

Presentación

Francisco Javier Candel
Laura López González
Ana Belén García-García
Flavia Chiarella
Juan José Picazo

Actualización en Patología Infecciosa 2015

Servicio de Microbiología Clínica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

RESUMEN

La patología infecciosa continúa estando de actualidad en el mundo. La segunda mitad de 2014 un brote de ebolavirus azotó África occidental con implicaciones en el resto del mundo, de hecho, en España se declaró el primer caso importado de esta infección. En los hospitales de todo el mundo emergen brotes de enterobacterias multirresistentes en un momento en el que la OMS llama la atención sobre los limitados recursos, acuñando el término de "era postantibiótica". Sin embargo, el último año pasará a la historia de la medicina como aquel en el que se curó la hepatitis C. Continúan estando de actualidad la dificultad en el control epidemiológico de la transmisión del VIH o las estrategias para la profilaxis antivírica o antifúngica en el paciente inmunosuprimido.

Palabras clave: enfermedades infecciosas, conceptos actuales

Update in Infectious Diseases 2015

ABSTRACT

Infectious disease remains current worldwide. During the second half of 2014 an outbreak of ebolavirus hit West Africa with implications in the rest of the world. In fact, Spain declared the first imported case of this infection. Multiresistant enterobacteria outbreaks are emerging all around the world in a moment on which WHO draws attention to the limited resources, coining the term "post antibiotic era". On the other hand, 2014 went down in history as one in which hepatitis C is cured. Are also current HIV epidemiological control or strategies for antiviral and antifungal prophylaxis in immunocompromised hosts.

Key words: Infectious diseases, current concepts

Correspondencia:
Francisco Javier Candel González.
Servicio de Microbiología Clínica.
Hospital Clínico San Carlos. UCM.
Avda Dr. Lagos s/n. 28040. Madrid.
E-mail: fj.candel@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El pasado mes de enero tuvo lugar en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid el "V Curso de Actualización en Patología Infecciosa y Antimicrobianos de Uso Clínico". Se trata de una actividad científica que fue acreditada por la Comunidad de Madrid y que gozó del aval científico de la SEIMC, de la SEQ y de la SMMC. Los profesores, todos ellos de reconocido prestigio en sus conferencias asignadas y en la Infectología nacional, hicieron gala de su saber estar y comunicar a una audiencia multidisciplinar compuesta por médicos residentes y adjuntos jóvenes de todas aquellas especialidades relacionadas con la infección.

El presente suplemento de la revista recoge los resúmenes de las conferencias impartidas en el curso presencial. Además incluye el cuestionario con el que se evaluó a los alumnos y una hoja de respuestas acertadas para poder contrastar los resultados. Se han agrupado las revisiones bajo tres grandes epígrafes, actualización en bacteriología, en micología y en virología para garantizar un mayor carácter docente.

ACTUALIZACIÓN EN BACTERIOLOGÍA

El Dr. Cantón presentó una interesante charla sobre la innovación tecnológica en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas que ha supuesto una revolución en la gestión y en la eficacia de los laboratorios de microbiología. Estos innovadores procedimientos se basan en la mejora de los tiempos de respuesta y en la generación de resultados fiables de una forma continua y personalizada^{1,2}. Es el caso de las técnicas point-of-care, útiles para el orientar preliminarmente el diagnóstico, y las técnicas rápidas, que proporcionan información detallada a partir de datos de PCR a tiempo real o espectrometría de masas y que en algunos casos pueden detectar desde un microorganismo específico hasta varios de forma simultánea. Una de las técnicas que más interés está despertando es la secuenciación completa de genomas, empleada para estudios epidemiológicos y de sensibilidad, y con potenciales aplicaciones en la investigación de la microbiota y su relación con el sistema inmune en los procesos infecciosos.

En relación a la infección por gramnegativos, los Dres. Cercenado y Maseda presentaron la actualización sobre la detección en el laboratorio y el manejo posterior de las enterobacterias portadoras de carbapenemasas (EPC). La detección fenotípica ya es compleja, porque frecuentemente las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de las carbapenemas frente a las EPC están en el rango de sensibilidad. Se requiere un análisis pormenorizado del antibiograma, la implementación con métodos fenotípicos de cribado y la confirmación mediante detección de la hidrólisis del carbapenem, la inhibición de la actividad de la enzima con inhibidores específicos y la diferenciación del tipo de carbapenemasa mediante métodos moleculares³. Las KPC suelen presentar valores elevados de CMI de carbapenemas, cefalosporinas y aztreonam, mientras que en las VIM, las CMI son inferiores y presentan sensibilidad a aztreonam. Las OXA-48, suelen aparecer como sensibles en el antibiograma a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, al aztreonam y también a las carbapenemas y presentan elevada resistencia a amoxicilina-clavulánico y a piperacilina-tazobactam⁴. El test de Hodge modificado puede determinar si existe hidrólisis del carbapenem. En cuanto a la diferenciación del tipo de carbapenemasa, la inhibición con ácido fenilborónico indica la presencia de una EPC de clase A (KPC u otras); la inhibición con EDTA indica la presencia de una metalo-beta-lactamasa (VIM, IMP, NDM), y la ausencia de inhibición con los inhibidores anteriormente descritos indica la presencia de una EPC de clase D (OXA-48).

Desde el punto de vista del tratamiento de las EPC la terapia combinada ha mostrado ser superior frente a la monoterapia en términos de supervivencia, sobre todo combinaciones de carbapenémicos⁵. Los carbapenemes han demostrado ser eficaces frente a las EPC con CMI < 8 mg/L, siendo el antibiótico de elección como base de la terapia combinada a dosis de 2 g cada 8 horas en infusiones de 3 horas. El segundo antibiótico debe sopesarse valorando la comorbilidad del paciente, así como del antibiograma. El tercer antimicrobiano quedaría circunscrito a situaciones críticas. La monoterapia con carbapenemas quedaría restringida a infecciones leves, con un foco infeccioso localizado y una adecuada sensibilidad antibiótica⁶. Nuevos horizontes parecen abrirse frente al tratamiento de EPC con avibactam y plazomicina.

Posteriormente, el Dr. Horcajada evidenció la necesidad de la optimización PK/PD en las infecciones complejas o ante aislamiento de bacterias multirresistentes, tal es el caso de los betalactámicos en perfusión continua en paciente más crítico o con CMI mas elevada. En el caso de la colistina, se han comunicado datos de una dosis de carga y una administración cada 12 horas y la importancia de la monitorización para disminuir la nefrotoxicidad⁷.

Como complemento sobre a la optimización PK/PD y la concentración en el foco, la Dra. Solé presentó datos sobre administración de antibióticos por vía inhalada en la infección bronquial crónica por conseguir altas concentraciones en la vía aérea con una mínima absorción sistémica provocando menos efectos secundarios. Tal es el caso de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística, donde

se pueden emplear colistina, tobramicina y aztreonam, reduciendo la carga bacteriana mejorando la calidad de vida o el tratamiento inhalado antifúngico como profilaxis de la infección fúngica invasora. En la conferencia se sistematizaron los dispositivos disponibles⁸.

Respecto a la infección por grampositivos, se revisaron las infecciones por *Staphylococcus aureus* sensible a cloxacilina pero con CMI elevadas a los glucopéptidos. El Dr. Aguado presntó especial relevancia al incremento de la incidencia de infecciones causadas por este tipo de cepas de *Staphylococcus* sp en el ámbito hospitalario (78% frente al 22% producidas por SARM). En diversos estudios se ha podido demostrar que existe un incremento de la morbimortalidad así como un mayor índice de fracaso terapéutico en aquellas infecciones producidas por *S. aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina. También que en las bacteriemias asociadas a catéter por SASM se describió que una CMI elevada a vancomicina ($\geq 1,5$ mg/L-medido por Etest) representa un factor de riesgo independiente asociado al desarrollo de bacteriemia complicada⁹. Se han desarrollado diversas teorías que intentan explicar la aparente mayor virulencia de cepas de *S. aureus* con CMI elevada a vancomicina, como son el aumento de grosor de la pared bacteriana, la expresión de predictores genéticos como complejos clonales específicos-CC8, la disfunción del gen regulador *agr* y la expresión de algunos genes de resistencia y virulencia¹⁰. Establecer cuáles son las mejores pautas de abordaje terapéutico en infecciones originadas por este tipo de cepas sigue siendo difícil y aún queda mucho por esclarecer.

Por ultimo y en relación a la duración del tratamiento antibiótico, el Dr. Pasquau resaltó la peligrosa combinación del incremento de las resistencias a los antimicrobianos y la falta de desarrollo de nuevos compuestos. Defendió la necesaria optimización en el uso de antibióticos con el argumento de reducir la exposición del microorganismo al antimicrobiano para mejorar el control en el desarrollo de resistencias manteniendo los mejores niveles de eficacia en función de las características de cada paciente. Los principales ajustes propuestos fueron el desescalamiento, en función del antibiograma y la evolución clínica, y el acortamiento del tratamiento. Es importante destacar también el papel que la concentración del antibiótico tiene en la selección de cepas resistentes. En la actualidad, existe suficiente evidencia científica para ajustar las terapias en pacientes sin inmunodeficiencias, con infecciones causadas por microorganismos sensibles y que presentan buena evolución clínica. La mayor experiencia en la optimización se encuentra en las infecciones respiratorias, pero se han propuesto de manera segura esquemas terapéuticos ajustados para otras situaciones, como ITU, infecciones intraabdominales o meningitis^{11,12}.

ACTUALIZACIÓN EN MICOLOGÍA

En cuanto al tratamiento de la candidiasis invasiva y la candidemia en pacientes no neutropénicos el Dr. Mensa justificó el empleo de equinocandinas como antifúngicos de elección, debido al mayor conocimiento de la eficacia de éstas en

varios estudios durante la última década y al aumento de resistencias a fluconazol en algunas especies de *Candida*¹³. Las equinocandinas no han demostrado inferioridad respecto a la anfotericina B ni al fluconazol, en incluso anidulafungina ha resultado superior a fluconazol en respuesta clínica y duración de la fungemia. Las últimas guías de tratamiento y diagnóstico definen las alternativas y duración de las terapias en función del tipo de candidiasis. La instauración de tratamiento empírico es de suma importancia dentro de las primeras 24 horas tras la aparición de síntomas, debido al aumento de mortalidad demostrado en tratamientos de comienzo más tardío. Así mismo, hay que tener cuenta la administración de una dosis de carga del antifúngico, sobre todo en pacientes críticos con criterios de sepsis grave o shock séptico, para poder así alcanzar con mayor rapidez concentraciones eficaces. En estos pacientes hay que destacar además el uso del Candida Score como predictor del riesgo de candidemia.

El cada vez mayor número de pacientes con tratamientos inmunosupresores y el avance en los métodos de diagnóstico microbiológico han supuesto un incremento en la incidencia de infección fúngica invasora por hongos filamentosos, a pesar de las mejoras en el diagnóstico precoz y a las profilaxis efectivas en pacientes de alto riesgo. Dentro de la aspergilosis invasora (AI), la especie más frecuentemente aislada es *Aspergillus fumigatus*, y recientemente se han empezado a comunicar especies crípticas. La Dra. Ruiz sistematizó las profilaxis recomendadas en determinados grupos de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y trasplante de órgano sólido (TOS) de alto riesgo. Destacó que su uso limita la sensibilidad de los métodos diagnósticos¹⁴. En relación al tratamiento comentó que el mayor grado de evidencia en la AI es el voriconazol en monoterapia, aunque un reciente estudio ha demostrado una disminución de la mortalidad en pacientes con diagnóstico precoz de AI tratados con la combinación voriconazol-anidulafungina¹⁵.

ACTUALIZACIÓN EN VIROLOGÍA

Una de las enfermedades infecciosas que ha cobrado especial importancia debido a la reciente epidemia en África occidental es la causada por una cepa de la especie Zaire ebolavirus. El origen parece hallarse en el contacto humano con el principal reservorio del virus, murciélagos insectívoros. La presentación clínica de la epidemia fue similar a la de anteriores brotes, sin embargo, su desarrollo en el medio urbano ha causado 7 veces más víctimas que todos los episodios registrados hasta el momento¹⁶. El Dr. Mikel Martínez comentó la hipótesis actual sobre que el elevado número de mutaciones encontradas en la cepa causante podría repercutir en la eficacia de las pruebas diagnósticas (RT-PCR en sangre y otras muestras) y en la eficacia de algunos tratamientos experimentales. Las aproximaciones terapéuticas iniciales comprenden el control de la respuesta inflamatoria y de las alteraciones de la coagulación. Actualmente, las líneas de investigación se basan en el bloqueo o interferencia del ciclo biológico del virus¹⁷ a través de anticuerpos monoclonales o ARN interferentes. Los últimos avan-

ces se encuentran en el desarrollo de vacunas basadas en vectores virales^{18,19}. Todos los estudios realizados han demostrado la eficacia de estos compuestos en modelos animales, pero no existen en la actualidad datos definitivos sobre su actividad en humanos.

La Dra. Devesa repasó las nuevas líneas terapéuticas existentes frente a la infección por VHC. Se trata de los llamados agentes antivirales de acción directa (AAD) que consiguen eliminar la replicación viral en el 80-100% de los casos, con escasos efectos adversos y ciclos de tratamiento de menor duración cuando se los compara con el antiguo esquema combinado de interferón pegilado asociado a ribavirina el cual presenta una multitud de efectos secundarios y contraindicaciones. Actualmente existen terapias con interferón y terapias libres de interferón. Sin duda, la posibilidad de utilizar terapias libres de interferón, asociando varios AAD que actúan a diferentes niveles de la síntesis de proteínas virales constituye una verdadera revolución en el ámbito del tratamiento de la hepatitis C. De este modo, se encuentran a disposición los llamados inhibidores de la proteasa (telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir, grazoprevir), inhibidores de NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir) e inhibidores de NS5B (sofosbuvir, dasabuvir), todos ellos con una elevada eficacia antiviral. También se están ensayando múltiples líneas de investigación con nuevos AAD, algunos de ellos próximos a su comercialización, con resultados de eficacia y seguridad superponibles a los expuestos²⁰.

La infección por CMV presenta una elevada morbilidad en el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) o TOS. El Dr. Navarro hizo referencia a dos estrategias terapéuticas utilizadas en la actualidad para prevenir el desarrollo de enfermedad orgánica en el paciente trasplantado: la profilaxis universal con valganciclovir y el tratamiento anticipado guiado por la carga viral. El Dr. Navarro analizó una serie de marcadores genotípicos, biológicos e inmunológicos que permiten identificar con precisión a los pacientes con máximo riesgo de viremia, administrando tan solo a estos el antiviral. Esto se logra a través de la monitorización conjunta de la carga viral del CMV en plasma y del nivel de LT CD8+ y CD4+ productores de IFN- γ específicos frente al CMV mediante citometría de flujo, ELISPOT o mediante el método Cuantiferón CMV^{21,22}. El Dr. Navarro también hizo mención sobre la llegada de nuevos fármacos como letermovir y maribavir con una excelente actividad intrínseca frente al CMV y un mejor perfil de toxicidad en relación con valganciclovir y foscarnet.

Hablar sobre curar la infección por VIH representa un gran desafío en la actualidad. Con los tratamientos antirretrovirales se ha logrado que la supervivencia y calidad de vida de los pacientes infectados por VIH sean similares a las de las personas no infectadas, con un perfil de toxicidad más que aceptable pero sin lograr la curación de la enfermedad. En la actualidad se han identificado al menos tres barreras que impiden la curación de la infección por VIH con tratamiento antirretroviral: 1) Existencia de un reservorio celular latentemente infectado por VIH (constituye el mayor obstáculo conocido); 2) Replicación vírica persistente a pesar de tratamiento antirretroviral supresivo; 3) Existencia de reservorios anatómicos, fundamen-

talmente sistema nervioso central²³. El Dr. Moreno también habló sobre la actual estrategia terapéutica que consiste en la administración de fármacos que reactiven el virus latente para, de este modo, eliminar el reservorio celular^{24,25}. Recientemente se han publicado varios estudios con fármacos inhibidores de la histona-desacetilasa que activan la replicación del virus latente. Otras estrategias consisten en el tratamiento precoz de la infección por VIH durante la primoinfección y la intensificación del tratamiento antirretroviral (añadir más fármacos de los estrictamente necesarios para mantener la indetectabilidad de la carga viral plasmática). Los ensayos clínicos en marcha han demostrado este concepto, pero no aún la eficacia de estos fármacos en disminuir el reservorio.

BIBLIOGRAFÍA

- Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, Hanson KE, May L, Quinn TC et al "Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases". *Clin Infect Dis* 2013; 57 (Suppl 3):S139-70.
- Buchan BW, Ledebore NA. Emerging technologies for the clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Re.* 2014; 27:783-822.
- Bou G, Vila J, Seral C, Castillo FJ. Detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in various scenarios and health settings. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (Supl 4):24-32.
- Hartl R, Widhalm S, Kerschner H, Apfalter P. Temocillin and meropenem to discriminate resistance mechanisms leading to decreased carbapenem susceptibility with focus on OXA-48 in Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:E230-232.
- Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Gudiol C, Martínez JA. Treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 Suppl 4:49-55.
- Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 862-72.
- Couet W, Grégoire N, Marchand S, Mimoz O. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:30-9.
- Cantón R, Máiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. "Spanish consensus on the prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infections in cystic fibrosis patients". *Arch Bronconeumol* 2015; 51:140-50.
- Aguado JM, San-juan R, Lalueza A, Sanz F, Rodríguez-otero J, Gómez-gonzalez C, et al. High Vancomycin MIC and Complicated Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1099-102.
- Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, et al. "Genetic and molecular predictors of high vancomycin MIC in *Staphylococcus aureus* bacteremia isolates". *J Clin Microbiol* 2014; 52: 3384-93.
- Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, et al. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2441-43.
- Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalised patients. *Clin Infect Dis* 2011; 52:1232-40.
- Puig-Asensio M, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:245-54.
- Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1696-702.
- Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162: 81-9.
- Baize S, Pannetier D, Oestereich L, et al. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2014; 371:1418-25.
- Martinez MJ, Volchkova VA, Raoul H, Alazard-Dany N, Reynard O, Volchkov VE. Role of VP30 phosphorylation in the Ebola virus replication cycle. *J Infect Dis* 2011; 204 Suppl :S934-40.
- Rampling T, Ewer K, Bowyer G, Wright D, Imoukhuede EB, Payne R, et al. A Monovalent Chimpanzee Adenovirus Ebola Vaccine - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2015, Jan 28
- Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, et al. A Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Ebola Vaccine - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2015, Apr 1.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. www.easl.es.
- Melendez D, Razonable RR. Immune-based monitoring for cytomegalovirus infection in solid organ transplantation: is it ready for clinical primetime? *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 1213-27.
- Fernández-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunology* 2014; 3: e12.
- Richman D, Margolis D, Delaney M, Greene W, Hazuda D, Pomerantz R. The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science* 2009; 323: 1304-7.
- Finzi D, Hermankova M, Pierson T, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997; 278:1295-300.
- Siliciano J, Kajdas J, Finzi D, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4 T cells. *Nat Med* 2003; 9: 727-8.