RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS EN PEDIATRÍA: UN RETO COMPARTIDO

AUTORA: ASCENSIÓN CUTILLAS GARCÍA (R2)
TUTORA: CONCEPCION RUIPEREZ CEBRIÁN
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE (HGUA)

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Indice

01 CASOS CLÍNICOS
- Salmonella typhi

02 PANORAMA GLOBAL
- Infecciones asociadas a resistencia antibiótica en pediatría

03 RESISTENCIA BACTERIANA
- Tipos de resistencia bacteriana
- Mecanismos de resistencia
- Betalactámicos
- Resistencia a betalactámicos
- Betalactamasas y subtipos

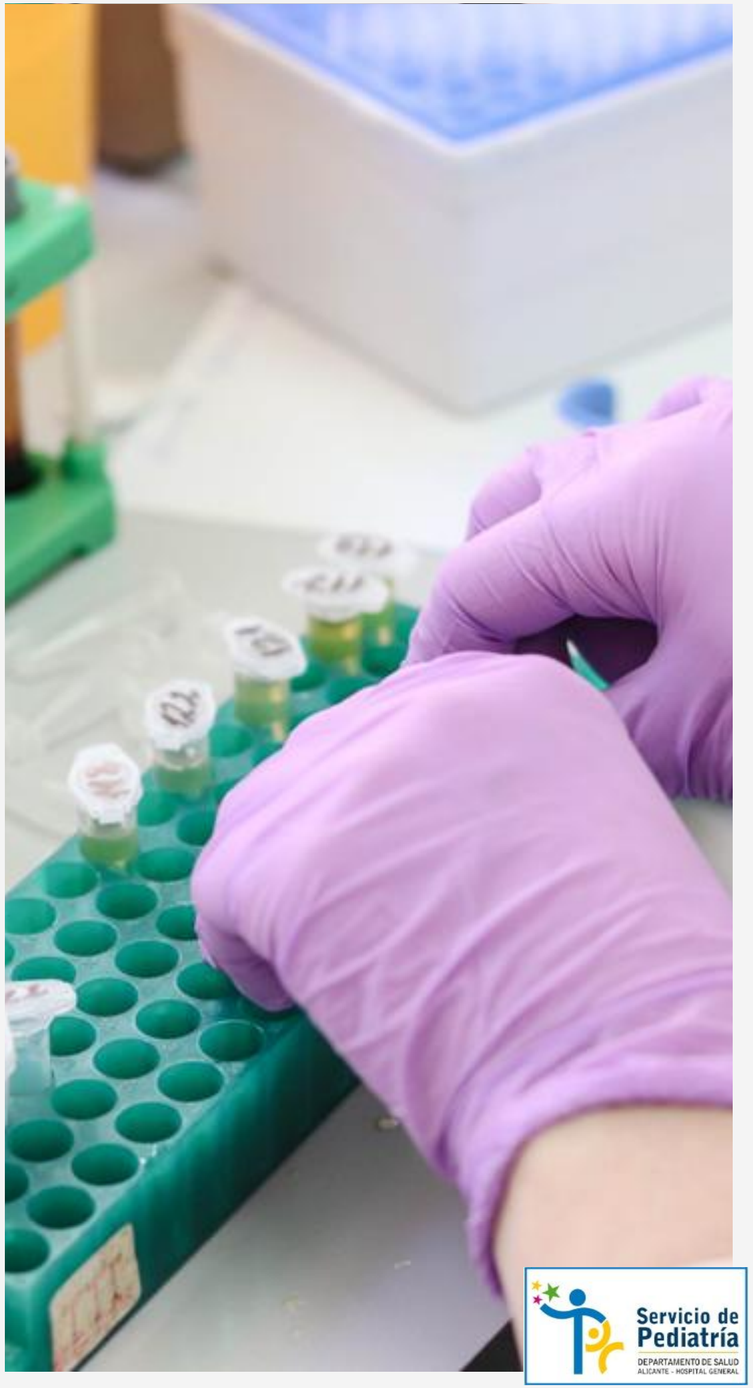
04 INHIBIDORES MODERNOS

05 ESTUDIOS

06 RESOLUCIÓN DE CASOS CLÍNICOS

07 CONCLUSIONES

08 BIBLIOGRAFÍA



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Casos clínicos

Niña de 9 años
Sin AP de interés

20/08
INICIO FIEBRE Y CUADRO CATARRAL

27/08
TYPHIADOT IGM +
Inicio de Ceftriaxona im 7d en domicilio +
Metronidazol 2d + Dexametasona 3d

07/09
PERSISTENCIA DE FIEBRE,
SE INICIA AZITROMICINA
3D

10/09
PERSISTE FIEBRE Y LEVE
CUADRO CATARRAL

Niño de 5 años
Sin AP de interés

01/09
INICIO FIEBRE, VÓMITOS,
DIARREA Y CUADRO
CATARRAL

01/09
TYPHIADOT IGM +
Inicio de Cefixima vo

08/09
PERSISTE FIEBRE, SE CAMBIA
A AZITROMICINA VO 3D

10/09
PERSISTE FIEBRE Y LEVE
CUADRO CATARRAL

Viajan los 2 meses previos a Pakistán, residiendo en una casa con 3 familias más, en total 13 personas

Primo que vive en Pakistan con cuadro similar

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Casos clínicos

Exploración física:

Leve esplenomegia y adenopatías latero-cervicales bilaterales

Pruebas complementarias:

- **Bioquímica:** GOT 143 U/L, GPT 82 U/L, GGT 70 U/L, FA 194 U/L, LDH 691 U/L, Hierro 26 ug/dL, Ferritina 1191 ug/L, PCR 4,85 mg/dL, Vitamina D 11,8 ng/mL
- **Hemograma:** Leucocitosis 6000 con fórmula normal, Hb 9,5 mg/dL
- **Coagulación** normal
- **Sangre periférica** normal
- **PCR Chikungunya, Dengue, Zika, Rickettsia** negativa
- **Serologia** con múltiples falsos positivos por reacción inmune
- **Tinción de Giemsa y Ag plasmodium** negativos
- **Aspirado nasofaringeo** negativo
- **Hemocultivo: Salmonella typhi BLEE**
- **Urocultivo y coprocultivo** negativos
- **Panel de infecciones gastrointestinales: Salmonella**
- **Mantoux y quantiferon** negativos

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Casos clínicos

Pruebas complementarias:

- **Rx tórax:** normal
- **Ecografía abdominal:** Hígado normal. Leve esplenomegalia homogénea. Adenopatías reactivas en mesenterio ileocecal y mínima ascitis en pelvis
- **ECG:** **bloqueo auriculo-ventricular de primer grado** (PR alargado)
- **Ecocardiografía:** normal

HEMOCULTIVO

Salmonella enterica
Serotipo Typhi 9,12,Vi:d:-

CEPA PRODUCTORA DE BETA-LACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO
CEPA MULTIRESISTENTE

ANTIBIOTICO	CMI	SENSIBILIDAD
AMPICILINA	>8	Resistente
AMOXICILINA/CLAVULANICO	<=8	**Sensible**
PIPERACILINA	>16	Resistente
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	<=4	**Sensible**
TICARCILINA	>16	Resistente
CEFALEXINA	>16	Resistente
CEFUROXIMA	>8	Resistente
CEFIXIMA	>1	Resistente
CEFOTAXIMA	>32	Resistente
CEFTAZIDIMA	>32	Resistente
CEFEPIMA	>8	Resistente
CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM	<=1	**Sensible**
CEFTAZIDIMA / AVIBACTAM	<=2	**Sensible**
AZTREONAM	>16	Resistente
IMIPENEM	<=1	**Sensible**
MEROPENEM	<=0.12	**Sensible**
ERTAPENEM	0.5	**Sensible**
NORFLOXACINA	>1	Resistente
CIPROFLOXACINA	>1	Resistente
LEVOFLOXACINO	>1	Resistente
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL	>4/76	Resistente
FOSFOMICINA	<=16	**Sensible**
TIGECICLINA	<=0.5	**Sensible**

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Casos clínicos

Exploración física: Normal

Pruebas complementarias:

- **Bioquímica:** GOT 64 U/L, GPT 74 U/L, GGT 96 U/L, FA 187 U/L, LDH 388 U/L, Hierro 44 ug/dL, Ferritina 779 ug/L, PCR 8,56 mg/dL
- **Hemograma:** Leucocitosis 8000 con fórmula normal, Hb 11 mg/dL
- **Coagulación** normal
- **Sangre periférica** normal
- **PCR Chikungunya, Dengue, Zika, Rickettsia** negativa
- **Serologia** con múltiples falsos positivos por reacción inmune
- **Tinción de Giemsa y Ag plasmodium** negativos
- **Aspirado nasofaríngeo** negativo
- **Hemocultivo: negativo**
- **Urocultivo y coprocultivo** negativos
- **Panel de infecciones gastrointestinales: negativo**
- **Mantoux y quantiferon** negativos
- **Pruebas de imagen y ECG** normales

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

SALMONELLA TYPHI

Clínica

- Fiebre alta prolongada (>5 días)
- Malestar general, cefalea, mialgias
- Dolor abdominal, diarrea o estreñimiento
- Hepatoesplenomegalia
- Exantema “rosado tifoideo”

Complicaciones

- Intestinales: Hemorragia digestiva y perforación ileal
- Extraintestinales: Meningitis, hepatitis o absceso hepático, osteomielitis, artritis séptica, colecistitis, carditis

Pruebas complementarias

- Leucopenia o leucocitosis leve, anemia, trombocitopenia
- PCR / VSG elevadas
- Transaminasas ligeramente elevadas
- Hemocultivos positivos en la primera semana (resistencia a ceftriaxona, y cefotaxima; sensibilidad a carbapenémicos o azitromicina)
- Coprocultivos positivos en etapas posteriores
- ECG: Taquicardia, BAV (prolongación PR)

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

SALMONELLA TYPHI

Tratamiento

Depende de la zona geográfica y la resistencia local

Primera elección (actualmente, en la mayoría de regiones)

- Ceftriaxona i.v: 1–2 g/día durante 7–14 días
- Cefotaxima i.v: 2 g cada 8 h, 10–14 días
- Azitromicina v.o.: 500 mg/día durante 7 días

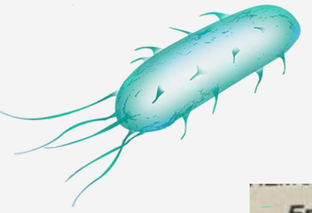
Alternativas

- Ciprofloxacino v.o./i.v. → solo si se confirma sensibilidad (muchas cepas ya son resistentes)
- Levofloxacino → alternativa si hay sensibilidad
- **Meropenem o imipenem → en casos graves con cepas extensamente resistentes (XDR)**

En BLEE:

- Clínica severa y respuesta tardía
- Fallo terapéutico con cefalosporinas
- Sepsis grave o shock séptico

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



Enterobacter asburiae

Tto en monoterapia con cefal. 3ª G puede inducir resistencia a todos los ß-lactámicos, excepto Cefepime, Carbapenem y Cefta-Avi

CEPA PORTADORA DE AMPC CROMOSÓMICA

ANTIBIOTICO	CMI	SENSIBILIDAD
AMPICILINA	>8	Resistente
AMOXICILINA/CLAVULANICO	>32	Resistente
PIPERACILINA	<=8	Sensible
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	<=4	Sensible
TICARCILINA	<=8	Sensible
CEFALEXINA	>16	Resistente
CEFIXIMA	<=1	Sensible
CEFOTAXIMA	<=1	Sensible
CEFTAZIDIMA	<=1	Sensible
CEFEPIMA	<=1	Sensible
CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM	<=1	Sensible
CEFTAZIDIMA / AVIBACTAM	<=2	Sensible
AZTREONAM	<=1	Sensible
IMIPENEM	<=1	Sensible
MEROPENEM	<=0.12	Sensible
ERTAPENEM	<=0.12	Sensible
AMIKACINA	<=8	Sensible
GENTAMICINA	<=2	Sensible
TOBRAMICINA	<=2	Sensible
CIPROFLOXACINA	<=0.06	Sensible
LEVOFLOXACINO	<=0.5	Sensible
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL	<=2/38	Sensible
FOSFOMICINA	<=16	Sensible
COLISTINA	<=2	Sensible
TIGECICLINA	<=0.5	No Interpretada

En nuestro hospital...

Pseudomonas aeruginosa

Sensible

- CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM (cmi <=1)
- CEFTAZIDIMA / AVIBACTAM (cmi <=2)
- MEROPENEM (cmi <=0.12)
- AMIKACINA (cmi <=8)
- TOBRAMICINA (cmi <=2)
- COLISTINA (cmi <=2)

SensibleAltaDosis

- CEFEPIMA (cmi 8)
- AZTREONAM (cmi 16)
- IMIPENEM (cmi 2)
- CIPROFLOXACINA (cmi 0.25)
- LEVOFLOXACINO (cmi <=0.5)

Resistente

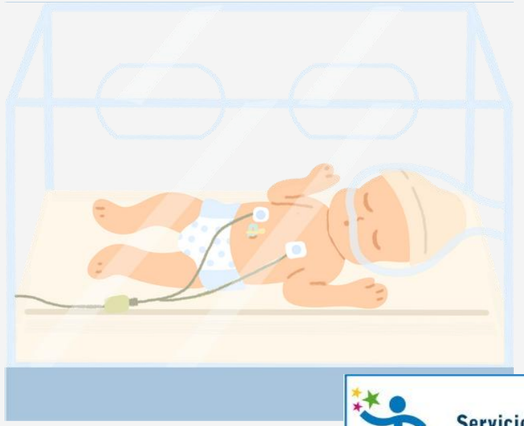
- PIPERACILINA (cmi >16)
- PIPERACILINA/TAZOBACTAM (cmi >16)
- TICARCILINA (cmi >16)
- CEFTAZIDIMA (cmi 16)

No Interpretada

- FOSFOMICINA (cmi 32)

Panorama global

- **WHO GLASS 2025 (OMS):** 1/6 infecciones bacterianas (2023) fueron resistentes a antibióticos
- Millones de muertes asociadas a infecciones bacterianas resistentes (**≈4.7–4.95 millones** en 2019–2021)
- Resistencia elevada en **Asia sudoriental, Mediterráneo oriental y África**; en Europa tasas más bajas pero clínicamente relevantes
- **En España**, circulación sostenida de BLEE y heterogeneidad regional en carbapenemasas
- Niños y neonatos: mayor vulnerabilidad; se asocian a mayor mortalidad en **sepsis neonatal**
- Aumento de colonización comunitaria por Enterobacterales productoras de BLEE en UCIN



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

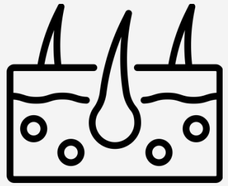
Infecciones asociadas a resistencia antibiótica en pediatría

RESPIRATORIAS

- Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina y macrólidos
- Haemophilus influenzae productor de β-lactamasas

URINARIAS

- Escherichia coli BLEE
- Klebsiella spp. resistente a cefalosporinas



PIEL Y TEJIDOS BLANDOS

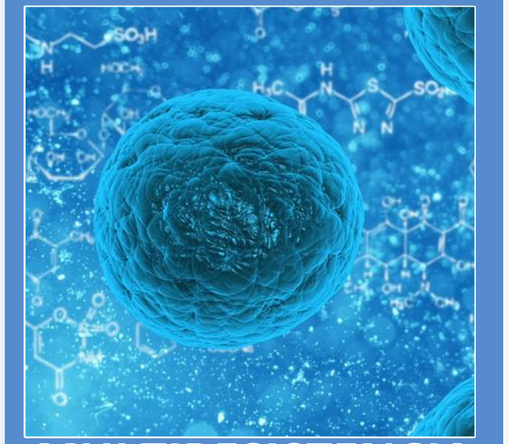
- Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM)
- Streptococcus pyogenes con resistencia a macrólidos

NOSOCOMIALES (UCIN/UCIP)

- Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii multirresistentes
- Enterobacterias productoras de carbapenemasas

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Tipos de de la resistencia bacteriana

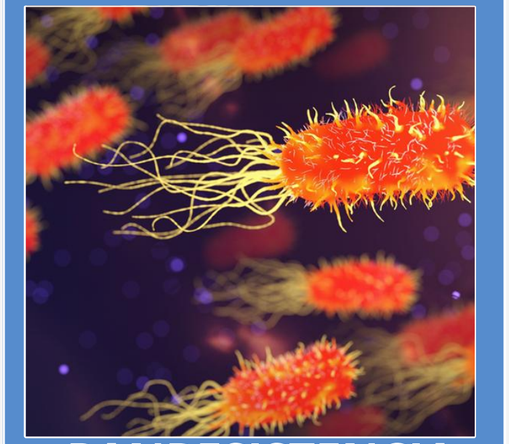


MULTIRESISTENCIA (MDR)

Al menos un antibiótico de tres o más familias

RESISTENCIA EXTENDIDA (XDR)

Al menos un antibiótico de todas las familias excepto una o dos



PANRESISTENCIA (PDR)

A todos los antibióticos de todas las familias

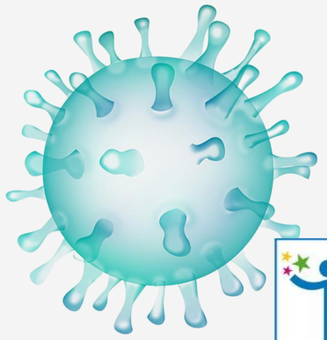
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Mecanismos de resistencia

La resistencia natural (intrínseca) es una propiedad innata de cada especie bacteriana y su aparición es previa al uso de los antibióticos.
Se transmite de forma vertical

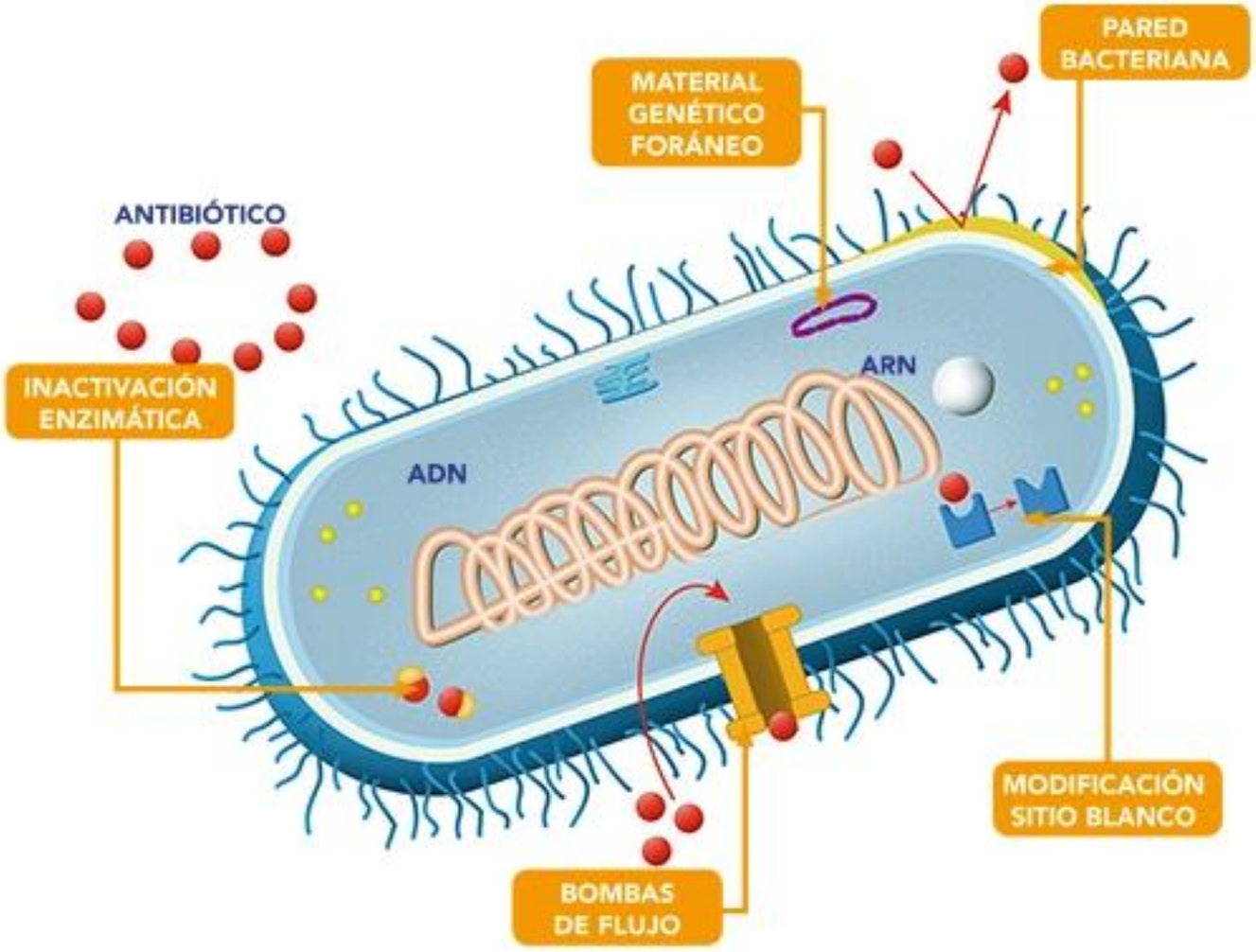
La resistencia adquirida (extrínseca) es variable y puede llevar a un fracaso terapéutico

- A través de mutaciones, por cambios en la secuencia de bases del cromosoma
- Por trasmisión de material genético extracromosómico procedente de otras bacterias. A través de plásmidos, transposones e integrones



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS
EVOLUCIÓN DE ACCIÓN



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

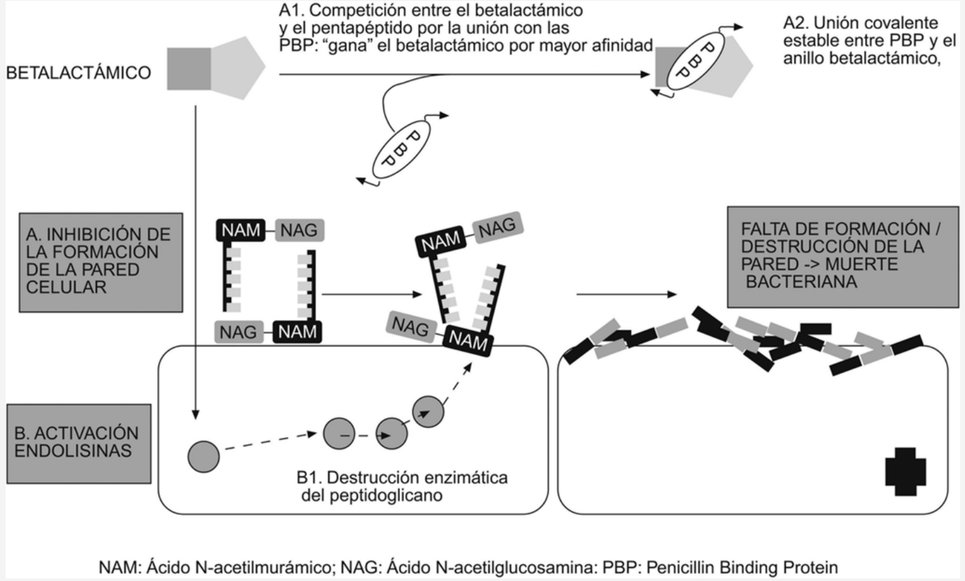
Betalactámicos

Los antibióticos más utilizados en la práctica clínica

Bactericidas y de amplio espectro

Principalmente frente a cocos Gram + (Streptococcus, Staphylococcus sensibles, Enterococcus) y algunos bacilos Gram - (Neisseria, Haemophilus, E. coli, Proteus)

<u>Mecanismo de acción:</u> inhiben la síntesis de la pared bacteriana. Se unen a **PLP (proteínas ligadoras de penicilina),** necesarias para la síntesis del peptidoglucano. Además, activan autolisinas



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

BETALACTÁMICOS

PENICILINAS	**NATURALES**	Penicilina G sódica, Penicilina Benzatínica, Penicilina V
	AMINOPENICILINAS	Ampicilina, Amoxicilina
	ANTIESTAFILOCÓCICAS	Meticilina, Cloxacilina, Nafcilina
	CARBOXIPENICILINAS	Ticarcilina, Carbenicilina
	UREIDOPENICILINAS	Piperacilina
CEFALOSPORINAS	**CEFALOSPORINAS DE 1º GENERACIÓN**	Cefaclor, Cefalexina, Cefalotina, Cefazolina
	CEFALOSPORINAS DE 2º GENERACIÓN	Cefuroxima, Cefoxitina
	CEFALOSPORINAS DE 3º GENERACIÓN	Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefixima
	CEFALOPORINAS DE 4º GENERACIÓN	Cefepime
	CEFALOSPORINAS DE 5º GENERACIÓN	Ceftarolina, Ceftobiprole
	NUEVAS CEFALOSPORINAS	Cefiderocol
MONOBACTAMES	Aztreonam	
CARBAPENEMES	Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem	
COMBINACIÓN CON INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS	Ampicilina-Sulbactam, Amoxicilina-Clavulánico, Piperacilina-Tazobactam, Ceftolozano-Tazobactam, Cefatazidima-Avibactam	

Tabla 1. Clasificación de los antibióticos betalactámicos

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

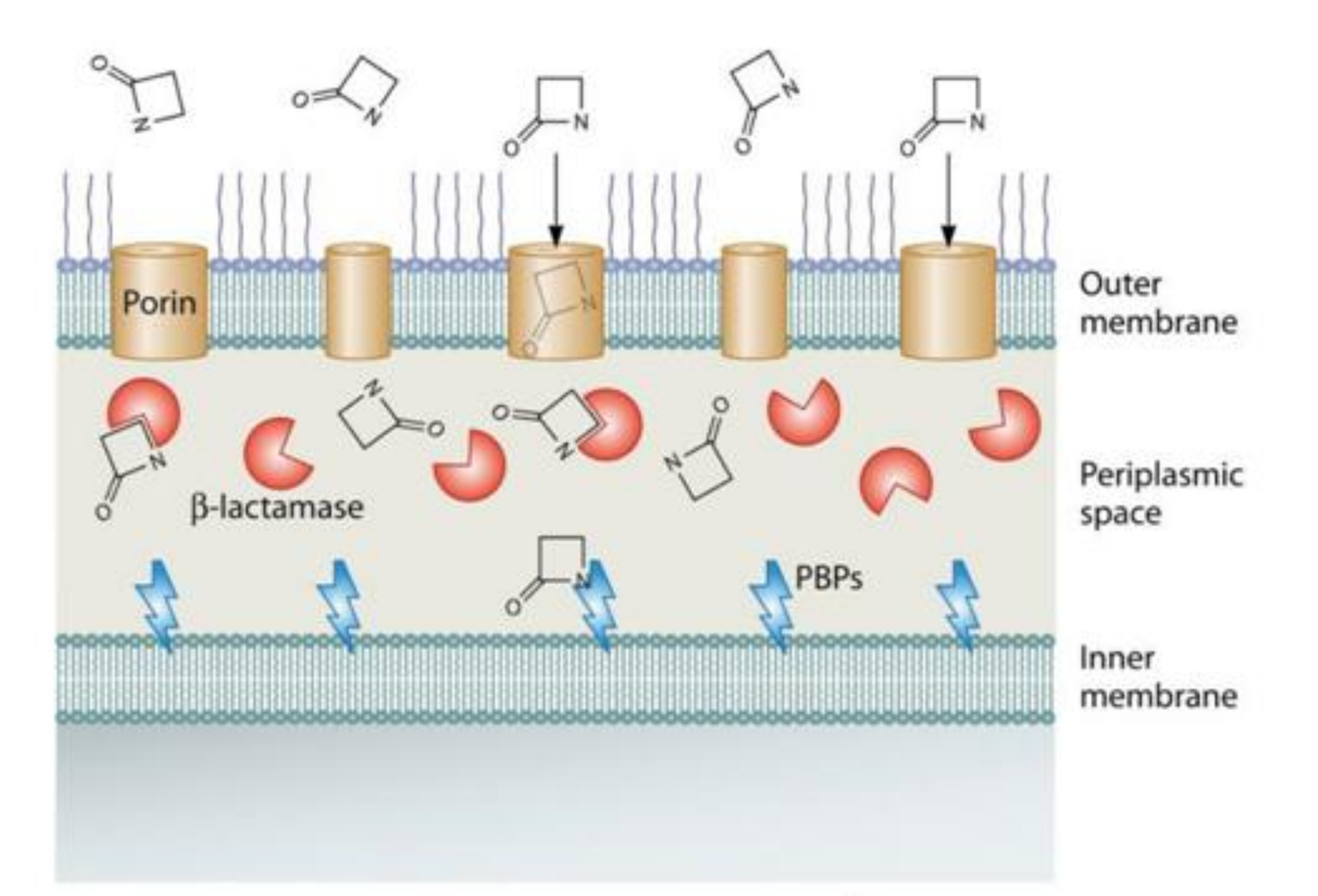
Resistencia a betalactámicos

- Alteración de las enzimas diana (PBPs): S. aureus (**SARM**, PBP2a codificada por mecA), S. pneumoniae (mutaciones en PBPs)
- Hiperproducción o adquisición de PBPs resistentes
- Alteración de la membrana externa: Enterococcus faecium resistente a vancomicina
- Producción de enzimas inactivantes (betalactamasas, algunas de espectro ampliado)

A veces actúan de forma sinérgica

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Resistencia a betalactámicos

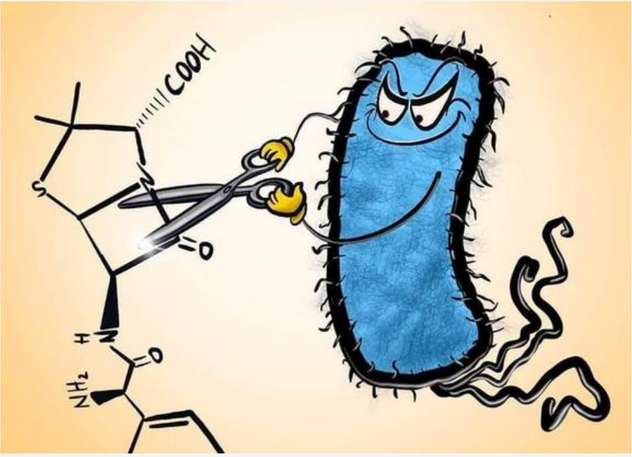


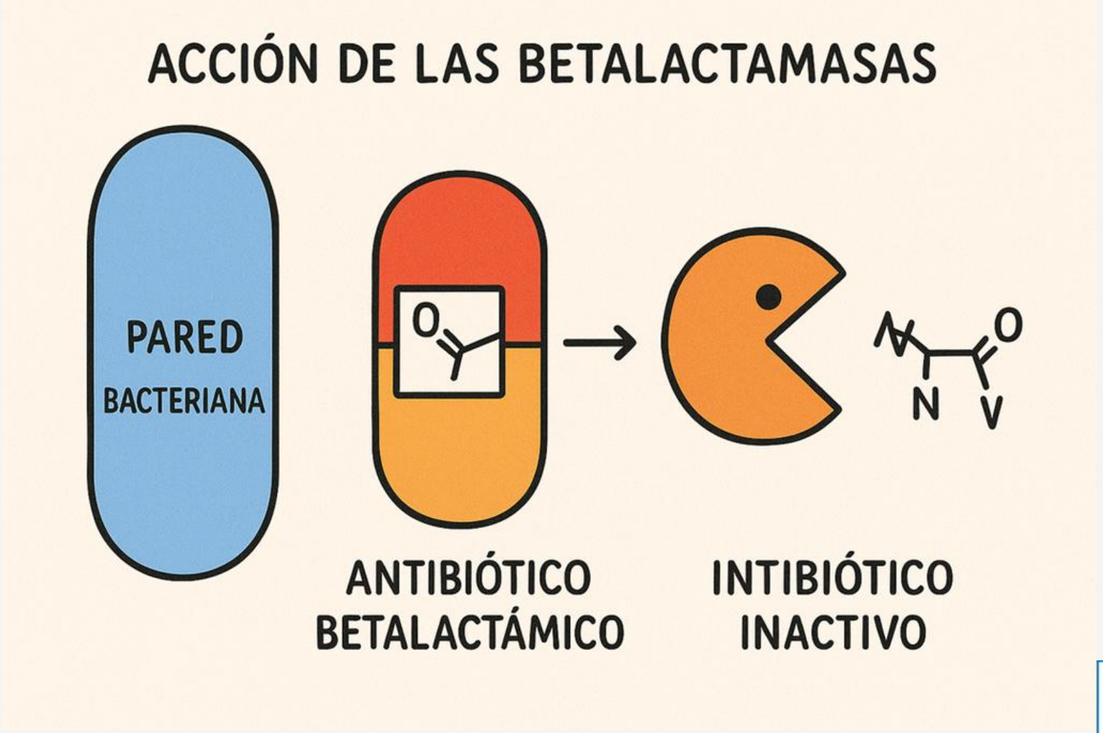
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Betalactamasas

El principal mecanismo de resistencia a betalactámicos en **Enterobacterales**

Enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico impidiendo su actividad antibacteriana

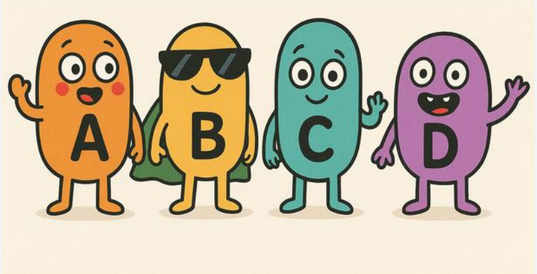




Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Betalactamasas

- **A, C y D** son β-lactamasas dependientes de **serina** en el sitio activo



- **B** son metalo-β-lactamasas (MBL) y usan iones **Zn^{2+}** para la hidrólisis; no son inhibidas por los inhibidores clásicos de serina

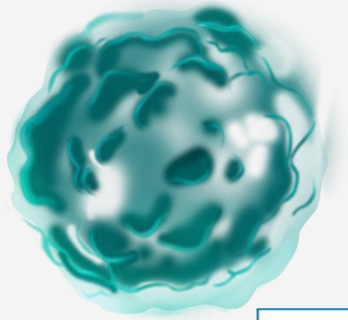
CLASE	Residuo activo principal	Mecanismo de acción	Ejemplos	Distribución/ Hospedadores
A	Serina (Ser70)	Serina-β-lactamasa	TEM, SHV, CTX-M, KPC	Enterobacterales (E. coli, Klebsiella spp.)
B	Zinc (Zn^{2+} x2)	Metalo-β-lactamasa (MBL)	NDM, VIM, IMP	P. aeruginosa, Acinetobacter, Enterobacterales
C	Serina (Ser64)	AmpC (inducible o plasmídica)	AmpC cromosómica, CMY, DHA	Enterobacter, Citrobacter, Serratia, E. coli
D	Serina (Ser70)	OXA-β-lactamasa	OXA-23, OXA-48, OXA-58	A. baumannii, K. pneumoniae

Carbapenemasas

- Los carbapenemasas más relevantes en Enterobacterales: **KPC (A), NDM/VIM/IMP (B), OXA-48-like (D)**

- La distribución geográfica y prevalencia cambian; la vigilancia molecular es clave para vigilancia y control

- **Mayor mortalidad,** mayores costos y limitadas opciones terapéuticas; en pediatría y neonatología suponen riesgo por colonización nosocomial



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Inhibidores modernos

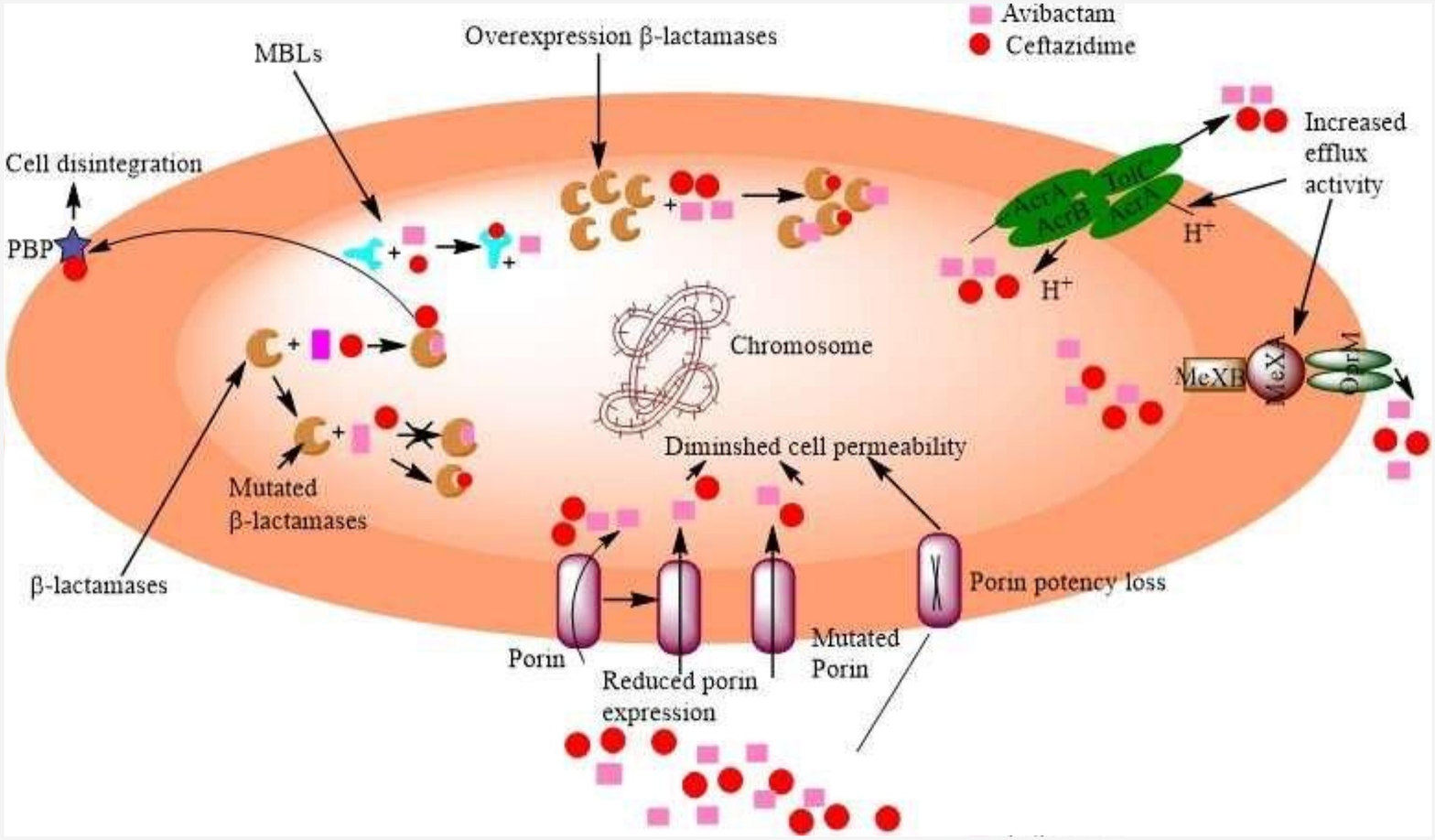
- **Avibactam** (muy activo frente a KPC y muchas clase A/D y algunos C; **no frente a MBLs**)
- **Vaborbactam** (potente frente a KPC)
- **Relebactam** (amplía actividad de imipenem)
- **Boronatos** (p. ej. xeruborbactam, taniborbactam en desarrollo) tienen espectros más amplios y algunos actúan contra AmpC/serina carbapenemasas
- Combinaciones recientes (**ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-relebactam**), pero su eficacia frente a variantes emergentes y MBLs es variable

Ninguno de los inhibidores clínicos clásicos inhibe MBLs

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Inhibidores modernos

Se unen irreversiblemente a la serina del sitio activo → forman un complejo acil-enzima estable → la enzima queda inactiva



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Clase A

BLEE (TEM, SHV, CTX-M) **y Carbapenemasas,** la más importante KPC (otras GES, SME, IMI)

Substrato: amplio espectro; actividad frente a cefalosporinas de 3.ª generación (BLEE) o, en variantes como KPC, hidrolizan carbapenems

Genética/movilidad: genes frecuentemente plasmídicos, asociados a transposones que facilitan diseminación clonal y horizontal. CTX-M ha desplazado en muchas regiones a TEM/SHV

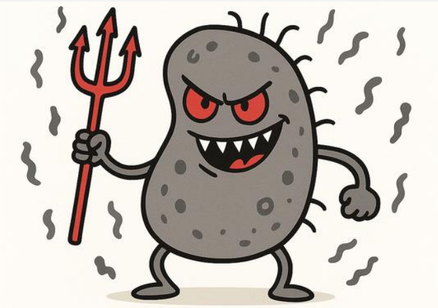
Origen: Enterobacterales (E. coli, Klebsiella spp.)

Inhibidores:
Clavulánico, tazobactam parcialmente
Avibactam cubre KPC y otras A resistentes (cuando se combina con ceftazidima o ceftarolina según formulación)

Resistencias emergentes (mutaciones de KPC) pueden disminuir sensibilidad a algunos IBL nuevos

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Clase B (MBL)



NDM, VIM, IMP principalmente (subclases B1–B3)

Substrato: hidrolizan prácticamente todas las β-lactamasas incluyendo carbapenems; no hidrolizan monobactámicos (aztreonam) en ausencia de otras β-lactamasas coexistentes

Genética: Los genes suelen estar ubicados en plásmidos, integrones o transposones, lo que les permite transferencia horizontal. También pueden encontrarse en el cromosoma

Origen: P. aeruginosa, Acinetobacter, Enterobacterales

Inhibidores:
No inhibidas por clavulánico/avibactam/vaborbactam (inhibidores diseñados para serina)

Combinar **aztreonam + inhibidor de serina** si la bacteria co-produce serina β-lactamasa (p. ej. aztreonam + avibactam) o usar nuevos inhibidores en investigación que también actúen sobre MBL (ciertos **boronatos** en desarrollo)

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Clase C

AmpC

Substrato: hidroliza penicilinas y la mayoría de cefalosporinas (incluido cefalosporinas de 3.ª generación)

Genética/movilidad: enzimas AmpC codificadas por genes cromosómicos o variantes codificadas por plásmidos (cefamicinasas plasmídicas)

Origen: Enterobacterales (Enterobacter, Citrobacter, Serratia, etc.)

Inhibidores:
No inhibida por inhibidores clásicos (ácido clavulánico) ni tazobactam, ni sulbactam. Algunos antibióticos inducen derepresión (pérdida de regulación) provocando niveles altos de AmpC y fracaso terapéutico

Nuevos inhibidores como **avibactam**
Distinguir AmpC inducible vs plasmídico es importante: cefepima y carbapenems mantienen actividad en muchos casos; piperacilina-tazobactam puede fallar si hay sobreproducción de AmpC

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Clase D

OXA y variantes

Substrato: pueden comportarse como penicilinasas, betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas
Actividad variable sobre carbapenems (algunas OXA-48 hidrolizan carbapenems débilmente)

Genética: Muchos genes OXA están en plásmidos o asociados a elementos móviles. Detección fenotípica puede fallar (niveles de resistencia bajos)

Origen: OXA-48-like (Enterobacterales, K.pneumoniae) y muchas OXA en Acinetobacter (OXA-23, OXA-24/40, OXA-58)

Inhibidores:
Salvo excepciones, **no** se inhiben con ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam
Algunas de ellas (OXA-48) se inhiben con **avibactam**

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Betalactamasas

Tabla 1 Clasificación de betalactamasas de interés clínico

Grupo funcional[a]	Clase molecular	Sustratos de referencia	Inhibición		Tipo de enzima	Ejemplos (familias/ representantes)
			AC-TZB	EDTA		
1	C	**Cefalosporinas**	–	–	**Cefalosporinasas cromosómicas Cefamicinasas plasmídicas**	**AmpCs FOX, DHA, ACT...**
2a	A	Penicilinas	+	–	Penicilinasas	PC1
2b	A	Penicilinas Cefalosporinas-1G	+	–	Penicilinasas de amplio espectro	TEM-1, SHV-1
2be	A	**Cefalosporinas-EE Monobactámicos**	+	–	**BLEE**	**TEM, SHV, CTX-M...**
2br	A	Penicilinas	–	–	TEM resistentes a inhibidores	TEM-30...
2ber	A	Cefalosporinas-EE Monobactámicos	–	–	BLEE resistentes a inhibidores	TEM-50...
2c	A	Carbenicilina	+	–	Penicilinasas	PSE-1
2ce	A	Carbenicilina Cefepima	+	–	Penicilinasas-cefepimasas	RTG-4
2d	D	Oxacilina	±	–	Oxacilinasas	OXA-1, OXA-10...
2de	D	Cefalosporinas-EE	±	–	Oxacilinasas de espectro extendido	OXA-11...
2df	D	**Carbapenémicos**	±	–	**Carbapenemasas tipo OXA**	**OXA-23, OXA-48...**
2e	A	Cefalosporinas-EE	+	–	Carbapenemasas	CepA
2f	A	**Carbapenémicos**	±	–	**Carbapenemasas**	**KPC, IMI, GES-6...**
3	B	**Carbapenémicos**	–	+	**Carbapenemasas**	**IMP, VIM, NDM... L1, CphA...**

AC/TZB: ácido clavulánico/tazobactam; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; Cefalosporinas-EE: cefalosporinas de espectro expandido; Cefalosporinas-1G: cefalosporinas de primera generación.

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Betalactamasas

CLASE	Sustratos hidrolizados	Inhibidores efectivos
A	Penicilinas, cefalosporinas Carbapenems en KPC	**Clavulánico**, **carbapenems** tazobactam, **avibactam,** vaborbactam Ceftazidima-avibactam o meropenem-vaborbactam (en KPC)
B	Todo excepto monobactámicos (aztreonam)	**Ninguno clásico** **Aztreonam** Cefiderocol
C	Penicilinas, cefalosporinas (incl. 3ª generación)	**Avibactam** **Carbapenems** si sobreexpresión AmpC
D	Penicilinas, cefalosporinas Carbapenems (variable)	Parcialmente inhibidas por **avibactam**

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacterales in healthy Spanish schoolchildren

Mireia López-Siles[1,2*], Zaira Moure[3,4], Aly Salimo Muadica[5,6], Sergio Sánchez[7], Raquel Cruces[1], Alicia Ávila[3], Noelia Lara[3], Pamela Carolina Köster[5], Alejandro Dashti[5], Jesús Oteo-Iglesias[3,8,9†], David Carmena[5,9†] and Michael J. McConnell[1†]

- **Población:** 887 niños sanos (3-13 años) de siete colegios en el área metropolitana de Madrid en abril-junio de 2018
- **Genes detectados:** diversos subtipos de BLEE (CTX-M-14, CTX-M-15, SHV-12, CTX-M-27, CTX-M-32, CTX-M-9)
- **Hallazgos:** 2,6 % portadores fecales de Enterobacterales productoras de BLEE
- **Relevancia:** es uno de los pocos con población pediátrica en España centrado en subtipos genéticos de β-lactamasas

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Intestinal loads of extended-spectrum beta-lactamase and Carbapenemase genes in critically ill pediatric patients

Elias Dahdouh[1*], Emilio Cendejas-Bueno[1,2], Guillermo Ruiz-Carrascoso[1,2], Cristina Schüffelmann[3], Fernando Lázaro-Perona[1], Mercedes Castro-Martínez[4], Francisco Moreno-Ramos[5], Luis Escosa-García[2,6], Marina Alguacil-Guillén[1] and Jesús Mingorance[1,2]

- **Población:** 90 pacientes críticos, 382 hisopos rectales analizados. Ingresados abril 2018-diciembre 2019 en UCI pediátrica, Hospital La Paz, Madrid. Publicado en 2023
- **Genes analizados:** CTX-M-1, OXA-1, OXA-48, VIM
- **Hallazgos:** 74 % de los pacientes colonizados con al menos un gen de resistencia. Muchos genes detectados por PCR no se detectaban con cultivo rutinario. La carga intestinal alta de OXA-48 se asocia a riesgo de infección extra-intestinal. Algunos antibióticos influyen en la presencia de ciertos genes, sugiriendo selección antibiótica
- **Relevancia:** Alta colonización intestinal por β-lactamasas y carbapenemasas en niños críticos

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Extended-spectrum beta-lactamases producing extensively drug-resistant Salmonella Typhi in Punjab, Pakistan

Muhammad Saeed [1], Muhammad Hidayat Rasool [2], Farhan Rasheed [3], Muhammad Saqalein [4], Muhammad Atif Nisar [5], Ambreen Anwar Imran [6], Saba Tariq [7], Afreenish Amir [8], Aamer Ikram [9], Mohsin Khurshid [10]

- **Población:** Punjab, Pakistán. 2018
- **Objetivo:** Evaluar la presencia de Salmonella Typhi productora de BLEE y su resistencia a múltiples antibióticos
- **Muestras:** 82 aislamientos clínicos de S. Typhi
- **Hallazgos principales:** 35/82 aislamientos (≈43 %) eran XDR (resistencia extensa). Genes de resistencia detectados: TEM y CTX-M. Las cepas XDR mostraron resistencia a antibióticos de primera línea (ampicilina, cloranfenicol, TMP/SMX) y a cefalosporinas de tercera generación.

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

An Assessment of the Current Trends of Antibiotic Resistance of Salmonella Typhi Against 1st Line Antimicrobial Agents in Metropolitan City of Karachi

- **Población:** 1223 pacientes con fiebre tifoidea diagnosticados en varias clínicas de Karachi Enero 2019–Noviembre 2020.
- **Muestras:** S. Typhi (92,7 %) y S. Paratyphi (7,3 %)
- **Hallazgos clave:**

5,4 % multirresistentes (MDR), 56,4 % extensamente resistentes (XDR), 5,6 % BLEE positivos

49,1 % de S. Typhi resistentes a ampicilina, cloranfenicol y cotrimoxazol

Solo 15,2 % sensibles a todos los antibióticos de primera línea

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Open Forum Infect Dis. 2025 Mar 11;12(4):ofaf131. doi: 10.1093/ofid/ofaf131.
eCollection 2025 Apr.

Prevalence of the Antibiotic Resistance of *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* in Pakistan: A Systematic Review and Meta-analysis

Aftab Ullah [1,2], Muhammad Shabil [3,4], Saud A Abdulsamad [5,6], Asif Jan [1,7], Abdulghani A Naeem [5,6], Haseen Ullah [1], Mudassir Khattak [2], Zakiullah [1]

- Meta-análisis publicado en Abril 2025 de múltiples estudios paquistaníes. Evaluar la prevalencia de resistencia a antibióticos en cepas de Salmonella typhi y Salmonella paratyphi aisladas en Pakistán, analizando los datos de estudios 2014-2024

S. typhi:

- Resistencia a ampicilina: 80 %
- Resistencia a ciprofloxacin: 64 %
- Resistencia a azitromicina: 7 %
- Multirresistente (MDR): 29 %
- Extensamente resistente (XDR): 25 %

S. paratyphi:

- Patrón similar, con algo menos de XDR pero alta resistencia a quinolonas y ampicilina

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

- Existe una alta prevalencia de **cepas XDR y BLEE positivas de S. Typhi** en Pakistan

- La detección de genes de BLEE (CTX-M, TEM) significa que la bacteria no sólo es resistente a los antibióticos clásicos (ampicilina, cloranfenicol, TMP/SMX), sino que además puede neutralizar cefalosporinas de tercera generación

- **La resistencia a los antibióticos tradicionales es muy alta en Pakistán.** Esto complica el tratamiento de la fiebre tifoidea, ya que las opciones de antibióticos eficaces se reducen.

- Las opciones terapéuticas más efectivas actualmente son **carbapenémicos** (imipenem, meropenem) y, en algunos casos, azitromicina o ceftazidima-avibactam.

Próximas líneas de investigación

- Estudios longitudinales en pediatría que muestren impacto clínico (mortalidad, estancia hospitalaria) específico por subtipo de betalactamasa (por ej, CTX-M vs TEM vs SHV) en niños

- Desarrollo de nuevos inhibidores para las metalobetalactamasas (boronatos)

- Datos de ciertos subtipos menos comunes (carbapenemasas pediátricas), aunque ya empiezan a aparecer. Estudios en diferentes regiones/o países subdesarrollados, donde los datos suelen ser más escasos

- Investigación enfocada no sólo en infecciones sino en colonización de niños y su papel en la transmisión

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Casos clínicos: resolución

Niña de 9 años
Sin AP de interés

11/09
SE EXTRAEN CULTIVOS
INICIO DE MEROPENEM

12/09
HEMOCULTIVO NEGATIVO

13/09
AFEBRIL

20/09
AFEBRIL, SE CAMBIA TRATAMIENTO A AMOXICILINA-CLAVULÁNICO VO Y SE DA DE ALTA 3 DÍAS DESPUÉS

Niño de 5 años
Sin AP de interés

11/09
SE EXTRAEN CULTIVOS
INICIO DE MEROPENEM

12/09
HEMOCULTIVO POSITIVO PARA SALMONELLA BLEE RESISTENTE A CF 3ºG

15/09
HEMOCULTIVO NEGATIVO

20/09
AFEBRIL, SE CAMBIA TRATAMIENTO A AMOXICILINA-CLAVULÁNICO VO Y SE DA DE ALTA 3 DÍAS DESPUÉS

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Conclusiones

- La resistencia antibiótica es una amenaza creciente en pediatría, especialmente en Neonatología, y limita las opciones terapéuticas seguras
- Las betalactamasas (A, B, C y D) son los principales mecanismos de resistencia frente a betalactámicos. Es importante tipificarlas para realizar un tratamiento específico frente a cada una de ellas
- El tratamiento debe individualizarse según el tipo de enzima, usando combinaciones como carbapenémicos, cefiderocol o inhibidores nuevos
- El uso racional de antibióticos y la vigilancia microbiológica son claves para frenar la resistencia
- Existe una alta prevalencia de Salmonella BLEE multirresistente en Pakistan que otorga resistencia a antibióticos tradicionales, obligando al uso de carbapenémicos como primera línea

Bibliografía

- Silvas LAC. Bacterial resistance, a current crisis. PMC [Internet]. 2023 [consultado 30 oct 2025]. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10541255/ PMC
- Lepe JAL, Martínez-Martínez L. Mecanismos de resistencia en bacterias gramnegativas. Med Intensa. 2022; 46:392-402.
- Bacterias.pdf [Internet]. [consultado 1 nov 2025]. Disponible en: https://vsf-iwsold-pre-portal.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf
- Treviño Natalia, Molina Nora B. Antibióticos: mecanismos de acción y resistencia bacteriana. [Internet][consultado 2 nov 2025]. Disponible en: https://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/136280/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Tooke CL, et al. β-Lactamases and β-Lactamase Inhibitors in the 21st Century. PMC [Internet]. 2019 [consultado 1 nov 2025]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30959050/ PubMed
- World Health Organization. Global antibiotic resistance surveillance report 2025 [Internet]. 2025 [consultado 2 nov 2025]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240116337 Organización Mundial de la Salud

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Bibliografía: estudios

1. Malik Z, et al. Prevalence and antibiotic resistance pattern of Salmonella typhi in Pakistan: A systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2023;23(1):543. [Internet]. [consultado 1 nov 2025]. Disponible en: doi:10.1186/s12879-023-07329-7.
2. Khan F, et al. Molecular characterization and antimicrobial resistance of Salmonella enterica serovar Typhi isolates in Pakistan. Front Cell Infect Microbiol. 2023;13:1180714. [Internet]. [consultado 1 nov 2025]. Disponible en: doi:10.3389/fcimb.2023.1180714.
3. Qamar FN, et al. Outbreak of Salmonella typhi with resistance to ceftriaxone and other antimicrobials—Pakistan, 2016–2018. N Engl J Med. 2020;382(13):1242-1251. [Internet]. [consultado 1 nov 2025]. Disponible en: doi:10.1056/NEJMoa1901383.
4. Akhtar N, et al. Antimicrobial susceptibility pattern of Salmonella typhi isolates from Pakistan. Ann Pak Inst Med Sci. 2021;17(3):198–203. [Internet]. [consultado 1 nov 2025]. Disponible en: https://www.apims.net/apims/article/view/828?utm_source=chatgpt.com
5. Ahmed R, et al. Prevalence of the antibiotic resistance of Salmonella typhi and Salmonella paratyphi in Pakistan: A systematic review and meta-analysis. J Infect Public Health. 2024;17(6):805–814. [Internet]. [consultado 1 nov 2025]. Disponible en: doi:10.1016/j.jiph.2024.04.003.