

# Resistencias bacterianas en Pediatría

M.ª Fátima Ara Montojo<sup>(1)</sup>, Luis Escosa García<sup>(2)</sup>, David Aguilera Alonso<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

<sup>(2)</sup>Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Patología Tropical. Hospital La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC – ISCIII)

<sup>(3)</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC – ISCIII)

Ara Montojo MF, Escosa García L, Aguilera Alonso D. Resistencias bacterianas en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:13-31.



## RESUMEN

Las infecciones por bacterias multirresistentes (BMR) han aumentado en los últimos años y se han convertido en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Las principales amenazas son los bacilos gramnegativos productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido, AmpC o carbapenemasas, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Los mecanismos de resistencia de estas bacterias han evolucionado rápidamente debido, en gran parte, a la presión antibiótica selectiva que han ido sufriendo, lo que ha afectado a los nuevos antibióticos que se han ido aprobando. Estas infecciones tienen un peor pronóstico debido, entre otras cosas, al retraso en el inicio de la antibioterapia adecuada y la necesidad de antibióticos alternativos, menos efectivos y con peor perfil de seguridad. Su abordaje terapéutico es, a menudo, complejo y multidisciplinar. Las medidas de control de infecciones en los pacientes hospitalizados y los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) son medidas fundamentales frente a este problema emergente de salud pública. Este protocolo trata de resumir la epidemiología actual y la evidencia disponible sobre el tratamiento de las principales BMR en la población pediátrica.

**Palabras clave:** multirresistencia; antibióticos;  $\beta$ -lactamasas; enterobacterias; carbapenemasas.

## BACTERIAL RESISTANCE IN PEDIATRICS

### ABSTRACT

Multidrug-resistant (MDR) bacterial infections have increased in recent years and have become one of the main public health problems of the 21<sup>st</sup> century. Among these resistant microorganisms, the main threats are extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-, AmpC-, and carbapenemase-

producing Gram-negative bacilli, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. The resistance mechanisms of these bacteria have evolved rapidly, mainly due to the selective antibiotic pressure they have suffered, affecting the new antibiotics that have been approved. The delay in starting appropriate antibiotic therapy and the need for alternative antibiotics, less effective and with a worse safety profile, leads to these infections having a worse prognosis. The therapeutic approach of these infections is often complex and multidisciplinary. Infection control measures in hospitalized patients and antimicrobial stewardship programs are essential measures to address this emerging public health problem. This protocol attempts to summarize the current epidemiology and available evidence on the treatment of major MDR bacteria in the pediatric population.

**Key words:** multidrug-resistant; antibiotics;  $\beta$ -lactamases; enterobacteriae; carbapenemases.

## 1. INTRODUCCIÓN

La resistencia a antimicrobianos se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI<sup>1,2</sup>. Las infecciones por bacterias multirresistentes (BMR) condicionan aproximadamente el doble de mortalidad que la asociada a cepas sensibles de los mismos microorganismos, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). A nivel global, se estima que en 2019 ocurrieron alrededor de cinco millones de muertes asociadas a BMR<sup>2</sup>. En ese mismo año, el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) estimó que 670 000 infecciones por patógenos resistentes se produjeron tan solo en la Unión Europea, provocando más de 33 000 muertes.

Las infecciones por BMR son particularmente importantes en el entorno sanitario. Sin embargo, cada vez se observa con mayor frecuencia su distribución en la comunidad. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por BMR, se encuentran la colonización previa, la antibioterapia de amplio espectro, una estancia hospitalaria prolongada, el ingreso en unidades de enfermos críticos,

la inmunosupresión o el uso de dispositivos invasivos.

Estas infecciones por BMR presentan un peor pronóstico debido, entre otros factores, al retraso en el inicio de la antibioterapia adecuada y a la necesidad de antibióticos alternativos, menos efectivos y con peor perfil de seguridad<sup>3</sup>. Además, la mayoría de la evidencia actual sobre el tratamiento de BMR procede de estudios observacionales y ensayos clínicos realizados mayoritariamente en adultos<sup>4</sup>. En los últimos años, se han desarrollado nuevos antibióticos activos frente a BMR<sup>5</sup> (por ejemplo, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam o cefiderocol), aunque aún se dispone de poca información en población pediátrica y muy frecuentemente nos encontramos con la necesidad de recurrir a su uso *off-label* o compasivo.

Las medidas de control de infecciones en los pacientes hospitalizados (por ejemplo, higiene de manos y aislamiento de pacientes colonizados por BMR) y los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) son medidas fundamentales frente a este problema emergente de salud pública.

Este protocolo trata de resumir la evidencia disponible sobre el tratamiento de las principales BMR en la población pediátrica. En las **Tablas 1 y 2** se muestran las dosis de los principales antibióticos utilizados en las infecciones por BMR. La duración del tratamiento se ajustará al síndrome clínico, el grado de control del foco de infección, el estado inmunológico del paciente y la respuesta al tratamiento, al igual que en otras infecciones bacterianas. Se tratará de priorizar en la medida de lo posible las pautas cortas, sin requerir un tratamiento más prolongado por tratarse de BMR. Siempre que sea posible, se intentará pasar a antibioterapia oral, sobre todo en los casos en los que se haya demostrado sensibilidad a un antibiótico oral, el paciente esté hemodinámicamente estable, se haya controlado el foco y no haya problemas de absorción intestinal.

## 2. PRINCIPALES BACTERIAS Y MECANISMOS DE RESISTENCIA

La OMS estableció en el año 2017 un listado de bacterias prioritarias para guiar la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos<sup>6</sup>. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos (RC) y *Enterobacterales* RC o resistentes a cefalosporinas de tercera generación ocupan el primer puesto como prioridad crítica. *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) figuran como prioridad alta. El presente protocolo se centra en el abordaje de las infecciones por estas bacterias, cuyo tratamiento supone un reto en la actividad pediátrica actual.

Los mecanismos de resistencia de estas bacterias han evolucionado rápidamente, debido

en gran parte a la presión antibiótica selectiva que han ido sufriendo y que ha afectado a los nuevos antibióticos que se han ido aprobando. Sus mecanismos de defensa contra antibióticos son variados: producción de enzimas inhibidoras (por ejemplo,  $\beta$ -lactamasas), cambios en la diana de los antibióticos y disminución de la concentración de antibiótico intracelular (limitando su entrada o facilitando su expulsión).

El perfil de resistencias de los principales tipos de  $\beta$ -lactamasas se resume en la **Figura 1**.

### 2.1. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

A nivel global, se estima que en 2019 se produjeron más de 100 000 muertes atribuidas a infecciones por SARM<sup>7</sup>. Aunque en otros países europeos vecinos su prevalencia ha disminuido progresivamente en los últimos años, en España se mantiene estable, situándose en torno al 12% de los aislamientos en hemocultivo en niños en 2020, según los datos del ECDC.

El principal mecanismo de resistencia es la adquisición de una nueva proteína de unión a la penicilina, denominada PBP2a, que está codificada principalmente por el gen *mecA*. En el laboratorio de Microbiología se detecta mediante la evaluación de la sensibilidad a ceftoxitina, mediante la detección molecular del gen *mecA* o *mecC* o mediante la detección de la PBP2a por inmunocromatografía. La presencia de este fenotipo implica resistencia a todos los  $\beta$ -lactámicos, con la excepción de las cefalosporinas ceftarolina y ceftobiprol.

Tradicionalmente, se han establecido diferencias entre los clones comunitarios y los relacionados con la asistencia sanitaria, presentando

**Tabla 1.** Dosis de los principales antibióticos utilizados en pediatría para el tratamiento de infecciones por cocos grampositivos resistentes

Antibiótico	Dosis estándar	Dosis específica <sup>(a)</sup>	Comentarios
Ampicilina (IV)	> 1 m: 100-200 mg/kg/día c/6 h (dosis máx.: 12 g/día) < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	En el caso de infecciones graves (p. ej., meningitis o endocarditis): 300-400 mg/kg/día c/4-6 h (dosis máx.: 12 g/día)	Valorar el uso de la dosis más alta c/4 h (máx. 24 g/día) en infecciones por <i>Enterococcus</i> spp. con CMI 16-64 mg/l sin producción de β-lactamasas
Vancomicina (IV)	> 1 m: 45 mg/kg/día c/6-8 h (dosis máx. inicial: 4 g/día) < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	Utilizar 15 mg/kg/6 h (dosis máx. inicial: 4 g/día) en bacteriemia, meningitis, IOA o <i>S. aureus</i> con CMI de vancomicina > 1 mg/l Se puede administrar en perfusión continua en el caso de infecciones graves	Concentración plasmática objetivo: valle > 10 mcg/ml En el caso de infecciones graves o <i>S. aureus</i> con CMI de vancomicina > 1 mg/l: 15-20 mcg/ml Concentraciones plasmáticas objetivo en perfusión continua: 20-25 mcg/ml
Teicoplanina (IV)	≥ 2 m: 10 mg/kg/dosis c/12 h (3 dosis) y luego c/24 h < 2 m: dosis de carga de 16 mg/kg el primer día seguido de 8 mg/kg/24 h Máx.: 400 mg/dosis	Considerar 12 mg/kg/dosis en infecciones graves, bacteriemia o endocarditis (máx.: 800 mg/dosis)	Escasa penetración en LCR Considerar alternativas en casos con concentraciones plasmáticas impredecibles (p. ej., hipoalbuminemia grave o insuficiencia renal crónica)
Ceftarolina (IV)	Infusión IV en 1 hora: > 33 kg: 600 mg/12 h > 2 a: 12 mg/kg/8 h (máx.: 400 mg/8 h) 2 m-2 a: 8 mg/kg/8 h < 2m: 6 mg/kg/8 h	En niños ≥ 6 años con FQ y exacerbación respiratoria considerar 15 mg/kg/8 h (máx.: 600 mg/dosis)	Aprobado para IPPB y NAC
Linezolid (IV o VO)	> 12 a: 600 mg/12 h ≤ 12 a: 10 mg/kg/8 h (máx.: 600 mg/dosis)		Aprobado para IPPB y NAC Uso <i>off-label</i> en edad pediátrica en Europa
Daptomicina (IV)	> 11 a: 5 mg/kg/24 h 7-11 a: 7 mg/kg/24 h 1-6 a: 10 mg/kg/24 h	Considerar dosis mayores en infecciones graves, bacteriemia y endocarditis: > 11 a: 8-10 mg/kg/24 h 7-11 a: 9 mg/kg/24 h 1-6 a: 12 mg/kg/24 h	No utilizar en infecciones pulmonares debido a su inactivación por el surfactante pulmonar La dosis máx. no ha sido establecida Aprobado en ≥ 12 m para IPPB y endocarditis/bacteriemia por <i>S. aureus</i> Se desaconseja su uso en < 12 m, salvo falta de otras alternativas disponibles
Cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoxazol, IV o VO)	Trimetoprima 8-12 mg/kg/día c/12 h (VO) o c/6-12 h (IV) Máx.: trimetoprima 320 mg/día	En el caso de infecciones osteoarticulares, considerar dosis más elevadas (trimetoprima 10-15 mg/kg/día) Máx.: 320 mg/12 h	Evitar en el tratamiento inicial de infecciones graves

Antibiótico	Dosis estándar	Dosis específica <sup>(a)</sup>	Comentarios
Clindamicina (IV o VO)	> 1 m: 30-40 mg/kg/día c/6-8 h < 1 m: 15-20 mg/kg/día c/6-8 h Máx.: VO 1,8 g/día; IV 2,7 g/día	En el caso de infecciones moderadas-graves utilizar las dosis más altas	En el caso de resistencia <i>in vitro</i> a eritromicina se recomienda la realización del "D test" para descartar resistencia inducible a clindamicina, que desaconsejaría su uso en casos positivos

**CMI:** concentración mínima inhibitoria; **EG:** edad gestacional; **EMA:** European Medicines Agency; **EPN:** edad posnatal; **FQ:** fibrosis quística; **IV:** intravenoso; **IPPB:** infecciones de piel y partes blandas; **LCR:** líquido cefalorraquídeo; **NAC:** neumonía adquirida en la comunidad; **RC:** resistente a carbapenems; **UI:** unidades internacionales; **VO:** vía oral.

<sup>(a)</sup>La dosis específica en muchas ocasiones es *off-label*, por lo que conviene su uso con precaución.

**Tabla 2.** Dosis de los principales antibióticos utilizados en Pediatría para el tratamiento de infecciones por bacilos gramnegativos resistentes

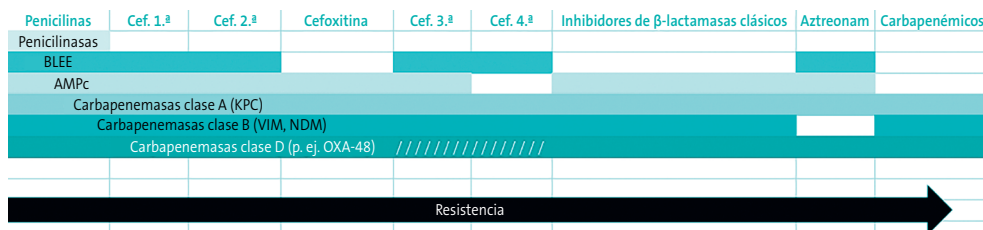
Antibiótico	Dosis estándar	Dosis específica <sup>(a)</sup>	Comentarios
Meropenem (IV)	> 1 m: 20 mg/kg/8 h IV (máx.: 2 g/dosis) < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	En meningitis: 40 mg/kg/8 h IV (máx.: 2 g/dosis) En infecciones por BGN RC (CMI meropenem ≤ 8 mg/l): 40 mg/kg/8 h IV en perfusión de 3 horas (máx.: 2 g/dosis)	Disminuye la concentración plasmática de ácido valproico <sup>(b)</sup>
Imipenem (imipenem-cilastina) (IV)	≥ 3 m: 15-25 mg/kg/6 h < 3 m y ≥ 1,5 kg de peso, edad: 1-3 m: 25 mg/kg/6 h < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	Utilizar la dosis más elevada en infecciones graves y/o por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No utilizar en infecciones del SNC Disminuye la concentración plasmática de ácido valproico <sup>(b)</sup> <i>Off-label</i> en < 12 meses de edad
Ertapenem (IV)	> 12 a: 1 g/24 h 3 m-12 a: 15 mg/kg/12 h (máx. 500 mg/dosis)	Considerar 2 g/día y administración c/12h en > 12 años en el tratamiento combinado de BGN RC	Disminuye la concentración plasmática de ácido valproico <sup>(b)</sup> No tiene actividad frente a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Utilizar en infecciones por BGN RC solo en aislamientos panresistentes en combinación con meropenem (escasa experiencia)
Gentamicina (IV)	> 1 m: 5-7,5 mg/kg/24 h < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	Considerar 7,5-10 mg/kg/24 h en pacientes con <i>shock</i> , infecciones pulmonares y fibrosis quística	Concentración plasmática objetivo: pico 6-12 µg/ml, valle < 2 µg/ml
Amikacina (IV)	> 1 m: 15-22 mg/kg/24 h < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	Considerar 22-30 mg/kg/día en pacientes con <i>shock</i> , infecciones pulmonares y fibrosis quística	Concentración plasmática objetivo: pico 20-35 µg/ml, valle < 5 µg/ml
Colistina (colistimetato de sodio) <sup>(c)</sup> (IV)	75 000-150 000 UI/kg/día c/8-12 h (máx.: 10 800 000 UI/día)	Considerar 150 000-250 000 UI/kg/día en pacientes con <i>shock</i> , infecciones pulmonares, ITU grave y fibrosis quística	Se recomienda una dosis de carga de 75 000-150 000 UI/kg en pacientes críticamente graves

Antibiótico	Dosis estándar	Dosis específica <sup>(a)</sup>	Comentarios
Tigeciclina (IV)	≥ 12 a: 50 mg/12 h 8-11 a: 1,2 mg/kg/12 h (máx. 50 mg/12 h)	Considerar dosis de carga y dosis mayores en infecciones pulmonares, ITU grave, bacteriemias o shock: ≥ 12 a: 100-200 mg dosis de carga y después 100 mg/12 h 8-11 a: 2-3 mg/kg dosis de carga (máx. 200 mg) y después 2 mg/kg/12 h (máx. 100 mg/12 h)	Limitado a niños ≥ 8 años con infecciones por bacterias multirresistentes sin otras opciones terapéuticas Evitar su uso en bacteriemia o neumonía, salvo falta de alternativas
Fosfomicina (IV)	> 12 a (> 40 kg): 12-24 g/día c/6-8 h 1-12 a (10-40 kg): 200-400 mg/kg/día c/6-8 h 1-12 m (≤ 10 kg): 200-300 mg/kg/día c/8 h < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN Máx.: 8 g/dosis; 24 g/día	Considerar la dosis más alta en infecciones graves, especialmente en las causadas por microorganismos con sensibilidad moderada	Monitorizar sodio sérico y balance hídrico debido al aporte elevado de sodio (330 mg por cada gramo de fosfomicina)
Aztreonam (IV)	> 1 m: 90-120 mg/kg/día c/6-8 h (máx. 8 g/día) < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	En infecciones graves y/o infecciones por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> utilizar dosis alta (150-200 mg/kg/día c/6 h)	No utilizar en monoterapia en infecciones por patógenos productores de AmpC o BLEE
Piperacilina-tazobactam (IV)	> 12 a y/o ≥ 40 kg: piperacilina 2-4 g/dosis c/6-8 h 1 m-12 a y/o < 40 kg: piperacilina 350-400 mg/kg/día c/6-8 h < 1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN Máx.: 16 g/día de piperacilina	Considerar la dosis más alta y administración c/6 h en infecciones graves o con inóculo alto, valorando perfusión extendida en 4 h	En el tratamiento de infecciones por <i>Enterobacterales</i> productores de BLEE con sensibilidad <i>in vitro</i> documentada, administrar la dosis más alta c/6 h en perfusión extendida en 4 h
Cefepima (IV)	≥ 2 m: 50 mg/kg/dosis c/8 horas (máx. 2000 mg/dosis) < 2 m ( <i>off-label</i> ): consultar dosis según peso, EG y EPN	Considerar perfusión extendida en 4 h en infecciones graves o con inóculo alto	Aprobado en ≥ 2 meses
Cefiderocol (IV)	Perfusión IV en 3 h: ≥ 3 meses: 60 mg/kg/dosis c/8 h (máx. 2 g/dosis)		Actualmente no aprobado en < 18 años Dosis procedente de ensayos clínicos de fase I y II en niños
Ceftazidima-avibactam (IV)	Perfusión IV en 2 h: 6 m-18 a: < 40 kg: 50 mg/kg de ceftazidima c/8 h; ≥ 40 kg: 2 g de ceftazidima c/8 h 3-6 m: 40 mg/kg de ceftazidima c/8 h	Considerar perfusión en 3 h en infecciones graves	Actualmente aprobado por la FDA y EMA en > 3 meses

Antibiótico	Dosis estándar	Dosis específica <sup>(a)</sup>	Comentarios
Ceftolozano-tazobactam (IV)	Perfusión IV en 1 h: < 18 a: 20 mg/kg de ceftolozano c/8 h (máx. 1 g ceftolozano c/8 h)	Considerar aumentar la dosis en infecciones pulmonares graves: 40 mg/kg de ceftolozano c/8 h (máx. 2 g ceftolozano c/8 h)	Actualmente aprobado por la FDA y EMA a partir del nacimiento

**BGN:** bacilos gramnegativos; **BLEE:** β-lactamasas de espectro extendido; **CMi:** concentración mínima inhibitoria; **EG:** edad gestacional; **EMA:** European Medicines Agency; **EPN:** edad postnatal; **FDA:** Food and Drug Administration; **ITU:** infección del tracto urinario; **IV:** intravenoso; **RC:** resistente a carbapenems; **UI:** unidades internacionales; **SNC:** sistema nervioso central. ITU grave: asocia sepsis, *shock* séptico u otras complicaciones (por ejemplo, absceso renal). <sup>(a)</sup>La dosis específica en muchas ocasiones es *off-label*, por lo que conviene su uso con precaución. <sup>(b)</sup>Considerar cambio de fármaco antiepiléptico o alternativas a los carbapenémicos, según la gravedad y el foco de la infección, y las características de la epilepsia. <sup>(c)</sup>En España, se comercializa con las dosis calculadas en UI de colistimetato de sodio (CMS). En otros países se calcula como mg de CMS o como mg de actividad de colistina base (ACB). La conversión es la siguiente: 1 000 000 UI de CMS = 80 mg de CMS = 30 mg de ACB.

**Figura 1.** Patrón de resistencias de los distintos tipos de β-lactamasas. Adaptada de L. Kakoullis *et al.*<sup>17</sup>.



**Cef:** cefalosporinas; **BLEE:** β-lactamasas de espectro extendido; **KPC:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa; **NDM:** Nueva Delhi metalo-β-lactamasa; **VIM:** metalo-β-lactamasa Verona codificada por integrón; **OXA:** oxacilinas. El sombreado diferente en las carbapenemasas de clase D se debe a que la resistencia de las mismas frente a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación es variable, dependiendo de la cepa; OXA-48 no tiene actividad intrínseca contra las cefalosporinas de amplio espectro.

los comunitarios con mayor frecuencia sensibilidad a clindamicina y producción de la toxina leucocidina de Pantón-Valentine. Sin embargo, en los últimos años, la introducción de clones comunitarios en los hospitales, así como la diseminación de clones hospitalarios en la comunidad, han difuminado estas diferencias.

La resistencia a metilicina en *S. aureus* adquirido en la comunidad en niños empezó a describirse en España en el año 2006. Varios estudios recientes han descrito la prevalencia

de SARM en distintas infecciones en niños en España, que se ha situado entre el 4,4% y el 26,5% (Tabla 3).

El estudio COSACO ha evidenciado una prevalencia de colonización por SARM en niños en España del 1,4%, con resistencia a metilicina en el 4,4% de los aislamientos de *S. aureus*<sup>7</sup>. De forma destacable, el 17% de los aislamientos de *S. aureus* presentó resistencia a clindamicina, lo cual aumentó al 26% en el caso de SARM. En el caso de neumonía adquirida en la comunidad

**Tabla 3.** Prevalencia de SARM en niños en España

Tipo de infección	% SARM
Colonización nasal	4,4% <sup>7</sup>
Infección en cualquier localización	8,8-16,2% <sup>20</sup>
NAC	26,5% <sup>8</sup>
Bacteriemia	7,8% <sup>21</sup>
IPPB	12-13,2% <sup>22</sup>

**SARM:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; **NAC:** neumonía adquirida en la comunidad; **IPPB:** infecciones de piel y partes blandas.

(NAC), otro estudio encontró resistencia a clindamicina en el 22% de las cepas SARM, frente a un 8,7% en las cepas sensibles a meticilina<sup>8</sup>.

### 2.1.1. Tratamiento (Tabla 4)

El adecuado control del foco debe considerarse el primer escalón y una prioridad absoluta para un tratamiento eficaz. En caso de bacteriemia persistente a pesar de un tratamiento correcto, debe realizarse una búsqueda activa de focos a distancia.

Los glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina) se han posicionado como los antibióticos de referencia para el tratamiento de las infecciones por SARM. Sin embargo, su alta unión a proteínas plasmáticas limita su difusión a tejidos. Por ello, es fundamental la monitorización de las concentraciones plasmáticas, garantizando valores adecuados para el tratamiento de infecciones graves. Desafortunadamente, en los últimos años se ha evidenciado un progresivo aumento de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de estos antibióticos frente a los aislamientos de *S. aureus*. Además, existen dudas sobre el mayor riesgo de fracaso terapéutico en el caso de cepas con CMI de vancomicina  $\geq 1,5$

mg/l, por lo que se recomienda no utilizar vancomicina si la CMI es  $\geq 2$  mg/l y, para CMI de 1,5 mg/l (E-test), valorar alternativas consultando con un experto.

Entre las opciones disponibles, clindamicina y linezolid inhiben la síntesis de toxinas, por lo que su uso en monoterapia o combinado con otros antibióticos puede ser útil en el caso de infecciones por cepas productoras de toxinas. Linezolid presenta muy buena difusión a tejidos y permite realizar terapia secuencial de vía intravenosa a oral, aunque puede presentar toxicidad hematológica y neurológica en tratamientos prolongados (sobre todo a partir de la tercera semana de tratamiento).

Rifampicina presenta una excelente actividad frente al biofilm, siendo recomendable asociarlo al tratamiento antibiótico de elección en el caso de infecciones por *S. aureus* relacionadas con material protésico. Cotrimoxazol mantiene en la actualidad actividad frente a la mayoría de los aislamientos de SARM. Además, está comercializado en España en solución oral, por lo que es una buena opción en infecciones leves o moderadas o como paso secuencial a vía oral.

En bacteriemia o endocarditis por SARM con CMI de vancomicina  $\geq 1,5$  mg/l, una buena opción es daptomicina. Este antibiótico es bactericida, está aprobado en niños mayores de un año y se administra en una sola dosis diaria. Como aspectos negativos, destaca su inactivación por el surfactante pulmonar, por lo que no es apropiado en el caso de neumonías.

Ceftarolina es una cefalosporina de quinta generación aprobada desde el nacimiento para el tratamiento de infección de piel y partes



**Tabla 4.** Tratamiento de las infecciones producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Infección	Tratamiento de elección	Alternativa
IPPB <sup>(a)</sup>	Clindamicina <sup>(b)</sup> o cotrimoxazol	Linezolid, vancomicina, teicoplanina, ceftarolina o daptomicina
Neumonía <sup>(c)</sup>	Clindamicina <sup>(b)</sup> , vancomicina o linezolid	Ceftarolina, teicoplanina o cotrimoxazol
Bacteriemia y endocarditis <sup>(d,e)</sup>	Vancomicina o daptomicina	Teicoplanina, linezolid o ceftarolina
IOA <sup>(f)</sup>	Clindamicina o cotrimoxazol <sup>(b)</sup>	Vancomicina, linezolid o levofloxacino
SNC	Vancomicina <sup>(g)</sup>	Linezolid

**IPPB:** infecciones de piel y partes blandas; **IOA:** infección osteoarticular; **SNC:** sistema nervioso central. Considerar el orden de aparición en la tabla como el orden de elección. <sup>(a)</sup>En el caso de IPPB graves, priorizar linezolid o clindamicina. <sup>(b)</sup>Cuando se indique tratamiento oral, no existe solución de clindamicina comercializada en España, por lo que cotrimoxazol constituye una mejor alternativa. <sup>(c)</sup>En el caso de neumonía grave, priorizar linezolid. <sup>(d)</sup>En el caso de bacteriemia persistente, comprobar el buen control del foco y descartar endocarditis infecciosa y tromboembolismos sépticos, así como plantear cambio en el tratamiento antibiótico: si tratamiento previo con vancomicina, valorar cambiar a daptomicina. Si tratamiento con daptomicina, valorar asociar ceftarolina. En el caso de presencia de material protésico, valorar asociar rifampicina. Se define bacteriemia persistente como la persistencia de hemocultivos positivos tras 72 horas o más del inicio de un tratamiento adecuado (incluida la retirada de catéter) o la aparición de tromboembolismos sépticos o metástasis a distancia tras 72 horas de antibioterapia. <sup>(e)</sup>En el caso de endocarditis sobre válvula protésica, se recomienda: (vancomicina o daptomicina) + rifampicina + gentamicina. <sup>(f)</sup>En el caso de infecciones de prótesis osteoarticular con retención del material de osteosíntesis, asociar rifampicina. Algunos autores recomiendan iniciarla en una segunda fase dirigida al tratamiento del biofilm, tras siete días de tratamiento. <sup>(g)</sup>Asociar rifampicina a vancomicina en las infecciones con mantenimiento de material extraño (por ejemplo, válvula de derivación ventricular) y considerarlo en el resto de casos. Rifampicina disminuye la concentración plasmática de linezolid un 30%.

blandas (IPPB) y NAC, con excelente perfil de seguridad y buena actividad frente a SARM, aunque la experiencia en niños es aún limitada.

Dalbavancina y oritavancina son dos nuevos lipogluco péptidos que han sido aprobados recientemente en adultos para el tratamiento de IPPB por SARM y otros microorganismos gram-positivos. Tedizolid es un nuevo fármaco con una estructura similar a linezolid, con menor toxicidad hematológica, aprobado a partir de 12 años para el tratamiento de las IPPB. Dalvabancina se encuentra en ensayo en fase III en población pediátrica y tedizolid en ensayo de fase III en menores de 12 años.

## 2.2. *Enterococcus* spp.

A nivel global, se estima que en 2019 se produjeron más de 80 000 muertes atribuidas a infecciones por microorganismos resistentes del género *Enterococcus*<sup>2</sup>. En aislamientos de *E. faecium* procedentes de hemocultivos en pacientes < 18 años en 2011-2012 en 12 países europeos, la prevalencia de resistencia a vancomicina fue del 8,3%. No obstante, según los datos reportados por el ECDC, en los últimos años la resistencia a vancomicina en España en muestras invasivas procedentes de todos los grupos etarios ha sido del 0,1-0,4% para *Enterococcus faecalis* y del 1,2-2,5% para *E. faecium*, con presencia de una tendencia estable.

Los microorganismos de este género se caracterizan por presentar un fenotipo resistente esperado (comúnmente denominado “resistencia intrínseca”) a múltiples antimicrobianos, incluidas casi todas las cefalosporinas, cotrimoxazol, clindamicina y macrólidos, lo que conlleva dificultades en su tratamiento. Aunque también presentan resistencia intrínseca a aminoglucósidos por impermeabilidad de su pared celular frente a estos, la combinación con un inhibidor de la pared celular (por ejemplo, ampicilina), permite la entrada del aminoglucósido y que ejerza su acción bactericida de forma sinérgica, lo cual se recomienda en infecciones graves. Asimismo, también se obtiene sinergismo bactericida con la asociación de ampicilina y ceftriaxona, pero solamente frente a *E. faecalis*.

También pueden adquirir otras resistencias (por ejemplo, a ampicilina, vancomicina, resistencia de alto nivel a aminoglucósidos, etc.), lo que disminuye todavía más las opciones terapéuticas. La resistencia a linezolid y daptomicina en *Enterococcus* spp. actualmente es muy infrecuente y está relacionada principalmente con brotes en instituciones sanitarias o con la exposición previa a los mismos.

*E. faecalis* es el microorganismo más frecuente y es casi uniformemente sensible a aminopenicilinas, siendo ampicilina o amoxicilina el tratamiento de elección. *E. faecium* es el segundo en frecuencia y suele ser resistente a ampicilina y sensible a vancomicina. *Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus casseliflavus*, mucho más infrecuentes, son intrínsecamente resistentes a vancomicina (aunque no a teicoplanina), pero habitualmente sensibles a aminopenicilinas.

*E. faecalis* y *E. faecium* pueden adquirir resistencia a vancomicina y a teicoplanina mediada por

el gen *vanA*, o bien mediada por el gen *vanB*, que solamente confiere resistencia *in vitro* a la vancomicina, pero no a la teicoplanina. Sin embargo, se ha descrito la emergencia de resistencia a teicoplanina durante el tratamiento con este antimicrobiano, por lo que no se aconseja utilizarlo en estos casos. La resistencia a vancomicina de *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* y *Enterococcus flavescens* es intrínseca y está mediada por el gen *vanC*, que solo confiere resistencia a vancomicina, pero no a teicoplanina, por lo que podría utilizarse para el tratamiento.

### 2.2.1. Tratamiento

Ver **tabla 5**.

### 2.3. Enterobacterales productores de β-lactamasas de espectro extendido

En los últimos años, se ha evidenciado un incremento notable en la prevalencia de *Enterobacterales* productores de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE), tanto a nivel hospitalario como comunitario. Una revisión reciente sobre aislamientos de *Enterobacterales* productores de BLEE en hemocultivos pediátricos a nivel mundial ha demostrado un incremento de su prevalencia del 3,5% al 8% de 1996 a 2013<sup>9</sup>. También se ha objetivado un aumento de la colonización rectal en niños sanos en Europa (2,9-24%), demostrándose la transmisión entre niños preescolares y la transmisión intrafamiliar. Datos más recientes demuestran una estabilización tras el incremento previo, con una disminución en Europa de la prevalencia en niños de bacteriemias por *Escherichia coli* productor de BLEE y un discreto aumento en el caso de *Klebsiella pneumoniae*<sup>10</sup>. Un aspecto relevante cada vez más conocido es la transmisión vertical en madres colonizadas por *Enterobacterales* productores de BLEE. La co-

**Tabla 5.** Tratamiento antimicrobiano de infecciones por *Enterococcus* spp.

<b>Antibiótico principal</b>	De elección <sup>a</sup>	Ampicilina <sup>b</sup>		
	Si R a ampicilina	Vancomicina o teicoplanina <sup>c</sup>		
	Si R a ampicilina y glucopéptidos	Daptomicina <sup>d</sup> o linezolid <sup>e</sup>		
<b>Combinación</b>	Infecciones leves	No precisa		
	Infecciones graves (endocarditis, meningitis y bacteriemia)	Ausencia de RAN a aminoglucósidos	Gentamicina (junto a ampicilina o vancomicina)	
		RAN a aminoglucósidos	Si S a ampicilina	Ampicilina + ceftriaxona (solo para a <i>Enterococcus faecalis</i> )
		Si R a ampicilina <sup>f</sup>	Daptomicina <sup>d</sup> + (ceftarolina, ampicilina <sup>c</sup> o fosfomicina), vancomicina + rifampicina o linezolid ± (fosfomicina o fluoroquinolonas)	

**R:** resistente; **S:** sensible; **RAN:** resistencia de alto nivel (CMI  $\geq$  500 mg/l de gentamicina). <sup>a</sup>Si infección urinaria: puede tratarse con amoxicilina, fosfomicina, nitrofurantoína o fluoroquinolonas. <sup>b</sup>*Enterococcus faecium* suele ser resistente a ampicilina, por lo que no se recomienda su uso de forma empírica frente a esta especie. <sup>c</sup>En el caso de CMI de ampicilina  $\leq$  64 mg/l, podría valorarse el tratamiento con dosis altas de ampicilina. Considerar tratamiento combinado en estos casos. <sup>d</sup>Daptomicina no se recomienda en el tratamiento de infecciones respiratorias. Además, presenta baja penetración en el sistema nervioso central. Utilizar dosis altas en infecciones graves. <sup>e</sup>En el tratamiento de endocarditis, actualmente existe mayor experiencia con daptomicina que con linezolid. <sup>f</sup>La experiencia con las combinaciones propuestas es escasa, por lo que se recomienda siempre consultar con expertos.

lonización por estas cepas podría incrementar el riesgo de infecciones por las mismas.

La prevalencia de infecciones por *Enterobacteriales* productores de BLEE en niños en España muestra una tendencia similar a la observada a nivel mundial. Un estudio que evaluó la epidemiología de las infecciones del tracto urinario (ITU) comunitarias en niños < 14 años en España en el año 2016 objetivó una prevalencia de *Enterobacteriales* productores de BLEE del 3,2%. Otro estudio en menores de dos años ingresados por ITU febril comunitaria entre 2005 y 2014 mostró una tasa similar del 3,5%, algo inferior que la descrita en otro estudio que analizó ITU comunitarias por *E. coli* en niños menores de 14 años durante 2015 y 2016 (9,2%). En el caso de aislamientos en hemocultivo y líquui-

do cefalorraquídeo en niños, según datos del ECDC, la prevalencia de aislamientos resistentes a cefalosporinas de tercera generación (principalmente mediada por BLEEs) fue del 3-8% en *E. coli* y del 20-30% en el caso de *K. pneumoniae*.

Las BLEE son enzimas que tienen capacidad de hidrolizar y causar resistencia o sensibilidad disminuida a penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y cefepima) y monobactámicos (aztreonam), pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos. Generalmente, son inhibidas *in vitro* por varios inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas (por ejemplo, ácido clavulánico, tazobactam o avibactam), lo cual ayuda a diferenciarlas fenotípicamente de las  $\beta$ -lactamasas de tipo AmpC, que solamente se inhiben por avibactam. En algunos casos, es-

tas cepas coproducen otras  $\beta$ -lactamasas como OXA-1 o IRT, que producen resistencia a los inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas tradicionales.

Actualmente, las más frecuentes en nuestro medio son las de tipo CTX-M. Las cepas productoras de BLEE habitualmente contienen otros genes que confieren resistencia a aminoglucósidos (principalmente, a gentamicina y, más infrecuente, a amikacina), cotrimoxazol o fluoroquinolonas, lo que limita aún más las posibilidades terapéuticas.

### 2.3.1. Tratamiento (Tabla 6)

La elección del tratamiento antibiótico está basada en el foco y la gravedad de la infección, así como en el estado inmunológico del paciente<sup>4</sup>. Tradicionalmente, los carbapenémicos han sido los antibióticos de elección en infecciones con este perfil de resistencia. Sin embargo, el incremento de la prevalencia de microorganismos resistentes a carbapenémicos ha remarcado la

necesidad de definir antibióticos “ahorradores” de carbapenémicos que aseguren una efectividad similar sin favorecer la selección de cepas resistentes.

Aunque frecuentemente las bacterias productoras de BLEE presentan sensibilidad *in vitro* a piperacilina-tazobactam, se han descrito fracasos terapéuticos, sobre todo en presencia de infecciones con un alto inóculo (por ejemplo, neumonía, abscesos no drenados, etc.). Estudios observacionales han demostrado la eficacia de piperacilina-tazobactam, principalmente en infecciones con bajo inóculo, infecciones no graves y mediante la administración en perfusión extendida<sup>4</sup>.

El ensayo clínico MERINO, que evaluó en adultos la mortalidad a los 30 días del inicio de tratamiento de bacteriemias por *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de tercera generación, no demostró la no inferioridad de piperacilina-tazobactam frente

**Tabla 6.** Tratamiento de las infecciones por *Enterobacterales* productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido. Adaptada con permiso de Gutierrez-Gutiérrez B

Características de la infección	Antibióticos	
ITU no grave <sup>a</sup>	Nitrofurantoína, cotrimoxazol, aminoglucósidos, amoxicilina-clavulánico, fosfomicina, fluoroquinolonas o piperacilina-tazobactam	
Infecciones no graves	Foco de inóculo bajo-intermedio <sup>b,c</sup> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>Piperacilina-tazobactam (dosis alta en perfusión extendida)<sup>e</sup>, ertapenem, fluoroquinolonas o cotrimoxazol</td> </tr> </table>	Piperacilina-tazobactam (dosis alta en perfusión extendida) <sup>e</sup> , ertapenem, fluoroquinolonas o cotrimoxazol
Piperacilina-tazobactam (dosis alta en perfusión extendida) <sup>e</sup> , ertapenem, fluoroquinolonas o cotrimoxazol		
	Foco de inóculo alto o bacteriemia <sup>b,d</sup> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td>Meropenem, imipenem o ertapenem</td> </tr> </table>	Meropenem, imipenem o ertapenem
Meropenem, imipenem o ertapenem		
Infecciones graves (sepsis grave o shock séptico) o inmunosupresión grave	Meropenem o imipenem <sup>b</sup>	

**ITU:** infecciones del tracto urinario. <sup>a</sup>ITU no grave: no asocia sepsis ni otras complicaciones (por ejemplo, absceso renal).

<sup>b</sup>Considerar ajuste a un antibiótico de menor espectro y paso secuencial a vía oral, según el foco de la infección, tras objetivar mejoría clínica y analítica. <sup>c</sup>Foco de inóculo bajo-intermedio: infecciones cutáneas (drenadas en el caso de presentar absceso), infecciones profundas (por ejemplo, intraabdominal) correctamente drenadas o ITU sin obstrucción urinaria. <sup>d</sup>Foco de inóculo alto: neumonía, endocarditis, infecciones del sistema nervioso central e infecciones profundas inadecuadamente drenadas. <sup>e</sup>Considerar su uso en el caso de CMI de piperacilina-tazobactam  $\leq$  8 mg/l.

a meropenem<sup>11</sup>. Sin embargo, varias limitaciones del estudio (entre ellas, la mortalidad principalmente debida a causas no infecciosas, la administración de piperacilina-tazobactam mediante perfusión estándar, etc.) cuestionan la generalización de los resultados. Un subanálisis posterior demostró una mortalidad similar en el caso de bacteriemias de foco urinario e infecciones no graves, coincidiendo con lo demostrado en estudios observacionales previos<sup>4</sup> y en un ensayo clínico realizado posteriormente que comparó piperacilina-tazobactam frente a ertapenem.

El uso de otros antibióticos (por ejemplo, aminoglicósidos, cotrimoxazol, amoxicilina-clavulánico, fosfomicina o fluoroquinolonas) puede ser una opción en el caso de ITU no grave y como paso secuencial de vía intravenosa a vía oral tras el control inicial del foco infeccioso. En *Enterobacterales* productores de BLEE, ertapenem también es una buena alternativa a meropenem en algunos casos, que permite disminuir la presión antibiótica sobre *P. aeruginosa*, además de las ventajas que conlleva su administración más espaciada.

Fosfomicina oral es una alternativa recomendada en el tratamiento de la cistitis por *E. coli* BLEE, ya que *K. pneumoniae* y otros gramnegativos son portadores del gen *fosA*, capaz de hidrolizar la fosfomicina y producir fallo terapéutico<sup>12</sup>.

#### 2.4. *Enterobacterales* productores de AmpC

Las  $\beta$ -lactamasas de tipo AmpC pueden ser cromosómicas (inducibles o no inducibles) o plasmídicas (no inducibles). Varios microorganismos con AmpC cromosómico inducible producen de forma basal AmpC en un nivel

bajo, hidrolizando a las penicilinas y las cefalosporinas de primera y segunda generación, incluidas las cefamicinas. Además, los inhibidores clásicos de las  $\beta$ -lactamasas (clavulánico y tazobactam) presentan escasa actividad frente a este grupo de  $\beta$ -lactamasas. El aumento de la producción de la enzima AmpC como resultado de la expresión inducible del gen se puede producir en presencia de ciertos antibióticos (sobre todo, cefalosporinas distintas a cefepima y penicilinas) y da como resultado la resistencia a cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos, aunque se mostraran inicialmente sensibles *in vitro*. *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* y la especie recientemente denominada *Klebsiella aerogenes* (antes *Enterobacter aerogenes*), presentan el gen inducible para la producción de AmpC y se considera que tienen riesgo moderado-alto de una hiperproducción inducida clínicamente significativa. Por lo tanto, cuando estas bacterias son aisladas en cultivos clínicos (excluyendo cistitis no complicada), se recomienda evitar el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, aunque se muestren inicialmente susceptibles<sup>12</sup>. Otros *Enterobacterales* que también presentan AmpC cromosómica inducible (*Serratia marcescens*, *Morganella morganii* y *Providencia* spp.) presentan bajo riesgo de hiperproducción significativa de AmpC (< 5%) según análisis *in vitro* y estudios clínicos.

Las  $\beta$ -lactamasas de tipo AmpC plasmídicas pueden transferirse entre diferentes especies de *Enterobacterales*, incluidas las que no presentan producción basal de AmpC cromosómica (por ejemplo, *E. coli*, *K. pneumoniae*, etc.), dando lugar a la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación de forma constitutiva.

### 2.4.1. Tratamiento (Tabla 7)

Cefepima es considerado inductor débil de AmpC y es relativamente estable en presencia de dicha enzima. Se considera el tratamiento de elección en infecciones con una CMI de cefepima  $\leq 2$  mg/l. En caso de CMI de cefepima  $> 2$  mg/l, se recomienda el tratamiento con carbapenémicos debido al riesgo de co-producción de BLEE y a los peores resultados clínicos demostrados en varios estudios<sup>12</sup>. En caso de utilizar carbapenémicos, el tratamiento dirigido con ertapenem podría ayudar a reducir la presión antibiótica frente a *P. aeruginosa*.

Como alternativas a cefepima, pueden plantearse otros antibióticos no  $\beta$ -lactámicos, como fluoroquinolonas, aminoglucósidos o cotrimoxazol, según el foco y la gravedad de la infección, tanto intravenoso como de forma secuencial a vía oral. Piperacilina-tazobactam

es una alternativa razonable en infecciones leves y con bajo inóculo, siempre que la CMI sea  $\leq 8$  mg/l<sup>13</sup>.

### 2.5. Bacilos gramnegativos resistentes a carbapenémicos

La resistencia creciente entre las bacterias gramnegativas a las cefalosporinas de tercera generación a nivel global ha condicionado un incremento en el uso de carbapenémicos a lo largo de las últimas décadas. Esto ha contribuido de forma directa a la aparición de diferentes mecanismos de resistencia a los carbapenémicos.

El desarrollo de resistencias a los carbapenémicos constituye el escenario más preocupante dentro de las resistencias a antimicrobianos. En el año 2019, se estima que 243 000 muertes en el mundo fueron directamente atribuibles a cepas resistentes a carbapenémicos. Las enterobacterias *E. coli* y *K. pneumoniae*, así como *P.*

**Tabla 7.** Tratamiento de infecciones por microorganismos con producción inducible de alto riesgo (*Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* y *Klebsiella aerogenes*) o adquirida de AmpC

Características de la infección	Antibióticos	
ITU no grave <sup>a,b</sup>	Cotrimoxazol, nitrofurantoína, aminoglucósidos, fosfomicina, fluoroquinolonas o piperacilina-tazobactam	
Infecciones no graves <sup>c,d</sup>	Foco de inóculo intermedio-bajo	Cefepima <sup>e</sup> , fluoroquinolonas, cotrimoxazol o piperacilina-tazobactam
	Foco de inóculo alto <sup>f</sup>	Meropenem, imipenem, ertapenem, cefepima <sup>e,g</sup> , fluoroquinolonas o cotrimoxazol
Infecciones graves	Meropenem o imipenem <sup>f</sup>	

**ITU:** infección del tracto urinario. <sup>a</sup>ITU no grave: no asocia sepsis, *shock* séptico ni otras complicaciones (por ejemplo, absceso renal). <sup>b</sup>En el caso de ITU no grave por *Serratia* spp., *Providencia* spp. o *Morganella morganii*, podría tratarse con cefotaxima o ceftriaxona si se confirma la sensibilidad a estos. <sup>c</sup>Ver clasificación de foco de la infección según el inóculo en el pie de la **Tabla 6**. <sup>d</sup>Considerar paso secuencial a vía oral, según el foco de la infección, tras objetivar mejoría clínica y analítica, con cualquiera de las opciones incluidas en el tratamiento de ITU no grave. <sup>e</sup>Utilizar únicamente en aislamientos con CMI de cefepime  $\leq 2$  mg/l. En infecciones con foco de inóculo intermedio y alto priorizar administrar cada 8 h en perfusión extendida (en 4 h). <sup>f</sup>Considerar desescalar a cualquiera de las opciones con menor espectro, teniendo en cuenta el foco de la infección, una vez controlada la infección. Consultar con experto previamente. <sup>g</sup>Evitar cefepima en abscesos o infecciones profundas inadecuadamente drenados, endocarditis e infecciones del sistema nervioso central.

*aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* son las bacterias que más frecuentemente presentan resistencia a los carbapenémicos en la Unión Europea<sup>2</sup>. Actualmente, España es un país de baja prevalencia de *Enterobacterales* RC, que supusieron el 4,7% del total de aislamientos invasivos de *K. pneumoniae* en el año 2020 (ECDC), pero presenta una tendencia ascendente en los últimos años. La gran mayoría suceden en población adulta, mientras que en niños ocurren, principalmente, en relación con brotes hospitalarios. La carbapenemasa más frecuente en España actualmente es la OXA-48, seguida de las metalo- $\beta$ -lactamasas (MBL) y *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC). Debido a la baja circulación de estas cepas en niños, su epidemiología no se conoce con exactitud, aunque se ha documentado un predominio de MBL tipo VIM, con un incremento reciente de OXA-48 en algunos centros<sup>14,15</sup>.

Las infecciones por *Enterobacterales* RC en Pediatría asocian un alto índice de mortalidad (6-11 veces mayor que en infecciones por *Enterobacterales* no RC), principalmente en bacteriemias<sup>3,16</sup>.

Los factores de riesgo asociados a estas infecciones son similares a los descritos para el resto de infecciones por BMR, incluida la exposición previa a carbapenémicos. Cabe destacar que, en un estudio reciente realizado en España, el 13% (31/239) de los niños colonizados por enterobacterias RC desarrolló una infección posteriormente<sup>14</sup>, si bien este riesgo de infección podría alcanzar hasta el 45% en pacientes con mayor complejidad o en cuidados críticos.

El mecanismo más frecuente entre las enterobacterias y en *Acinetobacter* spp. es la producción de carbapenemasas, mientras que en el caso de *Pseudomonas* spp. suele producirse

mediante mecanismos no enzimáticos (hiperproducción de bombas de expulsión activa, deficiencias de porinas, etc.)<sup>17</sup>.

### 2.5.1. Tratamiento

El tratamiento debe ser individualizado en función de la gravedad del cuadro clínico, el foco de infección y el perfil de sensibilidad de la bacteria aislada. Además del tratamiento antibiótico, es necesario priorizar el control del foco de infección (retirada de dispositivos invasivos, cirugía, etc.). Se recomienda consultar siempre con un experto en enfermedades infecciosas.

#### 2.5.1.1. *Enterobacterales* RC

Las nuevas combinaciones de  $\beta$ -lactámicos con inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas (ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam e imipenem-relebactam) (**Figura 2**) son actualmente los tratamientos de elección de las infecciones graves por *Enterobacterales* RC en adultos. Tradicionalmente, en niños, el uso de pautas optimizadas de meropenem (a doble dosis en perfusión extendida) en combinación con un segundo antibiótico ha posibilitado alcanzar los objetivos farmacodinámicos en el caso de aislamientos con una CMI de meropenem  $\leq 8$  mg/l y ha demostrado una eficacia adecuada en estudios observacionales. Así, la recomendación en Pediatría en los últimos años era una terapia combinada con al menos dos fármacos activos *in vitro*, principalmente en infecciones graves<sup>3,16</sup>. Sin embargo, datos recientes de ensayos clínicos y estudios observacionales en adultos han demostrado la no inferioridad o superioridad de la monoterapia con los nuevos agentes descritos, comparado con fármacos clásicos (meropenem, aminoglucósidos, fluo-

**Figura 2.** Nuevos antibióticos frente a bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos. Adaptado de PD Tamma *et al.*, 2019

Antibiótico	KPC	OXA-48	MBL	<i>Pseudomonas RC</i>
Ceftazidima-avibactam	■	■	■	■
Ceftolozano-tazobactam	■	■	■	■
Meropenem-vaborbactam	■	■	■	■
Aztreonam-avibactam	■	■	■	■
Imipenem-relebactam	■	■	■	■
Cediderocol	■	■	■	■
Eravaciclina	■	■	■	■
Plazomicina	■	■	■	■

Sensibilidad habitual:

> 90%
30-90%
< 30%

**MBL:** metallo-β-lactamasas (VIM, NDM, IMP); **KPC:** *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa.

roquinolonas, etc.)<sup>18</sup>. Por tanto, consideramos actualmente ceftazidima-avibactam (y, probablemente en un futuro próximo, otros nuevos β-lactámicos conforme adquieran la aprobación pediátrica) el antibiótico de elección en infecciones graves causadas por *Enterobacteriales RC* sensibles al mismo, reservando el uso de los esquemas tradicionales para infecciones no graves, microorganismos resistentes a los nuevos β-lactámicos, situaciones donde la identificación de carbapenemasas no sea posible o en niños menores de tres meses de edad (hasta mayor evidencia).

Ceftazidima-avibactam ha sido evaluada en ensayos de fase I y II en niños, demostrando perfiles de seguridad y eficacia similares a los observados en población adulta, y está aprobado en mayores de tres meses de edad para el tratamiento de infecciones graves. Ceftazidima-avibactam presenta actividad frente a cepas productoras de carbapenemasas tipo OXA-48 y KPC, pero no frente a MBL. Las enterobacterias productoras de MBL que no asocian otro mecanismo de resistencia suelen conser-

var sensibilidad a aztreonam. La combinación de aztreonam con avibactam (actualmente con ceftazidima-avibactam, al no estar comercializada la combinación) ha demostrado su eficacia en cepas productoras de MBL resistentes a aztreonam (por coproducción de otras β-lactamasas). Por ello, podría ser una alternativa frente a este tipo de carbapenemasas<sup>19</sup>, como también podría serlo el tratamiento con cefiderocol. Cefiderocol es una nueva cefalosporina siderófora activa frente a la mayoría de carbapenemasas y se encuentra actualmente en fase II de ensayo clínico en niños de > 3 meses; hay experiencia clínica en casos pediátricos aislados sin otras opciones terapéuticas.

Meropenem-vaborbactam presenta actividad frente a las carbapenemasas tipo KPC, pero no frente a OXA-48 o las MBL. Es de interés en las infecciones por enterobacterias productoras de KPC resistentes a ceftazidima-avibactam. Se encuentra aprobado para población adulta y en ensayo en fase I en niños. Por último, imipenem-relebactam, que presenta actividad principalmente frente a KPC y discreta frente a



OXA-48, se encuentra también en fase II/III en población pediátrica.

Debido a los buenos resultados demostrados en adultos, habría que valorar el uso *off-label* o de forma compasiva en población pediátrica de otros  $\beta$ -lactámicos (meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam, cefiderocol, etc.) en infecciones graves, especialmente en aquellas con CMI de meropenem  $\geq 4$  mg/l o con fracaso terapéutico previo a meropenem y que sean resistentes a ceftazidima-avibactam. Los fármacos no  $\beta$ -lactámicos (por ejemplo, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, colistina, etc.) pueden utilizarse como alternativa en el caso de infecciones no graves.

#### 2.5.1.2. *Pseudomonas* spp. RC

La resistencia a carbapenémicos en *Pseudomonas* spp. muchas veces es debida a mutaciones en las porinas, lo cual confiere resistencia a los carbapenémicos, pero manteniendo sensibilidad a otros  $\beta$ -lactámicos (por ejemplo, ceftazidima, cefepima o aztreonam). En estos casos, el uso de estos antibióticos resulta una opción prioritaria al uso de carbapenémicos o de los nuevos  $\beta$ -lactámicos, con el objetivo de preservar los segundos.

Ceftolozano-tazobactam, aprobado desde el nacimiento para el tratamiento de ITU e infecciones abdominales complicadas, es inactivo frente a todos los tipos de carbapenemasas, pero activo frente a *P. aeruginosa* con resistencia a carbapenémicos no mediada por carbapenemasas. Ceftazidima-avibactam e imipenem-relebactam pueden resultar de utilidad también en *P. aeruginosa* multirresistente. Cefiderocol se considera una alternativa, si bien se tiende a reservar como fármaco de segunda

línea en el tratamiento de neumonía o bacteriemias por resultados algo más desfavorables en ensayos en adultos.

Al igual que en infecciones por *Enterobacterales* RC, los regímenes tradicionales pueden ser una opción en los mismos supuestos explicados previamente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, *et al.* Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):56-66.
2. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;6736(21).
3. Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Saavedra-Lozano J, Cercenado E, Baquero-Artigao F. Carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3):02183-19.
4. Gutiérrez-Gutiérrez B, Rodríguez-Baño J. Current options for the treatment of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in different groups of patients. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(8):932-42.
5. Tamma PD, Hsu AJ. Defining the role of novel  $\beta$ -lactam agents that target carbapenem-resistant gram-negative organisms. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(3):251-60.
6. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, *et al.* Discovery, re-

- search, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318-27.
7. Del Rosal T, Echevarría AM, García-Vera C, Escosa-García L, Agud M, Chaves F, et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization in Spanish children. The COSACO nationwide surveillance study. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4643-51.
  8. Aguilera-Alonso D, Kirchschräger Nieto S, Ara Montojo MF, Sanz Santaefemia FJ, Saavedra-Lozano J, Soto B, et al. *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia in children after 13-valent pneumococcal vaccination (2008-2018): epidemiology, clinical characteristics and outcomes. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(5):e235-42.
  9. Flokas ME, Karanika S, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in pediatric bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):1-13.
  10. Seifert H, von Linstow ML, Janssen H, Dowzicky M. Antimicrobial susceptibility among gram-negative isolates in pediatric patients in Europe from 2013-2018 compared to 2004-2012: results from the ATLAS Surveillance Study. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;58(5):106441.
  11. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *e coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance. *J Am Med Assoc.* 2018;320(10):984-94.
  12. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):e169-83.
  13. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521-47.
  14. González-Rubio R, Parra-Blázquez D, San-Juan-Sanz I, Ruiz-Carrascoso G, Gallego S, Escosa-García L, et al. Evolution of the incidence of colonized and infected patients by VIM carbapenemase-producing bacteria in a pediatric hospital in Spain. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(1):60-7.
  15. Ara-Montojo MF, Escosa-García L, Alguacil-Guillén M, Seara N, Zozaya C, Plaza D, et al. Predictors of mortality and clinical characteristics among carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections in Spanish children. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(1):220-5.
  16. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Karandikar MV, Nemati K, Bilker WB, et al. Increased 30-day mortality associated with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(10):1-4.
  17. Kakoullis L, Papachristodoulou E, Chra P, Panos G. Mechanisms of antibiotic resistance in important gram-positive and gram-negative pathogens and novel antibiotic solutions. *Antibiotics.* 2021;10(4).
  18. Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, Coppola N. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(6):735-40.

19. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, Bassoulis D, Giordano C, Galfo V, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):1871-8.
20. Ferrer-Bergua LG, Borrull Senra AM, Torre D. Tasa de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. *An Pediatr* 2003.
21. Cobos-Carrascosa E, Soler-Palacín P, Larrosa MN, Bartolomé R, Martín-Nalda A, Antoinette Frick M, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: changes during eighteen years. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(12):1329-34.
22. Daskalaki M, Rojo P, Marin-Ferrer M, Barrios M, Otero JR, Chaves F. Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections among children in an emergency department in Madrid, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(1):74-7.