta de fracturas Amputación de miembros Cirugía de cabeza y cuello limpia-contaminada o contaminada Cirugía ortognática o de fractura máxilo-facial Septo-rinoplastía compleja Cirugía de cataratas, cirugía lagrimal Cirugía cardíaca o valvular a cielo abierto, inserción de marcapasos, reconstrucción arterial Cirugía torácica Cirugía gastro-duodenal Cirugía abierta (no laparoscópica) de vía biliar Apendicectomía Cirugía colorrectal Hernioplastía abierta (no laparoscópica) con colocación de material prostético (malla o *mesh)* Histerectomía electiva por vía abdominal Cesáreas electivas y de urgencia Cirugía urológica endoscópica trans-uretral, hipospadias (uretroplastía con catéter uretral)	Amigdalectomía Adenoidectomía Cirugía limpia o limpia-contaminada de oído Colocación de tubos de timpanostomía en niños Cirugía rino-sinusal endoscópica o nasal simple Colecistectomía laparoscópica o exploración endoscópica de vía biliar y pancreática	Herniorrafia, hernioplastía laparoscópica Apendicectomía no complicada en niños Cirugía hepática o pancreática Cirugía urológica abierta o laparoscópica con o sin manipulación del tracto urinario (pelvis renal, vejiga, nefrectomía, cirugía escrotal) Injerto de hueso intraoral Cirugía oral en pacientes con cardiopatías congénitas complicadas y valvulopatías o válvulas prostéticas (profilaxis por alto riesgo de endocarditis bacteriana)

CONCLUSIONES

- La resistencia antimicrobiana constituye una amenaza creciente en nuestra practica clínica
- Nuevos métodos diagnósticos facilitarían el uso adecuado de antibióticos
- Trabajo multidisciplinario
- Incorporación de algoritmos, guías practica clínica
- Educación incidental, sistemática
- Sensibilizar al equipo medico importancia emergencia, morbimortalidad, uso recursos salud

NO OLVIDAR!

World Health Organization
SAVE LIVES
CLEAN YOUR HANDS
UNA ATENCION LIMPIA
PARA TODOS
ESTA EN SUS
MANOS

MUCHAS GRACIAS!!

Mire Alonso... No se alarme.
pero para atender su caso hemos
decidido llamar a un especialista
extranjero
GGGGG
Fontanarrosa
MUCHAS
GRACIAS!!!