



Infectio

Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



ORIGINAL

Caracterización de pacientes con aislamiento de *Klebsiella* productora de carbapenemasa en un hospital pediátrico de tercer nivel de Bogotá, Colombia



Kelly Márquez-Herrera^a, Alejandra Rojas-Vega^b y Germán Camacho-Moreno^{a,c,*}

^a Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia

^b Departamento de Pediatría, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

^c Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Recibido el 4 de septiembre de 2015; aceptado el 5 de noviembre de 2015

Disponible en Internet el 20 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Klebsiella;
Carbapenemasa;
Pediatría

KEYWORDS

Klebsiella;
Carbapenemase;
Paediatrics

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas de pacientes pediátricos con aislamiento de *Klebsiella* productora de carbapenemasa.

Materiales y métodos: Entre 2012 y 2015 se realizó un estudio descriptivo que incluyó a pacientes de 0-18 años (media 4,8 años), todos con aislamientos de *Klebsiella* productora de carbapenemasa.

Resultados: Se documentó infección en 21 pacientes; el 81% tenía antecedente de hospitalización en los 6 meses previos y el 67% de antibioticoterapia. Los sitios de aislamiento fueron sangre (48%), orina (33%), líquido pleural (9%), líquido peritoneal y tráquea (5%). El 95% de los pacientes tenía comorbilidad asociada; el 81% de los aislamientos correspondió a infecciones nosocomiales. Los servicios de hospitalización fueron UCIP 43%, Pediatría General 29%, Oncología, Unidad Neonatal y Urgencias 9,5% cada uno. El 81% de los aislamientos presentó coresistencia a otros antimicrobianos. El tratamiento definitivo se realizó con monoterapia en un 19%, terapia doble en un 28,5% y terapia triple en un 23,8%. La mortalidad fue del 24%.

© 2016 ACIN. 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/>).

Characterisation of patients with carbapenemase-producing *Klebsiella* isolates in a third-level paediatric hospital in Bogota, Colombia

Abstract

Objective: To describe the clinical characteristics of paediatric patients with carbapenemase-producing *Klebsiella* isolates.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gcamachom@unal.edu.co (G. Camacho-Moreno).

Material and methods: Between 2012 and 2015, we conducted a descriptive study that included patients aged 0-18 years (mean 4.8 years), all with *Klebsiella* carbapenemase-producing isolates.

Results: The infection was documented in 21 patients, 81% of the patients had a history of hospitalisation in the last 6 months and 67% had undergone antibiotic therapy. The isolation sites were blood (48%), urine (33%), pleural fluid (9%), peritoneal liquid and trachea (5). Ninety-five percent of the patients had associated comorbidity; 81% of the isolates corresponded to nosocomial infections. The hospital departments were the paediatric intensive care unit (43%), general paediatrics (29%), oncology, neonatal unit and emergency department (9.5% each). Eighty-one percent of the isolates had co-resistance to other antimicrobials. Definitive treatment was performed with monotherapy in 19% of the cases, double therapy in 28.5% and triple therapy in 23.8%. The mortality rate was 24%.

© 2016 ACIN. 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

En las 2 últimas décadas se ha observado un problema creciente de resistencia antibiótica, generado en gran parte por el uso indiscriminado de los antimicrobianos, pero también por la colonización de pacientes con múltiples comorbilidades, que requieren estancias hospitalarias prolongadas, e invasiones de piel y mucosas como parte de su soporte vital. Las infecciones por bacilos gram negativos multirresistentes generan una enorme dificultad para la terapéutica y una morbimortalidad muy superior a la observada en infecciones causadas por gérmenes sensibles^{1,2}.

El objetivo de este estudio fue realizar una descripción de las características clínicas de pacientes entre 0 y 18 años de edad con aislamiento de *Klebsiella* productora de carbapenemasa hospitalizados en la Fundación Hospital de La Misericordia de Bogotá (Colombia), centro de referencia de tercer nivel de atención pediátrica cuya principal población corresponde a pacientes con enfermedad oncohematológica.

Materiales y métodos

Estudio tipo descriptivo retrospectivo

Se revisaron en total 26 expedientes clínicos, de los cuales se obtuvieron los siguientes datos: edad, género, diagnóstico infeccioso, comorbilidades, tiempo total de estancia hospitalaria y estancia previa al aislamiento de carbapenemasa, servicio de hospitalización, días de invasión con catéter venoso central, ventilador, sonda vesical, procedimientos quirúrgicos, días de fiebre, recuento absoluto de leucocitos y neutrófilos, valor de proteína C reactiva y procalcitonina en el momento de la infección, antecedente de hospitalización en los 6 meses previos y esquemas antibióticos empleados, desenlace.

La selección de pacientes con aislamiento de *Klebsiella* spp. con patrón de resistencia de carbapenemasa se realizó a través del sistema Whonet. Se utilizaron como marcadores de carbapenemasa la resistencia a ertapenem o meropenem

detectadas en el Laboratorio de Microbiología con el sistema VITEK con los puntos de corte CLSI 2012^{3,4}.

Se procedió a la confirmación del patrón de resistencia de todos los aislamientos de *Klebsiella* productora de carbapenemasa en la base de datos del Laboratorio de Microbiología del hospital (test de Hodge, test de Hodge modificado con LSD, ácido borónico, EDTA). Todos los patrones de resistencia fueron confirmados por la Secretaría de Salud de Bogotá con las mismas pruebas bioquímicas. Solo se realizó biología molecular a uno de los aislamientos.

Desde el punto de vista microbiológico se evaluó: *Klebsiella* spp., MIC para ertapenem, meropenem, corresponsabilidad para amikacina, gentamicina, ciprofloxacina, tigeciclina y colistina, tratamiento antibiótico empírico recibido previamente al aislamiento y tratamiento antibiótico una vez conocido el aislamiento de carbapenemasa, tiempo de negativización de los cultivos.

Se realizó el análisis epidemiológico de los datos obtenidos, con medidas de tendencia central. Debe tenerse en cuenta que por el tipo de estudio realizado no es posible establecer causalidad entre las variables encontradas, y que simplemente nos limitamos a su descripción en una población específica.

Resultados

Se revisaron las historias clínicas de pacientes entre 0 y 18 años de edad con aislamiento de *Klebsiella* spp. con patrón de resistencia de carbapenemasa, hospitalizados entre enero del 2012 y marzo del 2015 en la Fundación Hospital de La Misericordia de Bogotá (Colombia), centro de tercer nivel de atención pediátrica, cuya principal población corresponde a pacientes con enfermedad oncohematológica.

Utilizando el sistema Whonet se detectaron 36 aislamientos de *Klebsiella* spp. resistente a ertapenem y meropenem. Se procedió a confirmar el patrón de resistencia en la base de datos del Laboratorio de Microbiología, descartando la producción de carbapenemasa en 6 de estos aislamientos mediante pruebas bioquímicas confirmatorias.

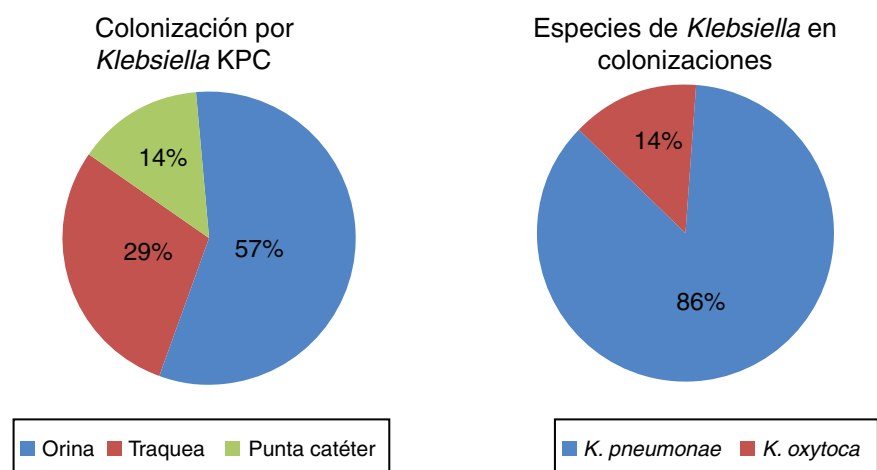


Figura 1 Pacientes colonizados por *Klebsiella* productora de carbapenemasa.

Se encontraron en total 28 pacientes con 30 aislamientos microbiológicos, 21 infecciones (75%) y 7 colonizaciones (25%) (fig. 1). De los 21 pacientes con infección por *Klebsiella* spp. productora de carbapenemasa, 8 (38%) fueron mujeres y 13 (62%) fueron hombres, con una media de edad de 4,8 años (0 a 16 años); 17 (81%) de ellos tenían el antecedente de hospitalización en los últimos 6 meses y 14 (67%) habían recibido tratamiento antibiótico (tabla 1).

En 3 (14,28%) de los 21 pacientes se había documentado colonización y en 5 pacientes (23,8%) se documentó un proceso infeccioso con aislamiento de germen en cultivos en los 6 meses previos (tabla 2).

Con respecto al sitio de aislamiento, el más frecuente fue sangre en 10 casos (48%), seguido por orina en 7 pacientes (33%), líquido pleural en 2 (9%), uno en líquido peritoneal y uno en tráquea (5% cada uno). En 2 pacientes se obtuvo crecimiento del germen en 2 sitios diferentes: líquido pleural y tráquea en un caso, sangre y tráquea en el otro.

El 95% (20) de los pacientes tenía una comorbilidad previa que condicionó una estancia hospitalaria prolongada. Solo un caso (5%) no tenía una enfermedad de base: ingresó por una herida por proyectil de arma de fuego en región toracoabdominal y presentó una neumonía asociada al cuidado de la salud complicada con empiema, con aislamiento de *Klebsiella* productora de carbapenemasa en líquido pleural (tabla 3).

Si se toman aparte las condiciones de los pacientes que contribuyen a un estado de inmunodeficiencia y en forma secundaria aumentan el riesgo de infección, 11 de ellos

Tabla 1 Esquemas antibióticos en los 6 meses previos	
Antibiótico	Porcentaje (número)
Meropenem	43 (6)
Cefepime	14,3 (2)
Ceftriaxona	14,3 (2)
Piperacilina/tazobactam	7,1 (1)
Ampicilina/cefalotina/ácido nalidíxico	7,1 (1)
Ceftriaxona/meropenem	7,1 (1)
Desconocido	7,1 (1)

Tabla 2 Colonización e infección en los 6 meses previos al aislamiento de carbapenemasa		
	Especie y patrón de resistencia	Sitio de aislamiento
Colonización	<i>K. oxytoca</i> carbapenemasa	Orina
	<i>K. pneumoniae</i> BLEE	Tráquea
	<i>K. pneumoniae</i> BLEE	Punta de catéter
Infección	<i>K. pneumoniae</i> BLEE	Orina
	<i>K. pneumoniae</i> BLEE	Tráquea
	<i>K. pneumoniae</i> fenotipo habitual (2 casos)	Sangre
	<i>K. pneumoniae</i> carbapenemasa	Orina

Tabla 3 Comorbilidades de los pacientes con aislamiento de <i>Klebsiella</i> productora de carbapenemasa	
Comorbilidad. Porcentaje (número)	Descripción (número)
Oncohematológica 40 (8)	Tumor de Wilms (2)
	Leucemia linfoblástica aguda (2)
	Hepatoblastoma (1)
	Leucemia mieloide aguda (1)
	Linfoma de Burkitt (1)
	Talasemia (1)
Renal 25 (5)	Síndrome nefrótico congénito (1)
	Hidronefrosis (4)
Neurológica 20 (4)	Parálisis cerebral (1)
	Enfermedad de depósito (1)
	Toxoplasmosis (1)
	Epilepsia focal sintomática (1)
Otros 15 (3)	Lupus eritematoso sistémico (2)
	Atresia de vías biliares (1)
Sin comorbilidad 4,7 (1)	

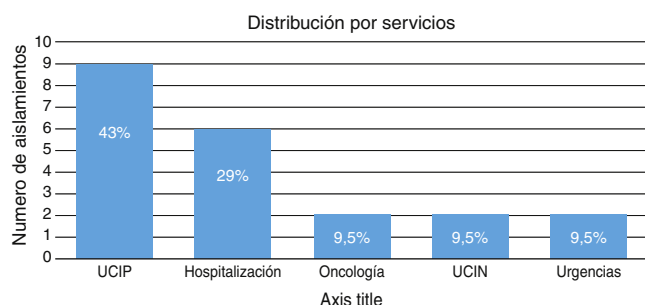


Figura 2 Distribución por servicios de los pacientes con aislamiento de carbapenemasa.

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal; UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

(52,4%) contaban con un factor predisponente. En orden de frecuencia, estos fueron: falla renal en 4 casos (36,3%), neutropenia en 3 casos (27,3%), hipogammaglobulinemia IgG, quimioterapia, corticoide a altas dosis y trasplante alogénico de cordón no emparentado, un caso cada uno (9,1% cada uno).

La distribución por servicios se muestra en la figura 2. El promedio de estancia hospitalaria en general fue de 53 días (rango 5-337 días) y de 20 días para UCIP (rango 3-48 días). El tiempo de hospitalización previo al aislamiento fue de 31 días en promedio (rango 0-169 días).

De los 21 aislamientos, 17 (81%) fueron infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS), 3 de ellas extrahospitalarias (17,6%), es decir que no fueron adquiridas en el Hospital de la Misericordia, sino que llegaron remitidos de otros hospitales de la ciudad. En la figura 3 se muestra la distribución de las IACS.

Los pacientes tuvieron dispositivos invasivos en el 76% de los casos (16); la distribución de las invasiones se muestra en la tabla 4. Cuatro pacientes del total (19%) requirieron cirugía abdominal.

Con respecto al comportamiento clínico de los pacientes infectados por *Klebsiella* spp. productora de carbapenemasa, el promedio de duración de la fiebre fue de 1,5 días (rango 0-8 días); el conteo absoluto de leucocitos fue de $15.982/\text{mm}^3$ (rango $10-68.370/\text{mm}^3$), el número absoluto de neutrófilos de $11.292/\text{mm}^3$ (rango $0-59.940/\text{mm}^3$), la

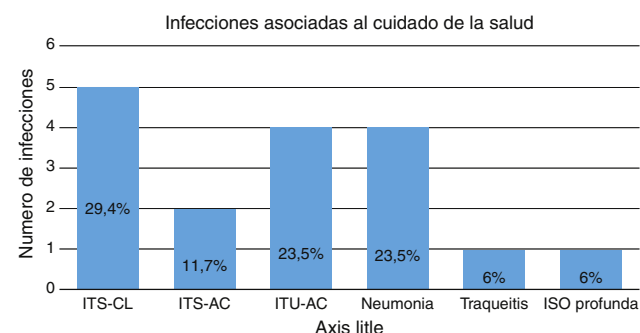


Figura 3 Distribución de infecciones asociadas al cuidado de la salud.

ISO: infección de sitio operatorio; ITS-AC: infección de torrente sanguíneo asociada a catéter; ITS-CL: infección de torrente sanguíneo confirmada por laboratorio; ITU-AC: infección del tracto urinario asociada a catéter vesical.

Tabla 4 Dispositivos invasivos en pacientes con aislamiento de carbapenemasa

Tipo de invasión	Número de pacientes (%)	Promedio de duración de la invasión en días (rango en días)
Catéter venoso central	11 (68,7)	27,7 (5-107)
Ventilación mecánica	5 (31,25)	8,4 (1-21)
Sonda vesical	9 (56,25)	19,3 (2-105)
Otros	9 (42,8)	
Nefrostomía	1	
Ureterostomía	2	
Vesicostomía	2	
Catéter para diálisis peritoneal	2	
Catéteres venosos implantables	2	

proteína C reactiva fue de 116 mg/l (rango 1-384) y la procalcitonina de 30,7 ng/ml (rango 0,05-284,7).

En el análisis microbiológico se encontró a *K. pneumoniae* como especie más frecuente en 16 casos (76%), seguida por *K. oxytoca* en 4 (19%) y *K. ornithinolytica* en uno (5%). La MIC más frecuentemente encontrada para ertapenem fue de 4 mcg/ml en 10 pacientes, seguida por 8 mcg/ml en 5 pacientes y para meropenem fue de 16 mcg/ml en 18 pacientes. Se realizó biología molecular en solo uno de los aislamientos, lo que permitió la identificación de una serina carbapenemasa.

Se encontró corresponsencia en 17 (81%) de los pacientes, a aminoglucósidos en 10 pacientes (48%) (6 cepas resistentes a gentamicina y 4 a amikacina), ciprofloxacino en 6 (29%) y tigeciclina en uno (5%). No se llevó a cabo susceptibilidad antimicrobiana a colistina ni a fosfomicina.

Los tratamientos antibióticos empíricos utilizados antes de conocer el aislamiento de *Klebsiella* productora de carbapenemasa se describen en la figura 4. Una vez conocido el aislamiento se utilizó terapia combinada en el 52% de los casos (11 pacientes); el tiempo promedio

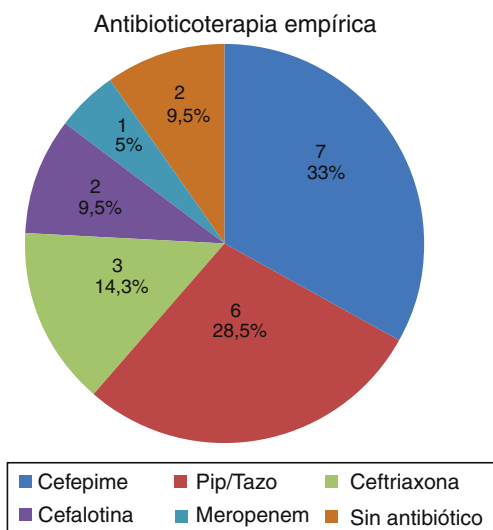


Figura 4 Esquemas antibióticos empíricos antes de conocer el aislamiento de carbapenemasa.

Tabla 5 Terapia antibiótica específica en 13 pacientes que requirieron modificación del esquema empírico

Terapia antibiótica específica	Número de pacientes (%)
<i>Monoterapia</i>	2 (9,4)
Ciprofloxacina	1 (4,7)
Colistina	1 (4,7)
<i>Terapia doble</i>	6 (28,5)
Meropenem + aminoglucósido	3 (14,2)
Meropenem + colistina	1 (4,7)
Meropenem + ciprofloxacina	1 (4,7)
Ciprofloxacina + aminoglucósido	1 (4,7)
<i>Terapia triple</i>	5 (23,8)
Meropenem + colistina + aminoglucósido	3 (14,2)
Meropenem + colistina + ciprofloxacina	1 (4,7)
Meropenem + ciprofloxacina + aminoglucósido	1 (4,7)

de antibioticoterapia empírica recibida previamente al aislamiento fue de 3,75 días (rango 1-14 días).

Cinco pacientes (23,8%) presentaron mejoría clínica y negativización de los cultivos a pesar de que no recibieron un tratamiento antibiótico dirigido contra carbapenemasa (3 recibieron cefepime con un aislamiento en hemocultivo y 2 aislamientos en urocultivo; uno recibió piperacilina/tazobactam con aislamiento en secreción traqueal y uno recibió ceftriaxona con aislamiento en urocultivo), razón por la que no fue necesario modificar el esquema antibiótico.

En 3 pacientes (14,2%), se presentó un desenlace fatal antes de conocerse el patrón de resistencia del germen. De ellos, uno tenía piperacilina/tazobactam y en 2 se había cambiado el esquema a meropenem por deterioro clínico.

Se agrupó la terapia antibiótica específica que se les brindó a los 13 pacientes restantes luego de conocer el resultado de cultivo en 3 grupos: monoterapia, terapia doble y terapia triple, los cuales se resumen en la [tabla 5](#).

En promedio, el tiempo de tratamiento específico una vez conocido el aislamiento de la carbapenemasa fue de 11,9 días (rango 2-28 días). Los cultivos de control, tomados para verificar la negativización del aislamiento de carbapenemasa, fueron negativos a los 6,5 días (1-17 días) de iniciada la antibioticoterapia específica. La mortalidad reportada fue de 24% (5 pacientes), de los 5 pacientes fallecidos, 4 (80%) tuvieron el aislamiento de *Klebsiella* productora de carbapenemasa en sangre y uno (20%) en líquido peritoneal.

En la [tabla 6](#), se resumen las características principales de los 21 pacientes con aislamiento de *Klebsiella* resistente a carbapenémicos, comorbilidad, especie y sitio de aislamiento, antibiótico empírico y dirigido, y desenlace.

Discusión

La mayoría de los datos encontrados en la literatura reportan infección por enterobacterias productoras de carbapenemasas en adultos. Hay pocos estudios al respecto en Pediatría¹.

El presente estudio caracterizó a pacientes entre 0 y 18 años de edad, con infecciones por *Klebsiella* spp. resistente a carbapenémicos, atendidos en un hospital pediátrico de la ciudad de Bogotá.

Este estudio encontró el antecedente de hospitalización previa en el 81% de los pacientes y de uso de antibiótico en los 6 meses anteriores en el 67% de los pacientes: el meropenem fue el antimicrobiano más frecuentemente usado, en el 43% de los casos. Estos datos concuerdan con lo descrito en la literatura, donde se ha observado una relación directa entre el uso de antibióticos, principalmente carbapenémicos, piperacilinas y ceftriaxona, y la emergencia de gérmenes resistentes a carbapenémicos⁵⁻⁷.

Estudios previos en Pediatría muestran como hasta el 97% de los pacientes habían recibido esquemas antibióticos en los meses anteriores a la documentación del germen productor de carbapenemasa (*Klebsiella* y otras enterobacterias): en ninguno se especifica el tipo de antibiótico recibido.

No se encontraron datos reportados respecto la colonización previa de los pacientes por gérmenes resistentes en la literatura revisada. El presente trabajo evidenció la colonización e infección previa por *Klebsiella* de fenotipo usual, BLEE y productora de carbapenemasa en 3 y 5 de los 21 pacientes, respectivamente.

El 95% de los pacientes en esta serie tenían una comorbilidad asociada. La más frecuente fue la enfermedad oncohematológica en el 40%, la renal en el 25% y la neurológica en el 20%. Los resultados del presente trabajo no pueden extrapolarse a otros tipos de poblaciones, puesto que el Hospital de La Misericordia es un centro de tercer nivel de atención, con predominio de pacientes con enfermedades oncohematológicas y neurológicas.

En otros estudios, se reporta comorbilidad asociada en el 92% de los niños. Las enfermedades más comunes fueron: enfermedad pulmonar (30%), prematuridad (27%), leucemia o tumor sólido (19%), cardiopatía (19%), enterocolitis necrosante o síndrome de intestino corto en 5 (14%) y trasplante de órgano sólido o células hematopoyéticas (11%)¹.

El tiempo promedio de estancia hospitalaria fue de 53 días; el servicio con mayor número de aislamientos fue la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con el 43% de los casos, seguido por Hospitalización General con el 29%. Está claramente descrita en la literatura la hospitalización prolongada como un factor de riesgo para infección por gérmenes resistentes, y en las diferentes series se sitúa la Unidad de Cuidados Intensivos como el servicio con mayor incidencia de gérmenes resistentes en relación con los múltiples dispositivos que requieren los pacientes allí hospitalizados para su soporte vital.

Otros estudios muestran una estancia hospitalaria promedio de 16 días (rango 1-385 días) antes de la infección por enterobacteria productora de carbapenemasa. Los servicios de hospitalización en su orden de frecuencia fueron: UCI Pediátrica o Neonatal (53%), salas de pediatría (18%), servicios quirúrgicos (15%), Hematooncología (7%) y otras salas (5%). Se encontró un niño infectado en el Servicio de Urgencias¹.

De los 21 pacientes infectados por *Klebsiella* productora de carbapenemasa, el 81% adquirió el germen como IACS. La localización más frecuente son las infecciones del torrente sanguíneo con el 41,1% de los casos y con promedio de duración del catéter de 27,7 días. Estudios previos han descrito

Tabla 6 Caracterización de pacientes pediátricos con aislamiento de *Klebsiella* productora de carbapenemasa en la Fundación Hospital de La Misericordia, Bogotá (Colombia)

Año	Comorbilidad	Especie <i>Klebsiella</i>	Sitio del aislamiento	Antibiótico empírico	Antibiótico dirigido	Desenlace
2012	Tumor de Wilms	<i>Oxytoca</i>	Líquido peritoneal	Pip/tazo	Pip/tazo ^a	Muerto
2012	Atresia de vías biliares	<i>Pneumoniae</i>	Orina	Ninguno	Meropenem Colistina	Vivo
2013	Hidronefrosis	<i>Oxytoca</i>	Orina	Ceftriaxona	Ceftriaxona	Vivo
2013	Hidronefrosis	<i>Oxytoca</i>	Orina	Cefalotina	Meropenem Amikacina	Vivo
2013	Hidronefrosis	<i>Pneumoniae</i>	Orina	Cefepime	Cefepime	Vivo
2013	Hidronefrosis	<i>Pneumoniae</i>	Orina	Cefalotina	Colistina	Vivo
2013	Hepatoblastoma	<i>Pneumoniae</i>	Sangre	Cefepime	Meropenem Ciprofloxacino	Muerto
2013	Toxoplasmosis	<i>Pneumoniae</i>	Sangre	Ninguno	Ciprofloxacino Gentamicina	Vivo
2013	Herida por arma de fuego toracoabdominal	<i>Pneumoniae</i>	Líquido pleural	Pip/tazo	Ciprofloxacino	Vivo
2013	LES	<i>Pneumoniae</i>	Sangre	Pip/tazo	Meropenem Amikacina	Vivo
2014	Síndrome nefrótico	<i>Ornithinolytica</i>	Sangre	Cefepime	Cefepime	Vivo
2014	Linfoma de Burkitt	<i>Oxytoca</i>	Orina	Cefepime	Meropenem Gentamicina Colistina	Vivo
2014	LES	<i>Pneumoniae</i>	Líquido pleural Tráquea	Meropenem	Meropenem Ciprofloxacino Colistina	Vivo
2014	LLA	<i>Pneumoniae</i>	Traquea	Pip/tazo	Pip/tazo	Vivo
2014	Parálisis cerebral	<i>Pneumoniae</i>	Sangre	Ceftriaxona	Meropenem Amikacina	Vivo
2014	LMA	<i>Pneumoniae</i>	Sangre	Pip/tazo	Meropenem Ciprofloxacino Amikacina	Vivo
2014	Enfermedad depósito	<i>Pneumoniae</i>	Sangre	Cefepime	Meropenem Gentamicina Colistina	Muerto
2015	Talasemia	<i>Pneumoniae</i>	Sangre	Pip/tazo	Meropenem ^a	Muerto
2015	Tumor de Wilms	<i>Oxytoca</i>	Orina	Cefepime	Cefepime	Vivo
2015	Epilepsia focal	<i>Pneumoniae</i>	Sangre	Ceftriaxona	Meropenem ^a	Muerto
2015	LLA	<i>Pneumoniae</i>	Sangre	Cefepime	Meropenem Colistina Gentamicina	Vivo

^a Pacientes fallecidos antes de conocer el aislamiento de carbapenemasa.

claramente la asociación del catéter venoso central y la prolongación de su uso con la adquisición de gérmenes resistentes (OR: 1,07), así como su relación con la necesidad de ventilación mecánica (HR: 3,8); sin embargo, en nuestro estudio el tiempo promedio de ventilación mecánica fue de 8,4 días y solo se documentó una neumonía asociada al ventilador⁵⁻⁷.

Con respecto al tratamiento antibiótico específico, una vez conocido el aislamiento microbiológico, el 52% de nuestros pacientes recibió terapia combinada, el 28,5% terapia doble y el 23,5% terapia triple.

El 19% (4 casos) recibió monoterapia, un aislamiento en orina tratado con colistina con evolución favorable, un caso de empiema tratado con ciprofloxacino con adecuada

respuesta y 2 bacteriemias con esquema previo de ceftriaxona y piperacilina/tazobactam en la que se hizo cambio a meropenem por deterioro clínico, pero el paciente falleció antes de conocerse el patrón de resistencia del germen.

En el 23,8% (5 casos) no fue necesario realizar ajustes en el esquema antibiótico, ya que a pesar de recibir un antibiótico con resistencia *in vitro* del germen aislado se logró negativización de los cultivos y la evolución clínica fue favorable. De estos 5 casos, 3 aislamientos correspondieron a orina, uno a tráquea y solamente uno a sangre. Se puede atribuir el éxito en el tratamiento a que el inóculo bacteriano estaba controlado y el antibiótico alcanzó adecuadas concentraciones.

En otros estudios, los tratamientos utilizados fueron: aminoglucósidos en 14 casos (58%), en 5 de estos casos el aminoglucósido se asoció a fluoroquinolona (4 casos) o trimetoprim-sulfametoxazol (un caso); se utilizó tigeciclina como monoterapia en un caso. Nueve niños (38%) no recibieron antibioticoterapia específica para el aislamiento; 6 de estos niños sobrevivieron a la infección y no presentaron recurrencia¹.

Es necesario aclarar que los primeros aislamientos de gérmenes con patrón de resistencia de carbapenemasa en nuestra institución datan del año 2012: fueron estos aislamientos los que recibieron monoterapia; posteriormente, conforme los conocimientos en el tema han mostrado que la mortalidad se ve incrementada con la monoterapia (40-80%) y se reduce significativamente con el uso de terapia combinada (20-30%), se ha implementado el uso de terapia antibiótica doble y triple en nuestros pacientes⁸⁻¹¹.

De forma similar al presente estudio, cohortes realizadas por diferentes autores muestran como a lo largo de la historia se han tratado enterobacterias productoras de carbapenemasa con monoterapia con carbapenémico, tigeciclina, colistina y amikacina, con tasas de sobrevida de hasta el 58% (del 20 al 60%). De la misma manera, muestran cómo, tras la implementación de terapia combinada (terapia doble o triple), las tasas de supervivencia alcanzan hasta el 100% (50-100%)⁸.

El presente trabajo mostró corresponsibilidades en el 81% de los casos: 48% a aminoglucósidos, 29% a ciprofloxacino y 5% a tigeciclina; este es un dato preocupante, ya que, además de presentar resistencia a los carbapenémicos, los gérmenes empiezan a mostrar resistencia a las opciones terapéuticas de rescate, limitando las posibilidades de tratamiento. Actualmente, se inició la sistematización en el Laboratorio de Microbiología del Hospital de la Misericordia de la inclusión de pruebas de sensibilidad a tigeciclina y, próximamente, a fosfomicina.

La mortalidad en el grupo de pacientes evaluados fue del 24%, similar a la reportada en los diferentes estudios (24-70%). El 80% de los pacientes fallecidos tuvieron el aislamiento en sangre y uno de ellos en líquido peritoneal, lo que estaría en relación con una mayor carga bacteriana y un difícil control de esta carga como factor ensombrecedor del pronóstico.

La resistencia bacteriana es un problema de salud pública. La diseminación mundial de cepas de *Klebsiella* spp. resistentes a carbapenémicos dificulta el manejo de los pacientes y empeora su pronóstico. Caracterizar a los pacientes que se han infectado por estos microorganismos permite conocer un poco este fenómeno y establecer las bases para el diseño de estudios experimentales que lleven a definir los factores de riesgo y a evaluar diferentes alternativas de prevención y tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Logan LK. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae an emerging problem in children. *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):852-9.
2. Tzouveleakis LS, Margokiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Dailkos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: An evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(4):682-707.
3. Giske CG, Martinez-Martinez L, Cantón R, Stefani S, Skov R, Glupczynski Y, et al. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Version 1. December 2013. p 1-40.
4. Esparza G, Ariza B, Bedoya AM, Comité de Resistencia Bacteriana e IAAS ACIN. 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):80-9.
5. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vitzili S, Chelvatoglou FC, Papaioannou V, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: A matched case-control study. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:1124-30.
6. Correa L, Valle Martino MD, Siqueira I, Pasternak J, Gales AC, Vallone Silva C, 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, Maya W, Agudelo Y, Ospina S. *Klebsiella pneumoniae* multiresistente, factores predisponentes y mortalidad asociada en un hospital universitario en Colombia. *Rev Chil Infect*. 2012;29(2):175-82.
8. 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 Disease and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015.
9. Duin D, Kaye KS, Neuner E, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(2):115-20.
10. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infection in children. *Clin Infect Dis*. 2014;58(10):1439-48.
11. Fraimow H, Nahra R. Resistant gram-negative infections. *Crit Care Clin*. 2013;29:895-921.