

Bacteriemia por *Enterococcus* resistente a la vancomicina en un niño con leucemia mieloide aguda: tratamiento satisfactorio con daptomicina

Vancomycin-resistant Enterococcus bacteremia in a child with acute myeloid leukemia: Successful treatment with daptomycin

Dra. Ayşe Büyükcama^a, Dra. Eda Karadağ Öncel^a, Dra. Yasemin Özşüreklü^a, Prof. Dr. Ali B. Cengiz^a, Prof. Titular Dr. Barış Kuşkonmaz^b y Prof. Dra. Banu Sancak^c

RESUMEN

Las infecciones enterocócicas multirresistentes pueden ser un problema serio en los pacientes pediátricos y causarles complicaciones importantes o la muerte, en particular, en los casos de enfermedades subyacentes graves concomitantes. Las opciones de tratamiento en los niños son limitadas en comparación con las de los adultos. En este artículo, presentamos el caso de un niño de 3 años con leucemia mieloide aguda (LMA)-M7 y bacteriemia por *Enterococcus* resistente a la vancomicina, que se trató satisfactoriamente con daptomicina. La daptomicina puede ser un tratamiento alternativo para las infecciones por *Enterococcus* resistente a la vancomicina (ERV) en los niños. Se necesitan más estudios para ampliar su uso.

Palabras clave: *Enterococcus* resistente a la vancomicina, niño, daptomicina, linezolid.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e432>

Texto completo en inglés: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.eng.e432>

ANTECEDENTES

Las infecciones por *Enterococcus* resistente a la vancomicina (ERV) son un problema clínico global en los hospitales y pueden provocar endocarditis infecciosa, infecciones en el torrente circulatorio relacionadas con el catéter, infecciones en las vías urinarias y bacteriemia de causa desconocida.

La bacteriemia por ERV, una de las causas principales de infecciones intrahospitalarias, ocasiona complicaciones importantes y la muerte, en especial, en niños con enfermedades crónicas graves subyacentes.^{1,3} La daptomicina es un lipopéptido cíclico antimicrobiano derivado de la especie *Streptomyces roseosporus*, que tiene actividad bactericida *in vitro* contra los patógenos grampositivos.^{2,4} La experiencia clínica con la daptomicina en pacientes pediátricos con ERV es limitada. Además, la dosis, la seguridad y la tolerabilidad del fármaco no se han establecido de forma definitiva en los niños.² Informamos nuestra experiencia con el tratamiento de la bacteriemia por ERV en un niño de 3 años que presentaba leucemia mieloide aguda (LMA)-M7 y síndrome de Down.

PRESENTACIÓN DE UN CASO

Un paciente de 3 años con síndrome de Down y LMA-M7 ingresó a la sala de emergencias con fiebre en el cuarto mes de quimioterapia.

Anamnesis: cuando tenía 23 meses, lo llevaron a una consulta médica porque presentaba dolor óseo e incapacidad para caminar. Le diagnosticaron leucemia linfoblástica precursora de células B. Para la leucemia, se le administró el protocolo para quimioterapia Total XV de St. Jude. El dolor de pies del paciente se repitió a las 28 semanas de quimioterapia; la aspiración de médula ósea reveló LMA-M7. El protocolo del tratamiento se cambió por AML BFM 2004. En la anamnesis, también se destacaba la presencia de cardiopatía congénita (comunicación interauricular y comunicación interventricular).

Examen físico: el niño tenía fiebre (temperatura timpánica de 38,5 °C), se escuchaba un soplo sistólico 2/6 y se detectó hepatoesplenomegalia.

Datos del laboratorio: hemoglobina de 11,8 g/dl, recuento de plaquetas de 190 × 10³/μl y recuento de leucocitos de 6700/μl (neutrófilos 68%, linfocitos y linfoblastos 14%, monocitos

- Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad Hacettepe, Ankara, Turquía.
- Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad Hacettepe, Ankara, Turquía.
- Departamento de Microbiología Médica, Facultad de Medicina de la Universidad Hacettepe, Ankara, Turquía.

Correspondencia:

Dra. Ayşe Büyükcama: dr.aysebaktir@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-3-2016

Aceptado: 23-5-2016

Al día 13 de tratamiento, el puerto de acceso venoso central se extrajo y se reemplazó por un nuevo catéter vascular. Ambos procedimientos se realizaron de forma simultánea, debido a la necesidad de acceso vascular. El ecocardiograma transtorácico no reveló vegetación valvular.

Día 21: la amikacina se reemplazó por gentamicina; al repetir los hemocultivos, se seguía detectando ERV.

Día 22: se agregó daptomicina (8 mg/kg/día, dosis única) al linezolid en el día 12 de tratamiento, después del consentimiento de los padres y la aprobación del Ministerio de Salud de Turquía. La administración de linezolid continuó después del inicio del tratamiento con daptomicina.

Día 32: El hemocultivo del paciente fue negativo. El tratamiento con daptomicina continuó durante 5 semanas, período en el que los hemocultivos seguían siendo negativos (Tabla 2).

Los niveles séricos de CF estuvieron dentro de los límites normales durante el tratamiento. En los días 3, 9 y 13 después de finalizar el tratamiento con daptomicina, los hemocultivos seguían siendo negativos. Se administró el protocolo FLAG IDA previamente planificado para la recidiva de la LMA. En el día 77 de hospitalización, el paciente murió debido a infección pulmonar, hemorragia y avance de la LMA. No se detectaron microorganismos específicos durante este último episodio.

DISCUSIÓN

La bacteriemia enterocócica resistente a la vancomicina tiene un resultado desfavorable en los niños.⁵ Si bien para las infecciones por ERV en los adultos se están utilizando diversos agentes, como quinupristina-dalfopristina, daptomicina y tigecilina, las opciones de tratamiento en los niños son limitadas, lo que representa un problema importante. Se informó que la tasa de curación clínica de las infecciones por patógenos grampositivos resistentes a los antibióticos es del 69,7% en los niños tratados con linezolid.⁶ En otro estudio de Garazzino y col., se logró la curación clínica o la mejoría de las infecciones por ERV con la administración de linezolid en el 66,7% de los pacientes pediátricos.⁷ Sin embargo, el linezolid presenta actividad bacteriostática frente a los enterococos, y el tratamiento puede fracasar a pesar de la sensibilidad del ERV y la extracción del puerto de acceso venoso central, como sucedió con nuestro paciente.⁸ En años recientes, la daptomicina ha surgido como otra alternativa para el tratamiento de las infecciones por ERV en la población pediátrica. Existen diversas publicaciones sobre la eficacia del tratamiento en niños con meningitis, bacteriemia, septicemia, endocarditis e infecciones en las vías urinarias a causa del ERV.^{2,9,10} En las publicaciones, se describen diversos tratamientos combinados con daptomicina, que incluyen ampicilina,

TABLA 2. Cultivos del paciente durante el tratamiento

Día de tratamiento	Hemocultivo		Otros cultivos
	Puerto de acceso venoso central/catéter vascular*	Vena periférica	
7	ERV (+)	ERV (+)	
8			Orina (-)
10	ERV (+)	ERV (+)	
14	ERV (+)	ERV (+)	
18	ERV (+)	ERV (+)	
21	ERV (+)		
23		ERV (+)	
26	ERV (+)	ERV (+)	
27			Líquido pleural (-)
28	ERV (+)	ERV (+)	
33			Líquido pleural (-)
34	-	-	
41	-	-	
63**	-	-	

* Al día 13 de tratamiento, el puerto se extrajo y se reemplazó por un nuevo catéter vascular.

** Los cultivos se realizaron después de tres días de haber interrumpido la administración de daptomicina.

aminoglucósidos, ceftarolina, tigeciclina, rifampicina y doxiciclina, que se utilizaron de forma satisfactoria para las infecciones por ERV.³ Además, ya se conoce la sinergia entre la daptomicina y la gentamicina para el *E. faecium* con resistencia de alto nivel a la gentamicina,¹¹ la que ocurrió en nuestro tratamiento. Por lo tanto, no se puede generalizar el beneficio posible del uso de antibióticos múltiples.

Los datos sobre el uso de la daptomicina para pacientes pediátricos son limitados. Además, las dosis eficaces de daptomicina en los niños son diferentes a las de los adultos, y no se ha establecido con certeza la dosis óptima. En general, la daptomicina se une a una proteína en circulación y se elimina a través de los riñones.² En algunos estudios farmacocinéticos, se ha demostrado una eliminación más rápida de la daptomicina en los niños, y parece tener una vida media más breve en los niños de 2 a 6 años, en comparación con los niños de 12 a 17 años.¹⁰ En los pacientes de menor edad, pueden requerirse dosis más altas; según las publicaciones, la dosis máxima administrada a un neonato fue de 15 mg/kg/12 h.^{2,8} Nuestro paciente recibió una dosis de daptomicina de 8 mg/kg/día, la que causó la curación microbiológica y clínica de la infección, sin ningún efecto secundario.

Se han relacionado diversos factores al aumento en la incidencia de infección por ERV, que pueden atribuirse a numerosos factores que aumentan el riesgo de infección, como la colonización del tubo digestivo, el tratamiento anterior con vancomicina o fluoroquinolona, la puntuación más alta en la escala de evaluación de variables fisiológicas agudas y enfermedades crónicas APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) y el uso anterior de corticoesteroides. Además, en muchas publicaciones, se ha demostrado que la detección de ERV en la sangre, en los casos de tumores malignos hematológicos, administración de quimioterapia y bacteriemia de alto grado subyacentes está muy relacionada con la mortalidad. Sin embargo, estos factores de riesgo se demostraron en una población adulta, y los datos en pacientes pediátricos no son suficientes.^{12,13} Este caso de infección persistente por ERV en el torrente sanguíneo ocurrió en un niño con neutropenia grave después de la quimioterapia para la recidiva de LMA-M7, y su evolución clínica fue similar a la de los casos informados anteriormente, en especial, el desenlace desfavorable.

CONCLUSIÓN

En este informe, se destaca el abordaje terapéutico de la bacteriemia por ERV persistente en un niño con LMA-M7 y síndrome de Down, que se trató de forma satisfactoria con daptomicina. A pesar de la sensibilidad al linezolid, la fiebre se eliminó al modificar el tratamiento antimicrobiano y reemplazarlo por daptomicina, con una respuesta clínica y microbiológica favorable en este caso. Creemos que se necesitan más estudios para aclarar la farmacodinámica, la farmacocinética, la tolerabilidad y la toxicidad de la daptomicina en la población pediátrica, en especial, en los pacientes con enfermedades crónicas subyacentes. ■

REFERENCIAS

1. Tamma PD, Hsu AJ. Optimizing therapy for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in children. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27(6):517-27.
2. Principi N, Caironi M, Venturini F, Pani L, et al. Daptomycin in paediatrics: current knowledge and the need for future research. *J Antimicrob Chemother* 2015 Mar;70(3):643-8.
3. Munita JM, Murray BE, Arias CA. Daptomycin for the treatment of bacteraemia due to vancomycin-resistant enterococci. *Int J Antimicrob Agents* 2014;44(5):387-95.
4. Humphries RM, Pollett S, Sakoulas G. A current perspective on daptomycin for the clinical microbiologist. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(4):759-80.
5. Diaz Granados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;41(3):327-33.
6. Jantusch BA, Deville J, Adler S, Morfin MR, et al. Linezolid for the treatment of children with bacteremia or nosocomial pneumonia caused by resistant gram-positive bacterial pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9 Suppl):S164-71.
7. Garazzino S, Tovo PA. Clinical experience with linezolid in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 4:iv23-iv41.
8. Beneri CA, Nicolau DP, Seiden HS, Rubin LG. Successful treatment of a neonate with persistent vancomycin-resistant enterococcal bacteremia with a daptomycin-containing regimen. *Infect Drug Resist* 2008;1:9-11.
9. Ardura MI, Mejias A, Katz KS, Revell P, et al. Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(12):1128-32.
10. Durand C, Brueckner A, Sampadian C, Willett KC, et al. Daptomycin use in pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71(14):1177-82.
11. Hindler JA, Wong-Beringer A, Charlton CL, Miller SA, et al. In vitro activity of daptomycin in combination with beta-lactams, gentamicin, rifampin and tigecycline against daptomycin-nonsusceptible enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(7):4279-88.
12. Ornstein MC, Mukherjee S, Keng M, Elson P, et al. Impact of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia on outcome during acute myeloid leukemia induction therapy. *Leuk Lymphoma* 2015;56(9):2536-42.
13. Kraft S, Mackler E, Schlickman P, Welch K, et al. Outcomes of therapy: vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematology and bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer* 2011;19(12):1969-74.