

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

## Documento de posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría-Sociedad Española de Infectología Pediátrica (AEP-SEIP) sobre el tratamiento de las infecciones por bacterias multirresistentes



David Aguilera-Alonso<sup>a,\*</sup>, Luis Escosa-García<sup>b</sup>, Walter Alfredo Goycochea-Valdivia<sup>c</sup>, Pere Soler-Palacín<sup>d</sup>, Jesús Saavedra-Lozano<sup>a,e</sup>, Carlos Rodrigo<sup>f</sup>, Emilia Cercenado<sup>g,h</sup>, José Tomás Ramos<sup>i</sup> y Fernando Baquero-Artigao<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Sección de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Patología Tropical, Hospital La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Inmunología, Reumatología e Infectología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>d</sup> Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria, Hospital Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>e</sup> Universidad Complutense de Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>h</sup> CIBERES, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, CB06/06/0058, Madrid, España

<sup>i</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 20 de agosto de 2019; aceptado el 29 de agosto de 2019

Disponble en Internet el 19 de octubre de 2019

### PALABRAS CLAVE

Bacterias multirresistentes;  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido;  $\beta$ -lactamasas AmpC; Carbapenemasas;

**Resumen** En los últimos años se ha evidenciado un incremento en la incidencia de infecciones por bacterias multirresistentes. 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. Para hacer frente a este problema, es fundamental establecer programas de optimización en el uso de antimicrobianos específicos para pediatría, realizar una vigilancia epidemiológica activa y desarrollar una adecuada política de control de infecciones. Su abordaje terapéutico es, a menudo, complejo y multidisciplinar, y precisa frecuentemente del uso de antibióticos menos empleados. En este

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: david.aguilera@salud.madrid.org (D. Aguilera-Alonso).

*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina;  
*Enterococcus*;  
*Pseudomonas aeruginosa*

## KEYWORDS

Antimicrobial resistance;  
Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases;  
AmpC  $\beta$ -lactamases;  
Carbapenemases;  
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*;  
*Enterococcus*;  
*Pseudomonas aeruginosa*

documento de posicionamiento, elaborado por la Asociación Española de Pediatría y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica, se revisa la epidemiología y el tratamiento de estas infecciones siguiendo la mejor evidencia disponible.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Position statement of the Spanish Association of Paediatrics-Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (AEP-SEIP) on the treatment of multidrug-resistant bacterial infections

**Abstract** A progressive increase in the incidence of infections caused by multidrug-resistant microorganisms is being reported. 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*. To address this important problem, it is essential to establish pediatric Antimicrobial Stewardship programs, perform active epidemiological surveillance and develop an adequate infection control policy. The therapeutic approach of these infections is often complex, frequently requiring antibiotics with less experience in children. In this position document made by the Spanish Association of Pediatrics and the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases, the epidemiology and treatment of these infections are reviewed according to the best available evidence.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La resistencia a antimicrobianos supone, actualmente, uno de los principales problemas de salud pública<sup>1</sup>. La prevalencia de bacterias multirresistentes (BMR) se ha incrementado en las últimas décadas de forma significativa, estando incluidas por la Organización Mundial de la Salud dentro de las 10 amenazas para la salud global.

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<sup>2</sup>. Estas infecciones presentan un peor pronóstico debido 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>3,4</sup>.

Los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por BMR son la colonización previa, la antibioterapia de amplio espectro, una estancia hospitalaria prolongada, el ingreso en unidades de enfermos críticos, la inmunosupresión y el uso de dispositivos invasivos<sup>4,5</sup>. Las medidas de control de infecciones en los pacientes hospitalizados (por ejemplo, higiene de manos, aislamiento de pacientes colonizados por BMR, etc.) y los programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) son medidas fundamentales frente a este problema emergente de salud pública.

El tratamiento de las infecciones por BMR puede implicar también la utilización de antibióticos con los que se tiene menor experiencia; algunos utilizados desde hace décadas (por ejemplo, colistina o fosfomicina) y otros de más reciente aprobación<sup>6</sup> (por ejemplo,

tigeciclina, ceftolozano-tazobactam o ceftazidima-avibactam), con poca información disponible respecto a su uso en población pediátrica. La mayoría de la evidencia actual procede de estudios observacionales realizados en adultos<sup>7,8</sup> y muy frecuentemente nos encontramos con la necesidad de recurrir al uso *off-label* de los escasos antimicrobianos disponibles.

El tratamiento debe individualizarse según la gravedad, las características del paciente, el foco de la infección y el patrón de sensibilidad de las bacterias aisladas. Además del tratamiento antimicrobiano, el tratamiento de soporte y el control del foco, siempre que sea posible, son prioritarios. En general, cuando se aísla una BMR en una muestra clínica se recomienda consultar a expertos. En las [tablas 1 y 2](#) se muestran las dosis de los principales antibióticos utilizados en las infecciones por BMR. La duración del tratamiento antibiótico ha de ajustarse a la máxima evidencia disponible<sup>9</sup>.

La Organización Mundial de la Salud estableció en el año 2017 un listado de bacterias prioritarias para guiar la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos<sup>10</sup>. *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenems (RC) y Enterobacterales (previamente conocidos como Enterobacteriaceae) 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 documento se centra en el abordaje de las infecciones por estas bacterias, cuyo tratamiento supone un reto en la actividad pediátrica actual. En el caso de *Enterococcus*

**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 (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 (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 µg/mL. En el caso de infecciones graves o <i>S. aureus</i> con CMI de vancomicina >1 mg/L: 15-20 µg/mL Concentraciones plasmáticas objetivo en perfusión continua: 20-25 µg/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 <2 m: 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 8-15 mg/kg/día c/8-12h (VO) o c/6-12h (IV) (máx.: trimetoprima 320 mg/6h)	En el caso de infecciones osteoarticulares, considerar la dosis más elevadas	Evitar en el tratamiento inicial de infecciones graves
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; IPPB: infecciones de piel y partes blandas; IV: intravenoso; LCR: líquido cefalorraquídeo; NAC: neumonías adquiridas 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 (máx.: 2 g/dosis) <1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN	En meningitis: 40 mg/kg/8 h En infecciones por BGN RC (CMI meropenem ≤8 mg/L): 40 mg/kg/8 h en perfusión de 3 h	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 Máx.: 4 g/día.	Utilizar la dosis más elevada en infecciones graves o por <i>P. 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 administrar c/12 h 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>P. 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/24h 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
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 <i>shock</i> : ≥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 al 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: 120-150 mg/kg/ día c/8 h (máx. 8 g/día) <1 m: consultar dosis según peso, EG y EPN		No utilizar en monoterapia en infecciones por patógenos productores de AmpC o BLEE

Tabla 2 (continuación)

Antibiótico	Dosis estándar	Dosis específica <sup>a</sup>	Comentarios
Piperacilina-tazobactam (IV)	>12 a o $\geq$ 40 kg: piperacilina 2-4 g/dosis c/6-8 h 1 m-12 a 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 Enterobacteriales 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)	$\geq$ 2 m: 50 mg/kg/8h (máx. 2.000 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 $\geq$ 2 meses
Ceftazidima-avibactam (IV)	Perfusión IV en 2 h: 6 m-18 a: <40 kg: 50 mg/kg de ceftazidima c/8 h; $\geq$ 40 kg: 2 g de ceftazidima c/8 h 3-6 m: 40 mg/kg de ceftazidima c/8 h- Máx.: 2 g de ceftazidima c/8 h	Considerar perfusión en 3 h en infecciones graves	Actualmente aprobado por la FDA en >3 meses. No aprobado por la EMA en <18 años
Ceftolozano-tazobactam (IV)	Perfusión IV en una hora: <18 a: 20 mg/kg de ceftolozano c/8 h (máx. 1 g de ceftolozano c/8 h)	Considerar aumentar la dosis en infecciones pulmonares graves: 40 mg/kg de ceftolozano c/8 h (máx. 2 g de ceftolozano c/8 h)	Actualmente no aprobado en <18 años. Dosis procedente de ensayos clínicos de fase I y II en niños

BGN: bacilos gramnegativos; BLEE:  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido; CMI: concentración mínima inhibitoria; EG: edad gestacional; EMA: European Medicines Agency; EPN: edad posnatal; 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 (p.ej., 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 antiepileptico o alternativas a los carbapenems, según la gravedad y 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.

spp., debido a sus particularidades en cuanto a resistencias intrínsecas y adquiridas, se abordarán los distintos fenotipos más frecuentes.

## Infecciones por cocos grampositivos

### *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

El principal mecanismo de resistencia es la adquisición de una nueva proteína de unión a la penicilina, denominada PBP2a, que está codificada por el gen *mecA*<sup>11</sup>. En el laboratorio de microbiología se detecta mediante la evaluación de la sensibilidad a cefoxitina, mediante la detección molecular del gen *mecA* 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, con diferente perfil de sensibilidad y virulencia: los comunitarios presentan 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 y la diseminación de clones hospitalarios en la comunidad han difuminado estas diferencias<sup>11</sup>.

### Epidemiología

La resistencia a meticilina en *S. aureus* adquirido en la comunidad en niños empezó a describirse en España en el año 2006. Actualmente, estas cepas suponen entre un 5 y un 10% de las infecciones por *S. aureus* en niños, que llega a ser del 25% en el caso de neumonías adquiridas en la comunidad (NAC)<sup>12</sup>. La mayoría de los casos comunicados son infecciones de piel y partes blandas (IPPB), seguidas de neumonías y bacteriemias.

Aunque en otros países europeos su prevalencia ha disminuido progresivamente en los últimos años, en España se mantiene estable: se sitúa en torno al 12% de los aislamientos en hemocultivo en niños, según los datos del Centro Europeo de Control de Enfermedades (ECDC).

El estudio COSACO ha evidenciado una prevalencia de colonización por SARM en niños en España del 1,4%, con resistencia a meticilina en el 4,4% de los aislamientos de *S.*

*aureus*<sup>13</sup>. De forma destacable, el 17% de los *S. aureus* aislados presentó resistencia a clindamicina, cifra que aumentó al 26% en el caso de SARM.

### Tratamiento

El adecuado control del foco debe considerarse el primer escalón y una prioridad absoluta para un tratamiento eficaz (tabla 3). 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 infecciones por SARM. Sin embargo, su alta unión a proteínas plasmáticas limita su difusión a los tejidos. Por ello, es fundamental la monitorización de las concentraciones plasmáticas para garantizar 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<sup>14</sup>, por lo que recomendamos no utilizar vancomicina si la CMI  $\geq 2$  mg/L. Para CMI de 1,5 mg/L (E-test), recomendamos 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 combinadas 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.

Rifampicina presenta una excelente actividad frente al *biofilm*; es recomendable asociarla al tratamiento antibiótico de elección en el caso de infecciones por *S. aureus* relacionadas con material protésico<sup>15</sup>. Cotrimoxazol mantiene en la actualidad actividad frente a la mayoría de los aislamientos de SARM. Además, está comercializado en España en solución oral, siendo una buena opción en infecciones leves o moderadas.

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 aspecto negativo destaca su inactivación por el surfactante pulmonar.

Ceftarolina es una cefalosporina de quinta generación aprobada desde el nacimiento para el tratamiento de IPPB y NAC, con excelente perfil de seguridad y buena actividad frente a SARM<sup>16</sup>, aunque la experiencia en niños es aún limitada.

### Enterococcus spp.

Los microorganismos del género *Enterococcus* se caracterizan por presentar resistencia intrínseca a múltiples antimicrobianos, incluyendo casi todas las cefalosporinas, lo que conlleva dificultades en su tratamiento. Además, también pueden adquirir resistencias (por ejemplo, a ampicilina y a vancomicina)<sup>17</sup>, lo que disminuye todavía más las opciones terapéuticas.

*E. faecalis* es el microorganismo más frecuente y es casi uniformemente sensible a aminopenicilinas siendo ampicilina el tratamiento de elección. *E. faecium* es el segundo en frecuencia y suele ser resistente a ampicilina y sensible a vancomicina. *E. gallinarum* y *E. casseliflavus*, mucho más

**Tabla 3** Tratamiento de las infecciones producidas por *S. 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

IOA: infección osteoarticular; IPPB: infecciones de piel y partes blandas; 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 vancomicina + clindamicina o linezolid.

<sup>d</sup> En el caso de bacteriemia persistente: si tratamiento previo con vancomicina, cambiar a daptomicina. Si tratamiento con daptomicina, asociar ceftarolina o fosfomicina. En el caso de presencia de material protésico, valorar asociar rifampicina. Se define bacteriemia persistente como la persistencia de hemocultivos positivos tras 72 h o más del inicio de un tratamiento adecuado (incluyendo la retirada de catéter) o la aparición de tromboembolias sépticas o metástasis a distancia tras 72 h 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 ostesíntesis, asociar rifampicina. Algunos autores recomiendan iniciarla en una segunda fase dirigida al tratamiento del *biofilm*, tras 7 días de tratamiento<sup>15</sup>.

<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 los casos. Rifampicina disminuye la concentración plasmática de linezolid un 30%, por lo que esta combinación no es recomendable.

infrecuentes, son intrínsecamente resistentes a vancomicina (aunque no a teicoplanina), si bien suelen ser sensibles a aminopenicilinas.

Otro aspecto relevante de *Enterococcus* spp. es su resistencia intrínseca de bajo nivel a los aminoglucósidos por un transporte deficiente al interior de la bacteria. Sin embargo, cuando se asocian con otro antibiótico que actúa en la pared celular (por ejemplo, un  $\beta$ -lactámico o un glucopéptido), se produce un incremento de la penetración del aminoglucósido en el microorganismo, lo que resulta en un efecto sinérgico bactericida, necesario para el tratamiento de infecciones graves (por ejemplo, endocarditis, meningitis y bacteriemia). *Enterococcus* spp. puede adquirir resistencia de alto nivel a aminoglucósidos y, en ese caso, no se produce sinergia con glucopéptidos o  $\beta$ -lactámicos. Asimismo, también se obtiene sinergia bactericida con la asociación de ampicilina y ceftriaxona, pero solamente frente a *E. faecalis*.

La resistencia a linezolid y daptomicina en *Enterococcus* spp. en la actualidad es muy infrecuente, principalmente relacionada con brotes en instituciones sanitarias o con la exposición previa a los mismos<sup>18</sup>.

### Epidemiología

En aislamientos de *E. faecium* procedentes de hemocultivos en pacientes <18 años en el 2011-2012 en 12 países europeos, la prevalencia de resistencia a vancomicina fue del 8,3%<sup>19</sup>. 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 0,1-0,3% para *E. faecalis* y del 1,8-2,5% para *E. faecium*, presentando una tendencia estable.

### Tratamiento

Siempre que el aislamiento sea sensible a ampicilina, será el tratamiento de elección (tabla 4). La alternativa son los glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina). En el caso de infecciones graves, como endocarditis, meningitis o bacteriemia, se recomienda la combinación de 2 antibióticos con el objetivo de alcanzar una sinergia bactericida<sup>20</sup>. Las combinaciones más empleadas son ampicilina junto a gentamicina o ceftriaxona en *E. faecalis* y vancomicina con gentamicina en *E. faecium*.

Cuando se administran combinaciones con aminoglucósidos, hay que evaluar previamente *in vitro* si existe resistencia de alto nivel mediante la determinación de la CMI. En el caso de resistencia de alto nivel (CMI de gentamicina  $\geq 500$  mg/L o de estreptomina  $\geq 2.000$  mg/L), habría que utilizar alternativas como ampicilina con ceftriaxona en el caso de *E. faecalis*. Cuando la cepa es resistente a ampicilina y glucopéptidos, daptomicina o linezolid pueden ser una alternativa.

*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

**Tabla 4** Tratamiento antimicrobiano de infecciones por *Enterococcus* spp

Antibiótico principal	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>		
Combinación	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>E. faecalis</i> )
			Si R a ampicilina <sup>f</sup>	Daptomicina <sup>d</sup> + (ceftazolidim, ampicilina <sup>c</sup> o fosfomicina), vancomicina + rifampicina o linezolid $\pm$ (fosfomicina o fluoroquinolonas)

R: resistente; RAN: resistencia de alto nivel (CMI  $\geq 500$  mg/L de gentamicina); S: sensible.

<sup>a</sup> Si infección urinaria: puede tratarse con amoxicilina, fosfomicina, nitrofurantoina o fluoroquinolonas.

<sup>b</sup> *E. faecium* suele ser resistente a ampicilina, por lo que no se recomienda su uso de forma empírica contra 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, debido a su inactivación por el surfactante pulmonar, no se recomienda en el tratamiento de infecciones respiratorias. Además, presenta baja penetración en el sistema nervioso central. Utilizar dosis altas (ver tabla 1) 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.

antimicrobiano, por lo que no se aconseja utilizarlo en estos casos. La resistencia a vancomicina de *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* y *E. flavescens* es intrínseca y está mediada por el gen *vanC*, que solo confiere resistencia a la vancomicina, pero no a la teicoplanina, por lo que podría utilizarse para el tratamiento<sup>17</sup>.

## Infecciones por bacilos gramnegativos

### Enterobacteriales productores de $\beta$ -lactamasas de espectro extendido

Las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que tienen capacidad de hidrolizar y causar resistencia o sensibilidad disminuida a penicilinas, oximinocefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y cefepima) y monobactámicos (aztreonam), pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni a carbapenems. 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 solo se inhiben por avibactam.

En la actualidad, las más frecuentes son las de tipo CTX-M. Las cepas productoras de BLEE habitualmente contienen otros genes que confieren resistencia a aminoglucósidos (sobre todo a gentamicina siendo más infrecuente a amikacina), cotrimoxazol o fluoroquinolonas, lo que limita aún más las posibilidades terapéuticas.

### Epidemiología

En los últimos años se ha evidenciado un incremento notable en la prevalencia de Enterobacteriales productores de BLEE, tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario. Una revisión reciente sobre aislamientos de Enterobacteriales productores de BLEE en hemocultivos pediátricos a nivel

mundial ha demostrado un incremento de su prevalencia del 3,5 al 8% desde 1996 hasta 2013<sup>21</sup>.

La prevalencia 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%<sup>22</sup>. Los datos pediátricos en nuestro medio sobre infecciones no urinarias son escasos.

Entre los factores de riesgo asociados a infecciones por bacterias productoras de BLEE, destacan el ingreso hospitalario previo, cirugía o antibioterapia recientes, principalmente cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y carbapenems, y la presencia de enfermedad crónica<sup>23</sup>. Además, la colonización por estas cepas podría incrementar el riesgo de infecciones<sup>24</sup>. Un aspecto relevante cada vez más conocido es la transmisión vertical en madres colonizadas por Enterobacteriales productores de BLEE<sup>25</sup>.

### Tratamiento

La elección del tratamiento antibiótico está basada en el foco y gravedad de la infección, y el estado inmunológico del paciente<sup>8</sup> (tabla 5). Tradicionalmente, los carbapenems han sido los antibióticos de elección en infecciones con este perfil de resistencia. Sin embargo, el incremento de la prevalencia de microorganismos resistentes a carbapenems ha resaltado la necesidad de definir antibióticos «ahorradores» de carbapenems 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

**Tabla 5** Tratamiento de las infecciones por Enterobacteriales productores de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido

Características de la infección	Antibióticos	
ITU no grave <sup>a</sup>	Aminoglucósidos, cotrimoxazol, amoxicilina-clavulánico, fosfomicina, cefoxitina o fluoroquinolonas	
Infecciones no graves <sup>b</sup>	Foco de inóculo bajo-intermedio <sup>c</sup>	Piperacilina-tazobactam (dosis alta en perfusión extendida) <sup>e</sup> o ertapenem
	Foco de inóculo alto <sup>d</sup>	Meropenem, imipenem o ertapenem <sup>f</sup>
Infecciones graves (sepsis grave o shock séptico) o inmunosupresión grave	Meropenem o imipenem <sup>g</sup>	

ITU: infecciones del tracto urinario.

Fuente: Adaptada con permiso de Gutiérrez-Gutiérrez<sup>8</sup>.

<sup>a</sup> ITU no grave: no asocia sepsis, shock séptico ni otras complicaciones (p.ej., absceso renal).

<sup>b</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>c</sup> Foco de inóculo bajo-intermedio: infección de catéter vascular y consecuente retirada; infecciones cutáneas (drenadas en el caso de presentar absceso), infecciones profundas (por ejemplo, intraabdominal) correctamente drenadas o ITU.

<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.

<sup>f</sup> En el caso de neumonías, si CMI de piperacilina-tazobactam <4 mg/L, podría utilizarse piperacilina-tazobactam siguiendo la indicación de un experto, con una estrecha vigilancia.

<sup>g</sup> Podría valorarse desescalar a piperacilina-tazobactam o ertapenem una vez controlada la infección.



bajo inóculo, infecciones no graves y mediante la administración en perfusión extendida<sup>8</sup>.

El ensayo clínico MERINO, que evaluó en adultos la mortalidad a los 30 días del inicio de tratamiento de bacteriemias por Enterobacteriales (*E. coli* y *K. pneumoniae*) resistentes a cefalosporinas de tercera generación, no demostró la no inferioridad de piperacilina-tazobactam frente a meropenem<sup>26</sup>. Sin embargo, varias limitaciones del estudio (por ejemplo, mortalidad principalmente debida a causas no infecciosas, 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, lo que coincide con lo demostrado en estudios observacionales previos<sup>8</sup>.

El uso de otros antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos, cotrimoxazol, amoxicilina-clavulánico, fosfomicina, ceftiofina o fluoroquinolonas) pueden 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 Enterobacteriales productores de BLEE, ertapenem también es una buena alternativa a meropenem en algunos casos, al permitir disminuir la presión antibiótica sobre *P. aeruginosa*, además de las ventajas que conlleva su administración más espaciada.

## Enterobacteriales productores de AmpC

Las  $\beta$ -lactamasas de tipo AmpC pueden ser cromosómicas (intrínsecas) o plasmídicas (adquiridas). *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii* complex, *Serratia* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii* y la especie recientemente denominada *Klebsiella aerogenes* (antes *Enterobacter aerogenes*) presentan constitutivamente el gen para la producción de AmpC, lo que les confiere resistencia intrínseca a ampicilina, amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas de

primera y segunda generación, si bien permanecen sensibles *in vitro* a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como a piperacilina. *Enterobacter* spp. presenta el mayor riesgo de inducción de las AmpC<sup>27</sup>.

En el caso de la exposición a  $\beta$ -lactámicos, principalmente cefalosporinas y penicilinas, se puede producir desrepresión del gen e hiperproducción de la enzima, lo que confiere el fenotipo característico AmpC, con resistencia a todos los  $\beta$ -lactámicos (salvo cefepima, carbapenémicos y las combinaciones con los nuevos inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas, como ceftazidima-avibactam). Las  $\beta$ -lactamasas de tipo AmpC plasmídicas también pueden transferirse entre diferentes especies de Enterobacteriales, incluyendo las que no producen constitutivamente AmpC.

## Tratamiento

En el caso de infecciones graves por microorganismos que producen AmpC, debido a la falta de evidencia suficiente, el uso de carbapenems resulta la opción más recomendable (tabla 6)<sup>27</sup>. Cuando pueda utilizarse, el tratamiento dirigido con ertapenem podría ayudar a reducir la presión antibiótica frente a *P. aeruginosa*. Algunos  $\beta$ -lactámicos no carbapenems, como cefepima o piperacilina-tazobactam, se consideran inductores débiles, por lo que pueden ser una alternativa en algunas circunstancias, mediante el uso de dosis alta y de perfusión extendida<sup>28</sup>. Se recomienda evitar el uso de piperacilina-tazobactam en infecciones con inóculo alto o con aislamientos con CMI de piperacilina-tazobactam >8 mg/L, y de cefepima en aislamientos con CMI de cefepima >1 mg/L<sup>29</sup>. Cefepima generalmente no es hidrolizada por las AmpC, por lo que es una excelente opción. En el tratamiento de ITU no graves podrían plantearse varias alternativas según la sensibilidad del aislamiento en el antibiograma (por ejemplo, aminoglucósidos, cotrimoxazol, fluoroquinolonas, etc.).

**Tabla 6** Tratamiento de infecciones por microorganismos con producción constitutiva o adquirida de AmpC

Características de la infección	Antibióticos
ITU no grave <sup>a,b</sup>	Aminoglucósidos, cotrimoxazol, fosfomicina o fluoroquinolonas
Infecciones no graves <sup>c</sup>	Foco de inóculo intermedio-bajo <sup>e,f</sup> Foco de inóculo alto <sup>e,g</sup>
	Cefepima <sup>d</sup> o piperacilina-tazobactam Meropenem, imipenem, ertapenem o cefepima <sup>d,h</sup>
Infecciones graves (sepsis grave o shock séptico) o inmunosupresión grave	Meropenem o imipenem <sup>g</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 éstos, con una estrecha vigilancia.

<sup>c</sup> Ver clasificación de foco de la infección según el inóculo en el pie de la tabla 5.

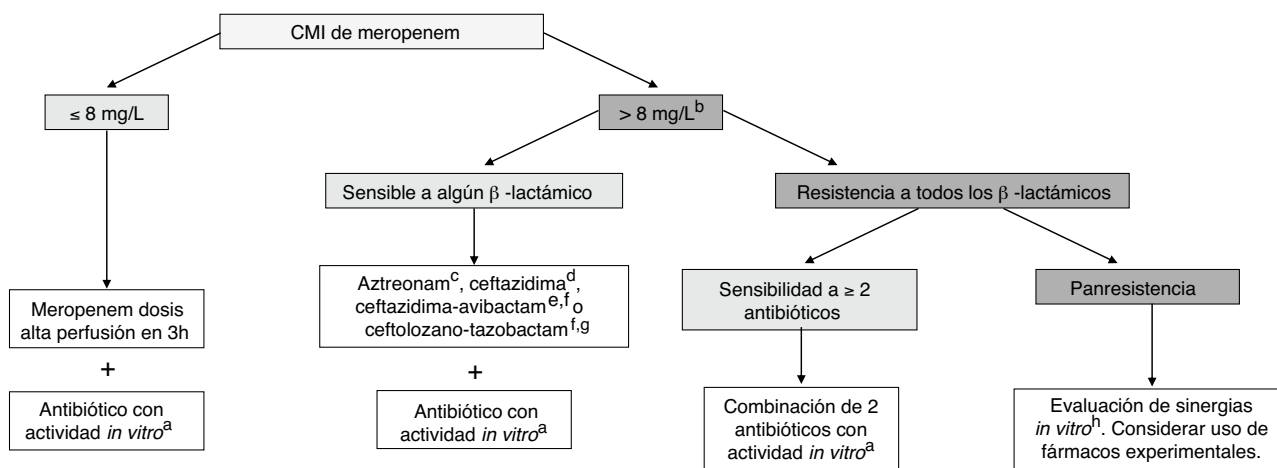
<sup>d</sup> Utilizar únicamente en aislamientos con CMI de cefepime  $\leq 1$  mg/L. En infecciones con foco de inóculo intermedio o alto administrar cada 8 h en perfusión extendida (en 4 h).

<sup>e</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>f</sup> Podría utilizarse como alternativa fluoroquinolonas.

<sup>g</sup> Considerar desescalar a cefepima, piperacilina-tazobactam o fluoroquinolonas una vez controlada la infección. Consultar con experto previamente.

<sup>h</sup> Evitar cefepima en abscesos o infecciones profundas inadecuadamente drenados, endocarditis e infecciones del sistema nervioso central.



**Figura 1** Tratamiento de las infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenems en niños.

Fuente: Adaptado de Hsu y Tamma.<sup>40</sup>

<sup>a</sup> Posibles antibióticos: aminoglucósido, colistina, fosfomicina, fluoroquinolona o tigeciclina. Considerar el foco de la infección y la sensibilidad del aislamiento en la elección (tabla 7).

<sup>b</sup> Considerar si CMI de meropenem >4 mg/L, especialmente en infecciones graves.

<sup>c</sup> Aztreonam puede utilizarse en infecciones por BGN productores de MBL (VIM, NDM o IMP) u OXA-48, si no se detecta coproducción de BLEE o AmpC; en el caso de detectarse, considerar su utilización en combinación con ceftazidima-avibactam si se demuestra sinergia *in vitro*.

<sup>d</sup> Ceftazidima puede utilizarse en infecciones por BGN productores de OXA-48 si no se detecta coproducción de BLEE o AmpC.

<sup>e</sup> Ceftazidima-avibactam puede utilizarse en infecciones por BGN RC no mediadas por MBL.

<sup>f</sup> Actualmente, ceftazidima-avibactam o ceftolozano-tazobactam, debido a su uso *off-label* en niños, debería ser limitado a infecciones graves en las que el microorganismo aislado no presente sensibilidad *in vitro* a otros β-lactámicos, o a infecciones por microorganismos panresistentes. Datos procedentes de adultos sugieren que el tratamiento combinado no es necesario cuando se usan los nuevos β-lactámicos-inhibidores de las β-lactamasas.

<sup>g</sup> Ceftolozano-tazobactam puede utilizarse en infecciones por *P. aeruginosa* RC no mediada por carbapenemasas.

<sup>h</sup> Posibles sinergias *in vitro* documentadas, pero con poca experiencia clínica: ceftazidima-avibactam + aztreonam, meropenem + ertapenem, meropenem + fosfomicina, ceftazidima-avibactam + fosfomicina.

## Bacilos gramnegativos resistentes a carbapenems

### Epidemiología

El desarrollo de resistencias a los carbapenems constituye uno de los escenarios más preocupantes dentro de las resistencias a antimicrobianos, al perderse la actividad de uno de los grupos con mayor espectro. Además, frecuentemente asocian resistencia a otros grupos de antibióticos (por ejemplo, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, etc.). En el caso de los Enterobacterales, esta resistencia suele deberse a la producción de carbapenemasas, mientras que en el caso de *P. aeruginosa*, en nuestro medio suele deberse a mecanismos no enzimáticos (por ejemplo, inactivación o represión de las porinas e hiperproducción de bombas de expulsión activa).

Estudios recientes realizados en Estados Unidos han demostrado un incremento en la prevalencia de infecciones por bacilos gramnegativos RC en niños: de 0% en 1999-2000 a 0,47% en 2010-2011 en el caso de Enterobacterales<sup>30</sup>, y de 9,4% en 1999 a 20% en 2012 en *P. aeruginosa*<sup>31</sup>.

Actualmente, España es un país de baja prevalencia de Enterobacterales RC: suponen el 4% del total de aislamientos invasivos de *K. pneumoniae* en el año 2017 (ECDC). La gran mayoría suceden en población adulta; en niños, ocurren principalmente en relación con brotes hospitalarios. La

carbapenemasa más frecuente en España en la actualidad es la OXA-48, seguida de las metalo-β-lactamasas (MBL) y KPC<sup>32</sup>. 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<sup>33,34</sup>.

Las infecciones por estos microorganismos presentan mayor mortalidad<sup>3</sup>. Comparten factores de riesgo similares a los observados en los BGN productores de BLEE<sup>35</sup>.

### Tratamiento

Actualmente, se recomienda tratamiento combinado con 2 o más antibióticos activos frente al microorganismo aislado en la mayoría de los casos (fig. 1). El estudio INCREMENT, realizado en adultos, propone el uso de monoterapia en infecciones con menor riesgo de gravedad<sup>36</sup>. Sin embargo, debido a múltiples aspectos, como las escalas utilizadas o el mayor desconocimiento sobre la farmacocinética/farmacodinamia de muchos antibióticos en niños, su extrapolación al paciente pediátrico resulta complicada. En la tabla 7 se presentan las posibles combinaciones según el foco de la infección. En infecciones no graves (por ejemplo, ITU sin criterios de gravedad) podría valorarse el uso de monoterapias.

El uso de pautas optimizadas de meropenem (a doble dosis en perfusión extendida) posibilita alcanzar los

**Tabla 7** Antibióticos en infecciones por bacilos gramnegativos resistentes a carbapenems según el foco de la infección

Foco de infección	Antibiótico principal	Combinación de elección	Combinación alternativa	Otras alternativas <sup>a</sup>
Respiratorio	$\beta$ -lactámico	Fluoroquinolona	Colistina <sup>b</sup> o aminoglucósido <sup>b</sup>	Fosfomicina o tigeciclina <sup>b</sup>
Urinario	Aminoglucósido <sup>c</sup>	$\beta$ -lactámico	Fosfomicina o fluoroquinolona	Colistina <sup>b</sup> o tigeciclina <sup>b</sup>
BRCV	$\beta$ -lactámico	Colistina	Fosfomicina o aminoglucósido	Fluoroquinolona o tigeciclina <sup>b</sup>
Intraabdominal	$\beta$ -lactámico	Tigeciclina	Colistina	Aminoglucósido, fluoroquinolona o fosfomicina

BRCV: bacteriemia relacionada con el catéter vascular.

Se utilizarán los antibióticos en la siguiente tabla siguiendo el algoritmo de la [figura 1](#), teniendo en cuenta la sensibilidad del aislamiento *in vitro*. Se recomienda siempre consultar con un experto.

En el tratamiento de infecciones intraabdominales, con la excepción de tigeciclina o meropenem, el resto de los antibióticos deberán combinarse con un antibiótico con actividad anaeróbica (por ejemplo, metronidazol).

<sup>a</sup> Valorar su uso en caso de no tener disponibles las alternativas de elección.

<sup>b</sup> En el caso de utilizar en estos focos, se recomienda optimizar su posología ([tabla 2](#)).

<sup>c</sup> En el caso de ITU no grave (no asocia sepsis, *shock* séptico ni otras complicaciones), considerar tratamiento en monoterapia.

objetivos farmacodinámicos en el caso de aislamientos con una CMI de meropenem  $\leq 8$  mg/L<sup>37</sup>, y ha demostrado una eficacia adecuada en estudios observacionales<sup>38,39</sup>. Por ello, consideramos que es actualmente el tratamiento de elección en combinación con un segundo antibiótico activo *in vitro*<sup>7,40</sup>. En el caso de aislamientos con CMI de meropenem  $> 8$  mg/L, la alternativa de elección sería un  $\beta$ -lactámico activo basado en los resultados del antibiograma interpretado. En el caso de no disponer de ninguno que preserve actividad frente al aislamiento, otras alternativas podrían ser colistina, aminoglucósidos, fosfomicina, fluoroquinolonas o tigeciclina.

Las nuevas combinaciones de  $\beta$ -lactámicos-inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas comercializadas en España (cefazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam) carecen de aprobación en edad pediátrica en la actualidad. Sin embargo, estudios en fase II han demostrado su seguridad y eficacia en niños: ceftazidima-avibactam ha sido recientemente aprobada por la *Food and Drug Administration* en mayores de 3 meses de edad. Por tanto, su uso *off-label* podría contemplarse en el caso de aislamientos con CMI de meropenem  $> 8$  mg/L y demostrada sensibilidad al antibiótico, priorizándose su uso en el caso de infecciones graves. Ceftazidima-avibactam presenta actividad frente a cepas productoras de carbapenemasas tipo OXA-48 y KPC, pero no frente a MBL, mientras que ceftolozano-tazobactam es inactivo frente a todos los tipos de carbapenemasas y activo frente a *P. aeruginosa* con resistencia a carbapenems no mediada por carbapenemasas.

En el caso de aislamientos extremadamente resistentes, con escasas opciones terapéuticas, se recomienda el estudio de posibles sinergias por el laboratorio de microbiología (por ejemplo, aztreonam-avibactam, meropenem-ertapenem, meropenem-fosfomicina)<sup>7</sup>. La combinación de aztreonam con avibactam (actualmente con ceftazidima-avibactam, al no estar comercializada todavía la combinación) ha demostrado su eficacia en cepas productoras de MBL resistentes a

aztreonam. Por ello, podría ser una alternativa frente a este tipo de carbapenemasas en el caso de no disponer de otras opciones terapéuticas<sup>7</sup>.

Aunque la evidencia actual sobre el uso de antibióticos inhalados (por ejemplo, colistina o tobramicina) es limitada, podría considerarse su uso como tratamiento complementario al antibiótico sistémico en las infecciones pulmonares por BGN RC.

## Conclusión

En los últimos años se ha evidenciado un incremento progresivo en la incidencia de infecciones por BMR, cuyo tratamiento supone un reto importante. Para hacer frente a este problema, es fundamental establecer programas de optimización en el uso de antimicrobianos, realizar una vigilancia epidemiológica activa y desarrollar una adecuada política de control de infecciones. La escasez de opciones terapéuticas, incrementadas en el paciente pediátrico por la falta de ensayos clínicos, dificulta la elección de un tratamiento efectivo. El desarrollo de nuevos antibióticos va a permitir mejorar el pronóstico asociado a estas infecciones. Sin embargo, el uso prudente es un aspecto primordial para preservar su actividad.

## Financiación

Este documento ha sido parcialmente financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), a través del Contrato Río Hortega de DAA (CM18/00100).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores agradecen la revisión del manuscrito a Natalia Mendoza Palomar (Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria, Hospital Universitari Vall d'Hebron), M. Nieves Larrosa Escartín (Servei de Microbiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron), Silvia Manrique Rodríguez (Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón), Cecilia M. Fernández-Llamazares (Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón), Montserrat Giménez Pérez (Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol) y a Emilio Cendejas (Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario La Paz).

## Bibliografía

- 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;19:56–66.
- Kaarne J, Riedel H, Schaal W, Yin H, Nevés T, Melhus Å. Rapid increase in carriage rates of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in healthy preschool children. Sweden. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:1874–81.
- 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, ofy222.
- Folgori L, Bielicki J. Future challenges in pediatric and neonatal sepsis: Emerging pathogens and antimicrobial resistance. *J Pediatr Intensive Care*. 2019;08:017–24.
- Sick-Samuels AC, Goodman KE, Rapsinski G, Colantouni E, Milstone AM, Nowalk AJ, et al. A decision tree using patient characteristics to predict resistance to commonly used broad-spectrum antibiotics in children with gram-negative bloodstream infections. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019.
- 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.
- Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-ampc-, and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31.
- 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;25:932–42.
- McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: Systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:e139–52.
- Taconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:318–27.
- Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:203–18.
- Ara Montojo MF, Aguilera-Alonso D, del Rosal T, Sanz Santaefemia FJ, Berzosa A, Soto Sánchez B, et al. High rate of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* isolates from Spanish children with community-acquired pneumonia. Comunicado en: 37th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. 2019.
- Escosa L, García-Vera C, Calvo C, Agud M, del Rosal T, Roman F, et al. Colonization with *Staphylococcus aureus* in community-dwelling Spanish children (COSACO). Preliminary data on a multicenter nationwide study. Comunicado en: 37th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. 2019.
- Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: A case-control study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:51–8.
- Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35:189–95.
- Cosimi RA, Beik N, Kubiak DW, Johnson JA. Ceftaroline for severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A systematic review. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4, ofx084.
- Cercenado E. Enterococcus: Phenotype and genotype resistance and epidemiology in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:59–65.
- Bender JK, Cattoir V, Hegstad K, Sadowy E, Coque TM, Westh H, et al. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. *Drug Resist Updat*. 2018;40:25–39.
- Bielicki JA, Lundin R, Sharland M. Project ARPEC: Antibiotic resistance prevalence in routine bloodstream isolates from children's hospitals varies substantially from adult surveillance data in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:734–41.
- Yim J, Smith JR, Rybak MJ. Role of combination antimicrobial therapy for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections: Review of the current evidence. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2017;37:579–92.
- 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:e0171216.
- Carazo Gallego B, Martínez Campos L, Pérez Méndez C, Cilleruelo Ortega M, Olmedo Díaz I, Baquero-Artigao F, et al. Risk factors for extended-spectrum betalactamase enterobacteriaceae in children with community-acquired urinary tract infections. Comunicado en: 37th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. 2019.
- Hu YJ, Ogyu A, Cowling BJ, Fukuda K, Pang HH. Available evidence of antibiotic resistance from extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in paediatric patients in 20 countries: A systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2019;1:486–501B.
- Li DX, Sick-Samuels AC, Suwantarat N, Same RG, Simner PJ, Tamma PD. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* carriage upon pediatric intensive care unit admission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39:116–8.
- Jiménez-Rámila C, López-Cerero L, Aguilar Martín MV, Vera Martín C, Serrano L, Pascual Á, et al. Vagino-rectal colonization and maternal–neonatal transmission of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases or carbapenemases: A cross-sectional study. *J Hosp Infect*. 2019;101:167–74.
- 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. *JAMA*. 2018;320:984.
27. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ, Tamma PD, et al. A primer on AmpC  $\beta$ -lactamases: Necessary knowledge for an increasingly multidrug-resistant world. *Clin Infect Dis*. 2019.
  28. Cheng MP, Lee RS, Cheng AP, de l'Étoile-Morel S, Demir K, Yansouni CP, et al. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor therapy for potential AmpC-producing organisms: A systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6, ofz248.
  29. Gudíol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, Candel FJ, Cantón R, Carratalà J, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019.
  30. Logan LK, Renschler JP, Gandra S, Weinstein RA, Laxminarayan R. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children, United States, 1999-2012. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:2014-21.
  31. Logan LK, Gandra S, Mandal S, Klein EY, Levinson J, Weinstein RA, et al. Multidrug- and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in children United States, 1999-2012. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;6:352-9.
  32. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infect*. 2016;72:152-60.
  33. 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*. 2018;32:60-7.
  34. Quintás Viqueira A, Hernández Milán BSFM. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae in a pediatric hospital. *Acta Pediatr Esp*. 2016;74:183-7.
  35. Chiotos K, Tamma PD, Flett KB, Naumann M, Karandikar MV, Bilker WB, et al. Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017:61.
  36. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P-R, Viale P, Paño-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): A retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:726-34.
  37. Cies JJ, Moore WS, Enache A, Chopra A. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of meropenem in critically ill young children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22:276-85.
  38. Daikos GL, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1135-41.
  39. Nabarro LE, Shankar C, Pragasa AK, Mathew G, Jeyaseelan V, Veeraraghavan B, et al. Clinical and bacterial risk factors for mortality in children with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infections in India. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:e161-6.
  40. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1439-48.