

Klebsiella productora de carbapenemasa en pediatría: revisión de la literatura

Kelly Márquez Herrera,* Alejandra Rojas Vega,** Germán Camacho Moreno*.*.*

* Infectólogo Pediatra, Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia.

** Residente de 3º año de Pediatría, Universidad Militar Nueva Granada, Colombia.

*** Profesor Auxiliar, Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia.

RESUMEN

El amplio uso de carbapenémicos para el tratamiento de infecciones por *Klebsiella* spp. ha ocasionado la aparición de cepas productoras de carbapenemasas, lo cual se ha traducido en aumento de la mortalidad debida a infección por enterobacterias. El patrón de resistencia de carbapenemasas oscila entre 24 y 70%, según la serie revisada. Las bacterias productoras de carbapenemasas con frecuencia poseen genes plasmídicos que confieren resistencia a sulfonamidas y aminoglucósidos, así como un alto nivel de resistencia a quinolonas mediado por alteración en el sitio de unión, lo cual las convierte en bacterias multidrogorresistentes, dificultando su tratamiento. El problema de la resistencia antibiótica a carbapenémicos es preocupante, si se tiene en cuenta que no contamos con un gran arsenal terapéutico, razón por la que ha sido necesario reutilizar antibióticos que habían estado previamente fuera del mercado como la colistina, valerse de las propiedades farmacodinámicas de los carbapenémicos y usarlos en altas dosis e infusiones extendidas y emplear terapias combinadas con tigeciclina, fosfomicina, quinolonas o aminoglucósidos; exponiendo de esta manera a los pacientes a una gran toxicidad. La mayoría de reportes de enterobacterias productoras de carbapenemasas corresponden a infecciones en adultos. En este trabajo se describe la resistencia antibiótica en infecciones por enterobacterias en niños.

Palabras clave: *Klebsiella*, resistencia antibiótica, carbapenemasas, multiresistencia.

Carbapenemase-producing *Klebsiella* in pediatrics: literature review

ABSTRACT

The widespread use of carbapenemics for the treatment of *Klebsiella* spp. infections has resulted in the appearance of carbapenemase-producing strains, which has resulted in increased mortality due to enterobacterial infection. The carbapenemase resistance pattern ranges from 24 to 70%, depending on the revised series. Carbapenemase-producing bacteria often have plasmidic genes that confer resistance to sulfonamides and aminoglycosides, as well as a high level of resistance to quinolones mediated by alteration at the binding site, which makes them multidrug-resistant bacteria, making it difficult to treat. The problem of antibiotic resistance to carbapenems is worrying, considering that we do not have a large therapeutic arsenal, which is why it has been necessary to reuse antibiotics that had previously been out of the market such as colistin, use pharmacodynamic properties of the carbapenems and to use them in high doses and extended infusions and to use therapies combined with tigecycline, fosfomycin, quinolones or aminoglycosides; thus exposing patients to great toxicity. Most reports of carbapenemase-producing enterobacteria are from adult infections. In this work, antibiotic resistance of enterobacterial infections in children, is described.

Key words: *Klebsiella*, antibiotic resistance, carbapenemases, multiresistance.

EPIDEMIOLOGÍA

Las enterobacterias son una causa importante de infección asociada al cuidado de la salud. Según reportes del NHSN (*National Healthcare Safety Network*) del CDC (*Center for Disease Control and Prevention*)

de Estados Unidos más de 21.3% de los casos de infecciones asociadas a dispositivo son causadas por enterobacterias.¹ La aparición de cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas en las últimas décadas constituye un problema de salud pública, pues aumenta la morbilidad de los pacientes infectados y los costos asociados a su atención.

La primera carbapenemasa aislada en Estados Unidos fue la KPC, identificada en Carolina del Norte en 1996, en la actualidad continúa siendo la carbapenemasa más frecuente en ese país, con predominio de la clona ST258 de *Klebsiella pneumoniae*.²

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rliip>

El NHSN reportó durante los años 2006-2007 tasas de infección asociada a dispositivos por *E. coli* resistente a carbapenémicos de 4% y en *K. pneumoniae* de 10.8%. Los datos del programa de vigilancia antimicrobiana SENTRY para Europa y América (2007-2009) muestran que las KPC están distribuidas con mayor prevalencia en Estados Unidos e Israel, las enzimas tipo OXA e IMP se localizaron en Europa y Latinoamérica y las enzimas VIM predominaron en Grecia, Italia, Turquía y España. La enzima NDM-1 originalmente identificada en India ha surgido globalmente, siendo la carbapenemasa la más frecuentemente reportada en el periodo 2006-2007 en 38.5% de los aislamientos.²

CONCEPTOS BÁSICOS

Klebsiella es un bacilo Gram negativo fermentador de lactosa de la familia *Enterobacteriaceae*, se encuentra como microorganismo saprófito en la flora gastrointestinal y como colonizante en la piel y la nasofaringe.

Desde principios de los años 70 su participación se describe como agente causal de infecciones asociadas al cuidado de la salud, siendo un microorganismo que puede acumular plásmidos de corresponsibilidades a antibióticos, primero se observa la resistencia a aminoglucósidos, luego a cefalosporinas de tercera generación y por último a quinolonas.²

En consecuencia, el amplio uso de carbapenémicos para el tratamiento de infecciones por *Klebsiella spp.* ha ocasionado la aparición de cepas productoras de carbapenemasas, descritas a partir del año 2000. Lo anterior se traduce en una mortalidad aumentada

secundaria a la infección por enterobacterias con patrón de resistencia de carbapenemasas que oscila entre 24 y 70%, según la serie revisada.²

El problema de la resistencia antibiótica a carbapenémicos es más preocupante, incluso si se tiene en cuenta que no contamos con un gran arsenal terapéutico, razón por la que fue necesario reutilizar antibióticos que habían estado previamente fuera del mercado como la colistina, valerse de las propiedades farmacodinámicas de los carbapenémicos y usarlos en altas dosis e infusiones extendidas y emplear terapias combinadas con tigeciclina, fosfomicina, quinolonas o aminoglucósidos; exponiendo de esta manera a los pacientes a una gran toxicidad.

Las bacterias Gram negativas utilizan dos mecanismos principales para desarrollar resistencia a los carbapenémicos; la producción de carbapenemasas o una combinación de mutaciones estructurales y producción de otras enzimas betalactamasas.¹

Las enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y cefalosporinas AmpC confieren resistencia a los carbapenémicos cuando se asocian a alteraciones o pérdida de porinas, una familia de proteínas de la membrana externa de las bacterias Gram negativas que permiten la difusión de los antibióticos a través de la membrana.¹

La producción de carbapenemasas puede realizarse a nivel cromosomal o plasmídico, una clasificación aceptada en la actualidad es la de Ambler, que permite distinguir las carbapenemasas según el sitio activo de hidrólisis: las de clase A y D requieren serina en su sitio activo (serina carbapenemasas), las de clase B son zinc dependiente

Cuadro I. Clasificación de las carbapenemasas.

Mecanismo resistencia	Clasificación Ambler/ Jacoby-Bush	Base genética	Tipos notables
Carbapenemasas			
Serina	A/2f	Plasmídico	KPC
	D/2df	Cromosomal	SME, IMI, NMC-A
Metalobetalactamasa	B/3	Plasmídico	OXA
		Plasmídico	VIM, IMP, NDM
Otros mecanismos			
Hiperproducción AmpC + delección o alteración porina	C/1	Cromosomal	
Producción BLES + delección o alteración porina	A/2be	Plasmídico	CMY, FOX, ACT TEM, SHV, CTX-M

Tomado y modificado de: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: an emerging problem in children. Clin Infect Dis. 2012; 55 (6).

(metalobetalactamasas), las de clase D hidrolizan la oxacilina (OXA carbapenemasas) y aunque se han detectado en enterobacterias, son más comunes en *Pseudomonas* y *Acinetobacter* (*Cuadro I*).¹

Las bacterias productoras de carbapenemasas con frecuencia poseen genes plasmídicos que confieren resistencia a sulfonamidas y aminoglucósidos, así como un alto nivel de resistencia a quinolonas mediado por alteración en el sitio de unión, lo cual las convierte en bacterias multidrogorresistentes, dificultando su tratamiento.¹

IDENTIFICACIÓN DE CARBAPENEMASAS EN EL LABORATORIO

Puntos de corte CLSI y EUCAST

Las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) de carbapenémicos en el antibiograma constituyen el punto de partida para sospechar la presencia de una enzima carbapenemasa. El ertapenem es el antibiótico más sensible pero menos específico para la detección de carbapenemasas, especialmente en el género *Enterobacter* que puede combinar la presencia de enzimas BLEE o

AMP-C con la pérdida de porinas; por el contrario la resistencia a meropenem ofrece una adecuada sensibilidad y especificidad para la detección de carbapenemasas.³

Los puntos de corte de CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) de Estados Unidos son diferentes a los de EUCAST (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease*), estos últimos tienen una dilución más alta en imipenem y ertapenem con el fin de aumentar la especificidad para la detección de carbapenemasas. A continuación se muestran los puntos de corte del CLSI y el EUCAST para carbapenémicos (*Cuadros II y III*).³

En el caso de Colombia se considera importante implementar los puntos de corte actuales para los carbapenémicos en CLSI M100-S22 del 2012 (ertapenem, imipenem, doripenem y meropenem) y continuar con la realización del *test* de Hodge modificado, teniendo como argumento la imposibilidad de basarse solamente en los resultados del antibiograma para predecir el éxito de una terapia con carbapenémicos y la necesidad de incrementar el control de infecciones y evitar la propagación de productores de carbapenemasas.⁴

Cuadro II. Puntos de corte CLSI vigentes para carbapenémicos.

Agente	Disco difusión (mm)			Microdilución (µg/mL)		
	S	I	R	S	I	R
Doripenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4
Ertapenem	≥ 22	19-21	≤ 18	≤ 0.5	1	≥ 2
Imipenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4
Meropenem	≥ 23	20-22	≤ 19	≤ 1	2	≥ 4

Tomado de: Estrategias para la implementación y reporte de los puntos de corte CLSI vigentes y pruebas fenotípicas confirmatorias para BLEE y carbapenemasas en bacilos Gram negativos en laboratorios clínicos de Colombia. Infectio. 2013; 17 (2).

Cuadro III. Puntos de corte EUCAST vigentes para carbapenémicos.

Carbapenémico	MIC (mg/L)		Zona diámetro disco difusión (mm) con discos de 10 µg	
	Punto corte S/I	Punto de corte tamizaje	Punto corte S/I	Punto de corte tamizaje
Meropenem	< 2	> 0.12	> 22	< 25
Imipenem	< 2	> 1	> 22	< 23
Ertapenem	< 0.5	> 0.12	> 25	< 25

Tomado y modificado de: EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. December 2013.

Pruebas fenotípicas confirmatorias de producción de carbapenemasas

Test de Hodge modificado

Se basa en la capacidad de las bacterias productoras de carbapenemasas para hidrolizar el ertapenem y el meropenem, se ha utilizado ampliamente como método fenotípico para la detección de carbapenemasas y es el único método aprobado por la CLSI con propósitos de tamizaje.³

No permite la diferenciación del tipo de carbapenemasa, pueden detectarse casos falsos positivos en enterobacterias con expresión de BLEE tipo CTX-M o hiperexpresión de AmpC, también existen casos de falsos negativos en metalobetalactamasas con baja actividad de carbapenemasa. En consecuencia, no puede utilizarse como método único para el diagnóstico de carbapenemasas en el laboratorio clínico.³

Detección de metalobetalactamasas con agentes quelantes

El EDTA priva a las metalobetalactamasas de sus cationes divalentes de zinc esenciales para su actividad hidrolítica, haciéndolas inactivas contra betalactámicos. La prueba consiste en colocar un disco de un betalactámico (meropenem, ceftazidima) cercano a un disco de EDTA, es conocida como prueba de sinergia con doble disco. La formación de un patrón de sinergia indica la presencia de una metalobetalactamasa.³

Un método alternativo consiste en determinar el halo de inhibición de un disco de betalactámico junto a su inhibidor quelante contra un disco de betalactámico solo (*test* de disco combinado), el

incremento del halo de inhibición denota la actividad de metalobetalactamasa.³

Detección de KPC basada en boronatos

La detección fenotípica de KPC se basa en la sensibilidad de las KPC al ácido borónico y sus derivados. Los derivados de ácido borónico recuerdan estructuralmente a los betalactámicos y se han utilizado para la detección de otros tipos de betalactamasas como las de clase C.³

Las principales limitaciones de la prueba radican en que se limita a la detección de KPC en *Klebsiella pneumoniae*, es inefectiva en la detección de KPC cuando se asocia a producción de otro tipo de carbapenemasa como VIM; además pueden existir problemas de especificidad cuando los aislamientos producen betalactamasas de tipo Amp-C, ya que el ácido borónico es un potente inhibidor de este tipo de enzimas, problema que puede solucionarse con el uso de discos de cloxacilina que hacen una inhibición selectiva de la cefalosporinasa.³

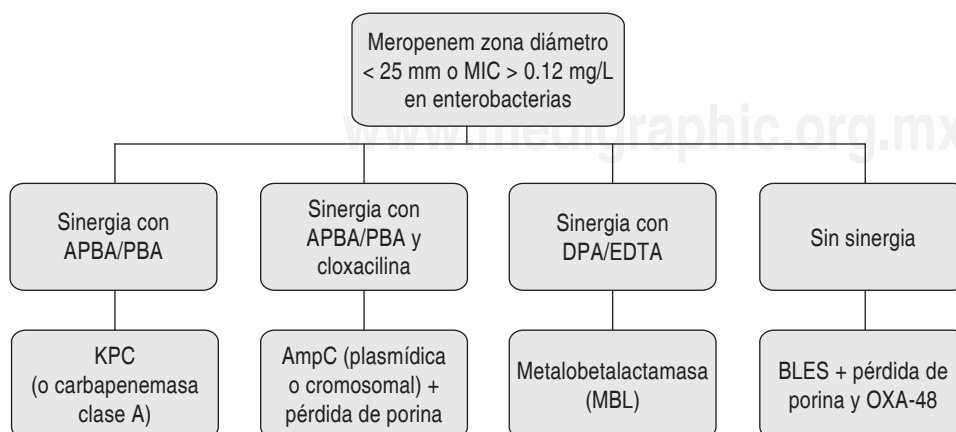
En la *figura 1* se resume la interpretación de las pruebas confirmatorias de carbapenemasas que nos ayudan a realizar una clasificación de las mismas.

Detección mediante el uso de medios cromogénicos

Existen por lo menos dos medios de agar selectivos para la detección de microorganismos productores de carbapenemasas, CHROMagar KPC y CRE agar, las especies se distinguen por el color de las colonias.³

Detección molecular de genes de carbapenemasas

Los métodos basados en reacción de cadena de polimerasa (PCR) de los genes de carbapenemasas



Tomada y modificada de: EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. December 2013. APBA = ácido aminofenil borónico, PBA = ácido fenil borónico, DPA = ácido dipicolónico, EDTA = etilendiaminetetraacético.

Figura 1.

Algoritmo para la detección de carbapenemasas.

resuelven el problema de la diferenciación fenotípica de las mismas y disminuyen el tiempo de identificación, asimismo permiten la determinación de las carbapenemasas tipo OXA para las cuales no existe un método bioquímico de confirmación.³

Detección de actividad carbapenemasa mediante espectrometría de masas

MALDI-TOF MS (*matrix assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry*) es el último avance en el reconocimiento de actividad carbapenemasa. Se basa en la ionización del material examinado y su posterior aceleración en un campo eléctrico, el tamaño de los fragmentos puede ser inferido por el tiempo de vuelo dentro del campo eléctrico. Su principal utilidad es la identificación de especies bacterianas, pero su uso todavía es limitado en la detección de carbapenemasas.³

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN POR *KLEBSIELLA* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS

Los factores de riesgo descritos de infección o colonización por enterobacterias productoras de carbapenemasas son: enfermedades críticas, exposición al cuidado de la salud, trasplante reciente de órgano sólido o células progenitoras hematopoyéticas, ventilación mecánica, larga estancia hospitalaria, exposición previa a antibióticos principalmente cefalosporinas, fluoroquinolonas y carbapenémicos.^{1,2}

En Grecia se realizó un estudio de casos y controles en dos hospitales, tomando como casos a los pacientes infectados por *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos y como controles a los pacientes infectados por *K. pneumoniae* sensible a carbapenémicos, hospitalizados entre octubre de 2000 y mayo de 2006. Se incluyeron en total 106 pacientes adultos, 53 casos y 53 controles y se observó una mortalidad de 30.1 y 33.9% respectivamente. El análisis bivariado mostró que la exposición a penicilinas antipseudomónicas ($p = 0.004$), carbapenémicos ($p = 0.01$), quinolonas y glucopéptidos ($p < 0.001$); así como la admisión a unidad de cuidados intensivos ($p = 0.002$), traqueostomía ($p = 0.02$), enfermedad pulmonar obstructiva crónica ($p = 0.04$), cirugía con colocación de cuerpo extraño ($p = 0.04$) y ventilación mecánica ($p = 0.02$) se asoció a la infección por cepas resistentes a carbapenémicos. El análisis multivariable mostró que la exposición a quinolonas (OR 4.54, IC 95%) y a penicilinas antipseudomónicas

(OR 2.57, IC 95%) fueron los factores de riesgo independientes de la infección por *Klebsiella* resistente a carbapenémicos.⁵

Los factores de riesgo asociados a las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos también fueron investigados por un estudio de casos y controles en un hospital de São Paulo, Brasil, entre enero de 2006 y agosto de 2008, al mismo tiempo se condujo un estudio de cohorte para evaluar la asociación entre resistencia a carbapenémico y mortalidad. Se incluyeron 60 pacientes adultos (20 casos y 40 controles); la mortalidad fue mayor en los pacientes infectados con cepas resistentes a carbapenémicos en comparación con los infectados con cepas sensibles (50 versus 25.7%), en el análisis multivariable el tiempo de duración del catéter venoso central fue un factor de riesgo independiente asociado a la infección por *Klebsiella* resistente a carbapenémicos (OR 1.07, IC 95%). Todas las cepas excepto una portaron el gen bla-CTX-M-2 (betalactamasa de espectro extendido), no se detectaron genes codificantes de AMP-C o carbapenemasas.⁶

Un estudio de cohorte prospectivo realizado en el Hospital San Vicente de Paul en Medellín, Colombia, entre octubre de 2009 y abril de 2010 incluyó 243 pacientes adultos infectados con *K. pneumoniae*, 84 con cepas resistentes y 159 con cepas sensibles; como factores de riesgo asociados a infección por cepas resistentes se observó que pertenecían al sexo femenino (OR = 2.5, IC 95%), la coexistencia de enfermedad cardiovascular (OR 2.13), el uso previo de ceftriaxona (OR 9.52) y de carbapenémicos (OR 4.23). Algunos factores predictores de mortalidad fueron padecer una neoplasia maligna (HR 4.43, IC 95%) y necesidad de ventilación mecánica (HR 3.81). No hubo diferencia en la mortalidad a 30 días cuando se comparó el grupo infectado por cepas resistentes contra el infectado por cepas sensibles de *K. pneumoniae*.⁷

ANTECEDENTES EN PEDIATRÍA

La mayoría de los datos descritos en la literatura reportan infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas en adultos, existiendo pocos estudios al respecto en pediatría. En un artículo publicado en la revista *Clinical Infectious Disease* en el año 2012 se realizó una búsqueda sistemática de la literatura sobre «resistencia antibiótica en infecciones por enterobacterias en niños» de 1948 a 2012 en las bases de datos MEDLINE, Cochrane y Scopus y solamente se hallaron seis artículos y un programa de vigilancia SMART 2011.¹

Los seis estudios encontrados y el programa SMART incluyeron 64 aislamientos de 63 niños cultivados entre 2002 y 2010. La edad media de los niños fue de un año (rango de 0-17 años), la estancia hospitalaria promedio antes de la infección por enterobacteria productora de carbapenemasa fue de 16 días (rango 1-385 días), los servicios de hospitalización en su orden de frecuencia fueron: 32 niños en UCI pediátrica o neonatal (53%), 11 en salas de pediatría (18%), nueve en servicios quirúrgicos (15%), cuatro en hematología (7%) y tres en otras salas (5%), se detectó un niño infectado en el servicio de urgencias.¹

Se documentó comorbilidad asociada en 34 (92%), de 37 niños de los que se obtuvo esta información a partir de los estudios, las patologías más comunes fueron: enfermedad pulmonar en 11 niños (30%), prematuridad en 10 (27%), leucemia o tumor sólido en siete (19%), cardiopatía en siete (19%), enterocolitis necrosante y/o síndrome de intestino corto en cinco (14%) y trasplante de órgano sólido o células hematopoyéticas en cuatro (11%). Diecinueve niños (51%) recibían inmunosupresores en el momento de la infección, 18 de 42 niños (43%) se sometieron a un procedimiento quirúrgico, 12 (67%) de ellos fueron a nivel gastrointestinal, se reportó un dispositivo invasivo en 37 (90%) de 41 niños. Treinta y seis de 37 niños (97%) recibieron antibiótico antes de la infección por germen productor de carbapenemasa, sin que se obtuvieran datos respecto al esquema antimicrobiano recibido.¹

Con respecto a la microbiología de los aislamientos, 22 cepas (34%) fueron especies de *Enterobacter*, 20 (31%) fueron especies de *Klebsiella* y 18 (28%) de *E. coli*. Los aislamientos se obtuvieron de sangre en 19 niños (30%), orina en 16 (25%), tracto gastrointestinal en 12 (19%) y tracto respiratorio en 11 (17%). La carbapenemasa que se encontró con más frecuencia fue NDM en 23 casos (36%), seguida de KPC en 22 (34%) y VIM en 15 (23%).¹

Los tratamientos utilizados fueron: aminoglucósidos en 14 casos (58%), en cinco de estos casos el aminoglucósido se asoció a fluoroquinolona (cuatro casos) o trimetoprim-sulfametoxazol (un caso); se utilizó tigeciclina como monoterapia en un caso. Nueve niños (38%) no recibieron antibioticoterapia específica para el aislamiento, seis de estos niños sobrevivieron a la infección y no presentaron recurrencia de la misma. El promedio de estancia hospitalaria después de la infección fue de 23 días (rango 0-414 días).¹

La tasa de mortalidad fue menor a la reportada en adultos, cinco (10%) de 52 niños murieron en el periodo del estudio y cuatro (80%) de estas muertes fueron atribuidas a la infección por enterobacteria productora de carbapenemasa. La recurrencia de la infección ocurrió en tres (8%) de 37 niños, de los cuales uno tuvo cinco infecciones adicionales por el mismo germen.¹

TRATAMIENTO

Las enzimas carbapenemasas confieren resistencia de bajo a alto nivel a todos los betalactámicos disponibles comercialmente, con la excepción del aztreonam para las metalobetalactamasas y las oximino-cefalosporinas en el caso de OXA-48. Además, las enterobacterias productoras de carbapenemasas también son resistentes a quinolonas y TMP-SMX. Por tal motivo los antibióticos que más se usan para su tratamiento incluyen tigeciclina, fosfomicina, colistina y aminoglucósidos, mismos que también pueden mostrar cierto grado de resistencia.¹

Es importante anotar que la producción de carbapenemasas no siempre se traduce en falla terapéutica cuando se utilizan carbapenémicos en el tratamiento, se reporta eficacia terapéutica en aproximadamente 70% de los casos cuando las MICs son de cuatro µg/mL, sin mostrar ninguna diferencia respecto a las MICs de 2 µg/mL. En la actualidad el pilar del tratamiento de las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas es la combinación de al menos dos agentes con actividad *in vitro*, el cual ha demostrado mayor eficacia que la monoterapia en múltiples estudios observacionales.⁸

En la búsqueda de la literatura relacionada con la creación de guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica no fue posible encontrar estudios aleatorizados que compararan el uso de terapia combinada contra monoterapia. Se hallaron cuatro estudios de cohortes retrospectivos que incluyeron pacientes con infección de torrente sanguíneo por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa (uno de ellos incluyó productoras de VIM), en tres de ellos la terapia combinada se asoció a menor mortalidad en comparación con la monoterapia. En el estudio de Tumbarello todos los antimicrobianos se utilizaron a dosis altas (colistina 6-9 millones de unidades internacionales, tigeciclina 100-200 mg, gentamicina 4-5 mg/kg) y el meropenem se administró a dosis de dos gramos cada ocho horas en infusión extendida. La monoterapia se usó principalmente en casos de infecciones urinarias, mientras que la terapia combinada se empleó en las

Cuadro IV. Respuesta clínica y/o tasa de sobrevida en pacientes con infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasa de diferentes cohortes tratados con diferentes regímenes de antibióticos.

	Referencia			
	Tumbarello et al.	Qureshi et al.	Zarkotou et al.	Daikos et al.
Monoterapia	54 (25/46)	58 (11/19)	53 (8/15)	55 (40/72)
Carbapenémico	NR	50 (2/4)	0 (0/1)	42 (5/12)
Tigeciclina	47 (9/19)	20 (1/5)	60 (3/5)	59 (16/27)
Colistina	50 (11/22)	43 (3/7)	43 (3/7)	45 (10/22)
Aminoglucósido	20 (1/5)	100 (1/1)	100 (2/2)	78 (7/9)
Terapia combinada	34 (27/79)	13 (2/15)	100 (20/20)	73 (75/103)
Carbapenémico + colistina	NR	80 (4/5)	100 (2/2)	57 (4/7)
Carbapenémico + tigeciclina	NR	100 (3/3)	100 (1/1)	50 (2/4)
Carbapenémico + aminoglucósido	NR	NR	0 (0/1)	89 (8/9)
Colistina + tigeciclina	69 (16/32)	100 (1/1)	100 (9/9)	76 (16/21)
Colistina + aminoglucósido	NR	NR	100 (2/2)	71 (12/17)
Tigeciclina + aminoglucósido	50 (6/12)	100 (2/2)	100 (3/3)	55 (11/20)
Carbapenémico + tigeciclina + colistina o aminoglucósido	13 (3/24)	NR	NR	100 (11/11)

Tomado y modificado de: Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2015; 33 (5).

UCI en pacientes con MIC de colistina y tigeciclina. El estudio de Daikos reveló que la terapia combinada se asociaba a menor mortalidad, en particular en pacientes con choque séptico y enfermedad de base fatal (*Cuadro IV*).⁹

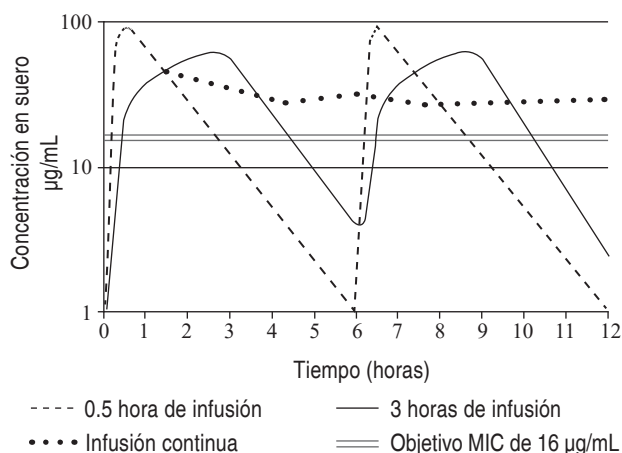
Infusión prolongada de carbapenémicos

La muerte de la bacteria se logra cuando la concentración del betalactámico excede las MICs del microorganismo por lo menos 40% del tiempo de los carbapenémicos. Las dosis intermitentes ocasionan picos en las concentraciones séricas del antibiótico, con posterior reducción casi total en las mismas; la prolongación de la dosis permite alcanzar el objetivo de tiempo > MIC (*Figura 2*).^{8,10}

En niños con infecciones por enterobacterias productoras por carbapenemasas con MIC de meropenem menores o iguales a ocho se han empleado infusiones prolongadas de altas dosis de meropenem (40 mg/kg/dosis) en combinación con otro agente activo como aminoglucósido, fluoroquinolona o colistina.⁸

Aminoglucósidos

Inhiben la síntesis de proteínas a través de la unión a la subunidad 30S del ribosoma, tienen una actividad



Tomado de: Fraimow H, Nahra R. Resistant gram-negative infections. *Crit Care Clin*. 2013; 29 (4): 895-921.

Figura 2. Tiempo de betalactámico en la MIC. Diferencia entre administración en bolos e infusión continua.

de concentración dependiente y un efecto postantibiótico prolongado. Los aminoglucósidos disponibles en el mercado son amikacina, gentamicina, tobramicina y recientemente la plazomicina (ACHN-490) está en desarrollo, la cual ha demostrado actividad *in vitro* contra enterobacterias productoras de carbapenemasa.^{10,11}

Tienen una adecuada penetración en huesos, líquido peritoneal y orina, con limitada penetración en líquido cefalorraquídeo (LCR) y próstata. La nefrotoxicidad secundaria a la acumulación del medicamento en las células del túbulo proximal es el principal efecto adverso y es reversible con la suspensión del fármaco. Otro efecto adverso frecuente es la ototoxicidad, la cual es irreversible y puede manifestarse como daño coclear o vestibular.^{10,11}

Polimixinas

La polimixina E (también conocida como colistimetato) y la polimixina B son péptidos cíclicos que difieren en un aminoácido y poseen actividad contra Gram negativos. Actúan a través de la interacción electrostática entre el polipéptido catiónico del antimicrobiano y el lipopolisacárido aniónico de la membrana externa de la bacteria, ocasionando la pérdida del contenido celular y lisis celular.^{8,10,11}

El colistimetato es una prodroga que es hidrolizada a colistina activa y derivados sulfometilados inactivos. Los dos problemas principales de las polimixinas son la neurotoxicidad y nefrotoxicidad: la neurotoxicidad abarca desde parestesias hasta bloqueo neuromuscular y se describe en 4-6% de los pacientes, la nefrotoxicidad se reporta en 14-53% de los casos, es dependiente de la dosis y duración del tratamiento, pero reversible tras la suspensión del mismo.^{8,10,11}

Tigeciclina

Es una glicilciclina que fue modificada para superar los dos principales mecanismos de resistencia de las tetraciclinas. Su acción es bacteriostática, inhibe la síntesis de proteínas mediante la unión a la subunidad 30S ribosomal. Está aprobada por la FDA para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones intraabdominales y neumonías adquiridas en la comunidad.^{8,10,11}

Tiene un amplio volumen de distribución, alcanza adecuadas concentraciones en piel, vesícula biliar, intestino y tejido pulmonar; por el contrario sus concentraciones plasmáticas son bajas, por lo que es inadecuada para el tratamiento de infecciones del torrente sanguíneo. Sus concentraciones en el tracto urinario también son bajas y debe evitarse su uso en el tratamiento de infecciones urinarias. Los efectos adversos más frecuentes son náusea y vómito, reportados hasta en 30% de los pacientes.^{8,10,11}

Existen datos que soportan un aumento de la mortalidad en pacientes con infecciones invasivas

tratadas con tigeciclina como monoterapia en comparación con otros antibióticos, en 2010 la FDA hizo una advertencia sobre la tigeciclina debido al aumento del riesgo de mortalidad.^{8,10,11}

Fosfomicina

Es un derivado del ácido fosfónico, tiene acción bactericida contra un gran espectro de Gram negativos y Gram positivos. Inactiva la enzima piruvil-transferasa e inhibe la síntesis de la pared celular.^{8,10,11}

Tiene bajo peso molecular y una unión casi nula a proteínas, lo que permite una distribución favorable en tejidos como riñón, vejiga, próstata, piel, pulmón, tejidos blandos, huesos y LCR. Las concentraciones séricas no son equiparables en las formulaciones oral y endovenosa, razón por la cual sólo se recomienda la presentación oral en cistitis.^{8,10,11}

Los efectos adversos más frecuentes de las formulaciones orales son gastrointestinales, usualmente son leves y transitorios. El uso de formulaciones parenterales ha reportado flebitis y reacciones alérgicas.^{8,10,11}

Temocilina

Derivado semisintético de la ticarcilina, se une a las proteínas de unión a la penicilina (PBP) e inhibe la síntesis de la pared celular. Su actividad es tiempo dependiente y está limitada a las enterobacterias, mostrando estabilidad contra una variedad de betalactamasas que incluyen carbapenemasas.^{10,11}

Se distribuye bien en la mayoría de tejidos y tiene una alta unión a proteínas (70-85%), su eliminación es renal por filtración glomerular y secreción tubular, tiene una vida media de cuatro a seis horas. En general es bien tolerada, pueden presentarse reacciones alérgicas con urticaria.^{10,11}

Cuadro V. Tratamiento de enterobacterias resistentes a carbapenémicos en pediatría.

	Primera línea	Segunda línea
<i>Enterobacteriaceae</i> resistente Carbapenem	Infusión prolongada meropenem + Aminoglucósido o fluoroquinolona o colistina	Tigeciclina Fosfomicina IV Fosfomicina oral (cistitis)

Tomado y modificado de: Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. Clin Infect Dis. 2014; 58 (10).

Cuadro VI. Dosis de antibióticos utilizados en pediatría para el tratamiento de bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos.

Antibiótico	Dosis	Gérmes no cubiertos
Meropenem	40 mg/kg/dosis c/8 horas en infusión extendida	
Amikacina	15 mg/kg/día	
Gentamicina	5 mg/kg/día	
Ciprofloxacina	30 mg/kg/día c/12 horas	
Colistina	5 mg/kg/día c/12 horas *Dosis calculada con base en colistina activa	<i>Serratia</i> <i>Proteus</i> <i>Morganella</i> <i>Providencia</i> <i>Edwardsiella</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Proteus</i>
Tigeciclina	1 mg/kg/dosis c/12 horas Dosis máxima 100 mg c/12 horas	
Fosfomicina	200-400 mg/kg/día en 2 a 3 dosis	

A continuación se resumen las diferentes opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas en pacientes pediátricos, así como las dosis de los antibióticos utilizados para el manejo de infecciones por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos (*Cuadros V y VI*).

REFERENCIAS

1. Logan LK. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: an emerging problem in children. Clin Infect Dis. 2012; 55 (6): 852-859.
2. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. Clin Microbiol Rev. 2012; 25 (4): 682-707.

3. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. December 2013, pp 1-40.
4. Esparza G, Ariza B, Bedoya AM, Bustos I, Castañeda-Ramírez CR, De la Cadena E et al. Estrategias para la implementación y reporte de los puntos de corte CLSI vigentes y pruebas fenotípicas confirmatorias para BLEE y carbapenemasas en bacilos Gram negativos en laboratorios clínicos de Colombia. Infectio. 2013; 17 (2): 80-89.
5. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vartzili S, Chelvatoglou FC, Papaioannou V et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. J Antimicrob Chemother. 2007; 60 (5): 1124-1130.
6. Correa L, Martino MD, Siqueira I, Pasternak J, Gales AC, Silva CV et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. BMC Infect Dis. 2013; 13: 80.
7. Echeverri-Toro LM, Rueda ZV, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. *Klebsiella pneumoniae* multi-resistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. Rev Chil Infectol. 2012; 29 (2): 175-182.
8. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. Clin Infect Dis. 2014; 58 (10): 1439-1448.
9. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Enferm Infect Microbiol Clin. 2015; 33 (5): 337.e1-337.e21.
10. Fraimow H, Nahra R. Resistant gram-negative infections. Crit Care Clin. 2013; 29 (4): 895-921.
11. van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: a review of treatment and outcomes. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013; 75 (2): 115-120.

Correspondencia:

Dr. Germán Camacho Moreno

E-mail: germancitomd@hotmail.com