

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 29

Suplemento Número 1

Septiembre 2016

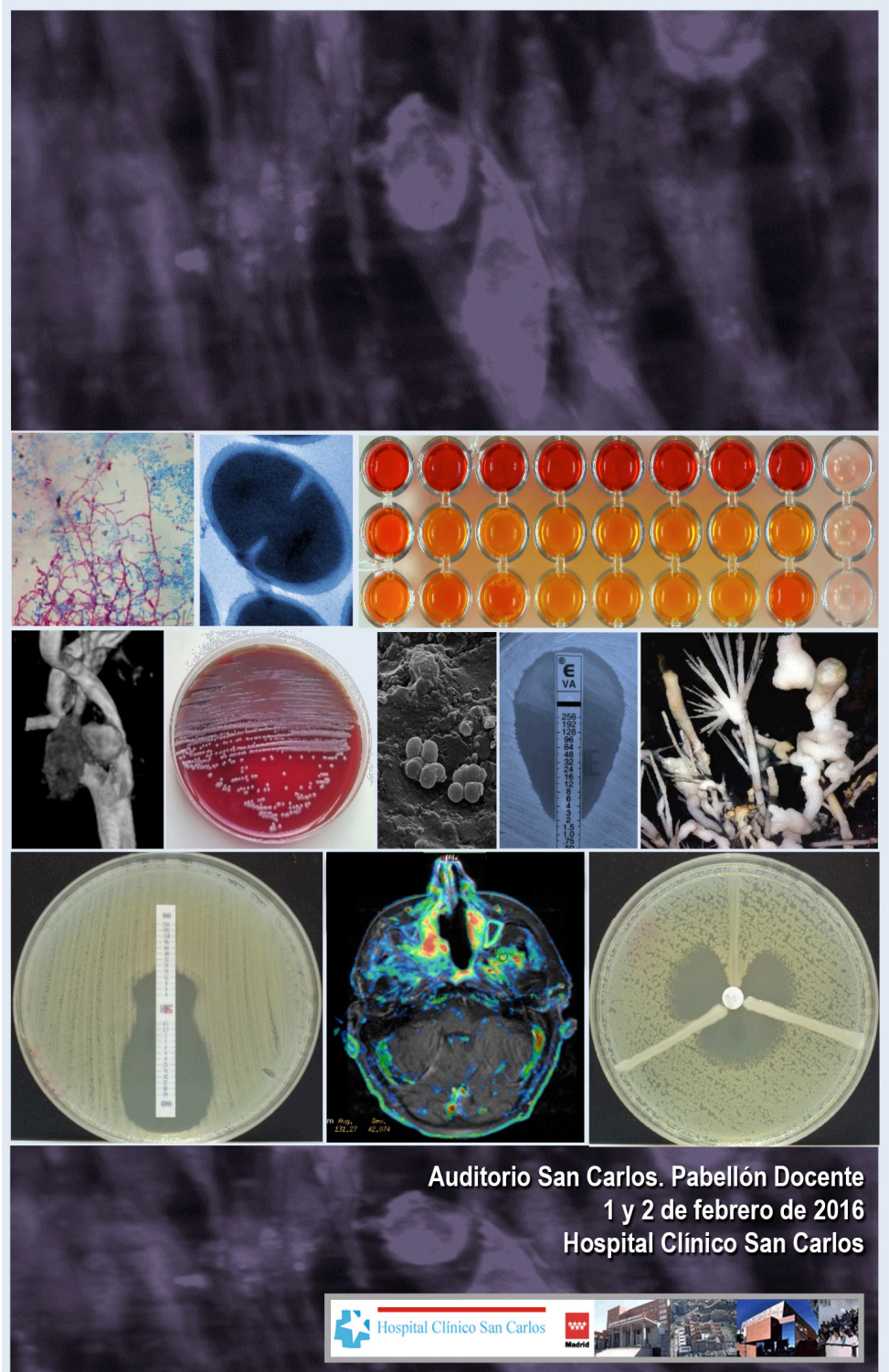
Páginas: 1-82

VI Curso de Actualización en Patología Infecciosa y Antimicrobianos de uso Clínico

Coordinador:

Dr. F.J. Candel González

Servicio de Microbiología Clínica



Auditorio San Carlos. Pabellón Docente
1 y 2 de febrero de 2016
Hospital Clínico San Carlos



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia



REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Revista Española de Quimioterapia tiene un carácter multidisciplinar y está dirigida a todos aquellos profesionales involucrados en la epidemiología, diagnóstico, clínica y tratamiento de las enfermedades infecciosas

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

Indexada en
Science Citation Index
Expanded (SCI),
Index Medicus (MEDLINE),
Excerpta Medica/EMBASE,
Índice Médico Español (IME),
Índice Bibliográfico en Ciencias
de la Salud (IBECS)

Secretaría técnica
Dpto. de Microbiología
Facultad de Medicina
Avda. Complutense, s/n
28040 Madrid
revista@seq.es
Disponible en Internet:
www.seq.es

© Copyright 2016
Sociedad Española de
Quimioterapia

Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita del editor, la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos, bajo las sanciones establecidas por la ley



Sociedad Española de Quimioterapia

Publicidad y Suscripciones
Sociedad Española de Quimioterapia
Dpto. de Microbiología
Facultad de Medicina
Avda. Complutense, s/n
28040 Madrid

Atención al cliente
Teléfono 91 394 15 12
Correo electrónico
info@seq.es

Consulte nuestra página web
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

ISSN
0214-3429

e-ISSN
1988-9518

Depósito Legal
M-32320-2012

Maquetación
acomm

Impresión
España

Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid free paper.

LOPD
Informamos a los lectores que, según la Ley 15/1999 de 13 de diciembre, sus datos personales forman parte de la base de datos de la Sociedad Española de Quimioterapia (si es usted socio)

Si desea realizar cualquier rectificación o cancelación de los mismos, deberá enviar una solicitud por escrito bien a la Sociedad Española de Quimioterapia

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

F. Álvarez Lerma (Barcelona)
F. Baquero Mochales (Madrid)
E. Bouza Santiago (Madrid)
J. A. García Rodríguez (Salamanca)
M. Gobernado Serrano (Valencia)

J. Mensa Pueyo (Barcelona)
J. J. Picazo de la Garza (Madrid)
J. Prieto Prieto (Madrid)
B. Regueiro García (Santiago de Compostela)
A. Torres Martí (Barcelona)

Consejo Editorial

G. Acuña (Chile)
J. M. Aguado (Madrid)
L. Aguilar (Madrid)
J. I. Alós (Madrid)
J. R. Azanza (Pamplona)
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)
A. Artero (Valencia)
J. Campos (Madrid)
F.J. Candel (Madrid)
E. Cantón (Valencia)
R. Cantón (Madrid)
J. A. Capdevila Morell (Barcelona)
E. Carreras (Barcelona)
M. Casal (Córdoba)
J. Castillo (Zaragoza)
J. J. Castón (Ciudad Real)
R. Cisterna (Bilbao)
J. Cobo Reinoso (Madrid)
J. Cordero (Madrid)
P. Courvalin (Francia)
J. L. del Pozo (Navarra)
R. De la Cámara (Madrid)
J. De la Torre (Córdoba)
A. Delgado (Bilbao)
A. Domínguez-Gil Hurlé (Salamanca)
J. Eiros (Valladolid)

P. Escribano (Madrid)
M. C. Fariñas Álvarez (Santander)
C. Fariñas (Santander)
S. M. Finegold (Estados Unidos)
J. Fortún (Madrid)
X. Garau (Barcelona)
E. García Sánchez (Salamanca)
I. García García (Salamanca)
J. García Rodríguez (Madrid)
J. E. García Sánchez (Salamanca)
E. García Vázquez (Murcia)
H. Giamarellou (Grecia)
A. C. Gómez García (Badajoz)
J. Gómez Gómez (Murcia)
M. L. Gómez-Lus (Madrid)
J. González del Castillo (Madrid)
F. González Romo (Madrid)
E. Gotuzzo (Perú)
J. J. Granizo (Madrid)
S. Grau (Barcelona)
J. Guinea (Madrid)
X. Guirao (Barcelona)
N. Gutierrez Zufiaurre (Salamanca)
J. Hernández Quero (Granada)
J. P. Horcajada Gallego (Barcelona)
B. Isidoro (Madrid)
R. Isturiz (Venezuela)
J. Kosmidis (Grecia)
H. Lecour (Portugal)

J. Liñares (Barcelona)
P. Llinares (La Coruña)
J. E. Losa García (Madrid)
J. R. Maestre Vera (Madrid)
A. M. Martín Sánchez (Las Palmas)
I. Martínez Gil (Madrid)
L. Martínez Martínez (Santander)
E. Maseda (Madrid)
T. Mazzei (Italia)
M. A. Menéndez (Madrid)
R. Menéndez (Valencia)
P. Merino (Madrid)
R. Meyer (Estados Unidos)
P. Muñoz (Madrid)
J. L. Muñoz Bellido (Salamanca)
A. Navarro (Madrid)
V. Navarro (Alicante)
R. Negroni (Argentina)
C. E. Nord (Suecia)
A. Novelli (Italia)
V. Olmo (Las Palmas)
A. Orero (Madrid)
R. Ortiz de Lejarazu (Valladolid)
J. A. Oteo (Logroño)
E. Palencia Herrejón (Madrid)
J. Parra (Granada)
A. Pascual Hernández (Sevilla)
J. Pasquau (Sevilla)
J. Pemán (Valencia)

C. Pérez Giraldo (Badajoz)
J. L. Pérez-Arellano (Las Palmas)
B. Pérez-Gorricho (Madrid)
A. Ramos (Madrid)
C. Ramírez Ronda (Estados Unidos)
J. Reina (Palma de Mallorca)
M. A. Ripoll (Ávila)
J. Sabbaj (Guatemala)
M. Sabriá (Barcelona)
M. Salavert (Valencia)
B. Sánchez Artola (Madrid)
J. I. Santos (México)
M. A. Sanz (Valencia)
M. Segovia (Murcia)
R. Serrano (Madrid)
P. M. Shah (Alemania)
D. Sevillano (Madrid)
A. Soriano (Barcelona)
A. Suárez (Madrid)
A. Tomasz (Estados Unidos)
J. R. Toral Revuelta (Madrid)
J. Tuells (Alicante)
C. Vallejo (Oviedo)
K. Ueno (Japón)
J. Vila (Barcelona)
J. Yuste (Madrid)

Sumario

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Volumen 29
Suplemento número 1
Septiembre 2016

| | | |
|--|---|----|
| Presentación | Actualización en Patología Infecciosa 2016 Francisco Javier Candel, Ana Belén García-García, Marina Peñuelas, Ana García-Alvarez, Flavia Chiarella, Laura López-González, Cristina García-Salguero, Clara Lejárraga, Iciar Rodríguez-Avial | 1 |
| Infección por grampositivos resistentes | Epidemiología de la infección por grampositivos resistentes Emilia Cercenado | 6 |
| | Aproximación terapéutica empírica a la infección por grampositivos resistentes (infección de piel y partes blandas y neumonía socio-sanitaria). Valor de los factores de riesgo Juan González-DelCastillo, María José Núñez-Orantos, Francisco Javier Candel, Francisco Javier Martín-Sánchez | 10 |
| | Aproximación terapéutica dirigida de las infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i>. Aspectos clínicos de la prescripción Francisco Carmona-Torre, Marta Rua, José Luis Del Pozo | 15 |
| Infección por gramnegativos resistentes | Epidemiología de los bacilos gramnegativos multirresistentes Patricia Ruiz-Garbajosa, Rafael Cantón | 21 |
| | Aproximación terapéutica empírica a la infección por gramnegativos resistentes. Valor de los factores de riesgo Patricia Salgado, Fernando Gilsanz, Emilio Maseda | 26 |
| | Aproximación terapéutica dirigida tras el conocimiento del aislado: enterobacterias productoras de carbapenemasas, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente y <i>Acinetobacter baumannii</i> resistente a carbapenémicos José Antonio Martínez | 31 |
| Infección por micobacterias resistentes | Tuberculosis multirresistente: epidemiología actual, esquemas terapéuticos, nuevos fármacos Cristina Gómez-Ayerbe, María Jesús Vivancos, Santiago Moreno | 35 |
| Alternativas terapéuticas frente a bacterias resistentes | Fármacos antiguos y nuevos en el tratamiento de la infección por bacterias multirresistentes Vicente Pintado | 39 |
| | Monoterapia vs. terapia combinada en el tratamiento de las infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes Fernando Martínez-Sagasti, Miguel Ángel González-Gallego, Alejandro Moneo-González | 43 |
| | El papel de los programas de optimización de la antibioterapia (PROA) en el control de las resistencias bacterianas Juan Pasquau, Svetlana Sadyrbaeva, Samantha E. De Jesús, Carmen Hidalgo-Tenorio | 47 |
| Micología | Aproximación diagnóstica y terapéutica a la candidiasis intraabdominal Ana Montero, Fernando Gilsanz, Emilio Maseda | 52 |
| | Aspergilosis pulmonar en pacientes no neutropénicos M ^a Isabel Tejada, Santiago Salso, José Barberán | 56 |

Sumario



| | | |
|-----------------------------------|--|-----------|
| | Infección fúngica invasora en niños: diferencias y homologías con el adulto | 59 |
| | José Tomás Ramos, Laura Francisco, Zarife Daoud | |
| Parasitología | Abordaje terapéutico actual de la malaria grave importada | 66 |
| | Emmanuele Venanzi, Rogelio López-Vélez | |
| | Resistencia a los antimaláricos | 72 |
| | Emmanuele Venanzi, Rogelio López-Vélez | |
| Cuestionario de evaluación | | 76 |

Presentación

Francisco Javier Candel^{1,2}
Ana Belén García-García¹
Marina Peñuelas¹
Ana García-Alvarez³
Flavia Chiarella¹
Laura López-González¹
Cristina García-Salguero¹
Clara Lejárraga¹
Iciar Rodríguez-Avial¹

Actualización en Patología Infecciosa 2016

¹Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

²Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

³Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

RESUMEN

La resistencia a los antimicrobianos incrementa su impacto sanitario, social y económico. A todos los niveles (estatal, autonómico y local) surgen iniciativas para poder contener el problema de las resistencias. La actualización de este año 2016, estudia aspectos microbiológicos, epidemiológicos y clínicos de las bacterias multirresistentes, así como los recursos para su abordaje terapéutico, desde los fármacos antiguos hasta los modernos, desde las combinaciones terapéuticas hasta la optimización con programas de stewardship. Desde el punto de vista de la infección fúngica se plantean escenarios con nuevas especies de levaduras o nuevos contextos clínicos en hongos filamentosos. En el ámbito pediátrico se analizan homologías y diferencias con la Infección fúngica invasiva del adulto. Por último, en el ámbito de la parasitología, se revisa el tratamiento de la malaria grave importada o el de aquella resistente a antipalúdicos.

Palabras clave: Enfermedades Infecciosas, conceptos actuales

Update in Infectious Diseases 2016

ABSTRACT

Antimicrobial resistance increases its health, social and economic impact. In all areas (state, regional and local), initiatives to try to contain the problem of resistance arise. In the update of this year 2016, we study microbiological, epidemiological and clinical aspects of multi-resistant bacteria, as well as resources for therapeutic approach, from ancient to

modern drugs from therapeutic combinations to optimization Stewardship programs. In the case of fungal infection, we analyze clinical scenarios with different species in yeast or new clinical settings in filamentous fungi. Taking paediatric population, homologies and differences with adults in invasive fungal infection were compared. Finally in the field of parasitology, treatment of severe malaria imported or that resistant to anti-malarial drugs were reviewed.

Key words: Infectious diseases, current concepts

INTRODUCCIÓN

El pasado mes de enero tuvo lugar en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid el "IV 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 goza del aval científico de la SEIMC, de la SEQ y de la SMMC. Ante una asistencia multidisciplinar, compuesta por más de 450 médicos residentes y adjuntos jóvenes de todas las especialidades relacionadas con la infección, los profesores realizaron una puesta al día de los aspectos más relevantes sobre bacteriología, micología y parasitología.

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, bacteriología, micología y parasitología, para garantizar un mayor carácter docente.

BACTERIOLOGÍA

Infección por grampositivos resistentes. La Dra. Cencenado presentó datos sobre la epidemiología de la infección por grampositivos resistentes. En diversos estudios se ha podido demostrar en la infección por *S. aureus*, la emergencia de

Correspondencia:
Francisco Javier Candel González.
Servicio de Microbiología Clínica.
Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.
Avda Doctor Martín Lágos s/n28040 Madrid. Spain.
E-mail: fj.candel@gmail.com

cepas con resistencia de alto nivel a vancomicina (cepas GISA y hGISA), que aunque son muy poco frecuentes, anulan a vancomicina como opción terapéutica¹. En lo que respecta a linezolid, la resistencia es prácticamente anecdótica a nivel mundial pero se han descrito brotes de cepas de *S. aureus* resistentes a linezolid en todo el mundo, con mayor frecuencia en Estados Unidos, España y Japón. Los estafilococos coagulasa negativa (ECN) presentaron mayores tasas de resistencias a todos los antimicrobianos evaluados, con la excepción de la vancomicina, observándose en los últimos años una emergencia de la resistencia a linezolid en ECN principalmente en aislados procedentes de unidades de cuidados intensivos. En relación a los enterococos, la resistencia a linezolid es anecdótica (inferior al 1%), sin embargo es más frecuente la existencia de cepas de enterococo resistentes a la daptomicina².

En relación a la terapia empírica de la infección por grampositivos resistentes el Dr. González del Castillo revisó la infección de piel y partes blandas (IPPB) y neumonía socio-sanitaria. En cuanto a IPPB se prestó especial relevancia a que la selección del antibiótico debe basarse en descartar la infección necrotizante, valorar la gravedad y comorbilidad del paciente y determinar el riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) o enterobacterias con β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)³. En relación a la neumonía, el Dr. González puso interés en la correlación entre la etiología, la comorbilidad, la situación funcional basal del paciente, la gravedad del episodio agudo, los tratamientos antimicrobianos recibidos, el contacto con el sistema hospitalario o el lugar de residencia. Aunque en el paciente institucionalizado, *S. pneumoniae* es el microorganismo más frecuente, se puede observar mayor incidencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con patología respiratoria crónica y mayor aislamiento de enterobacterias en pacientes con deterioro funcional⁴.

En relación a la terapia dirigida y dado el incremento progresivo de las resistencias a meticilina, se ha incrementado uso de vancomicina, dando lugar a un aumento progresivo de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a este fármaco. Como consecuencia, se ha descrito la aparición de cepas con sensibilidad intermedia a vancomicina (CMI 4-8 mg/L) y heteroresistencia, asociadas con un mayor riesgo de fracaso terapéutico al usar vancomicina. El riesgo de fracaso durante el tratamiento con vancomicina impulsa la búsqueda de marcadores pronósticos de la respuesta al tratamiento, como por ejemplo la disfunción del gen *agr*¹, así como el desarrollo de terapias alternativas a vancomicina (daptomicina, linezolid y trimetoprim-sulfametoxazol), o las nuevas formulaciones anti-SARM como ceftarolina, telavancina, dalbavancina y fosfato de tedizolid, e incluso la búsqueda de sinergias antimicrobianas⁵.

Infección por gramnegativos resistentes. Entrando en la epidemiología de la infección por gramnegativos resistentes, El Dr Cantón comentó un tema que preocupa especialmente como es el desarrollo de resistencias entre los bacilos gramnegativos. Para combatir esta situación se ha implantado un Plan Nacional de lucha contra la Resistencia. Este problema se ha asociado fundamentalmente a los clones de alto riesgo

(CAR)^{6,7}, que debido a la alta presión antibiótica a la que son sometidos, son capaces de acumular y transferir numerosos genes de resistencia. Entre los microorganismos que más problemas están produciendo podemos destacar las enterobacterias portadoras de BLEE y las portadoras de carbapenemasas (EPC). En España, las primeras EPC fueron de tipo VIM e IMP, pero actualmente nos enfrentamos a un aumento drástico de OXA-48 desde su descubrimiento en 2009⁸.

La realidad de las infecciones por bacterias multirresistentes y la falta de un tratamiento óptimo para su abordaje es el principal tema que trata el Dr. Maseda, ya que estudios demuestran que más del 21% de las infecciones nosocomiales son causadas por patógenos resistentes, con el correspondiente impacto sanitario⁹. Debido a estas razones, el tratamiento empírico de la infección intraabdominal complicada o de la infección del tracto urinario (ITU) es un desafío hoy día. Frente a esta perspectiva el Dr. Maseda nos presentó dos nuevas alternativas terapéuticas: ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam. Ceftolozano es una cefalosporina antipseudomónica derivada de ceftazidima y asociada a un inhibidor de β -lactamasa (tazobactam) que le confiere una superior actividad *in vitro* frente a especies de *Pseudomonas* sp. El segundo es también un derivado de ceftazidima, pero asociada a otro inhibidor (avibactam), con un perfil activo frente a enterobacterias portadoras de carbapenemasas tipo KPC. Ambas alternativas son activas frente a las BLEE.

En terapia dirigida, el efecto sinérgico de colistina, incluso la triple combinación de la misma con un carbapenem más rifampicina, es una de las muchas ideas recaladas por el Dr. Martínez frente a *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos. La revisión de varios estudios referentes a neumonía asociada a ventilación mecánica sugieren la nebulización de colistimetato, reduciendo así la morbimortalidad y el tiempo de curación. Ensayos clínicos en pacientes con esta patología, nos muestran la correlación de una dosis doble de tigeciclina con un aumento en la tasa de curación o mayor supervivencia. También se hizo mención al uso de los aminoglucosidos nebulizados, por su efecto clínico beneficioso derivado de su alta concentración en la vía bronquial, y por la reducción de la resistencia a estos antibióticos administrados por vía intravenosa¹⁰.

Ceftolozano-tazobactam se planteó como tratamiento de elección frente a *P. aeruginosa* multirresistente, siempre asociado a otro fármaco antipseudomónico en pacientes críticos o neumonía nosocomial. Entre otras combinaciones posibles se plantó la asociación de un carbapenem antipseudomónico, fosfomicina o rifampicina, incluso en terapia triple. En el caso de infecciones graves causadas por *A. baumannii*, se considera de elección sulbactam a dosis altas, dado que en estudios observacionales esta pauta ha resultado tan eficaz como colistina y es menos tóxica¹¹. El aumento de enterobacterias productoras de carbapenemasas es un problema bien conocido, y el uso monoterapia con cualquier antibiótico activo *in vitro* se ha asociado con una mayor mortalidad que la terapia combinada con un carbapenem y al menos otro antibiótico activo. En los regímenes combinados, las carbapenemas parecen ser eficaces si la CMI es ≤ 8 mg/L y la combinación triple de carbapenémico,

tigeciclina y colistina o aminoglucósido podría ser especialmente efectiva¹².

Infección por micobacterias resistentes. El Dr. Santiago Moreno presentó la situación epidemiológica y los nuevos fármacos y esquemas terapéuticos disponibles para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente (MDR-TB). La MDR-TB se ha convertido en un problema a nivel mundial alcanzando un 3,3% de los nuevos casos diagnosticados. Las escasas opciones terapéuticas disponibles dificultan el manejo de esta enfermedad, la cual debe incluir en su esquema de tratamiento al menos 4 fármacos de actividad conocida. Entre las nuevas opciones podemos destacar: linezolid, con excelente actividad *in vitro*¹³, pero cuyo problema es el desarrollo de efectos tóxicos en tratamientos prolongados; delamanib que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular y la respiración celular; y bedaquilina (TMC207) que inhibe la ATP sintetasa de la bacteria¹⁴.

Recursos terapéuticos frente a microorganismos multirresistentes. El desarrollo de nuevos antibióticos activos frente a bacterias resistentes no es proporcional al incremento de dichas resistencias. Esto ha propiciado la reutilización, a mayores dosis, de antibióticos casi abandonados como fosfomicina, colistina y tigeciclina, que se han reivindicado como tratamiento de elección, sobre todo en combinación¹². Afortunadamente, también se han incorporado al mercado una serie de antibióticos que vienen a presentar una alternativa más efectiva y menos tóxica para el tratamiento de algunas infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes (ceftazidima/avibactam para Enterobacterias productoras de carbapenemasas, ceftolozano/tazobactam para *Pseudomonas* sp.) y cocos grampositivos (dalbavancina, tedizolid, ceftarolina).

El Dr. Martínez Sagasti, planteo en su conferencia que los antimicrobianos activos frente a bacterias multirresistentes (MDR) deben reservarse para el tratamiento dirigido por antibiograma y para el tratamiento empírico, a las dosis más altas posibles, del paciente neutropénico o en shock séptico en el que exista alta sospecha de MDR basada en detección de factores de riesgo y el conocimiento de la epidemiología local. Cuando la sospecha es de BLEE, los carbapenémicos son la mejor opción¹². En los casos de shock séptico, la asociación de antibióticos incluyendo un betalactámico puede ser más beneficiosa que la monoterapia; y cuando nos enfrentamos a carbapenemasas, la combinación antibiótica incluyendo un carbapenem y/o colistina parece ser superior a la monoterapia¹⁵. Por tanto, para elegir la mejor combinación y dosificación antibiótica es necesaria una visión interdisciplinar de la infección.

Con el fin de mejorar el pronóstico de las infecciones graves, cuya mortalidad asociada sigue siendo inadmisiblemente alta, y reducir el problema de las resistencias bacterianas, que evolucionan de forma dramática, es necesario una mayor implicación de la administración y un mayor nivel de conciencia social. Sin embargo, a pesar de ello, la puesta en marcha de los PROA aparece como la mejor opción para desplegar políticas de antibióticos más efectivas y ecológicas¹⁶. Se trata de programas liderados por expertos en enfermedades infecciosas y tratamiento antimicrobiano que tienen como objetivos principales mejorar la

efectividad de la antibioterapia y reducir la exposición a antibióticos¹⁷, para reducir así la emergencia y desarrollo de las resistencias, mediante la asesoría individual y colectiva de la calidad del tratamiento de las infecciones graves y mediante medidas intervencionistas de desescalada y acortamiento de la duración de los tratamientos¹⁸. Así, para abordar con mejores garantías el reto de las resistencias microbianas es necesario consolidar los PROA con profesionales expertos que sean capaces de mejorar los resultados clínicos, de conseguir mayor apoyo institucional, de integrarse en redes corporativas que compartan estos objetivos y que incluyan la alianza con la Industria Farmacéutica.

MICOLOGÍA

En la parte dedicada a la actualización sobre levaduras, se presentó la candidiasis intraabdominal como la segunda forma de candidiasis invasora más frecuente asociada a una elevada mortalidad en el paciente crítico. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos la mortalidad asociada a candidiasis no ha descendido de manera significativa¹⁹. En las últimas décadas se está observando un cambio epidemiológico importante apreciándose un incremento en las especies de *Candida* no *albicans*. El diagnóstico y el tratamiento precoz están asociados con un mejor pronóstico. La clave para mejorar el mismo radica en el uso conjunto de scores predictivos que permitan la identificación de pacientes que se beneficiarían de un tratamiento anticipado, así como en la utilización de técnicas diagnósticas independientes de cultivo. Es por ello que se necesitan instaurar nuevos métodos diagnósticos: la detección combinada mediante ELISA, la hibridación con sondas PNA-FISH, la espectrometría de masas MALDI-TOF o las técnicas de detección de ácidos nucleicos. El tratamiento antifúngico de elección en los pacientes críticos con peritonitis candidiásica debe realizarse mediante la administración de una equinocandina. Hay evidencias que muestran que las equinocandinas pueden disminuir la mortalidad en comparación con otros tratamientos antifúngicos^{20, 21}.

La actualización sobre hongos filamentosos trató dos aspectos emergentes: los nuevos nichos de la infección por hongos filamentosos y la infección fúngica en el ámbito pediátrico. Aunque clásicamente la aspergilosis pulmonar invasiva (API) se asocia a pacientes inmunodeprimidos por neoplasias hematológicas, trasplantes de progenitores hematopoyéticos y trasplantes de órgano sólido, estamos asistiendo a un aumento de la incidencia en pacientes no neutropénicos con patologías como EPOC o cirrosis descompensada²². En estos pacientes la antibioterapia de alto espectro y el uso de corticoides, entre otros, constituyen factores de riesgo para el desarrollo de API. La falta de sospecha y la inespecificidad de la clínica, diferente a la de pacientes neutropénicos, conllevan un retraso en el diagnóstico, lo que resulta en tasas de mortalidad superiores a las encontradas en API de pacientes neutropénicos. Debido a que las estrategias en la detección de esta infección en pacientes neutropénicos no son aplicables en estos pacientes, se han propuesto algunos algoritmos de diagnóstico más especí-

ficos²³. Anfotericina B y voriconazol (especialmente combinado con anidulafungina) son los antifúngicos de elección en el tratamiento^{24,25}.

Los principales grupos de riesgo en infección fúngica invasora (IFI) pediátrica son los recién nacidos prematuros, niños con patologías hemato-oncológicas, receptores de trasplante e ingresados en cuidados intensivos. En ellos, al igual que en población adulta, la afectación del sistema inmune y el frecuente uso de antibióticos favorecen la colonización y la infección fúngica²⁶. Los principales especies causantes de IFI en pediatría son *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* y *Aspergillus fumigatus*²⁷. La mortalidad se mantiene ligeramente inferior a la observada en adultos en candidiasis invasora, pero en aspergilosis invasora es elevada y similar. La clínica es comparable a la encontrada en adultos, aunque es más inespecífica, sobre todo en neonatos. En cuanto al diagnóstico hay que destacar la baja sensibilidad de los hemocultivos, la limitación en el uso de biomarcadores, y el uso de la PCR, técnica que se perfila adecuada, rápida y sensible en estos pacientes. Los protocolos de tratamiento son similares a los de adultos, pero existe menor grado de evidencia y recomendación²⁸, siendo necesarias la monitorización y la realización de más estudios de farmacocinética y seguridad. Destacan por su uso en estos pacientes flucanazol, voriconazol, micafungina y anfotericina B liposomal.

PARASITOLOGÍA

La actualización en Parasitología corrió a cargo del Profesor López-Vélez, que trató aspectos relacionados con el abordaje actual de la malaria grave importada y con la resistencia a antipalúdicos. En el abordaje terapéutico de la malaria grave importada el Dr. López-Vélez esquematizó el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de esta forma grave de enfermedad. Resumió la definición de malaria grave como una emergencia diagnóstica y terapéutica con gran impacto a nivel mundial por incidencia y mortalidad. Además, comentó que en España, la gran mayoría de los casos de malaria se diagnostican en inmigrantes que viajan a ver a la familia, durante los dos meses siguientes al retorno de la zona endémica y principalmente por *Plasmodium falciparum* (80%). También se describen casos de malaria grave producidos por *P. vivax* y *P. knowlesi*²⁹.

La prueba de laboratorio de referencia es la detección de parásitos mediante frotis y gota gruesa en la sangre periférica del paciente. Los test de diagnóstico rápido (TDR) detectan antígenos maláricos circulantes mediante inmunocromatografía. La presentación clínica de la malaria grave es muy polimorfa y puede progresar rápidamente, por ello es de importancia crucial un correcto diagnóstico, tratamiento, así como la implementación de medidas de soporte precoz.

El manejo ideal del paciente con malaria grave es la en la UCI y consta de tratamiento antiparasitario y de soporte. El tratamiento con artesunato iv es superior al de quinina iv. El artesunato iv se administrará preferiblemente durante un mínimo de 24 h, aunque el paciente pueda tolerar la medicación

oral antes. A continuación se administrará una pauta completa del tratamiento combinado (dihidroartemisinina-piperquina o artemeter-lumefantrina o atovaquona-proguanil) por vía oral. También se recomienda el uso de antibióticos de amplio espectro en aquellos casos de malaria con criterios de gravedad (síndrome de distrés respiratorio del adulto, shock, acidosis), o en aquellos casos en los que se sospeche sobreinfección bacteriana (leucocitosis o foco infeccioso identificable). Además, deben realizar hemocultivos previos al inicio del tratamiento³⁰.

Al finalizar la ponencia, el Dr. López-Vélez explicó que la malaria durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo de anemia materna grave, muerte materna, aborto, parto prematuro, bajo peso al nacer y muerte perinatal. Sin embargo, no existe suficiente información sobre la seguridad y la eficacia de muchos antipalúdicos en el embarazo, en especial en el primer trimestre. Los únicos fármacos considerados seguros en el primer trimestre son la quinina, la cloroquina, la clindamicina y el proguanil. Los fármacos derivados de la artemisinina son seguros y eficaces en el segundo y tercer trimestre de embarazo. El tratamiento de elección de la malaria grave en el primer trimestre es la combinación de quinina iv más clindamicina iv. A pesar de ello, hay suficiente experiencia e información como para administrar artesunato iv durante el primer trimestre. Durante el segundo y tercer trimestre el artesunato iv es la pauta de elección en la malaria grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Howden BP, Davies JK, Johnson PDR, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: Resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:99-139.
2. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. EPINE-EPPS 2015. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. <http://hws.vhebron.net/epine/>.
3. González del Castillo J, Isernia V, Candel FJ, Martín-Sánchez FJ. "Approach for initial treatment of skin and soft tissue infection". *Clin Infect Dis* 2015; 60:169-171.
4. Llopis Roca F, Ferré Losa C, Juan Pastor A, Martín-Sánchez FJ, Semper Montes G, Jacob Rodríguez J, et al. Análisis de los resultados de gestión de las unidades de corta estancia españolas según su dependencia funcional. *Emergencias* 2015;27:109.
5. Sakoulas G, Moise PA, Casapao AM, Nonejuie P, Olson J, Okumura CY, et al. Antimicrobial salvage therapy for persistent staphylococcal bacteremia using daptomycin plus ceftaroline. *Clin Ther* 2014;36(10):1317-33.
6. Cantón R, Coque TM, Baquero F. Multi-resistant Gram-negative bacilli: from epidemics to endemics. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:315-25.
7. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:477-85.
8. Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national

- level: what should be expected in the future? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32 (Suppl 4):17-23.
9. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC infectious diseases* 2015;15:313.
 10. Palmer LB. Ventilator-associated infection: the role for inhaled antibiotics. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:239-49.
 11. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, Akova M, Cisneros JM, De Waele J, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med* 2015;41:2057-75.
 12. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al, Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Infectious Diseases (SEIMC). "Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae: Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology". *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: 337. e1- 337. e21.
 13. Tato M, de la Pedrosa EG, Cantón R, et al. In vitro activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* complex, including multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 75-8.
 14. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2005; 307: 223-7.
 15. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 682-707.
 16. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1445-50.
 17. Pasquau J, Hidalgo-Tenorio C, Aznarte P, Rojo-Martina M, Tapia A, Javier R. The search for efficiency of antibiotic stewardship programmes. 26th ECCMID Congress; Amsterdam 2016. Presentation Number: EV0714
 18. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD003543.
 19. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133-63.
 20. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH et al. Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1110-22.
 21. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Sollet JP, AmarCand Study Group. Epidemiology, management and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009; 37: 1612-8.
 22. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo T, Peláez T et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 870-7.
 23. Barberán J, Candel FJ, Arribi A. How should we approach *Aspergillus* in lung secretions of patients with COPD?" *Rev Esp Quimioter* 2016; 29(4):175-82.
 24. Bassetti M, Righi E, De Pascale G, De Gaudio R, Giarratano A, Mazzei T, et al. How to manage aspergillosis in non-neutropenic intensive care unit patients. *Crit Care* 2014; 18: 458.
 25. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 760-9.
 26. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis* 2010; 51: e38-e45
 27. Frange P, Bougnoux ME, Lanternier F, Neven B, Moshous D, Angebault C, et al. An update on pediatric invasive aspergillosis. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2015; 45:189-98.
 28. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1-50.
 29. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition, 2015. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
 30. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, et al. Management of imported malaria in Europe. *Malar J* 2012; 11: 328.

Infeción por grampositivos resistentes

Emilia Cercenado

Epidemiología de la infección por grampositivos resistentes

Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Departamento de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

La resistencia de los microorganismos grampositivos a los antimicrobianos clásicos y nuevos implica retos terapéuticos. En España la resistencia a la meticilina de *Staphylococcus aureus* (25-30%) y de los estafilococos coagulasa negativa (50-60%) se ha estabilizado en la última década. En los enterococos, la resistencia a la vancomicina es inferior al 5%. Tanto linezolid como daptomicina presentan, en general, buena actividad frente a estos microorganismos. Sin embargo, en las unidades de cuidados intensivos, son preocupantes la resistencia de *Staphylococcus epidermidis* a linezolid (20,9%) y de *Enterococcus faecium* a daptomicina (10,5%).

Palabras clave: SARM, enterococo resistente a la vancomicina, linezolid, daptomicina.

Epidemiology of the infection by resistant Gram-positive microorganisms

ABSTRACT

Resistance among Gram-positive microorganisms to classical and new antimicrobials is a therapeutic threat. In Spain, methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* (25-30%) and coagulase-negative staphylococci (50-60%) seems to have stabilized in the last decade. Among enterococci, vancomycin resistance is less than 5%. Both linezolid and daptomycin, in general, show good activity against these microorganisms. However, the resistance rates of *Staphylococcus epidermidis* to linezolid (20.9%), and of *Enterococcus faecium* to daptomycin (10.5%) in isolates from intensive care units are a worrying.

Key words: MRSA, vancomycin-resistant enterococci, linezolid, daptomycin.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes constituyen un problema creciente de salud pública en el mundo y suponen un reto en cuanto a su tratamiento. En el caso de las infecciones por microorganismos grampositivos, la emergencia de cepas multirresistentes es particularmente preocupante en el medio hospitalario. Según los datos del Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) de 2015¹, las infecciones por microorganismos grampositivos constituyen el 31,8% del total. Entre los agentes etiológicos, *Staphylococcus aureus* es el más frecuente, y causa el 9,47% del total de las infecciones en nuestro país, seguido de los enterococos (9,38%) y de los estafilococos coagulasa negativa (6,21%). En cuanto a las infecciones que causan, aquellas producidas por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y por enterococos resistentes a vancomicina (ERV) son las que plantean mayores retos terapéuticos. Además, en los últimos años se ha observado una emergencia de la resistencia a linezolid en estafilococos coagulasa negativa, principalmente en aislados procedentes de unidades de cuidados intensivos². Aunque en España la incidencia de SARM se ha mantenido estable en los últimos años (entre el 25% y el 30%) y actualmente son poco frecuentes las infecciones por ERV (menos del 5%)^{3,4}, la gran capacidad de *S. aureus* de adaptarse al huésped y de adquirir mecanismos de resistencia a los nuevos antimicrobianos y la capacidad de determinados clones de enterococos multirresistentes de diseminarse tanto en la comunidad como en el medio hospitalario, obligan a realizar una vigilancia continuada de la resistencia a los diferentes antimicrobianos, incluyendo la resistencia a los antimicrobianos de más reciente introducción como linezolid y daptomicina.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

En el octavo estudio multicéntrico nacional de prevalencia de estafilococos, realizado en 2014⁵, la prevalencia de SARM alcanzó

Correspondencia:
Emilia Cercenado
Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr Esquerdo 46; 28007 Madrid
E-mail: emilia.cercenado@salud.madrid.org

el 27,6%, cifra similar a las obtenidas en anteriores estudios, lo que indica que la resistencia a meticilina se ha estabilizado en la última década. En general, las cepas de SARM presentaban también resistencia a ciprofloxacino y a eritromicina y, por el contrario, tanto las cepas sensibles como las resistentes a meticilina eran uniformemente sensibles, con algunas excepciones, a cotrimoxazol, rifampicina, vancomicina, linezolid y daptomicina (tabla 1). Por otra parte, el 16% de las cepas eran sensibles a la penicilina, lo que indica una mayor sensibilidad que la observada en estudios anteriores. En los últimos años, se ha producido un cambio en la epidemiología de las infecciones por SARM, de modo que ha pasado de ser un microorganismo principalmente nosocomial, a aumentar de modo importante su prevalencia en la comunidad, lo que ha sido debido a la diseminación de los clones hospitalarios en la comunidad (SARM relacionado con la atención sanitaria), pero también a la diseminación de diferentes clones comunitarios y de clones asociados al ganado. La resistencia a meticilina se debe principalmente a la presencia del gen *mecA*, que codifica una proteína de unión a la penicilina modificada (PBP2a) con baja afinidad por los beta-lactámicos. El gen *mecA* está integrado en un elemento genético móvil, denominado casete cromosómico estafilocócico *mec* (SCC*mec*). Estos elementos genéticos son muy diversos en cuanto a su organización estructural y su contenido genético y se han clasificado en tipos y subtipos, desde el tipo I al tipo XII^{6,7}. En general, las cepas de SARM relacionadas con la atención sanitaria portan SCC*mec* de los tipos I al IV, y las cepas de origen comunitario generalmente portan los tipos IV y VII, mientras que las asociadas al ganado portan el tipo V (aquellas asociadas a ganado porcino, clon ST398), así como el tipo XI (aquellas asociadas a ganado vacuno, clon ST130). El SCC*mecXI*, a diferencia de los demás, integra una variante del gen *mecA*, denominado gen *mecC* y aunque su prevalencia todavía es baja en el mundo, en España se han descrito cepas de SARM con el gen *mecC* responsables de infecciones graves⁸. Otro de los aspectos importantes de la infección por *S. aureus* es la emergencia de cepas con resistencia de alto nivel a vancomicina, que aunque son muy poco frecuentes, anulan a vancomicina como opción terapéutica. También son cada vez más frecuentes, aunque con importantes variaciones geográficas, las cepas con sensibilidad intermedia o que presentan heteroresistencia a los glucopéptidos (GISA y hGISA), aquellas tolerantes a vancomicina, y las que aunque son sensibles a vancomicina presentan unos valores de CMI superiores a 1 mg/L. En todas estas situaciones el fracaso del tratamiento con vancomicina no es infrecuente⁸. Las cepas GISA y hGISA se caracterizan por presentar mutaciones, inactivaciones o una expresión alterada del sistema regulador *graRS*, lo que conduce a un engrosamiento de la pared celular que previene la difusión de vancomicina y, en consecuencia, su actividad terapéutica. Las cepas frente a las que la CMI de vancomicina es elevada, aunque dentro del rango de sensibilidad, también presentan alteraciones en los sistemas reguladores de la expresión de múltiples mecanismos de virulencia (sistema *agr*). La disfunción del sistema *agr* parece estar más frecuentemente asociada a determinados clones. Vancomicina podría favorecer la expresión de determinados factores de virulencia y la formación de biopelículas que contribuirían al fracaso terapéutico. Estos fenómenos se producen tanto en cepas de *S. aureus*

sensibles como resistentes a meticilina. En el estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (ENVIN 2014), la incidencia de *S. aureus* sensibles a meticilina con disminución de la sensibilidad a vancomicina fue del 3,33%¹.

En lo que respecta a linezolid, la resistencia es prácticamente anecdótica a nivel mundial, a pesar de que se han descrito múltiples mecanismos de resistencia frente a este antimicrobiano, incluyendo mutaciones en la subunidad 23S del ARN ribosómico, mutaciones en las proteínas ribosómicas L3, L4 y L22, y metilación ribosómica mediada por el gen *cfr*. En un estudio multicéntrico que analizó la actividad de linezolid frente a *S. aureus* en 33 países de los 5 continentes desde 2004 a 2012, la resistencia a linezolid fue inferior al 0,1%⁹, aunque es de destacar que se han descrito brotes de cepas de *S. aureus* resistentes a linezolid en todo el mundo, y con una mayor frecuencia en Estados Unidos, España y Japón¹⁰. Del mismo modo, la existencia de cepas con sensibilidad disminuida a daptomicina es muy poco frecuente en el mundo, aunque las cepas GISA y hGISA presentan valores más elevados de CMI de daptomicina que aquellas que no tienen este mecanismo de resistencia⁸. En el estudio multicéntrico nacional de 2014, no se detectó ninguna cepa resistente a linezolid, pero sí dos cepas de *S. aureus* con un valor de CMI de daptomicina de 2 mg/L (tabla 1). En cuanto a la ceftarolina, es de destacar que su actividad está disminuida frente a determinados clones de *S. aureus* (ST228 y ST247) y ocasionalmente se han descrito algunas cepas frente a las cuales la CMI de ceftarolina es >32 mg/L; en todos los casos la resistencia se debe a mutaciones en la PBP2a¹¹.

ESTAFILOCOCOS COAGULASA NEGATIVA

El protagonismo de los estafilococos coagulasa negativa (ECN) como patógenos nosocomiales es creciente, especialmente como agentes causales de bacteriemia y de infecciones asociadas a dispositivos médicos, a lo que hay que añadir su resistencia a múltiples clases de antimicrobianos. En el estudio multicéntrico realizado en 2014 y anteriormente citado⁵, la resistencia de los ECN a meticilina fue del 51%, observándose una disminución de esta resistencia en la última década, aunque en cualquier caso, muy superior a la observada en *S. aureus* (tabla 1). Del mismo modo, los ECN presentaron mayores tasas de resistencia a todos los antimicrobianos evaluados, con la excepción de vancomicina⁵. Un aspecto importante a destacar es la emergencia de cepas resistentes a linezolid. Si bien en el estudio multicéntrico mundial la resistencia de ECN a linezolid fue del 0,9%⁹, los datos recogidos en el estudio ENVIN en España dan una cifra del 20,9% de cepas de *Staphylococcus epidermidis* resistentes a este antimicrobiano. Sin embargo, en el estudio de prevalencia multicéntrico nacional realizado en 2014 esta resistencia fue del 2,1% y supone una disminución significativa respecto a la obtenida en el estudio previo realizado en 2010, que fue del 4,3%. Del mismo modo, la resistencia (o disminución de sensibilidad) a daptomicina en el estudio ENVIN fue del 1,6% y en el estudio de prevalencia nacional fue del 0,3% (1 cepa de *S. epidermidis*)^{2,5}.

| Antimicrobianos | Año | | |
|-----------------|---------|-------|-----------|
| | 2006 | 2010 | 2014 |
| Penicilina | 89/87 | 89/79 | 84/74 |
| Oxacilina | 29/70 | 28/60 | 27,6/51 |
| Eritromicina | 32/66 | 24/60 | 28/51 |
| Clindamicina | 20/46 | 20/50 | 15/29 |
| Gentamicina | 9/44 | 7/36 | 8/36 |
| Tobramicina | 26/50 | 15/52 | 18/44 |
| Ciprofloxacino | 37/54 | 31/50 | 33/43 |
| Rifampicina | 1/7 | 1/9 | 1/6 |
| Cotrimoxazol | 1/31 | 0/30 | 0/23 |
| Vancomicina | 0/0,5 | 0/0 | 0/0 |
| Linezolid | 0,2/0,2 | 0/4,3 | 0/2,1 |
| Daptomicina | 0/0 | 0/0 | 0,35/0,3* |

*Sensibilidad disminuida a daptomicina (CMI= 2 mg/L)

ENTEROCOCCUS SPP.

Los enterococos son importantes patógenos nosocomiales debido a la dificultad de tratamiento condicionada por su multirresistencia intrínseca, incluyendo resistencia a todas las cefalosporinas, y a la adquisición de nuevos genes de resistencia. La resistencia adquirida a β -lactámicos se debe a la hiperproducción o a alteraciones en la PBP5, mientras que la producción de betalactamasa es anecdótica en estos microorganismos. Mientras que la mayoría de los aislados de *Enterococcus faecium* son resistentes a ampicilina, la resistencia de *Enterococcus faecalis* a este antimicrobiano es muy poco frecuente^{4,12}. La resistencia de alto nivel a aminoglucósidos (RAN) se debe a la producción de enzimas inactivantes de estos antibióticos y anula el efecto sinérgico con agentes activos en la pared celular. En general, en los hospitales españoles, la RAN de los enterococos oscila entre el 25% y el 30%³. La resistencia adquirida a glucopéptidos se debe a la adquisición de operones de resistencia denominados *vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* y *vanN*. En España, la resistencia de los enterococos a los glucopéptidos es poco frecuente y generalmente inferior al 5%, con la excepción de brotes ocasionales en determinados centros debidos a la diseminación de clones de alto riesgo^{3,12}. En el estudio ENVIN de 2014, la resistencia de *E. faecalis* a vancomicina fue del 2,02% y no se detectó resistencia en *E. faecium*¹. La resistencia a linezolid en los enterococos es anecdótica (inferior al 1%)⁹. Por el contrario cada vez es más frecuente la descripción de cepas de enterococo resistentes a daptomicina. En el estudio ENVIN anteriormente citado, la resistencia de *E. faecalis* y de *E. faecium* a linezolid fue del 1,47%

y del 3,33%, respectivamente, mientras que la resistencia de *E. faecalis* a daptomicina fue del 3,23% y en *E. faecium* alcanzó el 10,53%¹. La gran diseminación actual de los complejos clonales de alto riesgo como el CC2 y CC9 (*E. faecalis*) y el CC17 (*E. faecium*) hace necesario realizar estudios tanto para vigilar la diseminación de genes de resistencia a antimicrobianos como para detectar estos CC de alto riesgo y predecir tendencias futuras en la adquisición de genes de resistencia¹².

CONCLUSIONES

En definitiva, durante la última década, los microorganismos grampositivos han presentado una gran capacidad de adaptación, lo que ha llevado al desarrollo rápido de mecanismos de resistencia a los diferentes antimicrobianos, incluyendo a los de más reciente introducción en el arsenal terapéutico. A pesar de todo, actualmente, existen alternativas terapéuticas para el tratamiento de las infecciones producidas por estos microorganismos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. EPINE-EPPS 2015. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. <http://hws.vhebron.net/epine/>.
2. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (ENVIN-HELICS). Informe 2014. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). hws.vhebron.net/envin-helics.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. <http://www.ecdc.europa.eu>
4. Cercenado E. Actualización en las resistencias de las bacterias grampositivas. *Med Clin (Barc)* 2010;135(Supl 3):10-15.
5. Cercenado E, Cuevas O, Vindel A, Román F, Marín M, Bouza E y Grupo Español para el Estudio de *Staphylococcus*. Situación actual de la resistencia de los estafilococos en España (2014): octavo estudio nacional de prevalencia. En: abstracts del XIX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Sevilla, Mayo 2015.
6. García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Trincado P, Corredoira et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the *mecC* gene: emergence in Spain and report of a fatal case of bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:45-50.
7. Wu Z, Li F, Liu D, Xue H, Zhao X. Novel type XII staphylococcal cassette chromosome *mec* harbouring a new cassette chromosome recombinase, CcrC2. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 12:7597-7601.
8. Howden BP, Davies JK, Johnson PDR, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: Resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:99-139.

9. Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, Jones RN, Flamm RK. Zyvox annual appraisal of potency and spectrum (ZAAPS) program: report of linezolid activity over 9 years (2004–12). *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:582-1588.
10. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:4-11.
11. Kelley WL, Jousselin A, Barras C, Lelong E, Renzoni A. Missense mutations in PBP2A affecting ceftaroline susceptibility detected in epidemic hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonotypes ST228 and ST247 in Western Switzerland archived since 1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:1922-1930.
12. Cercenado E. *Enterococcus*: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29(Supl 5):59-65.

Infección por grampositivos resistentes

Juan González-DelCastillo^{1,2}
María José Núñez-Orantos³
Francisco Javier Candel⁴
Francisco Javier Martín-Sánchez^{1,2}

Aproximación terapéutica empírica a la infección por grampositivos resistentes (infección de piel y partes blandas y neumonía socio-sanitaria). Valor de los factores de riesgo

¹Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

²Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital San Carlos, Madrid

³Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

⁴Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

RESUMEN

La inadecuación del tratamiento antibiótico es frecuente en estos modelos de infección y puede tener consecuencias en el pronóstico de los pacientes. Si consideramos la infección de piel y partes blandas, el documento plantea que para la instauración de un tratamiento adecuado deberemos valorar la gravedad, la comorbilidad del paciente y los factores de riesgo de infección por patógenos multirresistentes. El concepto de neumonía socio-sanitaria es discutido y da lugar a errores en el diagnóstico etiológico y, por tanto, en la instauración del tratamiento antibiótico. Este documento discute como realizar esta aproximación a la posible etiología para orientar el tratamiento empírico.

Palabras claves: neumonía, infección de piel y partes blandas, tratamiento empírico

Empirical therapeutic approach to infection by resistant gram positive (acute bacterial skin and skin structure infections and health care pneumonia). Value of risk factors

ABSTRACT

Antibiotic treatment inadequacy is common in these sites of infection and may have implications for the patient's prognosis. In acute bacterial skin and skin structure infections, the document states that for the establishment of an adequate treatment it must be assessed the severity, the patient comorbidity and the risk factors for multidrug-resistant microorganism. The concept of health care-associated pneumonia is

discussed and leads to errors in the etiologic diagnosis and therefore in the selection of antibiotic treatment. This paper discusses how to perform this approach to the possible etiology to guide empirical treatment.

Key words: pneumonia, acute bacterial skin and skin structure infections, empirical treatment.

INTRODUCCIÓN

Múltiples estudios ponen de manifiesto que la inadecuación del tratamiento antibiótico empírico es mucho más frecuente de lo esperable. Esta situación aumenta la mortalidad en los casos de sepsis grave y shock séptico¹, y los costes económicos secundarios al incremento de la estancia hospitalaria², el aumento en la realización de pruebas complementarias o la necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Por último, el uso incorrecto de los antimicrobianos repercute en el incremento de resistencias frente a éstos, resistencias transmisibles entre las bacterias y a huéspedes, a veces no expuestos previamente a esos antimicrobianos.

Para la selección del tratamiento antibiótico debemos tener presente el modelo de infección y la gravedad que nos conducirán a una sospecha etiológica³. Pero para definir esta última, debemos valorar los factores de riesgo para que la infección este producida por patógenos resistentes o menos habituales. En segundo lugar, debemos tener presente los pacientes con importante comorbilidad o de edad avanzada tienen mayor riesgo de peores resultados a corto y largo plazo⁴. Es decir, se tratarían de pacientes de riesgo en los que se debería considerar la opción de un diagnóstico o tratamiento más agresivo debido al riesgo de peores resultados. Por último, debemos tener presente las características del antibiótico antes de su elección: espectro antibacteriano, índice de resistencias, actividad frente al patógeno (potencia), parámetros PK/PD, comodidad posológica, seguridad, interacciones, efectos sobre el nicho ecológico y costes.

Correspondencia:
Juan González del Castillo
Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos.
Calle Profesor Martín-Lagos s/n, 28040 Madrid.
Phone Number: (34) 91.330.37.50
FAX Number: (34) 91.330.35.69
Email: jgonzalezcast@gmail.com

INFECCIÓN DE PIEL Y PARTES BLANDAS

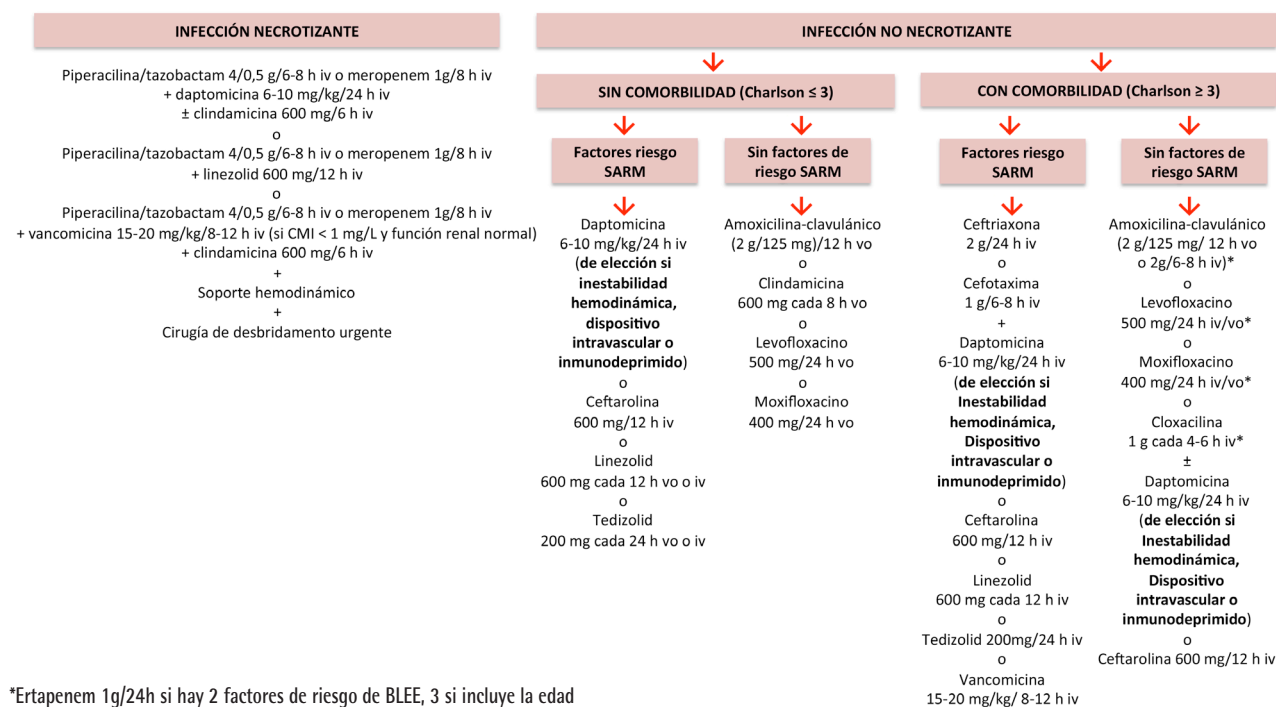
Estudios recientes muestran que la infección de piel y partes blandas (IPPB) constituye el 11% de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias españoles⁵, y que en únicamente 1 de cada 3 casos de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) el tratamiento empírico inicial era adecuado⁶. Estos datos están en consonancia con estudios previos que han demostrado la baja capacidad de predicción de resistencia a meticilina en la infección estafilocócica por parte del médico de urgencias, con una importante inadecuación en el tratamiento empírico frente a SARM y que se cifra en la literatura en torno al 50-70%⁷.

La selección del antibiótico debe basarse en 3 aspectos (figura 1): descartar la infección necrotizante, valorar la gravedad y comorbilidad del paciente y determinar el riesgo de infección por SARM o enterobacterias con β-lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Para descartar la infección necrotizante se plantea la utilización de la escala LRINEC⁸, que ha mostrado un valor predictivo negativo del 96% para valores < de 6 puntos, ya que los signos clínicos suelen ser de presentación tardía. Respecto a la gravedad del paciente, se aconseja considerar la estabilidad hemodinámica del paciente, los signos clínicos de sepsis grave o shock séptico y la utilización de biomarcadores como la procalcitonina o el lactato. También consideramos de vital importancia la determinación de la comorbilidad del paciente, utilizando el índice de Charlson, que condiciona con el punto

de corte ≥ 3 una mortalidad intrahospitalaria de más del 10% y del 30% al año⁹, lo cual pone de manifiesto que el paciente al que atendemos es de alto riesgo de mala evolución. Por último, se deben valorar los factores de riesgo de SARM y de BLEE (tablas 1 y 2).

Para el tratamiento de la infección necrotizante, destacamos la inclusión siempre de un antibiótico inhibidor de la síntesis proteica (clindamicina o linezolid) para disminuir la endotoxemia producida, lo que puede traducirse en un mejor pronóstico del paciente, sin olvidar que la parte más importante en estos casos es el desbridamiento quirúrgico. En el caso de presencia de factores de riesgo de enterobacterias portadoras de BLEE se opta por un carbapenémico, siendo la primera opción ertapenem para no realizar presión selectiva sobre *Pseudomonas aeruginosa*, pero siempre que no exista riesgo de éstas y que el paciente no presente infección necrotizante. Entre las opciones para la cobertura de infección por SARM están vancomicina, las oxazolidinonas, daptomicina y ceftarolina. Consideramos que las oxazolidinonas por su disponibilidad oral, su elevado volumen de distribución, su capacidad de inhibición de la síntesis proteica y la menor nefrotoxicidad respecto a vancomicina, puede ser un antibiótico de primera línea en el tratamiento de estas infecciones cuando existe riesgo de SARM y sobre todo ante pacientes con algún grado de insuficiencia renal. Por otra parte, consideramos que daptomicina está especialmente indicada en las situaciones clínicas de mayor gravedad por su elevada potencia bactericida, lo cual puede condicionar un control precoz del proceso infeccioso y a su vez condicionar una mayor facilidad para la estabilización de la co-



*Ertapenem 1g/24h si hay 2 factores de riesgo de BLEE, 3 si incluye la edad

Figura 1 Selección del tratamiento antibiótico empírico en infección de piel y partes blandas

| Tabla 1 | Factores de riesgo para infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (SARM). |
|---------|--|
| | Infección o colonización previa por SARM |
| | Hospitalización prolongada reciente (> 14 días) |
| | Tratamiento antimicrobiano en los 3 meses previos |
| | Procedente de centro sociosanitario en un área con prevalencia > 20% de SAMR |
| | Úlceras de larga evolución o gran tamaño |
| | Insuficiencia renal crónica en programa de diálisis |
| | Procedimiento quirúrgico reciente |

| Tabla 2 | Factores de riesgo para infección por enterobacterias con β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). |
|---------|---|
| | Edad > de 65 años |
| | Diabetes mellitus |
| | Hospitalización reciente |
| | Tratamiento antibiótico en los 2 meses previos |
| | Infección previa por una enterobacteria con BLEE |
| | Infecciones urinarias de repetición |



Figura 2 Aproximación a la etiología en la neumonía

morbilidad del paciente. Un último aspecto destacable, es el plantear la posibilidad de cobertura empírica frente a infección por SARM en pacientes sin factores de riesgo pero con elevada comorbilidad debido al peor pronóstico de éstos.

NEUMONÍA SOCIO-SANITARIA

La etiología de la neumonía está condicionada por la comorbilidad, la situación funcional basal del paciente, la gravedad del episodio agudo, los tratamientos antimicrobianos recibidos, el contacto con el sistema hospitalario o el lugar de residencia.

La neumonía socio-sanitaria (NSS) se define como aquella que se presenta en pacientes proceden de residencias, centros de larga estancia, hospitales de día, centro de diálisis, o de domicilios atendidos por personal sanitario en los últimos 30 días, o si han sido hospitalizados al menos 48 horas en los últimos 90 días. Esta definición define a un perfil de pacientes con mayor riesgo de infección por microorganismos resistentes y procede de las guías americanas a raíz del análisis de dos estudios retrospectivos¹⁰. Actualmente este concepto esta siendo revisado ya que conduce a una prescripción excesiva e innecesaria de antibióticos de amplio espectro¹¹. Por otro lado, a la hora de la toma de decisión del tratamiento empírico sería clave la situación clínica inicial de gravedad ya que se ha documentado que la probabilidad de infección por *Pseudomonas* o SARM se incrementa en la neumonía adquirida en la comunidad grave.

Por último, debemos tener presente que la situación funcional se ha asociado con una mayor rapidez para al colonización de patógenos resistentes y gramnegativos. Se ha demostrado un porcentaje elevado de microaspiraciones orofaríngeas silentes en los ancianos con neumonía, evidenciándose hasta en la mitad de los ancianos hospitalizados por neumonía¹². Taylor et al.¹³ simplificó los factores de riesgo en la presencia de enfermedades neurológicas crónicas, patología esofágica, disminución de conciencia y antecedentes de vómitos. Para establecer la sospecha etiológica se propone una aproximación basada en los aspectos mencionados (figura 2). No obstante, no debemos olvidar que incluso en los pacientes institucionalizados, *Streptococcus pneumoniae* es el microorganismo más frecuente, que la infección por SARM es muy infrecuente en España, que la infección por *P. aeruginosa* la observaremos fundamentalmente en pacientes con patología respiratoria crónica y que las enterobacterias están en relación con el deterioro funcional.

El conocimiento de la tasa resistencias de los antimicrobianos para cada uno de los patógenos implicados en la etiología de la neumonía es clave de cara a la

selección adecuada del antibiótico empírico y disminuir la probabilidad del fracaso terapéutico. En lo referente a *S. pneumoniae*, se ha producido una disminución de las cepas no sensibles al tratamiento con penicilina tras la introducción de la vacuna conjugada 7valente. La resistencia a macrólidos sigue estando presente, en torno a un 25% de las cepas, describiéndose fracasos terapéuticos en pacientes tratados en monoterapia. La tasa de resistencias a levofloxacino y moxifloxacino continúa baja (< 5%), aunque se ha observado un aumento de las mismas durante los últimos años, siendo más frecuentes en los pacientes que han recibido tratamiento con quinolonas en los 6 meses previos al episodio de neumonía y de edad avanzada. Respecto al SARM, está presente en torno a un 25% de todos los pacientes con infección por este patógeno. Las tasas de resistencia a cotrimoxazol del *S. aureus* permanecen en España por debajo de un 10%. No obstante, aunque *in vitro* SARM pueda ser sensible a cotrimoxazol, el resultado clínico es variable por lo que no se recomienda su utilización en este modelo de infección. *P. aeruginosa* presenta resistencia intrínseca a varias clases de antibióticos y adquieren resistencia a otras familias, por lo que existen un número limitado de opciones terapéuticas para el tratamiento de estas infecciones, existiendo variaciones locales en el nivel de resistencia que deben conocerse. Respecto a las enterobacterias, es conocida la elevada tasa de resistencias a quinolonas, pero además, se han incrementado a amoxicilina-clavulánico, siendo superiores a un 10% y llegando incluso al 20% en algunos centros. En los últimos años, se ha observado un aumento paulatino y especialmente preocupante en el caso de las resistencias a cefalosporinas de tercera generación¹⁴.

ANTIMICROBIANOS DE RECIENTE APARICIÓN

Ceftarolina es una oximino-cefalosporina semisintética que inhibe la pared bacteriana actuando sobre las PBP 1a, 1b, 2 y 3. Tiene actividad bactericida y una amplia cobertura frente a *S. aureus*, incluyendo SARM, y estreptococos en IPPB, y frente a *S. pneumoniae* y *S. aureus* en neumonía.

En neumonía puede emplearse como tratamiento empírico en casos de adquisición comunitaria y pacientes con criterios de gravedad, comorbilidad importante y con sospecha de bacteriemia, debido a su potente actividad frente a *S. pneumoniae*. Aunque tiene actividad frente a SARM, no ha logrado la aprobación de las agencias reguladoras en sospecha de neumonía por este patógeno al no haber incluido en sus ensayos pivotaes pacientes con este diagnóstico o sospecha clínica. En IPPB, se puede utilizar como tratamiento empírico de IPPB complicada en pacientes con factores de riesgo para SARM. Respecto a los comparadores, los estudios pivotaes¹⁵ han mostrado la no inferioridad y la estabilización clínica más temprana frente a los comparadores, aspecto que puede tener trascendencia desde el punto de vista de la planificación del proceso infeccioso^{16,17}.

Tedizolid es un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas disponible para su administración oral o intravenosa en una única dosis diaria. La actividad antibacteriana de tedizolid está mediada por su unión a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, inhibiendo de esta forma la síntesis de proteínas.

Los estudios FOCUS¹⁸ han mostrado su eficacia clínica en IPPB al lograr una cobertura adecuada de *S. aureus*, incluyendo SARM, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y el grupo de los *Streptococcus anginosus*. Tedizolid es un fármaco generalmente bien tolerado, con una menor incidencia de trombopenia y neutropenia así como de efectos adversos gastrointestinales comparado con linezolid. Además, no presenta evidencia de neurotoxicidad óptica ni periférica. A diferencia de vancomicina, no presenta riesgo de nefrotoxicidad ni de ototoxicidad. Por otra parte, no muestra interacción con los IMAOs, por lo que, a diferencia de linezolid, no es necesario precauciones especiales de empleo ni restricciones de uso de tedizolid junto con agentes serotoninérgicos ni adrenérgicos.

Por último, indicar que precisa de una menor duración de tratamiento frente a las alternativas disponibles (6 días) en IPPB lo que permite una disminución de la exposición al tratamiento sin comprometer el resultado clínico de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- González del Castillo J, Sánchez-Martos C, Núñez-Orantos MJ, Martín-Sánchez FJ. Treatment Adequacy of Antibiotics in Severe Sepsis. *J Emerg Med* 2016 (En prensa).
- González-Del Castillo J, Domínguez-Bernal C, Gutiérrez-Martín MC, Núñez-Orantos MJ, Candel FJ, Martín-Sánchez FJ. Effect of the inadequacy of antibiotic therapy in the Emergency Department on hospital stays. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015 Nov 26. pii: S0213-005X(15)00377-8. doi: 10.1016/j.eimc.2015.10.005.
- Martín-Sánchez FJ, González Del Castillo J. Sepsis en el anciano: ¿están preparados los servicios de urgencias hospitalarios?. *Emergencias*. 2015;27:73-4.
- Almela Quilis A, Millán Soria J, Sorando Serra R, Cano Cano MJ, Llorens Soriano P, Beltrán Sánchez A. Proyecto PIPA: Consenso de recomendaciones y propuestas de mejora para el manejo del paciente anciano con sospecha de infección en los Servicios de Urgencias de la Comunidad Valenciana. *Emergencias* 2015;27:87-94.
- Martínez Ortiz de Zárate M, González Del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMS: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias* 2013;25:368-78.
- González-Castillo J, Cenci C, Rodríguez-Adrada E, Candel FJ, de la Torre-Misiego F, Fernández C, et al. *Staphylococcus aureus* infections and factors associated with resistance to methicillin in a hospital emergency department. *Rev Esp Quimioter* 2013;26:337-45.
- Monclús Cols E, Nicolás Oejo D, Sánchez Sánchez M, Ortega Romero M. Detección mediante encuesta de las dificultades con las que se encuentra el personal sanitario en la prescripción y administración de antibióticos en la práctica clínica diaria de un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias* 2015;27:50-4.
- Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med*. 2004; 32:1535-41.

9. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011;173:676-82.
10. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: Results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;128:3854-62.
11. González-Castillo J, Martín-Sánchez FJ, Llinares P, Menéndez R, Mujal A, Navas E, et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27:69-86.
12. Cabré P, Serra-Prat M, Palomera E, Almirall J, Pallares R, Clavé P. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. *Age Aging* 2010; 39:39-45.
13. Taylor JK, Flemming GB, Singanayagam A, Hill AT, Chalmers J. Risk factors for aspiration in community-acquired pneumonia: analysis of hospitalized UK cohort. *Am J Med* 2013; 126:995-1001.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Consultado el 15 de Abril de 2016, de http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx
15. Friedland HD, O'Neal T, Biek D, Eckburg PB, Rank DR, Llorens L, et al. CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil versus vancomycin plus aztreonam in treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2231-6.
16. Llopis Roca F, Ferré Losa C, Juan Pastor A, Martín-Sánchez FJ, Sempere Montes G, Jacob Rodríguez J, et al. Análisis de los resultados de gestión de las unidades de corta estancia españolas según su dependencia funcional. *Emergencias* 2015;27:109-12.
17. Tudela P, Mòdol JM. La saturación en los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias* 2015;27:113-20.
18. File TM JR, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blind, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51:1395-405.

Infección por grampositivos resistentes

Francisco Carmona-Torre
Marta Rua
José Luis Del Pozo

Aproximación terapéutica dirigida de las infecciones por *Staphylococcus aureus*. Aspectos clínicos de la prescripción

Área de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

RESUMEN

Las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* han tenido clásicamente un gran impacto en la morbimortalidad tanto nosocomial como comunitaria. Desde la descripción de las primeras cepas nosocomiales de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y tras su rápida expansión, se ha posicionado como uno de los principales patógenos nosocomiales. En los últimos años ha ido ganando relevancia también en el ámbito comunitario.

Este hecho, junto a un incremento progresivo de las resistencias a los antibióticos previamente empleados, ha convertido a vancomicina en el tratamiento de elección en la mayoría de las guías. Como consecuencia, la concentración mínima inhibitoria (CMI) a vancomicina de *S. aureus* ha ido aumentando, apareciendo cepas con susceptibilidad intermedia (CMI 4–8 mg/L) y heteroresistencia, asociadas con un mayor riesgo de fracaso terapéutico al emplear vancomicina.

Entre los aislamientos de *S. aureus* sensible a vancomicina hay cepas con CMIs elevadas ($\geq 1,5$ mg/L), no quedando claro en la evidencia disponible su efecto sobre el éxito terapéutico en los pacientes tratados con vancomicina o β -lactámicos.

El desarrollo de nuevos antibióticos con actividad frente a SARM y el estudio de nuevas sinergias ofrecen una alternativa prometedora al tratamiento con vancomicina.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, sensibilidad intermedia a vancomicina, locus agr, terapia combinada.

Directed therapeutic approach to *Staphylococcus aureus* infections. Clinical aspects of prescription

ABSTRACT

Infections caused by *Staphylococcus aureus* have had classically an important impact in morbidity and mortality in the nosocomial and community scene. The description of methicillin resistance among nosocomial isolates of *S. aureus* and his widespread diffusion has become methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in one of the most common causes of bacterial nosocomial infections. In the last years MRSA strains have also emergence in the community. This together with a progressive increase in resistance to antibiotics used classically has become vancomycin in the treatment of choice in most cases according to clinical guidelines.

As a result, a progressive rise in the minimum inhibitory concentration (MIC) to vancomycin has been reported. In this context strains with intermediate susceptibility to vancomycin (MIC 8–4 mg/L) and heteroresistance have been noted. These strains are associated with a higher risk of treatment failure when using vancomycin.

Among isolates of *S. aureus* susceptible to vancomycin there has been described stains with elevated MICs (≥ 1.5 mg/L). It is controversial if the presence of these strains has an impact on clinical outcome if treatment with vancomycin or β -lactams is prescribed.

The development of new antibiotics with activity against MRSA and exploring synergies offer a promising alternative to treatment with vancomycin.

Key words: Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, locus agr, combinative therapy.

Correspondencia:
José Luis Del Pozo
Área de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Clínica Universidad de Navarra.
Pamplona.
E-mail: jdelpozo@unav.es

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* constituyen un problema común en la práctica clínica, habiéndose descrito en los últimos años un aumento progresivo de las resistencias frente a diversos antibióticos. Según algunos estudios epidemiológicos *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) constituye el microorganismo resistente más frecuentemente aislado en muchas partes del mundo¹. Este problema no se limita al ámbito nosocomial, habiéndose descrito cepas de SARM en el ámbito comunitario².

Varios estudios han confirmado la importancia de instaurar un tratamiento antibiótico empírico adecuado en las primeras horas tras el diagnóstico de una bacteriemia por *S. aureus* (tanto sensible como resistente a meticilina)^{3,4}. Sin embargo es igual o más importante la adecuación del tratamiento empírico una vez conocido el perfil de susceptibilidad del aislado.

En los últimos años la evolución de los mecanismos de resistencia de *S. aureus* ha incentivado el desarrollo de múltiples estudios encaminados a optimizar el tratamiento de estas infecciones, valorando la eficacia de los nuevos fármacos y la posibilidad de emplear tratamientos combinados.

TRATAMIENTO DIRIGIDO DE LA BACTERIEMIA POR SARM

Opciones terapéuticas. La penicilina (4 millones de U.I. intravenosas cada 4 horas) continúa siendo el tratamiento de elección de la bacteriemia por SARM en cepas sensibles, si bien su presencia en la actualidad es casi anecdótica⁵.

En el caso de cepas productoras de betalactamasas el tratamiento de elección se basa en la utilización de penicilinas semisintéticas (nafcilina, meticilina, cloxacilina o oxacilina). En los pacientes con antecedente de reacciones alérgicas tardías a penicilina, las cefalosporinas de primera generación tales como la cefazolina (2g iv cada 8 horas) o la cefalotina serían alternativas aceptables⁵. Algunos datos procedentes de estudios retrospectivos sugieren que la eficacia clínica de cefazolina en el tratamiento de la bacteriemia por SARM es similar a la de las penicilinas antiestafilocócicas, con una mejor tolerancia⁶.

El papel de la vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por SARM debería quedar reservado para aquellos pacientes con reacciones anafilácticas previas tras la exposición a penicilina, ya que su uso se ha asociado a una mayor tasa de fracaso comparado con la utilización de un β -lactámico⁷.

Papel de la CMI de vancomicina en la elección del tratamiento. Algunos estudios han sugerido que los pacientes con bacteriemia por SARM sensible a vancomicina pero con CMI $\geq 1,5$ mg/L, presentaron una alta probabilidad de fallo terapéutico y de mortalidad tras recibir tratamiento con vancomicina.

Sin embargo estudios más recientes sugieren que este fenómeno es independiente del antibiótico utilizado, observando diferencias significativas en la tasa de supervivencia de pacientes con bacteriemia por SARM (CMI $\geq 1,5$ mg/L a vancomicina) tratados con penicilinas semisintéticas respecto a aquellos con CMIs más bajas⁸.

Un estudio retrospectivo que incluía 99 pacientes con bacteriemia relacionada con catéter por SARM concluyó que la presencia de una CMI elevada a vancomicina ($>1,5$ mg/L) era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de una bacteriemia complicada⁹.

TRATAMIENTO DIRIGIDO DE LA BACTERIEMIA POR SARM

La aparición de altos niveles de resistencia a penicilina, seguido del desarrollo y diseminación de cepas resistentes a penicilinas semisintéticas, macrólidos, tetraciclinas y aminoglucósidos ha hecho que el tratamiento de las infecciones estafilocócicas sea un desafío a escala global¹⁰.

Tratamiento con vancomicina. La vancomicina se ha utilizado tradicionalmente como tratamiento de elección de infecciones graves por SARM y otras bacterias grampositivas resistentes a β -lactámicos. Su uso se generalizó exponencialmente de forma que en 1997 se describieron por primera vez cepas de SARM con susceptibilidad reducida a glicopéptidos.

En los últimos años diversos estudios epidemiológicos han destacado el aumento progresivo de la CMI a vancomicina de los aislamientos de *S. aureus*^{1,2}. Especial relevancia han cobrado, por sus implicaciones en el fracaso terapéutico, las cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina (SAIV), definidas como aquellas con una CMI a vancomicina entre 4-8 mg/L, y las cepas con fenómenos de heteroresistencia (hSAIV) que son aquellas con una CMI dentro del rango de sensibilidad (≤ 2 mg/L) mediante técnicas estandarizadas, pero con una proporción de la población bacteriana en el rango de sensibilidad intermedia.

Estas cepas se han asociado a mutaciones en uno o en varios de los operones *graRS*, *vraSR* o *walKR*, que condicionan la aparición de diversas modificaciones estructurales tales como el engrosamiento de la pared celular, la disminución de la autólisis, el descenso en la producción de proteína A, el aumento de la expresión de la cápsula, de la D-alanilación de los ácidos teicoicos o la reducción de la actividad *agr*^{11,12}.

Las cepas de *S. aureus* completamente resistentes a vancomicina (SARV) por la adquisición plasmídica del gen *vanA*, procedente de enterococos resistentes a vancomicina, fue descrita por primera vez en Estados Unidos en 2002. Sin embargo, desde entonces sólo se han documentado trece casos en Estados Unidos, dieciséis en India, tres en Irán y casos aislados en Pakistán y Portugal, por lo que aunque la repercusión de este mecanismo de resistencia es relevante, no se ha difundido de forma significativa^{12,13}.

Los malos parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) de vancomicina, una pobre distribución tisular, una actividad bactericida lenta (dificultada en presencia de grandes inóculos bacterianos, en fase de crecimiento estacionario y condiciones anaerobias) y una elevada fijación a proteínas son factores que pueden condicionar una mala evolución de los pacientes tratados con este antibiótico, incluso sin la aparición de cepas resistentes^{14,15}.

Además de la selección de un antibiótico activo *in vitro*, alcanzar el objetivo PK/PD en las primeras 24 horas es esencial para lograr una tasa elevada de éxito clínico³. El cociente área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria (AUC/CMI) es el parámetro con mejor capacidad predictora de la eficacia de vancomicina en el tratamiento de bacteriemia por *S. aureus* en la práctica clínica, siendo el E-test el método recomendado para la determinación de esta CMI. Varios estudios *in vitro*, respaldados por modelos animales y estudios clínicos han demostrado que un AUC/CMI de 350-400 se asocia con una mayor tasa de éxito terapéutico y de supervivencia. De hecho el objetivo es alcanzar un AUC/CMI ≥ 400 ¹⁵.

Para conseguir llegar a este parámetro, las dosis de vancomicina recomendadas son de 15-20 mg/kg IV cada 8-12 h debiendo alcanzar unos niveles valle de 15-20 mg/L. La monitorización de la concentración valle en suero debe realizarse antes de la cuarta dosis, empleando dichos niveles en condiciones estables como un marcador subrogado del AUC. En pacientes críticos puede administrarse una dosis de carga de 25 a 30 mg/kg para obtener concentraciones séricas adecuadas de forma precoz. La presencia de niveles valle bajos al inicio del tratamiento se ha asociado con un mayor riesgo de fracaso terapéutico^{15,16}.

Varios estudios demuestran que el valor de la CMI a glicopéptidos en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* tiene un impacto en la eficacia del tratamiento y en la mortalidad^{3,14}. Los aislamientos de SARM procedentes de pacientes con bacteriemia con CMI por E-test $\geq 1, 5$ mg/L a vancomicina, presentan una mortalidad significativamente mayor en caso de recibir tratamiento empírico con este glicopéptido. Su efecto sobre la mortalidad sería equiparable al de instaurar una antibioterapia empírica inadecuada³. Por ello, ante la sospecha de SARM, el tratamiento empírico con vancomicina debe administrarse intentando alcanzar concentraciones séricas valle >20 mg/L hasta la obtención de la CMI.

Vancomicina no podría ser considerada por tanto una opción óptima para el tratamiento de infecciones causadas por cepas con CMI por E-test de 2 mg/L a vancomicina, ya que con los métodos de dosificación convencionales en un paciente con función renal normal el objetivo AUC/CMI > 400 sería inalcanzable con dosis no nefrotóxicas¹⁴.

Estas cepas de SARM con CMI a vancomicina de 2 mg/L sorprendentemente desencadenan cuadros de shock con menos frecuencia, probablemente por alteraciones estructurales (reducción de los niveles de peptidoglicano compensados por un aumento del espesor de su pared), una tasa de crecimiento lento y una pérdida de la función del operón *agr* (accessory

gene regulator) que controla muchos factores de virulencia³.

Nuevos estudios han puesto en duda la relación entre la presencia de CMI elevadas a vancomicina (>1.5 mg/L) y las tasas de fracaso terapéutico¹⁷. Dos metaanálisis recientemente publicados compararon las diferencias de mortalidad en pacientes con bacteriemias por *S. aureus* categorizadas en función de los valores de CMI a vancomicina ($>1,5$ mg/L vs $<1,5$ mg/L), obteniendo resultados dispares^{18,19}. Son necesarios por tanto nuevos estudios que valoren esta relación.

Vancomicina y nefrotoxicidad. La vancomicina se ha asociado con múltiples efectos adversos, siendo la nefrotoxicidad el de mayor trascendencia. La nefrotoxicidad inducida por vancomicina suele ser leve-moderada y reversible, definiéndose habitualmente como un incremento de $>0,5$ mg/dL (o un aumento del $>50\%$) de la creatinina sérica con respecto a la basal, en muestras séricas diarias consecutivas en ausencia de una justificación alternativa.

La concentración valle se correlaciona directamente con la posibilidad de nefrotoxicidad. Entre los factores de riesgo descritos para el desarrollo de nefrotoxicidad durante el tratamiento con vancomicina se encuentran la duración del tratamiento (especialmente ≥ 7 días), la insuficiencia renal previa y el empleo concomitante de otros agentes nefrotóxicos¹⁵.

Locus *agr* y virulencia. El locus *agr* de *S. aureus* coordina la expresión de numerosos genes relacionados con procesos internos, así como la expresión de factores de virulencia estructurales y secretados.

La disfunción del locus *agr* en cepas de *S. aureus* productoras de bacteriemias se asocia con una mayor persistencia y un aumento de la mortalidad.

Los pacientes con infecciones por cepas con disfunción de *agr* constituirían por tanto un subgrupo en el que la monitorización de niveles de vancomicina cobraría especial importancia, debiendo considerar la opción de emplear otra familia de antimicrobianos²⁰.

Otras opciones terapéuticas. Existen tratamientos alternativos al uso de vancomicina, debiendo plantearnos su uso (además de en los supuestos expuestos previamente) en los casos en los que a pesar del tratamiento con vancomicina y de un adecuado control del foco no se observa respuesta clínica o microbiológica, independientemente de la CMI del microorganismo aislado.

– Daptomicina. Varios estudios han demostrado la superioridad de daptomicina frente a vancomicina en infecciones por cepas de SARM con CMI >1 mg/L a vancomicina, observando una reducción de la mortalidad a los 30 días y de las cifras de bacteriemia persistente²¹. La daptomicina fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus* y la endocarditis infecciosa de cavidades derechas a una dosis de 6 mg/kg/día¹⁶. Sin embargo, el uso de esta pauta podría fa-

cilitar la emergencia de cepas no susceptibles, especialmente tras un fracaso terapéutico con vancomicina en infecciones con inóculos elevados, endocarditis infecciosa o infecciones asociadas a dispositivos. El aumento de la CMI a daptomicina puede ocurrir en ausencia de antibioterapia previa, debido posiblemente a la presión selectiva ejercida por péptidos catiónicos de defensa del huésped (HDPs) cuyo mecanismo de acción se asemeja al de daptomicina¹⁶. Aunque algunos estudios retrospectivos han demostrado que la administración de daptomicina a dosis altas es segura y eficaz como tratamiento de rescate en bacteriemias por SARM, se necesitan ensayos comparativos específicos. Las guías IDSA para el tratamiento de la bacteriemia por SARM recomiendan emplear daptomicina a una dosis de al menos 10 mg/kg/día cuando se emplea en monoterapia. Entre las posibles reacciones adversas descritas con daptomicina destacan la miopatía, la neuropatía periférica y la neumonía eosinófila²².

– Linezolid. La naturaleza bacteriostática de linezolid se ha considerado un obstáculo para su empleo en el tratamiento de la endocarditis infecciosa. La guía IDSA lo menciona sin embargo como una de las opciones a considerar en el tratamiento de rescate de la bacteriemia por SARM en ausencia de endocarditis. Dado que los pacientes bacteriémicos pueden requerir cursos de antibiótico prolongados, deben monitorizarse los posibles efectos adversos asociados a linezolid, especialmente su efecto mielosupresor, la aparición de neuropatía óptica (ambos reversibles al retirar el tratamiento) o el desarrollo de neuropatía periférica, habitualmente irreversible. Otros efectos adversos descritos con su uso incluyen la acidosis láctica o la aparición de un síndrome serotoninérgico en relación con el uso concomitante de inhibidores de recaptación de serotonina¹⁶. Diversos estudios han establecido una relación entre la aparición de algunos de estos eventos adversos y la toxicidad de linezolid sobre la actividad mitocondrial eucariota²³.

– Trimetoprim/sulfametoxazol. Es un agente bactericida con actividad *in vitro* frente a SARM. Un ensayo aleatorizado controlado de no inferioridad valoró la eficacia del tratamiento de infecciones severas por SARM con trimetoprim/sulfametoxazol vs vancomicina, obteniendo peores resultados en el grupo que recibió trimetoprim/sulfametoxazol. La diferencia fue particularmente marcada en pacientes con bacteriemia²⁴. El uso de trimetoprim/sulfametoxazol requiere una monitorización estrecha por los potenciales efectos adversos hematológicos, la hiperpotasemia asociada y la incertidumbre en cuanto a la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

– Futuras opciones terapéuticas. Tras el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas con actividad frente a SARM, entre las que se incluyen ceftarolina, telavancina y dalbavancina, han surgido pequeñas series de casos que han testado sus resultados como tratamiento de rescate, obteniendo resultados diversos. Son necesarios más estudios para definir el papel de estas nuevas terapias en el tratamiento de la bacteriemia por SARM.

TRATAMIENTO COMBINADO

Vancomicina + β -lactámico. Varios estudios *in vitro* han demostrado actividad sinérgica entre vancomicina y varios β -lactámicos frente a *S. aureus*, incluyendo SARM. Esta sinergia se observa también en cepas hSAIV y SAIV, donde las combinaciones de vancomicina con ceftarolina, oxacilina o nafcilina se asocian con modificaciones de algunas de las características morfológicas típicas de estas cepas¹⁶. Los resultados de un estudio multicéntrico realizado en Australia apoyan la utilización de la combinación flucloxacilina con vancomicina para el tratamiento de la bacteriemia por SARM, mostrando una menor duración de la bacteriemia (1,94 versus 3 días) y menores cifras de bacteriemia persistente en los días 3 y 7, respecto al grupo de tratamiento estándar²⁵. Un estudio reciente sugiere que la combinación de vancomicina con ceftarolina podría emplearse como tratamiento de rescate en aquellas bacteriemias producidas por cepas de *S. aureus* resistentes a daptomicina en ausencia de heteroresistencia a vancomicina²⁶.

Combinaciones con daptomicina. La guía europea de tratamiento de endocarditis infecciosa 2015 recomienda la administración de daptomicina a dosis ≥ 10 mg/kg/día en combinación con un segundo antibiótico (β -lactámico o fosfomicina) para aumentar la actividad y evitar el desarrollo de resistencias. Varios estudios *in vitro* han demostrado que los β -lactámicos actúan sobre la carga de la superficie de los microorganismos grampositivos (estafilococos), potenciando la unión de daptomicina y su efecto bactericida. Los β -lactámicos con mayor capacidad potenciadora de la actividad anti-SARM de daptomicina son aquellos con acción sobre la PBP-1 (meropenem, ampicilina, nafcilina, cefepima y piperacilina/tazobactam). Varios estudios han valorado los resultados de la combinación de daptomicina más ceftarolina como tratamiento de rescate en pacientes con bacteriemia persistente por *S. aureus*, mostrando resultados prometedores. Ceftarolina ejerce una doble sinergia, incrementado la actividad bactericida de daptomicina y de los péptidos involucrados en la defensa innata del huésped (cathelicidin LL37), pudiendo incluso atenuar la virulencia del patógeno²⁷. La combinación de trimetoprim/sulfametoxazol con daptomicina muestra una potente sinergia *in vitro*, habiéndose valorado su uso en pequeñas series de casos, como rescate de la bacteriemia por SARM¹⁶.

Trimetoprim/sulfametoxazol + ceftarolina. Un trabajo reciente evaluó una serie de pacientes diagnosticados de bacteriemia por SARM, que recibieron tratamiento de rescate con Trimetoprim/sulfametoxazol más ceftarolina. Se logró una erradicación microbiológica en el 90% de los casos, con una tasa de éxito de solo el 31% (debido en parte al 25% de pacientes perdidos durante el seguimiento).

Fosfomicina + imipenem. Un ensayo multicéntrico desarrollado en España analizó la eficacia y seguridad de fosfomicina intravenosa (2 g cada 6 horas) en combinación con

imipenem (1g intravenoso cada 6 horas) como tratamiento de rescate en 16 casos de bacteriemia por SARM. Todos los pacientes aclararon la bacteriemia en 72 horas, lográndose una tasa de éxito del 69%.

CONCLUSIONES

La aparición y difusión de cepas de *S. aureus* con resistencias crecientes a los antibióticos clásicamente empleados plantea ciertas dudas a cerca de la racionalidad del uso de antibióticos realizado hasta la fecha. El riesgo de fracaso durante el tratamiento con vancomicina hace necesaria la búsqueda de marcadores pronósticos de la respuesta al tratamiento (disfunción en *agr*) así como el desarrollo de nuevas terapias, incluyendo la formulación de nuevos fármacos con actividad anti-SARM y la búsqueda de sinergias, mostrando resultados prometedores en los estudios realizados. Se requieren estudios más amplios que sustenten los hallazgos disponibles hasta la fecha.

BIBLIOGRAFÍA

- Grundmann H, Aires-De-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006;368(9538):874-85.
- Zetola N, Francis JS, Nuernberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005;5(5):275-86.
- Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46(2):193-200.
- Gasch O, Camoez M, Dominguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(6):1423-30.
- Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998;339(8):520-32.
- Lee S, Choe PG, Song KH, Park SW, Kim HB, Kim NJ, et al. Is cefazolin inferior to nafcillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia? *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(11):5122-6.
- Chang FY, Peacock JE, Jr., Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(5):333-9.
- Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, et al. Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations. *J Infect Dis* 2011;204(3):340-7.
- 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(6):1099-102.
- Tenover FC, Biddle Jw Fau - Lancaster MV, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(1080-6040 (Print)):327-32.
- Rybak MJ, Leonard SN, Rossi KL, Cheung CM, Sader HS, Jones RN. Characterization of vancomycin-heteroresistant *Staphylococcus aureus* from the metropolitan area of Detroit, Michigan, over a 22-year period (1986 to 2007). *J Clin Microbiol* 2008;46(9):2950-4.
- Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(1):99-139.
- Limbago BM, Kallen AJ, Zhu W, Eggers P, McDougal LK, Albrecht VS. Report of the 13th vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from the United States. *J Clin Microbiol* 2014;52(3):998-1002.
- Ippolito G, Leone S, Lauria FN, Nicastrì E, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the superbug. *Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 4:S7-11.
- Alvarez R, Lopez Cortes LE, Molina J, Cisneros JM, Pachon J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60(5):2601-9.
- Kullar R, Sakoulas G, Deresinski S, van Hal SJ. When sepsis persists: a review of MRSA bacteraemia salvage therapy. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(3):576-86.
- Rojas L, Bunsow E, Munoz P, Cercenado E, Rodríguez-Creixems M, Bouza E. Vancomycin MICs do not predict the outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in correctly treated patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(7):1760-8.
- van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;54(6):755-71.
- Kalil AC, Van Schooneveld TC, Fey PD, Rupp ME. Association between vancomycin minimum inhibitory concentration and mortality among patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;312(15):1552-64.
- Schweizer ML, Furuno JP, Sakoulas G, Johnson JK, Harris AD, Shardell MD, et al. Increased mortality with accessory gene regulator (*agr*) dysfunction in *Staphylococcus aureus* among bacteremic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(3):1082-7.
- Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, Kullar R, Kaye KS, Lephart P, et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2013;56(11):1562-9.
- Weston A, Boucher HW. Daptomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection and elevated vancomycin minimum inhibitory concentrations: has the time come? *Clin Infect Dis* 2012;54(1):59-61.
- Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *Journal of Infection*. 2009;59:S59-S74.

24. Paul M, Bishara J, Yahav D, Goldberg E, Neuberger A, Ghanem-Zoubi N, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;350:h2219.
25. Davis JS, Sud A, O'Sullivan MV, Robinson JO, Ferguson PE, Foo H, et al. Combination of Vancomycin and beta-Lactam Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2016;62(2):173-80.
26. Barber KE, Rybak MJ, Sakoulas G. Vancomycin plus ceftaroline shows potent in vitro synergy and was successfully utilized to clear persistent daptomycin-non-susceptible MRSA bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(1):311-3.
27. Sakoulas G, Moise PA, Casapao AM, Nonejuie P, Olson J, Okumura CY, et al. Antimicrobial salvage therapy for persistent staphylococcal bacteremia using daptomycin plus ceftaroline. *Clin Ther* 2014;36(10):1317-33.

Infeción por gramnegativos resistentes

Patricia Ruiz-Garbajosa
Rafael Cantón

Epidemiología de los bacilos gramnegativos multirresistentes

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria. Madrid

RESUMEN

Actualmente, el problema de la resistencia entre los bacilos gramnegativos es especialmente preocupante ya que están desarrollando resistencias a la práctica totalidad de los antibióticos, limitando las opciones terapéuticas en el tratamiento de las infecciones que producen. El proceso por el que una bacteria desarrolla un fenotipo de multirresistencia es complejo y los antibióticos actúan como agentes selectores de estas bacterias. La diseminación de cepas multirresistentes en gran medida es consecuencia de la expansión de los clones de alto riesgo que, en presencia de una elevada presión antibiótica, son capaces de seleccionarse y persistir a lo largo del tiempo.

Palabras clave: multirresistencia, clones de alto riesgo, epidemiología

Epidemiology of multi-drug resistant gramnegative bacilli

ABSTRACT

Current antimicrobial resistance in Gram negative bacilli is particularly worrisome due to development of resistance to all available antimicrobial agents. This situation dramatically limits therapeutic options. The microorganisms acquire a multiresistance phenotype as a consequence of different complex processes in which the antimicrobials acts as selective driver of resistance. Dissemination of multiresistant bacteria is driven by the expansion of the high-risk clones. These clones can be selected in the presence of antimicrobials allowing their persistence over time.

Key words: multiresistance, high-risk clones, epidemiology

Correspondencia:
Rafael Cantón
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. 28034-Madrid.
E-mail: rafael.canton@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la resistencia a los antibióticos constituye un problema de Salud Pública. Se estima que al año fallecen en Europa unas 25.000 personas como consecuencia de las infecciones producidas por microorganismos multirresistentes¹. Estas infecciones llevan también asociado un elevado coste económico para el sistema sanitario. Como consecuencia, numerosas instituciones científicas y sanitarias y organismos públicos han desarrollado programas estratégicos con el fin de paliar este problema. En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha desarrollado un Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos (<http://www.aemps.gob.es/>) con el objetivo de reducir la selección y diseminación de las bacterias resistentes mediante un abordaje multidisciplinar que atiende tanto al ámbito humano como el veterinario.

MULTIRRESISTENCIA, VISIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA

Desde un punto de vista clínico, se han empleado diferentes criterios para definir la multirresistencia, sin que exista un consenso al respecto. Recientemente, en una iniciativa conjunta del *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) y del *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) se han armonizado las definiciones de microorganismos multirresistente, extremadamente resistente y panresistente (tabla 1). Estas definiciones se han establecido en base a los perfiles fenotípicos de resistencia sin considerar las bases genéticas de la misma².

A nivel microbiológico, el proceso por el que una bacteria desarrolla un fenotipo de multirresistencia es complejo. La adquisición de resistencias a los antibióticos puede originarse por mecanismos de mutación en genes cromosómicos o bien por adquisición de genes localizados en estructuras genéticas móviles (plásmidos, transposones e integrones). Este último mecanismo

Tabla 1 Definición de microorganismo multirresistente, extremadamente resistente y panresistente (tomado de Magiorakos et al.²)

| Concepto | Definición | Comentario |
|---------------------------|--|--|
| Multirresistente | No sensible al menos a un antibiótico de ≥ 3 familias antibióticas | Resistencia a múltiples antibióticos (≥ 3) [clases o subclases] Definición basada en las determinaciones in vitro con el fin de orientar el tratamiento clínico y para el control epidemiológico |
| Extremadamente resistente | No sensible al menos a un antibiótico de todas excepto ≤ 2 de las familias antibióticas | Resistencia a todos o a casi todos los antibióticos aprobados para uso clínico |
| Panresistente | No sensible a ningún antibiótico de ninguna categoría | Microorganismo resistente a: Prácticamente todos los antibióticos disponibles comercialmente Todos los antibióticos estudiados de rutina Todos los antibióticos disponibles para tratamiento empírico |

constituye una vía eficaz para la diseminación de resistencias. La dispersión de las bacterias multirresistentes se ha asociado con los denominados clones de alto riesgo (CAR)^{3,4}. Estos CAR presentan una gran capacidad para acumular mutaciones y genes de resistencia localizados en estructuras genéticas que permiten su persistencia (integrones) y su transferencia (plásmidos y transposones). Este proceso de acumulación recibe el sobrenombre de capitalismo genético ("el que más tiene, más acumula" y "el que es más resistente, más multirresistente puede llegar a ser")⁵. Los CAR tiene además la peculiaridad de tener una gran capacidad de persistencia y de transmisión entre hospedadores. En este escenario, los antibióticos actúan como selectores de las poblaciones bacterianas resistentes en detrimento de las poblaciones sensibles. En ambientes donde la exposición a distintos antibióticos es frecuente (ej. hospitales), las bacterias multirresistentes pueden ser seleccionadas por diferentes tipos de antibióticos o bien un antibiótico puede seleccionar diferentes bacterias multirresistentes, en un proceso que se conoce como coselección⁴.

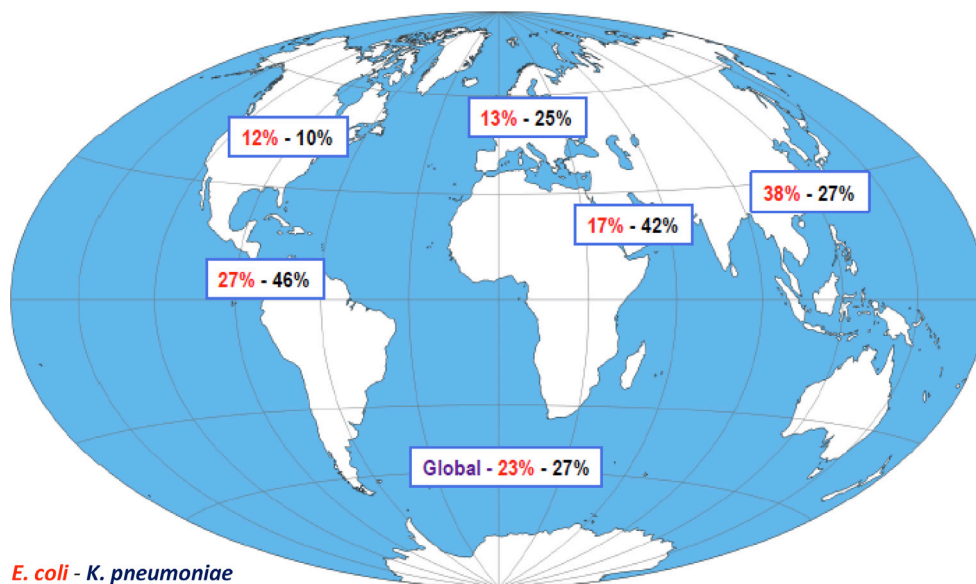
PROBLEMAS ACTUALES DE MUTIRRESISTENCIA EN BACILOS GRAMNEGATIVOS

El problema de la multirresistencia entre los bacilos gramnegativos es especialmente preocupante ya que se han desarrollando resistencias a la práctica totalidad de los antibióticos, limitando las opciones terapéuticas de estas infecciones. El CDC en su informe *Antimicrobial Resistance Threats*⁶, incluyó a las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas junto con *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes como patógenos de especial intereses epidemiológico, ya que con frecuencia causan infecciones en el ámbito hospitalario asociadas a elevada morbimortalidad.

Las BLEE son enzimas que hidrolizan cefalosporinas de espectro extendido y aztreonam y son inhibidas por el ácido clavulánico. Actualmente, la prevalencia de estos microorganismos presenta importantes variaciones geográficas. Según datos del estudio SMART sobre infecciones intraabdominales, la prevalencia de *Escherichia coli* productor de BLEE en Europa es del 11%, mientras

que en otras regiones como el sudeste Asiático superan el 30%^{7,8} (figura 1). Los determinantes genéticos que codifican estas enzimas se localizan en plásmidos que además suelen contener genes de resistencia a otras familias de antibióticos como quinolonas, aminoglucósidos o cotrimoxazol. Por esta razón las enterobacterias productoras de BLEE suelen presentar fenotipos de multirresistencia, facilitando su selección y diseminación. Desde su primera descripción en los años 80, las enterobacterias productoras de BLEE se han incrementado dramáticamente y su epidemiología ha sufrido importantes cambios. Inicialmente, las BLEE se asociaron a *Klebsiella pneumoniae* y al ámbito hospitalario. Actualmente, la epidemiología de las BLEE se caracteriza por un importante aumento de su prevalencia en la comunidad asociadas a *E. coli* productoras de enzimas de la familia CTX-M. En la última década, se ha descrito la pandemia de CTX-M-15 como consecuencia de la expansión de ciertos CAR de *E. coli* entre los que destaca ST131^{9,10}. Desde un punto de vista clínico, este clon se ha asociado con infecciones del tracto urinario pudiendo originar desde infecciones no complicadas hasta bacteriemia de origen urinario^{11,12}. En España la prevalencia de este clon entre cepas de *E. coli* productor de BLEE se sitúa alrededor del 20%, siendo inferior a los porcentajes descritos en otros países como EE.UU. o Canadá (50%)^{13,14}. En España, la resistencia a la fosfomicina en esta especie ha aumentado esencialmente asociada a este CAR.¹⁵

La producción de carbapenemasas es otro mecanismo de resistencia con gran relevancia clínica y epidemiológica. Las carbapenemasas son enzimas que hidrolizan los antibióticos carbapenémicos y, en general, al resto de β -lactámicos. Al igual que con las BLEE, los determinantes genéticos que codifican estas enzimas se localizan en plásmidos que además suelen contener genes que confieren resistencia a otras familias antibióticos y que pueden transferirse entre diferentes especies. Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) suelen presentar fenotipos de multirresistencia e de panresistencia. Este hecho tiene una gran repercusión en el manejo del paciente ya que limita drásticamente las opciones terapéuticas. Como consecuencia, las infecciones originadas por estas bacterias llevan asociada una elevada mortalidad¹⁶. Desde un punto de vista microbiológico, la detección de carbapenemasas es compleja principalmente debido a una expre-



E. coli - *K. pneumoniae*

Figura 1 | Porcentaje de aislados de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de β -lactamasas de espectro extendido^{7,8}

sión heterogénea de la resistencia a carbapenémicos. La prevalencia de las EPC ha aumentado en los últimos años, principalmente en *K. pneumoniae*¹⁷. En Europa, las principales carbapenemasas son las de tipo OXA-48, KPC y VIM y en menor medida NDM¹⁷. En España, las primeras carbapenemasas que se detectaron fueron del tipo VIM e IMP^{18,19}, pero en los últimos años la prevalencia de cepas productoras de OXA-48 ha aumentado dramáticamente desde la descripción de los primeros casos en 2009²⁰. La diseminación de estas enzimas se ha asociado con CAR de *K. pneumoniae* y en menor medida de *E. coli*. En *K. pneumoniae* ciertos CAR (ej. ST11, ST101 y ST405) se han asociado con distintos tipos de carbapenemasas, mientras que otros como ST258 se ha relacionado específicamente con la diseminación de enzimas KPC. En *E. coli* también se ha descrito el CAR ST131 ligado a la diseminación de distintos tipos de enzimas¹¹. El control de pacientes portadores de EPCs es un reto para el sistema sanitario ya que en el mantenimiento de la epidemia (o endemia) no sólo son importantes los hospitales de agudos, sino también los hospitales de larga estancia y centros sociosanitarios ya que entre ellos hay un constante flujo de pacientes. Un estudio reciente realizado en hospitales de larga estancia de la Comunidad de Madrid describió un 4% de pacientes colonizados con EPC en estos centros²¹.

P. aeruginosa es un bacilo gramnegativo no fermentador, ubicuo en el ambiente hospitalario. Presenta resistencia intrínseca a un gran número de antibióticos debido a la baja permeabilidad de la membrana externa y la presencia de sistemas de expulsión activa. Este microorganismo puede adquirir resistencia con gran facilidad mediante el desarrollo de mutaciones cromosómicas o bien por adquisición de material genético exógeno. Según los datos del ECDC, el porcentaje de cepas de *P. aeruginosa* resistentes ≥ 3 familias de antibióticos fue del 13% en 2014²². Datos obtenidos a nivel nacional indican que

el porcentaje de aislados multirresistentes se incrementó del 3% en 2007 al 15% en 2010²³. Aunque la estructura poblacional de *P. aeruginosa* se caracteriza por su elevada policlonalidad, también se han descrito CAR de distribución mundial (ej. ST175, ST235 o ST111) que agrupan estas cepas multirresistentes²⁴. Los estudios en España, han demostrado una expansión del CAR ST175 de *P. aeruginosa* multirresistente productor de carbapenemasas de tipo VIM-2^{23,25}.

NUEVOS Y VIEJOS ANTIMICROBIANOS

Ante este escenario y aunque existen nuevos antimicrobianos como ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam para el tratamiento de las infecciones producidas por los bacilos gramnegativos multirresistentes, ha surgido la necesidad de recuperar antibióticos antiguos que aún mantienen actividad frente a estos microorganismos, como es el caso de la colistina²⁶. No obstante, entre las cepas multirresistentes hay un pequeño porcentaje con resistencia a colistina como consecuencia de modificaciones en su lipopolisacárido. Recientemente, se ha descrito en Asia y con posterioridad en otros continentes, cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE y carbapenemasas con resistencia transferible a colistina mediada por el gen *mcr-1*^{27,28}. Este hallazgo supone un auténtico riesgo para la diseminación de la resistencia a colistina especialmente entre los CAR y reduce aun más las posibles opciones terapéuticas.

RESPUESTA MULTIDISCIPLINAR ANTE LA AMENAZA DE LAS RESISTENCIAS

El aumento de los microorganismos multirresistentes se

produce en gran medida como consecuencia de la expansión de los CAR. Estos clones, en presencia de una elevada presión antibiótica, como sucede en el medio hospitalario, son capaces de seleccionarse y persistir a lo largo del tiempo. Para combatir este problema es necesario un abordaje multidisciplinar y medidas institucionales encaminadas a reducir la selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos. Al nivel clínico, estas medidas deben incluir una mejora en la detección de los microorganismos multirresistentes, la utilización racional de los antimicrobianos (programas PROA) y la mejora del manejo de la infección nosocomial. Estas medidas, tal y como señala el Plan Nacional de lucha contra la Resistencia de la AEMS deben también desarrollarse en el ámbito extrahospitalario así como en el ambiente veterinario. Asimismo, un informe reciente del Reino Unido²⁹ establece como medida de lucha contra las resistencias la necesidad de afianzar los laboratorios de microbiología en el sistema sanitario y la actividad tanto de microbiólogos como de infectólogos en equipos multidisciplinarios con el objetivo de detectar los problemas, establecer programas de vigilancia, estudiar las bases de las resistencias y mejorar el tratamiento de los pacientes con infecciones por microorganismos multirresistentes.

AGRADECIMIENTOS

Los proyectos de investigación de RC y PRG en relación con la resistencia a los antimicrobianos están financiados por el Ministerio de Economía y Competitividad y el Instituto de Salud Carlos III en España ((proyectos PI12/00734, PI13/02092, PI15/00466 y Red de Investigación en Patología Infecciosas, REIPI RD12/0015 cofinanciada por el European Development Regional Fund (A Way to Achieve Europe program) y los proyectos europeos del 7 Programa Marco (R-GNOSIS-FP7-HEALTH-F3-2011-282512 y MON4STRAT-FP7-HEALTH-2013-602906) y del programa *Inovative Medicines Initiative* (IMI-11: iABC-115721).

BIBLIOGRAFÍA

- European Center for Diseases Control. The bacterial Challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. 2009. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-81.
- Cantón R, Coque TM, Baquero F. Multi-resistant Gram-negative bacilli: from epidemics to endemics. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:315-25.
- Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:477-85.
- Baquero F, Coque TM, Cantón R. Antibiotics, complexity, and evolution. *ASM News* 2003;69:547-51.
- Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Disponible en: <http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE, Cantón R, Baquero F. Incidence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* with extended-spectrum beta-lactamases in community- and hospital-associated intra-abdominal infections in Europe: results of the 2008 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3043-6.
- Hawser SP, Bouchillon SK, Lascols C, Hackel M, Hoban DJ, Badal RE, Woodford N, Livermore DM. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates from intra-abdominal infections and molecular characterization of ertapenem-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3917-21.
- Coque TM, Novais A, Carattoli A, Poirel L, Pitout J, Peixe L, Baquero F, Cantón R, Nordmann P. Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strains expressing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15. *Emerg Infect Dis* 2008;14:195-200.
- Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2009;64 (Suppl 1):3-10.
- Nicolas-Chanoine M-HH, Bertrand X, Madec J-YY. *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 543-74.
- Merino I, Shaw E, Horcajada JP, Cercenado E, Mirelis B, Pallarés MA, et al. CTX-M-15-H30Rx-ST131 subclone is one of the main causes of healthcare-associated ESBL-producing *Escherichia coli* bacteraemia of urinary origin in Spain. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2125-30.
- Doi Y, Park YS, Rivera JI, Adams-Haduch JM, Hingwe A, Sordillo EM, et al. Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2013;56:641-8.
- López-Cerero L, Navarro MD, Bellido M, Martín-Peña A, Viñas L, Cisneros JM, et al. *Escherichia coli* belonging to the worldwide emerging epidemic clonal group O25b/ST131: risk factors and clinical implications. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:809-14.
- Oteo J, Orden B, Bautista V, Cuevas O, Arroyo M, Martínez-Ruiz R, et al. CTX-M-15-producing urinary *Escherichia coli* O25b-ST131-phylogroup B2 has acquired resistance to fosfomycin. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:712-7.
- Paño Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, Pintado V. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32 (Suppl 4):41-8.
- Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL; European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill* 2015;20(45).
- Miró E, Agüero J, Larrosa MN, Fernández A, Conejo MC, Bou G,

- et al. Prevalence and molecular epidemiology of acquired AmpC β -lactamases and carbapenemases in Enterobacteriaceae isolates from 35 hospitals in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:253-9.
19. Tato M, Coque TM, Ruiz-Garbajosa P, Pintado V, Cobo J, Sader HS, et al. Complex clonal and plasmid epidemiology in the first outbreak of Enterobacteriaceae infection involving VIM-1 metallo-beta-lactamase in Spain: toward endemicity? *Clin Infect Dis* 2007;45:1171-8.
 20. Oteo J, Miró E, Pérez-Vázquez M, Navarro F. Evolution of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the global and national level: what should be expected in the future? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32 (Suppl 4):17-23.
 21. Ruiz-Garbajosa P, Hernández-García M, Beatobe L, Tato M, Méndez MI, Grandal M, et al. A single-day point-prevalence study of faecal carriers in long-term care hospitals in Madrid (Spain) depicts a complex clonal and polyclonal dissemination of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:348-52.
 22. European Center for Diseases Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>.
 23. Viedma E, Juan C, Villa J, Barrado L, Orellana MA, Sanz F, et al. VIM-2-producing multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ST175 clone, Spain. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1235-41.
 24. Oliver A, Mulet X, López-Causapé C, Juan C. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Drug Resist Updat* 2015;21-22:41-59.
 25. García-Castillo M, Del Campo R, Morosini MI, Riera E, Cabot G, Willems R, et al. Wide dispersion of ST175 clone despite high genetic diversity of carbapenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains in 16 Spanish hospitals. *J Clin Microbiol* 2011;49:2905-10.
 26. Theuretzbacher U, Van Bambeke F, Cantón R, Giske CG, Mouton JW, Nation RL, et al. Reviving old antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2177-81.
 27. Malhotra-Kumar S, Xavier BB, Das AJ, Lammens C, Butaye P, Goossens H. Colistin resistance gene *mcr-1* harboured on a multidrug resistant plasmid. *Lancet Infect Dis* 2016;16:283-4.
 28. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:161-8.
 29. O'Neill Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. Wellcome Trust. HM Government. Mayo 2016. Disponible en: <http://amr-review.org/>

Infección por gramnegativos resistentes

Patricia Salgado
Fernando Gilsanz
Emilio Maseda

Aproximación terapéutica empírica a la infección por gramnegativos resistentes. Valor de los factores de riesgo

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

RESUMEN

La rápida diseminación de las bacterias multirresistentes se ha convertido en una grave amenaza, especialmente en las unidades de cuidados críticos, prolongando la estancia hospitalaria. Las enterobacterias tienen una alta capacidad de adaptación a cualquier medio. Son los plásmidos los que les facilita su expansión. La elección de un tratamiento empírico adecuado para la infección intraabdominal complicada y para la infección urinaria exige el conocimiento de la variabilidad microbiológica intrínseca de cada hospital o unidad de cuidados críticos, así como el origen de la infección, la seguridad o la toxicidad del antibiótico, la interacción con otros fármacos, la pauta de administración y la presencia de factores de riesgo. Los carbapenémicos son el fármaco de elección ante la sospecha de enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Los nuevos antimicrobianos, ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam, abren nuevos horizontes esperanzadores en el tratamiento de enterobacterias multirresistentes.

Palabras claves: β -lactamasas; multirresistencias; enterobacterias

Resistant gram-negative bacteria. Therapeutic approach and risk factors

ABSTRACT

The rapid spread of multidrug-resistant bacteria has become a serious threat, especially in critical care units, thereby prolonging the hospital stay. Enterobacteriaceae have a high capacity to adapt to any environment. Plasmids are the reason

behind their expansion. The choice of empiric therapy for intra-abdominal or urinary infections requires knowledge of the intrinsic microbiological variability of each hospital or critical care unit, as well as the source of infection, safety or antibiotic toxicity, interaction with other drugs, the dosage regimen and the presence of risk factors. Carbapenems are the drug of choice in the case of suspected infection by ESBL-producing Enterobacteriaceae. The new ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam drugs are opening up promising new horizons in the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae.

Key words: β -lactamases; multiresistance; Enterobacteriaceae.

INTRODUCCIÓN

En la década de los ochenta, poco después de la comercialización de las cefalosporinas de amplio espectro, se registraron por primera vez la presencia de enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en el este de Europa. Paulatinamente, se han ido convirtiendo en un problema de salud pública, debido a la rápida diseminación de una familia específica de BLEEs, las enzimas CTX-M. La evolución y propagación de estas bacterias multiresistentes se ha constituido como una grave amenaza, especialmente en las unidades de cuidados intensivos, donde la suma del uso de antibiótico frecuente y de un mayor número de pacientes inmunodeprimidos, crea un medio susceptible para la propagación de estos patógenos oportunistas. Tal vez, lo más inquietante sea la creciente amenaza de las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), que ha surgido como consecuencia de un aumento en el uso de los carbapenémicos para el tratamiento de bacterias productoras de BLEE. Más del 21% de las infecciones nosocomiales son causadas por patógenos resistentes¹. Como consecuencia, estas bacterias multirresistentes, frecuentemente causantes de infecciones intraabdominales y de tracto urinario, provocan prolongación de la estancia hospitalaria (de 6,4 a 12,7 días), mayor número de complicaciones

Correspondencia:
Emilio Maseda
Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana 261; 28046, Madrid, España.
Tfno.: +34917277000;
Fax: 34917291166
E-mail: emilio.maseda@gmail.com

y disminución de la eficacia de los tratamientos². Se estima que las complicaciones asociadas a la resistencia de antibióticos cuesta 9.000 millones de euros al año a Europa³. Aunque inicialmente el problema ha estado centrado en el ámbito hospitalario, en la última década, esta situación ha cambiado y es cada vez más frecuente el aislamiento de cepas productoras de BLEEs en el medio extrahospitalario, siendo la principal cepa responsable *E. coli*, una especie bacteriana comensal normal en los seres humanos.

El objetivo de este artículo es presentar una visión general del problema actual de la multiresistencia y proporcionar una opción terapéutica empírica en pacientes con infecciones intraabdominales o infecciones urinarias.

ORÍGENES Y EPIDEMIOLOGÍA

Es probable, que la presión de selección causada por el uso de millones de toneladas de antibióticos en los últimos 80 años, tanto en la ganadería como en el uso humano, junto con los residuos hospitalarios sean los principales precursores de resistencias bacterianas. Un ejemplo claro de esta evolución de

resistencia bacteriana son las β-lactamasas o carbapenemasas. Los suministros de agua potable pueden contener *E.coli* altamente resistente tanto en países subdesarrollados como desarrollados. Se han aislado en los animales domésticos bacterias multiresistentes similares a las humanas⁴.

En general las bacterias gramnegativas tienen alta capacidad de adaptación a cualquier medio debido a la combinación de varios mecanismos de defensa. La principal barrera de resistencia que presentan es su membrana externa (determinado por el número de porinas) o la sobreexpresión de bombas de expulsión activa. La disminución del número de porinas se ha descrito como causa de resistencia al imipenem, las principales causantes son OmpK35 y OmpK36 en *Klebsiella pneumoniae* y OmpC en *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* y *Citrobacter freundii*⁵. Otra forma menos frecuente de resistencia es la hiperproducción del gen *bla_{amp}* en *E.coli* que le confiere varios grados de resistencia a diversas penicilinas, combinaciones de β-láctamicos con inhibidores de β-lactamasas y cefalosporinas.

Sin embargo, la hidrolización del anillo β-lactámico por las enzimas β-lactamasas es el principal mecanismo de resis-

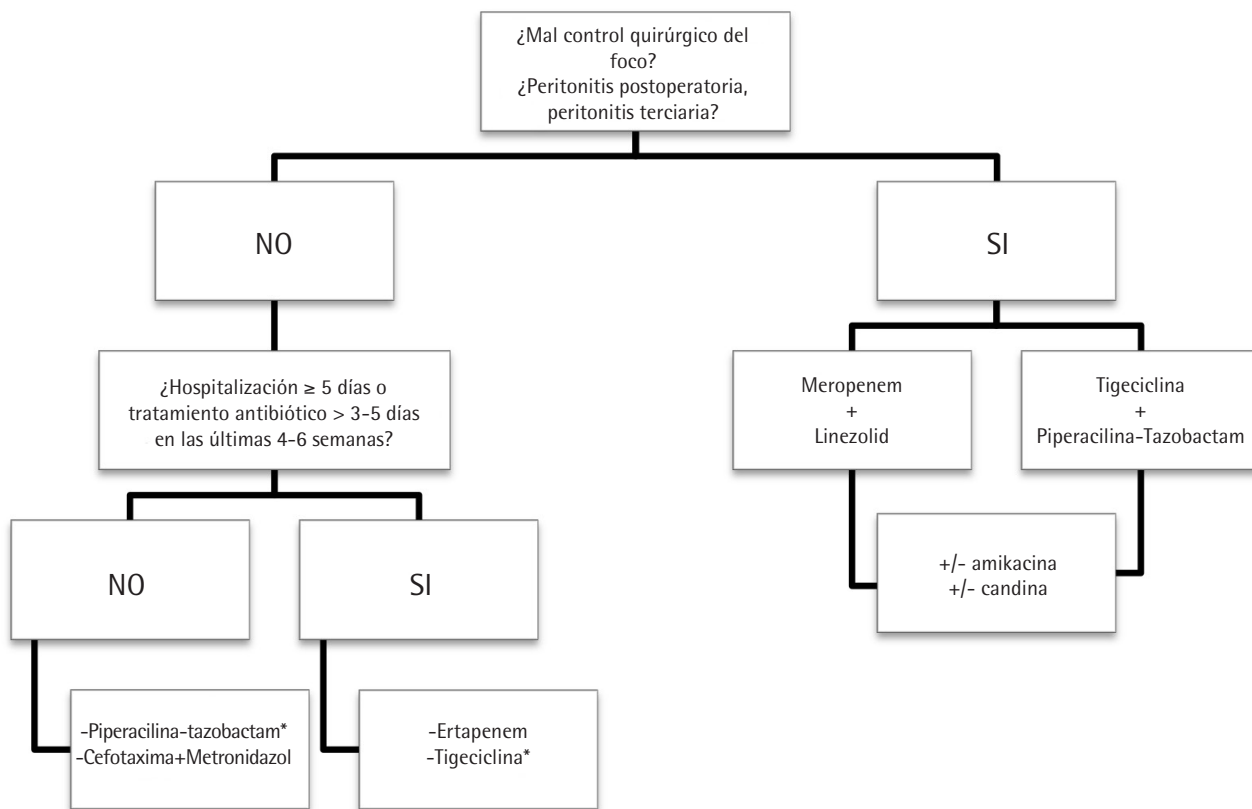


Tabla 1 Peritonitis secundaria. Elección del tratamiento antibiótico empírico

*Pauta de elección en pacientes con valvulopatías, material protésico endovascular, o tratamiento previo con una cefalosporina (posible participación de *Enterococcus spp*)

tencia de las bacterias productoras de BLEE. Las familias que muestran el fenotipo BLEE son TEM, SHV y CTX-M principalmente, seguidas de OXA, PER y VEB. CTX-M se ha convertido en la enzima más común, desplazando a TEM y SHV. Estas enzimas derivan de genes cromosómicos que han sufrido mutaciones, movilización e integración de diferentes estructuras genéticas, siendo la mayoría de ellas codificadas por plásmidos. Son estos plásmidos o los integrones los que les proporcionan alta capacidad de expansión y prevalencia en las diferentes regiones europeas, mediante la transmisión horizontal entre diferentes especies y diferentes familias bacterianas, agravando aun más el problema. Los plásmidos que transportan BLEE frecuentemente codifican resistencia a otros antimicrobianos, tales como aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas y trimetoprim-sulfametoxazol.

Cada año en Estados Unidos, al menos 2 millones de personas adquieren infecciones graves por bacterias resistentes. Como consecuencia directa, se registran anualmente 23.000 muertes⁶. Este dato es algo mayor cuando nos referimos a Europa, en el que se estiman que mueren cada año 25.000 personas. Por esta razón, tanto el Centro Europeo como el

Americano para el Control y la Prevención de Enfermedades, publican regularmente informes centrados en la resistencia a los antimicrobianos, su impacto en la salud y en la economía³.

La mayoría de estas muertes están producidas por microorganismos multirresistentes como enterobacterias productoras de BLEE, EPC, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes. *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* son de los patógenos más frecuentes en los hospitales, representando el 27% de todos los patógenos y el 70% de las bacterias gramnegativas que causan infecciones nosocomiales en Estados Unidos⁶. Son precisamente las enterobacterias las principales responsables de las infecciones del tracto urinario y digestivo.

Si nos centramos en los datos más recientes de los informes europeos de vigilancia antibiótica, la prevalencia de resistencia a *E. coli* y *Klebsiella* tipo BLEE varía notablemente de un país a otro. Probablemente este hecho está relacionado con factores como la disponibilidad de fármacos, así como su restricción, los residuos, gestión del agua y las condiciones de vida en general. En España, ha habido un notable aumento de la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE pasando de un 0,5%

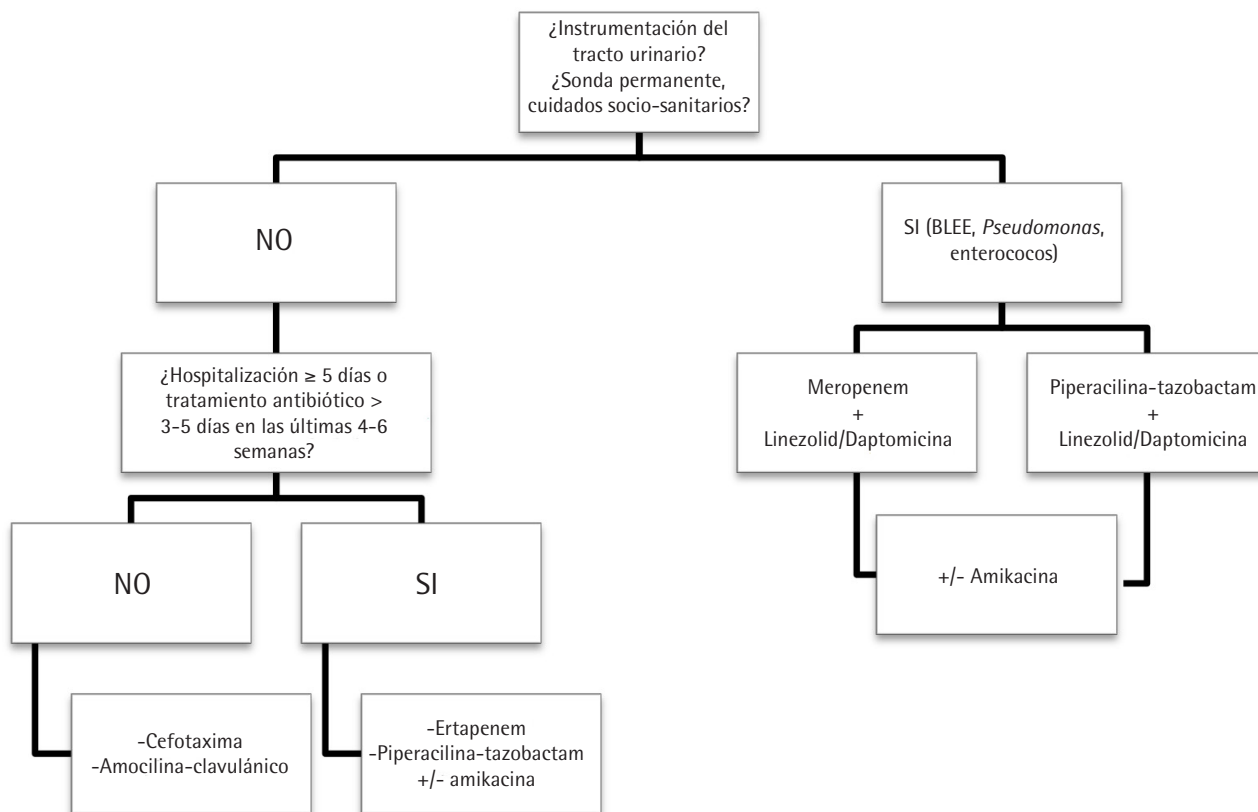


Tabla 2 Sepsis por infección del tracto urinario. Elección del tratamiento antibiótico empírico

*Pauta de elección en pacientes con valvulopatías, material protésico endovascular, o tratamiento previo con una cefalosporina (posible participación de *Enterococcus spp*)

en el 2000 al 4,04% en el 2006^{7,8}. En los datos obtenidos en el estudio SMART el organismo más frecuentemente aislado fue *E. coli* de origen comunitario (60,9%) en comparación con las infecciones nosocomiales (49,9%). El 7,5% de las enterobacterias aisladas eran productoras de BLEE, más frecuentemente *E. coli*, seguido de *K. pneumoniae*⁹. En España el grupo de las CTX-M representa el 72% del total de las enterobacterias productoras de BLEE detectadas, siendo la más frecuente CTX-M14 seguida de CTX-M15. Probablemente, la gran difusión de CTM-X15 en los últimos años sea debido a la inclusión del clon O25b-ST131, principal causante de la resistencia a las quinolonas⁷.

El principal factor que interviene en la alta prevalencia de las enterobacterias productoras de BLEE es la diseminación clonal. Una muestra de ello es la rápida diseminación del clon *E. coli* O25:H4-ST131, asociada a infecciones urinarias y con la diseminación del gen *bla*_{CTX-M-15}. Este mismo problema ocurre en las EPC, más claramente en la especie *Klebsiella* productora de SHV-5 o SHV12, así como el clon ST258 productor de carbapenemasas tipo KPC.

LA ELECCIÓN DE UN TRATAMIENTO EMPÍRICO ADECUADO

La elección de un tratamiento empírico eficaz para el tratamiento de la infección intraabdominal complicada o de la infección del tracto urinario (ITU) sigue siendo un reto. Una terapia empírica ineficaz se asocia a mayores tasas de fracaso terapéutico, infecciones de herida quirúrgica, reintervenciones quirúrgicas y mayores tasas de mortalidad¹⁰. Existen poca evidencia y ensayos clínicos para guiar una adecuada terapia empírica antibiótica en estos pacientes. A menudo estos enfermos son pacientes graves con múltiples comorbilidades. Por lo tanto la elección del fármaco requiere la consideración del origen de la infección, seguridad o toxicidad del antibiótico, interacción con otros fármacos, pauta de administración, así como la presencia de factores de riesgo. Se han descrito varios factores de riesgo para infecciones gramnegativas resistentes: el uso previo con antibióticos β -lactámicos, la presencia de dispositivos o procedimientos invasivos, la hospitalización en instalaciones sanitarias durante periodos prolongados y comorbilidades⁶.

Además, a la hora de elegir una terapia empírica antibiótica es fundamental tener en cuenta la variabilidad de la microbiología y los patrones de resistencia intrínsecos de cada hospital o unidad de cuidados críticos. Parece que los carbapenémicos son activos contra la mayoría de cepas productoras de BLEE y son de elección cuando hay riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE¹¹. El imipenem, el meropenem y el doripenem son activos frente a *P. aeruginosa*, si bien el doripenem presenta una CMI inferior y fue superior en pacientes con infecciones intraabdominales. La elección del carbapenémico depende del tipo de paciente, el origen de la infección y si el paciente es susceptible de estar infectado por *P. aeruginosa*. El ertapenem es una buena elección por su larga vida media. Sin embargo piperacilina en combinación con el tazobactam como inhibidor de la β -lactamasa es una alternativa como se ha mostrado en estudios *in vitro*, especialmente en infecciones

urinarias⁶. Presentamos los siguientes esquemas, con el fin de facilitar la elección terapéutica (tabla 1 y 2).

La tigeciclina presenta una actividad de amplio espectro frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas. Existen pocos datos para su uso en la ITU¹².

Dos nuevos antibióticos abren nuevos horizontes en el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE: ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam. El ceftolozano es una nueva cefalosporina que mejora la estabilidad frente a las enzimas betalactamasa tipo AmpC. Posee una CMI menor para *P. aeruginosa* en comparación con otras cefalosporinas de tercera generación. Su combinación con tazobactam ha demostrado una mayor actividad frente a bacterias gramnegativas resistentes, especialmente *P. aeruginosa* en comparación con cefalosporinas, carbapenémicos y piperacilina/tazobactam. También ha demostrado mayor actividad en enterobacterias productoras de BLEE. Sin embargo, no es activo frente a metalo- β -lactamasas y EPC¹³.

Por otro lado, avibactam es un nuevo inhibidor de las β -lactamasas. *In vitro*, inhibe la actividad de enterobacterias tipo Ambler A (incluyendo tipo BLEE y tipo KPC) clase C (Amp C) y algunas enzimas de clase D (incluyendo tipo OXA 48, excepto las producidas por *A.baumannii*), sin embargo no es activo frente a metalo- β -lactamasas (tipo NDM, tipo VIM, tipo IMP). El avibactam restaura y mejora la actividad de ceftazidima frente a las bacterias gramnegativas productoras de BLEE, carbapenemasa tipo A (KPC), algunas carbapenemasas tipo D (OXA) y clase C de Ambler (AmpC)¹¹.

CONCLUSIÓN

En el momento actual, el uso de cualquier antimicrobiano se ve comprometido con el desarrollo potencial de tolerancia o resistencia desde el primer momento que se emplea. La carga de resistencia antibiótica en las bacterias gramnegativas aumenta exponencialmente a todo el mundo. Disponemos de pocos ensayos clínicos que nos aporten información en la toma de decisiones. A la espera de que las nuevas combinaciones antibióticas estén disponibles en nuestros centros, se requiere una optimización del tratamiento antibiótico así como un uso racional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts RR, Scott RD, 2nd, Hota B, Kampe LM, Abbasi F, Schabowski S, et al. Costs attributable to healthcare-acquired infection in hospitalized adults and a comparison of economic methods. *Med Care* 2010;48(11):1026-35.
2. Asencio MA, Huertas M, Carranza R, Franco M, Castellanos J, Barbera JR, et al. Trend in the susceptibility of the most frequent bacterial pathogens isolated at Hospital General La Mancha Centro over 2010-2012 period. *Rev Esp Quimioter* 2014;27(4):261-8.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance

threats in the United States. Department of Health and Human Services. 2013;Atlanta, GA.

4. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *BML* 2016;352:h6420.
5. Yang Q, Wang H, Sun H, Chen H, Xu Y, Chen M. Phenotypic and genotypic characterization of Enterobacteriaceae with decreased susceptibility to carbapenems: results from large hospital-based surveillance studies in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(1):573-7.
6. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacother* 2015;35(10):949-62.
7. Díaz MA, Hernández-Bello JR, Rodríguez-Bano J, Martínez-Martínez L, Calvo J, Blanco J, et al. Diversity of *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain: second nationwide study. *J Clin Microbiol* 2010;48(8):2840-5.
8. Hernández JR, Martínez-Martínez L, Canton R, Coque TM, Pascual A, Spanish Group for Nosocomial I. Nationwide study of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(5):2122-5.
9. Canton R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, Cisterna R, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intraabdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum beta-lactamases in the SMART study in Spain (2002-2010). *Rev Esp Quimioter* 2011;24(4):223-32.
10. Membrilla-Fernández E, Sancho-Insenser JJ, Girvent-Montllor M, Álvarez-Lerma F, Sitges-Serra A, Secondary Peritonitis Spanish Study G. Effect of initial empiric antibiotic therapy combined with control of the infection focus on the prognosis of patients with secondary peritonitis. *Surg Infect* 2014;15(6):806-14.
11. Golan Y. Empiric therapy for hospital-acquired, Gram-negative complicated intra-abdominal infection and complicated urinary tract infections: a systematic literature review of current and emerging treatment options. *BMC Infect Dis* 2015;15:313.
12. Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(3):470-80.
13. Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U.S. Hospitals (2011-2012). *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(12):6305-10.

Infección por gramnegativos resistentes

José Antonio Martínez

Aproximación terapéutica dirigida tras el conocimiento del aislado: enterobacterias productoras de carbapenemasas, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic de Barcelona

RESUMEN

El tratamiento dirigido de los pacientes con infecciones causadas por bacilos gramnegativos multirresistentes es una tarea ardua, pues ha de recurrirse a un escaso número de antibióticos que, a menudo, son más tóxicos y posiblemente menos eficaces que β -lactámicos y fluoroquinolonas. Además, apenas existen ensayos clínicos controlados que informen acerca de la eficacia relativa de distintas estrategias terapéuticas. En términos generales, se recomienda la utilización de al menos dos fármacos activos o con actividad sinérgica *in vitro*, tanto porque varios estudios observacionales han asociado esta estrategia con mejores desenlaces clínicos, como en un intento de evitar la emergencia ulterior de resistencia. En la actualidad existe una nueva cefalosporina activa frente a la mayoría de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a ceftazidima por desrepresión de *ampC* y en un futuro próximo se dispondrá de un inhibidor efectivo de betalactamasas de clase A (incluidas BLEE y carbapenemasas), C y OXA-48 que combinado con ceftazidima presumiblemente supondrá una adición significativa al arsenal terapéutico disponible contra los bacilos gramnegativos con esos determinantes de resistencia.

Palabras clave: tratamiento dirigido, enterobacterias, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, carbapenemasas.

Approach to directed therapy after knowledge of the isolate: carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

ABSTRACT

Directed treatment of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli is a difficult task, since it requires the use of a limited number of antibiotics that are often more toxic and possibly less efficacious than β -lactams and fluoroquinolones. Furthermore, there are very few controlled trials informing on the relative efficacy of different therapeutic strategies. As a general rule, it is recommended to use at least two active drugs or a combination with proven synergistic activity *in vitro*, because several observational studies have associated this practice with better outcomes and as a measure to potentially curb the emergence of further resistance. It is already available a new cephalosporin active against most strains of *Pseudomonas aeruginosa* resistant to ceftazidime due to derepression of *ampC* and in the near future an effective inhibitor of class A, class C and OXA-48 will be available which combined with ceftazidime is expected to mean a significant addition to the armamentarium against Gram-negative bacilli with these resistance determinants.

Key words: directed treatment, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, Enterobacteriaceae, carbapenemase.

Correspondencia:
José Antonio Martínez
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Clínic de Barcelona
E-mail: jamarti@clinic.ub.es

INTRODUCCIÓN

El antibiograma de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas, *P. aeruginosa* extensamente resistentes y *Acinetobacter baumannii* que habitualmente causan infección clínica en nuestro entorno mostrará pocas "S" en el lado derecho del nombre de los antibióticos actualmente disponibles. *K. pneumoniae* es de esperar sea sensible en el 75-100% de casos a colistina, en al menos el 80% a amikacina, a lo sumo en el 65-80% a tigeciclina y fosfomicina, y en el 10-40% a carbapenémicos; ceftolozano-tazobactam es inactiva. Las cepas de *P. aeruginosa* con resistencia extendida son sensibles a colistina en alrededor del 95% de los casos, a ceftolozano-tazobactam en el 80%, en más del 80% a amikacina y entre el 0 y 50% a fosfomicina. Los cepas de *A. baumannii* de nuestro entorno son todavía mayoritariamente sensibles a colistina (en torno al 95%) y en menor grado a tigeciclina (75%), pero no es de esperar que más del 20%, 35% y 50% lo sean a imipenem, sulbactam y amikacina, respectivamente; ceftolozano-tazobactam tampoco tiene actividad. En cuanto a nuevos antibióticos que previsiblemente se comercializarán en el plazo de un año, el único del que ya puede disponerse bajo un programa de uso compasivo es ceftazidima-avibactam. Esta combinación es activa frente al 80% de las cepas de *P. aeruginosa* resistentes a ceftazidima y a la práctica totalidad de enterobacterias productoras de carbapenemasa OXA-48 o de clase A (KPC), pero no contribuirá al arsenal terapéutico disponible contra las cepas productoras de metalo- β -lactamasas (clase B) ni contra *A. baumannii* resistentes a imipenem y sulbactam^{1,2}.

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS

Ninguno de los antibióticos no β -lactámicos mencionados es probablemente óptimo. La colistina (administrada en forma de la prodroga colestimetato) es un lipopéptido catiónico cuya actividad bactericida en modelos experimentales de infección por *A. baumannii* y *P. aeruginosa* (reducción de 2 log del inóculo inicial) depende de la obtención de un área bajo la curva libre/concentración mínima inhibitoria (f_{ABC}/CMI) en plasma en torno a 30. Sin embargo, con las dosis consideradas hoy como aceptables (9 MU repartidos en dos o tres dosis diarias tras una carga de 6-9 MU), es improbable que se alcance esa diana farmacodinámica en más del 25%-50% de los pacientes³ y la exposición al fármaco no puede aumentarse ilimitadamente porque el producto causa toxicidad renal ($\approx 40\%$) dependiente de la dosis. La administración de ≥ 2 fármacos nefrotóxicos o rifampicina, la presencia de shock o estado crítico, la hipoalbuminemia, un índice de Charlson ≥ 2 y concentraciones mínimas $> 2,42$ mg/L constituyen factores de riesgo de nefrotoxicidad⁴. Frente a aislados multiresistentes de *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*, la colistina puede ser sinérgica o aditiva en combinación con carbapenémicos antipseudomónicas, rifampicina, tigeciclina, aminoglucósidos, fosfomicina y levofloxacino⁵. La triple combinación de una polimixina con una carbapenema y rifampicina puede ser particularmente activa. En el caso de *A. baumannii*, son sinérgicas *in vitro* además las

combinaciones de colistina con vancomicina, otros glucopéptidos o afines (teicoplanina, telavancina) y, en menor medida, con daptomicina. La colistina tiene el inconveniente adicional de que alcanza concentraciones muy bajas en varios compartimientos orgánicos, especialmente en el líquido de revestimiento alveolar, aunque este problema puede solventarse con la administración del fármaco mediante nebulización. La revisión sistemática de estudios observacionales llevados a cabo en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica causada por bacilos gramnegativos multiresistentes sugiere que la nebulización de colistimetato junto con su administración intravenosa se asocia a una tasa más elevada de curación clínica y a una clara tendencia a una menor mortalidad⁶. La concentración de colistina que previene la mutación es muy superior a las que pueden obtenerse en plasma y por tanto existe siempre riesgo de selección de mutantes resistentes.

La tigeciclina puede no alcanzar su diana farmacodinámica óptima cuando se administra a dosis convencionales a pacientes con infección grave debida a cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas o *A. baumannii*, microorganismos en los que cabe esperar una CMI de entre 1 y 2 mg/L en al menos el 50% de los aislados. Además, en pacientes con neumonía relacionada con la ventilación mecánica, la exposición al fármaco (el ABC) es algo inferior. De hecho, en esta última entidad, la tigeciclina ha demostrado ser menos eficaz que el imipenem. En un pequeño ensayo clínico de pacientes con neumonía nosocomial, una dosis doble de la habitual (200 mg de carga seguidos de 100 mg/12 h) produjo una tasa de respuesta similar al imipenem y se ha asociado con una mayor tasa de curación o supervivencia en pacientes críticos⁷. La excreción urinaria de tigeciclina es muy baja y probablemente a ello se debe que haya resultado menos eficaz que aminoglucósidos y colistina para erradicar de la orina patógenos como *K. pneumoniae* multiresistente en algunos estudios retrospectivos. La concentración que previene la mutación está por encima de la que puede obtenerse en plasma con cualquier pauta de dosificación clínica.

Varios estudios indican que los aminoglucósidos disponibles son probablemente tan eficaces como los β -lactámicos y quinolonas en el tratamiento de pacientes con infección urinaria, incluso bacteriémica⁸. Sin embargo, esas observaciones sugieren que los aminoglucósidos en monoterapia son inferiores en pacientes con bacteriemia originada en focos distintos al urinario. A pesar de ser sinérgicos *in vitro* cuando se combinan con β -lactámicos, el peso de la evidencia indica que si el β -lactámico es activo, el único efecto discernible del aminoglucósido es el de aumentar la incidencia de nefrotoxicidad. La obtención de la diana farmacodinámica apropiada ($C_{max}/CMI > 8-10$) pasa necesariamente por la administración en una dosis única diaria (7-10 mg/kg de gentamicina, tobramicina o netilmicina; 15-25 mg/kg de amikacina). Los aminoglucósidos, administrados mediante nebulización, alcanzan concentraciones muy elevadas en las vías respiratorias y algunas observaciones sugieren que en pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica debida a organismos multiresistentes

pueden tener un efecto clínico beneficioso y prevenir el desarrollo ulterior de resistencia a los antibióticos administrados por vía intravenosa⁶.

Fosfomicina es un antibiótico de acción bactericida dependiente del tiempo que administrado por vía intravenosa a dosis elevadas (12-24 g/d) y en combinación con otros fármacos puede considerarse en el tratamiento de infecciones sistémicas causadas por bacilos gramnegativos multirresistentes, particularmente enterobacterias y en menor medida *P. aeruginosa*⁹. In vitro selecciona mutantes resistentes con facilidad, aunque la magnitud de este problema no ha sido adecuadamente cuantificada en la clínica. Con cada gramo de fosfomicina se aportan 14 mEq de Na, lo cual puede desencadenar descompensaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática, además de hipokaliemia.

ABORDAJE PRÁCTICO

***P. aeruginosa* con resistencia extendida.** A pesar de la escasez de evidencia clínica controlada al respecto, ceftolozano-tazobactam constituye probablemente el tratamiento de elección de las infecciones causadas por cepas con resistencia extendida pero sensibles a este antibiótico. Con la dosis habitual de 1/0,5 g (infusión de 1 h) cada 8 h es previsible alcanzar una $fT > CMI$ del 100% para cepas con $CMI \leq 4$ mg/L, si bien en pacientes críticos o con neumonía nosocomial puede considerarse la administración de una dosis doble (10). Aunque la selección de mutantes resistentes es posible, su magnitud no ha sido cuantificada. Por ello, puede ser razonable utilizar un segundo fármaco activo (colistina, aminoglucósido o fosfomicina) durante los primeros 3-5 días en infecciones de foco distinto al urinario o de un catéter que ha sido retirado. Frente a cepas resistentes a ceftolozano, la colistina, sola o asociada a otros antibióticos constituye probablemente el tratamiento de elección, excepto si el foco es urinario, en cuyo caso un aminoglucósido en monoterapia puede ser suficiente. Las combinaciones pueden estar especialmente justificadas en los pacientes con sepsis grave. Los antibióticos de combinación pueden incluir un carbapenémico antipseudomónico, fosfomicina (de elección si es activa *in vitro*) o rifampicina, solos o formando parte de un terapia triple. La utilización intravenosa de colistina y amikacina no es recomendable por el riesgo de nefrotoxicidad, pero puede considerarse por períodos breves de tiempo en pacientes con sepsis grave. En caso de neumonía es recomendable suplementar el tratamiento intravenoso con colistina nebulizada (2-6 MU/d repartidos cada 8-12 h) o amikacina nebulizada (400 mg cada 8-12 h)⁶.

***A. baumannii*.** En el tratamiento de infecciones graves por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos, el tratamiento de elección es el sulbactam a dosis elevadas (3-4 g en infusión de 4 h cada 8 h o 12 g en infusión continua) si este es activo ($CMI \leq 4$ mg/L), dado que en estudios observacionales esta pauta ha resultado tan eficaz como colistina y es menos tóxica¹¹. Frente a cepas resistentes a carbapenémicos y sulbactam, colistina y tigeciclina constituyen opciones aceptables. Si el foco es urinario, debe darse preferencia a los aminoglucósidos o la colistina en lugar de la tigeciclina.

En dos ensayos clínicos controlados que incluyeron pacientes con neumonía asociada a la ventilación mecánica y otras infecciones graves, la asociación de colistina y rifampicina (600 mg/12-24 h) determinó una mayor tasa de erradicación microbiológica, aunque el tratamiento combinado no se asoció con una menor mortalidad. La tigeciclina debe probablemente administrarse siempre a dosis elevada y posiblemente en combinación con colistimetato en los pacientes con sepsis grave. En algunos estudios observacionales, la combinación de colistimetato con un carbapenémico, sulbactam o fosfomicina (cepas resistentes a estos últimos) se ha asociado con mejores resultados clínicos o microbiológicos que la monoterapia con colistina. La eventual eficacia de la combinación con vancomicina es desconocida y puede aumentar la incidencia de nefrotoxicidad.

Enterobacterias productoras de carbapenemasas. En varios estudios observacionales de pacientes con infección grave o bacteriémica debida a *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, fundamentalmente de clases A o B, la monoterapia con cualquier antibiótico activo in vitro se ha asociado con mayor mortalidad que la terapia combinada con un carbapenémico y al menos otro antibiótico activo. En los regímenes combinados, los carbapenémicos parecen ser eficaces si la CMI es ≤ 8 mg/L y la combinación triple de carbapenémico, tigeciclina y colistina o aminoglucósido podría ser especialmente efectiva¹². La monoterapia, incluso con un carbapenémico si la cepa es "sensible" *in vitro*, puede considerarse en pacientes con infección no grave, particularmente en las de foco urinario (salvo tigeciclina). A pesar de que la experiencia es escasa, puede considerarse el uso compasivo de ceftazidima-avibactam en pacientes con infección grave por cepas productoras de carbapenemasas de clase A u OXA-48, particularmente cuando existe un elevado riesgo de nefrotoxicidad, esta se ha producido o la respuesta al tratamiento es deficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, et al. In vitro activity of 18 antimicrobial agents against clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: multicenter national study GEIH-REIPI-Ab 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;31:4-9.
2. Tato M, García-Castillo M, Bofarull AM, Cantón R; CENIT Study Group. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae recovered in Spanish medical centres: Results of the CENIT study. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:502-10.
3. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3284-94.
4. Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis* 2013;13:380.

5. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, Theuretzbacher U, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:2305-9.
6. Palmer LB. Ventilator-associated infection: the role for inhaled antibiotics. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:239-49.
7. Ni W, Han Y, Liu J, Wei C, Zhao J, Cui J, et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3126.
8. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(5):1127-33.
9. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev* 2016;29(2):321-47.
10. Scott LJ. Ceftolozane/Tazobactam: A Review in Complicated Intra-Abdominal and Urinary Tract Infections. *Drugs* 2016;76:231-42.
11. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, Akova M, Cisneros JM, De Waele J, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med* 2015;41:2057-75.
12. 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 Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:337.e1-337.e21.

Infección por micobacterias resistentes

Cristina Gómez-Ayerbe
María Jesús Vivancos
Santiago Moreno

Tuberculosis multirresistente: epidemiología actual, esquemas terapéuticos, nuevos fármacos

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid

RESUMEN

La tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente constituyen formas especialmente graves de la enfermedad, al no existir en muchos casos fármacos eficaces en su tratamiento. Afecta a todos los países del mundo, aunque la inmensa mayoría de los casos se concentran en los países con pocos recursos de Asia, África y América del Sur. El tratamiento contempla el uso adecuado de los fármacos de primera y segunda línea de los que se dispone, pero se hace precisa la incorporación de nuevos fármacos con actividad plena, buena tolerabilidad y poca toxicidad. Hay algunos fármacos en desarrollo, algunos de los cuales se encuentra disponible en programas de acceso expandido.

Palabras clave: tuberculosis, multirresistencia, delamanid, bedaquilina.

Multidrug-resistant tuberculosis: current epidemiology, therapeutic regimens, new drugs

ABSTRACT

Multidrug and extensively resistant tuberculosis are especially severe forms of the disease for which no efficacious therapy exists in many cases. All the countries in the world have registered cases, although most of them are diagnosed in resource-limited countries from Asia, Africa and South America. For adequate treatment, first- and second-line antituberculosis drugs have to be judiciously used, but the development of new drugs with full activity, good tolerability and little toxicity is urgently needed. There are some drugs in development,

some of which are already available through expanded-access programs.

Key words: tuberculosis, multiresistant, delamanid, bedaquiline.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis continúa siendo un problema médico de enorme importancia. Lo alarmante de algunas cifras sirve para proporcionar sentido a esta afirmación. Globalmente, en el mundo hay 2 billones de personas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* (infección tuberculosa), más de 16 millones de personas desarrollan tuberculosis activa y 1,7 millones de personas mueren de tuberculosis cada año. La tuberculosis continúa siendo, a nivel mundial, la principal causa de muerte en los pacientes con infección por VIH. Conocida como una enfermedad de la pobreza, no sorprende que el 95% de los casos de tuberculosis y el 98% de las muertes tienen lugar en países de ingresos bajos o medios y tan solo 22 países concentran el 80% de los casos¹.

La asociación con la pobreza ha sido en gran parte determinante de la limitada investigación llevada a cabo para luchar contra la enfermedad. Los fármacos que se siguen considerando de primera línea se introdujeron entre 1952 (isoniazida) y 1963 (rifampicina). Durante más de 50 años, por tanto, no se ha producido ninguna gran innovación en el tratamiento farmacológico de la tuberculosis. No sorprende, por tanto, las dificultades que se encuentran para el tratamiento de pacientes con enfermedad causada por bacilos con resistencia a uno o más de estos fármacos.

La tuberculosis multirresistente se ha convertido, de hecho, en un problema alarmante a nivel global. Las dimensiones de la situación y las dificultades en el tratamiento justifican una puesta al día en el tema. En este capítulo, revisamos la epidemiología de la tuberculosis resistente a fármacos, revisamos los nuevos fármacos para tratarla y se proponen esquemas de tratamiento para las diferentes situaciones clínicas.

Correspondencia:
Santiago Moreno
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitario Ramón y Cajal - Carretera de Colmenar, Km. 9,100 - 28034 Madrid
Tfno.: 913 368 710
Fax: 913 368 792
E-mail: smguillen@salud.madrid.org

EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE

Deben considerarse los diferentes términos para definir la tuberculosis con resistencia a más de un fármaco. Se conoce como tuberculosis multirresistente (MDR, por sus siglas en inglés) la tuberculosis con resistencia a isoniazida y rifampicina, los dos fármacos antituberculosos más efectivos. La tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB) presenta, además de la resistencia a isoniazida y rifampicina, resistencia a las fluoroquinolonas y al menos a uno de los inyectables (amikacina, kanamicina o capreomicina). Se habla de tuberculosis pre-XDR cuando a la resistencia a isoniazida y rifampicina se añade la resistencia a quinolonas o a uno de los inyectables.

Con estas definiciones, se estima que aproximadamente el 3,3% de todos los nuevos casos de TB son MDR-TB, lo que supone unos 500.000 casos en 2010 y unas 150.000 muertes por esta causa ese mismo año. De nuevo las tasas más altas, se sitúan en Asia, África (especialmente Sudáfrica) y América del Sur¹. En Europa las tasas más altas corresponden a los países del Este, incluyendo la antigua URSS. Las tasas en Europa occidental son inferior a 1 caso por 100.000 habitantes en todos los países, sin variaciones en los últimos años. En Europa, un mayor porcentaje de los pacientes con MDR-TB tienen infección por VIH (10,4%) que los pacientes con tuberculosis pan-sensible (4,4%), en 2012².

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DE LA MDR-TB

Como principios generales del tratamiento de la tuberculosis multirresistente deben considerarse los siguientes³:

1. Se deben usar al menos 4 fármacos con actividad conocida. Para la elección de estos fármacos se pueden seguir uno o más de los siguientes criterios:

- Los estudios de sensibilidad *in vitro* muestran actividad del fármaco.
- No hay historia previa de fracaso con ese fármaco en un paciente concreto
- Fármacos no utilizados con frecuencia en un área determinada
- Fármacos frente a los que se sabe que la resistencia es rara

2. No se deben utilizar fármacos para los que exista la posibilidad de resistencia cruzada.

3. Eliminar de las opciones posibles fármacos no seguros.

4. Incluir, antes de otras opciones, agentes de primera línea, como los inyectables y las fluoroquinolonas.

Los fármacos de segunda línea que deben añadir a los de primera línea (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, estreptomina) que sean activos se dividen en 6 clases principales:

- Aminoglucósidos (amikacina, kanamicina)
- Polipéptidos (capreomicina)

- Tioamidas (etionamida, protionamida)
- Fluoroquinolonas (moxifloxacino, levofloxacino, ofloxacino, ciprofloxacino)
- Cicloserina
- Ácido para-aminosalicílico (PAS)

NUEVOS FÁRMACOS PARA TRATAR LA MDR-TB

La frecuencia con que los fármacos disponibles resultan poco eficaces o tóxicos hace preciso buscar nuevos candidatos. Un candidato ideal sería aquel que permitiera acortar la duración del tratamiento, con una larga vida media que permitiera la dosificación intermitente, sin interacción con el citocromo P450 u otras interacciones para permitir su uso con rifampicinas o el tratamiento antirretroviral, con baja toxicidad, que fuese eficaz y bien tolerado en adultos y en niños y que fuese efectivo contra la MDR-TB y XDR-TB⁴. Desgraciadamente, no existen candidatos que hayan satisfecho todas estas condiciones, aunque existen algunos fármacos que, cumpliendo algunas de ellas, permiten su uso para el tratamiento de la MDR-TB y XDR-TB. La figura 1 muestra algunos de los potenciales candidatos.

Linezolid se ha utilizado con frecuencia, debido a su excelente actividad *in vitro* frente a *M. tuberculosis* (CMI 0,5-1 mg/L)⁵. Como problema, además de su administración parenteral, presenta la alta incidencia de efectos tóxicos en tratamientos prolongados (más de 2 semanas). Los principales a considerar son la mielotoxicidad (anemia y trombopenia), la neuropatía periférica, la neuropatía óptica y la acidosis láctica⁶. Esto nos obliga a visitar frecuentemente al paciente para monitorizar la aparición de efectos tóxicos de modo adecuado y, ante la menor señal de alerta, suspender el fármaco.

Entre las nuevas familias de fármacos se encuentran en fase avanzada de desarrollo delamanid y bedaquilina. Delamanid es un nitroimidazol, con un mecanismo de acción novedoso y complejo, al inhibir la síntesis de la pared celular e inhibir la respiración celular. En un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de pacientes con MDR-TB con esputo positivo, se demostró que el fármaco, a las dos dosis empleadas (100 mg/12 h y 200 mg/12 h), añadido a pautas estándar lograba una mayor conversión del esputo que los pacientes que recibieron placebo, además de conseguir la conversión de modo más rápido⁷.

Bedaquilina (TMC207) es una diarilquinolina que inhibe la ATP sintetasa de *M. tuberculosis*⁸. Es sustrato del citocromo 3A4, con lo que la rifampicina puede disminuir su área bajo la curva en un 48% y su concentración máxima en un 57%. Tiene una vida media larga (24 horas) y una dosis única puede conseguir niveles por encima de la CMI (0,06 mg/L) durante varios días. En ratones, la actividad bactericida del compuesto solo fue similar a la lograda por la combinación de rifampicina, isoniazida y pirazinamida a las 4 y 8 semanas de administración. Se han llevado a cabo los ensayos clínicos en fase I y II en pacientes con MDR-TB. En el ensayo clínico en fase II, bedaquili-

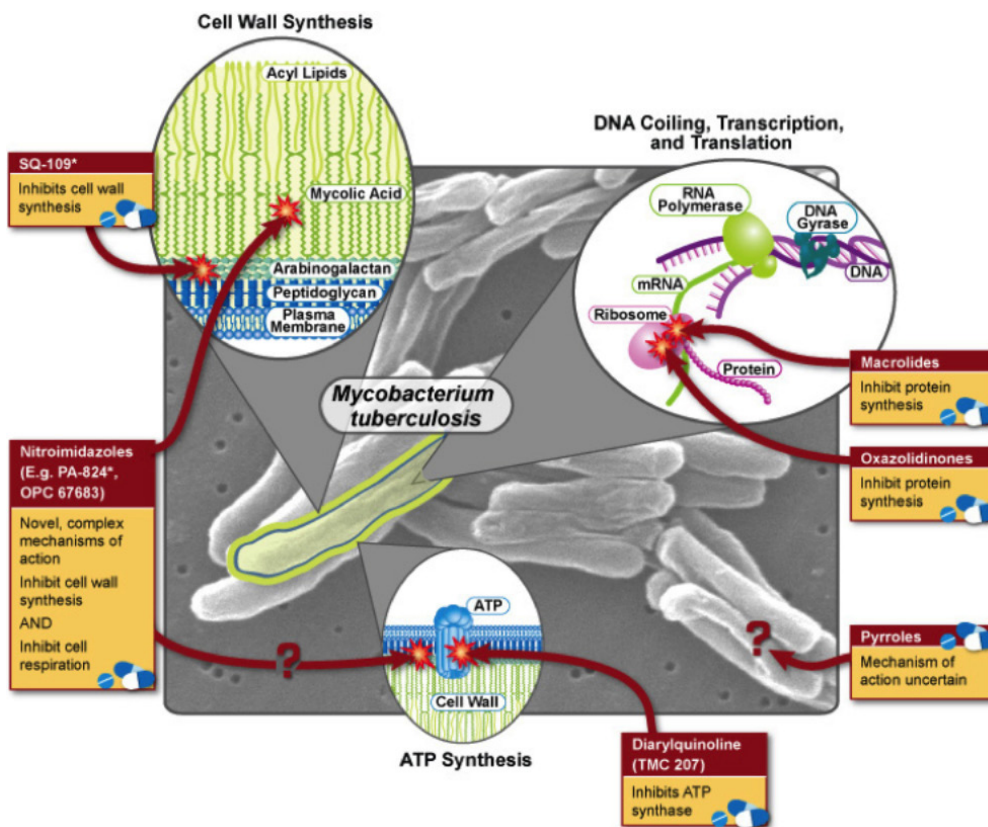


Figura 1 Nuevos fármacos para la tuberculosis resistente (adaptado de Sacks et al.⁴)

lina se comparó a placebo añadido a un régimen de base en el tratamiento de pacientes con MDR-TB con tinción de esputo positiva. El estudio, realizado en dos fases, mostró que el tiempo a conversión de esputo fue mucho más corto con bedaquilina que con placebo⁹. Actualmente se encuentra en la fase de acceso expandido y de uso compasivo para el tratamiento de MDR-TB y XDR-TB y se ha utilizado ya en muchos países del mundo. Se han publicado los resultados de un análisis del uso compasivo de bedaquilina para el tratamiento de MDR-TB y XDR-TB en Francia. A los 6 meses del tratamiento, la conversión del esputo se logró en 28 de 29 pacientes con tuberculosis pulmonar tratados, con un tiempo medio de conversión de 85 días¹⁰.

CONCLUSIÓN

La tuberculosis multirresistente está presente en todos los países del mundo y constituye un problema relevante de Salud Pública en muchos países. Se precisan medidas para evitar el desarrollo y transmisión de la enfermedad con la aparición de nuevos caso, así como el desarrollo de nuevos medicamentos que permitan el tratamiento adecuado y la curación de las personas afectadas. Existen fármacos prometedores que pue-

den ayudar en el control, aunque es necesario intensificar la investigación en esta área prioritaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Global tuberculosis report. 2015. Disponible en: www.who.int.
2. ECDC. Surveillance report. Annual epidemiological report. Respiratory tract infections-tuberculosis. 2014. Disponible en: www.ecdc.europa.eu.
3. WHO Treatment of tuberculosis: guidelines. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/en/index.html
4. Sacks LV, Behrman RE. Developing new drugs for the treatment of drug-resistant tuberculosis: a regulatory perspective. Tuberculosis (Edinb) 2008; 88:Suppl 1:S93-S100
5. Tato M, de la Pedrosa EG, Cantón R, Gómez-García I, Fortún J, Martín-Dávila P, et al. In vitro activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* complex, including multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates. Int J Antimicrob Agents 2006;28:75-8.
6. Fortún J, Martín-Dávila P, Navas E, Pérez-Eliás MJ, Cobo J, Tato M, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. J Antimicrob Chemother 2005;56:180-5.

7. Gler MT, Skripconocka V, Sánchez Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 2151-60.
8. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Göhlmann HW, Neefs JM, Winkler H, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 2005;307:223-7.
9. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, Patientia R, Rustomjee R, Page-Shipp L, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009, 360: 2397-405.
10. Guglielmetti L, Le Dû D, Jachym M, Henry B, Martin D, Caumes E, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis* 2015;60:188-194

Alternativas terapéuticas frente a bacterias resistentes

Vicente Pintado

Fármacos antiguos y nuevos en el tratamiento de la infección por bacterias multirresistentes

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

La falta de nuevos antibióticos para bacterias multirresistentes es especialmente preocupante en microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasa, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Esta situación ha condicionado la reutilización de antibióticos "antiguos" (colistina, fosfomicina), el empleo de otros más recientes con nuevas indicaciones o pautas de dosificación (tigeciclina, meropenem) así como la introducción de antibióticos "nuevos" (β -lactámicos, lipoglucopeptidos, oxazolidinonas) que constituyen el tema de la presente revisión.

Palabras clave: multirresistencia, nuevos antibióticos

Old and new antibiotics for therapy of multidrug resistant bacteria

ABSTRACT

The lack of new antibiotics for multidrug-resistant bacteria is a matter of concern in microorganisms such as *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. This situation has conditioned the reuse of "old" antibiotics (colistin, fosfomicin), the use of more recent antibiotics with new indications or dosage regimens (tigecycline, meropenem) and the introduction of "new" antibiotics (β -lactams, lipoglycopeptides, oxazolidinones) that are the subject of this review.

Keywords: multidrug resistance, new antimicrobial drugs

INTRODUCCIÓN

La progresiva resistencia a antimicrobianos constituye un problema sanitario de primera magnitud, tanto en bacterias gramnegativas (BGN) como grampositivas (BGP). Las bacterias resistentes a múltiples antibióticos (MDR, *multidrug resistant*), definidas por la resistencia a ≥ 1 antibiótico de ≥ 3 familias, son causa de infecciones asociadas a alta mortalidad, estancia hospitalaria prolongada y elevado coste económico^{1,2}.

Esta situación es especialmente preocupante en las bacterias agrupadas dentro del acrónimo "ESKAPE": *Enterococcus faecium* (ERV, resistente a vancomicina), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *K. pneumoniae* (además de *E. coli*) resistente a β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasa, *Acinetobacter baumannii* (resistente a carbapenémicos), *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp. (multirresistentes) por su capacidad para "escapar" de la actividad de múltiples antibióticos³. La ausencia de nuevos antibióticos, especialmente para BGN-MDR ha llevado a múltiples sociedades científicas a alertar sobre el problema, entre las que destaca la "iniciativa 10x20" de la IDSA, que ha propuesto desarrollar 10 nuevos antibióticos para el año 2020⁴.

Esta situación ha condicionado la reutilización de antibióticos "antiguos" (colistina, fosfomicina), el empleo de otros más recientes con nuevas indicaciones o pautas de dosificación (tigeciclina, meropenem) así como la introducción de antibióticos "nuevos" (β -lactámicos, lipoglucopeptidos, oxazolidinonas) que constituyen el tema de la presente revisión. En la tabla 1 se resumen la farmacología, espectro e indicaciones terapéuticas de estos nuevos y antiguos antibióticos que en la actualidad se emplean en el tratamiento de las infecciones por bacterias MDR.

β -LACTÁMICOS

Ceftarolina y ceftobibrol son nuevas cefalosporinas de amplio espectro que incluyen BGN y BGP (SARM). La combina-

Correspondencia:
Vicente Pintado
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
E-mail: vicente.pintado@salud.madrid.org

| Características farmacológicas, espectro e indicaciones terapéuticas de los principales antibióticos para bacterias multirresistentes. | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|
| Antibiótico | Familia (vía) | Dosis | Espectro de actividad | Indicaciones | Comentarios |
| Ceftarolina Fosamil | Cefalosporina (i.v.) | 600 mg / 12 h | Enterobacterias (no BLEE ni AmpC) <i>S. aureus</i> (SASM, SARM), <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> | Neumonía comunitaria Infección de piel-partes blandas | Activa frente a SARM |
| Ceftibiprol | Cefalosporina (i.v.) | 500 mg / 8 h | Enterobacterias (no BLEE ni AmpC) <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> (SASM, SARM) | Neumonía comunitaria Neumonía nosocomial Infección de piel-partes blandas | No aprobada por las agencias reguladoras sanitarias |
| Ceftazidima/ Avibactam | Cefalosporina + inhibidor (i.v.) | 2500 mg / 8 h | Enterobacterias (productoras de BLEE y carbapenemasa de clases A y D) <i>P. aeruginosa</i> | Infección urinaria Infección intraabdominal | Activa frente a carbapenemasas de clase A (KPC) y D (OXA) |
| Ceftolozano/ Tazobactam | Cefalosporina + inhibidor (i.v.) | 1500 mg / 8 h | Enterobacterias (BLEE y AmpC) <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. fragilis</i> | Infección urinaria Infección intraabdominal | Inactiva frente a estafilococo, enterococo y otros anaerobios |
| Oritavancina | Lipoglucopeptido (i.v.) | 1200 mg (dosis única) | <i>S. aureus</i> (SASM, SARM, VISA, VRSA) Estreptococo, enterococo (ERV), ECN | Infección de piel-partes blandas | Administración en dosis única que facilita terapia ambulatoria |
| Dalbavancina | Lipoglucopeptido (i.v.) | 1000 + 500 mg (2 dosis, día 1 y 8) | <i>S. aureus</i> (SASM, SARM, VISA) Estreptococo, enterococo, ECN | Infección de piel-partes blandas | Administración en dos dosis que facilita terapia ambulatoria |
| Telavancina | Lipoglucopeptido (i.v.) | 10 mg / kg / 24 h | <i>S. aureus</i> (SASM, SARM, VISA) Estreptococo, enterococo, ECN | Neumonía nosocomial Infección de piel-partes blandas | Neumonía nosocomial (SARM) si no hay terapia alternativa |
| Tedizolid | Oxazolidinona (i.v. / v.o.) | 200 mg / 24 h (6 días) | <i>S. aureus</i> (SASM, SARM), ECN Estreptococo, enterococo (ERV) | Infección de piel-partes blandas | Administración en dosis única diaria y pauta corta |
| Fosfomicina | Derivado de ácido fosfórico (i.v. / v.o.) | BGN, 4-6 g / 6-8 h BGP, 2 g / 6 h | BGN (enterobacterias productoras de carbapenemasa y BLEE) <i>P. aeruginosa</i> , BGP (SASM, SARM) | Infección urinaria Infecciones invasivas por bacterias multirresistentes | Considerar en combinación con otros fármacos activos para bacterias multirresistentes |
| Tigeciclina | Gliciliclina (i.v.) | 50 mg / 12 h - 100 mg / 12 h ^a | <i>A. baumannii</i> , enterobacterias (productoras de carbapenemasa y/o BLEE) | Infección de piel-partes blandas Infección intraabdominal Infecciones invasivas (no ITU) | Considerar en combinación con otros fármacos activos para bacterias multirresistentes |
| Colistina | Polimixina E (i.v.) | 4,5 MU / 12 h ^b 2-3 MU / 8 h | Enterobacterias productoras de carbapenemasa y BLEE, <i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> | Infecciones por BGN multirresistentes | Considerar en combinación con otros fármacos activos para bacterias multirresistentes |

BLEE = β -lactamasa de espectro extendido, SASM = *S. aureus* sensible a meticilina, SARM = *S. aureus* resistente a meticilina, VISA = *S. aureus* intermedio a vancomicina, VRSA = *S. aureus* resistente a vancomicina, ERV = Enterococo resistente a vancomicina, ECN = Estafilococo coagulasa negativo, BGN = bacterias gramnegativas, BGP = bacterias grampositivas, ITU = infección de tracto urinario, MU = millón de unidades, i.v. = intravenosa, v.o. = vía oral.

^aDosis recomendada en sepsis grave, neumonía nosocomial o bacterias con sensibilidad intermedia (CMI = 2 mg/L).

^bDosis recomendada en paciente crítico con sepsis grave o shock séptico.

ción de cefalosporinas e inhibidores de β -lactamasa (ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam) tienen una actividad superior frente a BGN-MDR^{1,2}.

Ceftarolina-fosamil^{1,2,5}. Cefalosporina de espectro similar a ceftriaxona con actividad ampliada frente a grampositivos (SASM, SARM, neumococo y estreptococos, pero no enterococo). Activa frente a múltiples enterobacterias no productoras de BLEE o AmpC (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, etc.) pero inactiva frente a *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. Ha sido aprobado para neumonía adquirida en la comunidad (NAC) e infección complicada de piel-partes blandas (IPPB). Los efectos secundarios (intolerancia digestiva y exantema) son poco frecuentes.

Ceftobiprol^{1,2}. Cefalosporina de espectro similar a cefepima con mayor actividad frente grampositivos (SARM, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus faecalis*) así como enterobacterias y *P. aeruginosa*. Se ha utilizado en terapia de NAC y nosocomial, así como en IPPB, pero debido a problemas en el diseño de los ensayos su comercialización no ha sido aprobada por las agencias sanitarias.

Ceftazidima/avibactam^{1,6}. Combinación de ceftazidima con un nuevo inhibidor de β -lactamasa que le confiere mayor actividad frente a *P. aeruginosa* y enterobacterias productoras de BLEE; es activa frente a β -lactamasas de clase A, C y algunas de clase D. Es el primer antibiótico de esta familia activo frente a *K. pneumoniae* productora de KPC (la más frecuente a nivel global) y se ha utilizado con éxito en infección urinaria (ITU) por *K. pneumoniae* OXA-48. En ensayos clínicos ha mostrado eficacia similar a los comparadores en el tratamiento de ITU e infección intraabdominal (IIA) complicada. Para esta última indicación se debe combinar con metronidazol para cobertura de anaerobios. Los efectos secundarios (intolerancia digestiva y exantema) son poco frecuentes.

Ceftolozano/tazobactam^{1,7}. Combinación de tazobactam y una nueva cefalosporina que ofrece una actividad significativamente superior frente a *P. aeruginosa*, enterobacterias productoras de BLEE y *Bacteroides fragilis* (inactiva frente a estafilococos, enterococos y grampositivos anaerobios). Ha mostrado una eficacia similar a los comparadores en el tratamiento de ITU e IIA complicada. En terapia de IIA precisa combinación con metronidazol y se ha observado una eficacia inferior a la de meropenem en pacientes con insuficiencia renal moderada. Los efectos secundarios (diarrea, náuseas, fiebre y cefalea) son poco habituales.

Carbapenémicos. En la actualidad se encuentran en investigación varios carbapenémicos de amplio espectro antimicrobiano que incluye BGN (panipenem, tebipenem), BGN no fermentadores como *P. aeruginosa* y *A. baumannii* (biapenem) y SARM (tomopenem, razupenem)¹. En BGN-MDR con sensibilidad disminuida a carbapenémicos se recomienda optimizar el perfil farmacodinámico mediante el empleo de dosis supe-

rior (meropenem 2 g/8 h o doripenem 1 g/8 h) en perfusión extendida, para infecciones por bacterias en que la CMI sea ≤ 8 mg/L⁸.

LIPOGLUCOPÉPTIDOS

Estos derivados de los glucopéptidos tienen mayor actividad frente un amplio espectro de BGP entre las que destaca *S. aureus* (SASM, SARM) con sensibilidad disminuida o resistentes a vancomicina (VISA, VRSA), estafilococos coagulasa negativos (ECN), neumococo resistente a penicilina, estreptococos, *E. faecalis* y *E. faecium* (ERV)^{1,2}.

Oritavacina^{2,9}. Fármaco de acción prolongada análogo a vancomicina activo frente a múltiples grampositivos multirresistentes (SARM, VISA, VRSA y ERV). Tiene como principal ventaja su administración en dosis única intravenosa y ha mostrado una eficacia similar a la vancomicina en el tratamiento de IPPB complicadas, incluyendo las causadas por SARM. Los efectos secundarios más comunes son intolerancia digestiva y reacciones de hipersensibilidad.

Dalbavancina^{2,10}. Fármaco de espectro similar a oritavancina pero menor actividad frente a VRSA y ERV-genotipo Van A. Los ensayos clínicos han mostrado que la dalbavancina (dosis intravenosa inicial 1000 mg, seguida de 500 mg una semana después) tiene una eficacia similar al comparador en el tratamiento de IPPB, con un perfil de seguridad similar a otros lipogluco péptidos.

Telavancina^{2,11}. Tiene una excelente actividad frente a SARM, SASM, ECN y *E. faecalis*. Se ha utilizado con éxito en neumonía nosocomial (incluyendo la asociada a ventilación mecánica) e IPPB. Sin embargo en pacientes con neumonía e insuficiencia renal moderada-severa se ha observado una mortalidad superior al comparador (vancomicina). Por este motivo, en Europa sólo se ha aprobado para neumonía nosocomial por SARM (confirmada o sospechada) cuando no se disponga de terapias alternativas. En Estados Unidos está aprobada para el tratamiento de IPPB.

OTROS ANTIBIÓTICOS

Tedizolid^{2,10}. Nueva oxazolidinona de mayor espectro que linezolid, incluyendo *S. aureus* (SASM y SARM), neumococo, estreptococo y enterococo resistentes a penicilina, linezolid, vancomicina o daptomicina. Tedizolid en dosis única por vía oral o intravenosa durante 6 días ha mostrado una eficacia similar a linezolid durante 10 días en el tratamiento de IPPB con un adecuado perfil de toxicidad (similar frecuencia de intolerancia digestiva y menor de trombopenia) e interacciones.

Fosfomicina¹². Este antibiótico desarrollado en los años 60 ha mostrado gran eficacia en el tratamiento de ITU causa-

da por enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasa, así como en terapia combinada de otras infecciones invasivas producidas por BGN-MDR. La guía de la SEIMC para terapia de BGN-MDR recomienda considerar fosfomicina intravenosa (4-6 g/6-8 horas) en combinación con otros fármacos activos para infecciones invasivas por enterobacterias-MDR en pacientes con alternativas terapéuticas limitadas. Existe también experiencia favorable en terapia combinada con daptomicina o imipenem para bacteriemia y endocarditis por SARM^{13,14}.

Tigeciclina^{15,16}. Gliciciclina de amplio espectro que ha sido aprobada para terapia de IIA e IPPB. Se ha usado con éxito en terapia combinada de otras infecciones (excluyendo ITU) causadas por enterobacterias-MDR. La guía SEIMC 2015 recomienda utilizar tigeciclina combinada con otros fármacos activos en infecciones graves por enterobacterias-BLEE (alternativa a carbapenémicos) o productoras de carbapenemasa cuando la CMI frente a tigeciclina sea ≤ 1 mg/L. Se recomienda valorar el empleo de dosis superiores (75-100 mg/12 h) en casos de sepsis grave, neumonía nosocomial o bacterias con sensibilidad intermedia (CMI = 2 mg/L)^{8,16}.

Colistina¹⁷. Esta polimixina es con frecuencia el último antibiótico activo frente a *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y otros BGN-MDR (enterobacterias productoras de carbapenemasa) por lo que se debe reservar su uso para estos microorganismos, habitualmente en terapia combinada. A pesar de su nefrotoxicidad, actualmente se recomiendan utilizar dosis más altas que las previas¹⁸ (4,5 MU/12 h, tras dosis de carga de 9 MU en pacientes críticos con sepsis grave o shock)⁸.

CONCLUSIONES

La progresiva expansión de la multirresistencia bacteriana no se ha acompañado del desarrollo en paralelo de nuevos antimicrobianos. Afortunadamente, la reciente aparición de nuevos antibióticos ofrece alternativas para determinados BGN-MDR (ceftazidima/avibactam para enterobacterias productoras de carbapenemasa, ceftolozano/tazobactam para *P. aeruginosa*), para SARM y otros grampositivos multirresistentes (oritavancina, dalbavanzina, telavancina, tedizolid, cetobiprol).

Por otra parte, la ausencia de alternativas terapéuticas ha revelado el papel esencial de otros antibióticos más "antiguos" (fosfomicina, tigeciclina, colistina) en el manejo de las infecciones por estas bacterias. La estrecha colaboración entre las sociedades científicas, autoridades sanitarias, laboratorios de investigación y la industria farmacéutica es ahora más que nunca necesaria para afrontar el reto de esta nueva era "post-antibiótica".

BIBLIOGRAFÍA

- Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean A. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013; 12: 22.
- Morata L, Mensa J, Soriano A. New antibiotics against gram-positives: present and future indications. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 24:45-51.
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1-12.
- Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1081-3.
- Ceftaroline fosamil (Teflaro)-A new IV cephalosporin. *Med Lett Drugs Ther* 2011; 53 (1356): 5-6.
- Ceftazidime/Avibactam (Avycaz)-A new intravenous antibiotic. *Med Lett Drugs Ther* 2015; 57 (1469): 79-80.
- Ceftolozane/Tazobactam (Zerbaxa)-A new intravenous antibiotic. *Med Lett Drugs Ther* 2015; 57 (1463): 31-3.
- Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases (SEIMC). Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33(5): 338-41.
- Oritavancin (Orbactiv) for skin and skin structure infections. *Med Lett Drugs Ther* 2015; 57 (1459): 3-5.
- Two new drugs for skin and skin structure infections. *Med Lett Drugs Ther* 2014; 56 (1449): 73-5.
- Telavancin (Vibativ) for gram-positive skin infections. *Med Lett Drugs Ther* 2010; 52 (1329): 1-2.
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 321-47.
- Del Río A, Gasch O, Moreno A, Peña C, Cuquet J, Soy D, et al. FOSIMI Investigators. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1105-12.
- Miro JM, Entenza JM, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, García de la María C, et al. Hospital Clinic Experimental Endocarditis Study Group. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4511-5.
- Tigecycline (tygacil). *Med Lett Drugs Ther* 2005; 47 (1217): 73-4.
- Falagas ME, Vardakas KZ, Tsiveriotis KP, Triarides NA, Tansarli GS. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 1-7.
- Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 18-29.
- Pintado V, García San Miguel L, Grill F, Mejía B, Cobo J, Fortun J, Martín-Davila P, Moreno S. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Infect* 2008; 56: 185-90.

Fernando Martínez-Sagasti¹
Miguel Ángel González-
Gallego²
Alejandro Moneo-González¹

Monoterapia vs. terapia combinada en el tratamiento de las infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes

¹Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

²Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid.

RESUMEN

El progresivo aumento de las bacterias gramnegativas multirresistentes, especialmente en personas con factores de riesgo, pero también en otras que sufren infecciones comunitarias, hace cada vez más difícil elegir una terapia antibiótica adecuada. Los mayores problemas los generan las bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y las productoras de carbapenemasas. Se discutirá en esta mini-revisión la conveniencia de administrar un carbapémico en los casos sospechosos de infección por BLEE que luego se puede modificar según CMI en el antibiograma y una combinación de antibióticos en los casos de infección por gérmenes productores de carbapenemasas, siendo especialmente importante que la combinación incluya un carbapémico y/o colistina a dosis altas.

Palabras clave: β -lactamasas de espectro extendido, carbapenemasas, terapia combinada"

Monotherapy vs. combined therapy in the treatment of multi-drug resistance gramnegative bacteria

ABSTRACT

The increasing number of multidrug resistant gram negative bacteria, particularly in patients with risk factors, but in those who suffer community infections as well, is doing more and more difficult to choose the appropriate treatment. The most challenging cases are due to the production of extended-spectrum- β -lactamasas (ESBL) and carbapenemases. This mini-review will discuss the adequacy of administering carbapenems when suspecting infections due to ESBL that could be modified after knowing the MIC of the isolated bacteria and the combined therapy in cases of carbapenemases, being particularly important to include a carbapenem and/or colistine at high dosages in this combination.

nems when suspecting infections due to ESBL that could be modified after knowing the MIC of the isolated bacteria and the combined therapy in cases of carbapenemases, being particularly important to include a carbapenem and/or colistine at high dosages in this combination.

Key words: extended-spectrum- β -lactamasas, carbapenemases, combined therapy.

INTRODUCCION

Las bacterias gramnegativas multirresistentes (BMR) se están convirtiendo en un problema de salud pública. Era algo propio del ámbito hospitalario, donde diferentes factores (como el uso de antibióticos de amplio espectro, la gravedad de la enfermedad subyacente y la estancia prolongada) favorecen la aparición de resistencias bacterianas. Sin embargo, esta tendencia está cambiando en los últimos años, con una mayor frecuencia de infecciones comunitarias causadas por BMR. Incluso situaciones como la pobreza en países desarrollados y en vías de desarrollo se asocian con el aumento de BMR en la comunidad, en parte debido a un mal uso de los antibióticos¹. Fruto de la preocupación de los intensivistas para controlar este problema nace el "Proyecto Resistencia Zero"². Su objetivo principal es reducir la incidencia acumulada de los pacientes con infecciones adquiridas en UCI por BMR un 20%. Para lograrlo se toman una serie de medidas en aquellos enfermos que tienen factores de riesgo para estar colonizados o infectados por BMR y así, evitar su diseminación. Incluye diez recomendaciones, entre ellas, el aislamiento preventivo de contacto y el uso racional de los antibióticos.

Mientras se incorporan al mercado nuevos antibióticos, en este breve artículo revisaremos las estrategias terapéuticas actualmente disponibles para tratar bacterias gramnegativas multirresistentes, concretamente las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs) y de carbapenemasas fundamentalmente.

Correspondencia:
Fernando Martínez Sagasti
Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
E-mail: fmarsagasti@gmail.com

ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE β -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Aunque la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (CF3G) para algunas enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* ha ido en aumento desde su descripción en 1983, ha sido en los últimos años (2011-2014) cuando su incremento ha sido más significativo en Europa. A ello se une el problema de que suelen asociar resistencia a fluoroquinolonas y aminoglucósidos³.

Los mecanismos de resistencia pueden deberse a: 1) mutaciones en los cromosomas que resultan en la expresión de resistencia intrínseca (inactivación del antibiótico por enzimas o por bombas de expulsión), alteraciones de la permeabilidad por la pérdida de porinas en la membrana exterior o modificaciones de las dianas o 2) transferencia horizontal de elementos genéticos móviles que llevan genes de resistencia, principalmente plásmidos que codifican β -lactamasas, enzimas que modifican aminoglucósidos o mecanismos no enzimáticos como Qnr para la resistencia de enterobacterias a fluoroquinolonas⁴. La clasificación de Ambler diferencia 4 clases de resistencia de las β -lactamasas: Clase A (serin- β -lactamasas), Clase B (metalo- β -lactamasas, - principales carbapenemasas-), Clase C (cefalosporinasas -AmpC-) y Clase D (oxacilinasas). Esto refleja las diferentes formas por las que una enterobacteria puede no ser sensible a las cefalosporinas y/o a los β -lactámicos con inhibidores de β -lactamasas como amoxicilina-clavulánico o piperacilina-tazobactam. La información del laboratorio de microbiología será fundamental para elegir el antibiótico adecuado una vez identificada la bacteria infectante pero el tratamiento empírico y, particularmente si el paciente está en shock séptico, debería ser con un carbapenémico cuando se sospecha una BMR productora de BLEE⁵. Por ejemplo, los mutantes hiperproductores AmpC son resistentes a las penicilinas, aztreonam, CF3G, incluso a ertapenem cuando el enzima se expresa masivamente por lo que son imipenem y meropenem los antibióticos de elección. Este mecanismo de resistencia es anecdótico en *E. coli*, mientras que es frecuente en *Enterobacter* sp., *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* y *Providencia* sp.

No obstante, el mecanismo de diseminación de la resistencia más frecuente es plasmídico. Las de Clase A o penicilinasas pueden ser de tipo temoniera (TEM), variable sulfidril (SHV) o CTX-M. En principio son susceptibles a los inhibidores de β -lactamasas pero se han descrito variantes de TEM y SHV que resisten al clavulánico y al tazobactam. Las de tipo TEM y SHV son endémicas en muchos hospitales, sin embargo las de tipo CTX-M se encuentran frecuentemente en *E. coli* que coloniza personas sin factores de riesgo clásicos como estar institucionalizados, haber recibido antibióticos o tener enfermedades crónicas. Es un fenómeno frecuente en países del sudeste asiático y del este de Europa. Por tanto, aunque un inhibidor de β -lactamasas como piperacilina-tazobactam podría ser adecuado para tratar estas BMR de Clase A, debemos estar seguros de que tienen una CMI baja para elegir esa terapia y, particularmente en pacientes muy graves, no parece

adecuado asumir este riesgo ya que no hay estudios amplios en este subgrupo de enfermos, donde también influye mucho en el éxito de la terapia administrar dosis altas para compensar el aumento del volumen de distribución durante la fase de resucitación y asegurar que se alcanzan los objetivos farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD). Por otro lado, un estudio reciente no aleatorizado, muestra que en casos de bacteriemia por BLEE, quienes fueron tratados con un carbapenémico tuvieron mejor supervivencia a los 14 días que quienes recibieron piperacilina-tazobactam⁶.

Dentro de la Clase D se encuentran las de tipo OXA caracterizadas por alta actividad hidrolítica de cloxacilina y ser pobremente inhibidas por ácido clavulánico, incluye también algunas enzimas con actividad anticarbapenemasa (tipo OXA-48). Cuando se producen solas son poco sensibles a carbapenémicos y resistentes a penicilinas pero no a las CF3G. No obstante, esto es poco frecuente y suelen producir también otras β -lactamasas.

Por tanto, ante sospecha de infección causada por BMR productoras de BLEE deberíamos elegir un carbapenémico dosis altas que se podría ajustar posteriormente a una CF3G o a piperacilina-tazobactam una vez aislada la bacteria y conocida su tipo de resistencia y CMI.

En cuanto a si es mejor o no la terapia combinada, en estos casos no está tan claro. Un estudio que analizó 531 episodios de bacteriemia en pacientes con cáncer encuentra que 135 son por *E. coli* y 17 son productores de BLEE con predominio del tipo CTX-M. Los pacientes con *E. coli* BLEE tuvieron más probabilidad de recibir antibioterapia empírica inadecuada pero no hubo diferencias en mortalidad entre quienes recibieron un β -lactámico con inhibidor de β -lactamasa asociado a un aminoglucósido o un carbapenémico⁷. Otro estudio que analiza 4,863 bacteriemias por gramnegativos tratadas con β -lactámico solo o en combinación, encuentra que cuando se analizan por separado las bacterias productoras de BLEE y *Pseudomonas*, la terapia combinada consigue más veces ser apropiada y en el análisis multivariante reduce la mortalidad si el paciente es neutropénico o está en shock⁸. No obstante, aunque la terapia combinada en sepsis en general puede no ser superior a la monoterapia como se deduce de algunos metanálisis (excepto posiblemente para casos de *Pseudomonas*)^{9,10}, en casos de shock séptico sería deseable acertar al menos con un antibiótico eficaz y estudios con gran número de pacientes (aunque no solo incluyen BMR) encuentran menor mortalidad en terapia combinada¹¹. En conclusión, si se sospecha la presencia de BLEE debe iniciarse un carbapenémico y podría asociarse un aminoglucósido o un antibiótico de otra familia en virtud de la epidemiología local, especialmente si el paciente es neutropénico o está en shock.

ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

Las bacterias productoras de carbapenemasas ocasionan un problema de gran magnitud porque la presencia de estas enzimas inhibe a los carbapenémicos y hace la bacteria resis-

tente a todos los demás β -lactámicos, excepto aztreonam en el caso de las metalo- β -lactamasas y oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona) en el caso de OXA-48.

Por tanto, quedan pocos antibióticos eficaces y surge la controversia de si la terapia con un solo antibiótico, (muchas veces un único antibiótico al que la bacteria es sensible *in vitro*) es suficiente o si es más adecuado tratar estas infecciones con dos antibióticos aunque solo uno de ellos tenga buena CMI para la bacteria infectante.

Desgraciadamente no hay ensayos clínicos aleatorizados que permitan responder esta pregunta con alto nivel de evidencia y tenemos que recurrir a estudios retrospectivos que incluyen diferentes tipos de pacientes y con análisis estadísticos de diferente potencia y calidad metodológica. Aunque la mayoría de estos estudios clínicos dan resultados coincidentes a favor de una mejor evolución de los pacientes que reciben terapia combinada, como recogen algunas revisiones recientes¹² y las últimas guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)⁵, algunos hallazgos de los análisis *in vitro* parecen cuestionar ciertas asociaciones por lo que la participación de microbiología, unido a un buen conocimiento de las propiedades PK/PD por parte del clínico que trata al paciente, son esenciales para lograr el éxito terapéutico.

En el año 2012 se publica una revisión de 34 estudios que analiza la evolución de 301 pacientes infectados por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas, 161 KPC y 140 metalo- β -lactamasas¹³ según el régimen antibiótico que recibieron. El mejor resultado se obtuvo en quienes se trataron con 2 antibióticos activos, siendo uno de ellos un carbapenémico. Esta combinación fue estadísticamente superior a la doble terapia de dos antibióticos activos que no eran carbapenémico y también superior a monoterapia con tigeciclina, monoterapia con colistina y a antibioterapia inactiva. La monoterapia con un aminoglucósido o con carbapenémico fueron similares, aunque superior a administrar un antibiótico inactivo. Este mismo autor¹⁴ publica después un estudio similar con 907 pacientes infectados con *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas: 683 (75,3%) tipo KPC, 188 (20,7%) VIM y 36 (4,0%) OXA-48. Nuevamente encuentra que la mortalidad significativamente menor fue la del grupo que había recibido antibioterapia activa que incluía un carbapenémico. Algo similar encuentra el estudio retrospectivo de Tumbarello¹⁵ en 3 hospitales italianos con 125 pacientes que sufren bacteriemia por *K. pneumoniae* con carbapenemasas. La menor mortalidad fue la del grupo que recibió terapia combinada que incluía un carbapenémico, particularmente con la combinación de tigeciclina, colistina y meropenem. Los resultados son similares en el estudio de 205 pacientes con bacteriemia por *K. pneumoniae* con carbapenemasas publicado en 2014 de dos hospitales en Grecia¹⁶. La mortalidad de los tratados con terapia combinada (27,2%) fue significativamente menor que los tratados con monoterapia (44,4%). La menor mortalidad se dio en quienes recibieron un carbapenémico en la terapia combinada (19,3%). El modelo proporcional de Cox demostró que la terapia combinada se asoció con la supervivencia principalmente debido a la eficacia del carbapenémico en la combinación.

En definitiva, los diferentes estudios retrospectivos, aunque con diferencias metodológicas, coinciden en la conveniencia de que la base del tratamiento sea, paradójicamente, un carbapenémico combinado con otro antibiótico idealmente que sea activo *in vitro* para la bacteria infectante. No obstante, hay estudios *in vitro* que nos hacen pensar sobre la dificultad para generalizar una recomendación. La combinación del carbapenémico con colistina parece particularmente eficaz como se deduce de un metanálisis reciente sobre estudios *in vitro*¹⁷. Otros estudios *in vitro* posteriores parecen corroborar esta asociación¹⁸ aunque con alguna particularidad curiosa que contradice estudios previos porque el sinergismo de las diferentes combinaciones que incluyeron colistina se produjo en las cepas que tenían una CMI alta a los tres antibióticos que se analizaban (meropenem, colistina y tigeciclina). La adición de un tercer antibiótico no aumentó el efecto sinérgico y no hubo antagonismo. Probablemente el efecto sinérgico de la colistina con el meropenem y con la tigeciclina podría explicarse porque el β -lactámico actúa en el espacio periplasmático y pasa a través de la membrana externa por las porinas, la tigeciclina actúa en el citoplasma inhibiendo la subunidad 30S del ribosoma y la colistina interactúa con los componentes lipídicos e induce la formación de poros en la membrana bacteriana favoreciendo la translocación del meropenem y la tigeciclina. Sería en las cepas resistentes a colistina en las que se acumula esta sin matar la bacteria pero facilitando la entrada de meropenem y tigeciclina incluso en bacterias resistentes permitiendo su acción. Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia del trabajo en común entre el laboratorio de microbiología y el clínico para elegir la mejor combinación y dosificación en cada paciente. En general las dosis de estos antibióticos deben ser las más altas posibles, con el único factor limitante de la toxicidad y podría ser más importante administrar una dosis alta de colistina que añadir un tercer antibiótico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Engel LS. The dilemma of multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Am J Med Sci* 2010 Sep;340(3):232-7.
2. Montero JG, Lerma FA, Gallego PR, Martínez MP, Rocha LA, Gaitte FB, et al. Combatting resistance in intensive care: the multimodal approach of the Spanish ICU "Zero Resistance" program. *Crit Care* 2015;19:114.
3. EARS-Net. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC. 2015.
4. Ruppe E, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care* 2015;5(1):61.
5. Rodríguez-Bano 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 Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(5):337 e1- e21.

6. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;60(9):1319-25.
7. Gudiol C, Calatayud L, Garcia-Vidal C, Lora-Tamayo J, Cisnal M, Duarte R, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(2):333-41.
8. Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, Almela M, Ortega M, Marco F, et al. Influence of empiric therapy with a β -lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(9):3590-6.
9. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4(8):519-27.
10. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. β lactam antibiotic monotherapy versus β lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003344.
11. Kumar A, Zarychanski R, Light B, Parrillo J, Maki D, Simon D, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010;38(9):1773-85.
12. Salgado P, Gilsanz F, Maseda E. Therapeutic options for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28 Suppl 1:12-5.
13. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012;25(4):682-707.
14. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2014 Sep;20(9):862-72.
15. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55(7):943-50.
16. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki LS, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(4):2322-8.
17. Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(10):5104-11.
18. Stein C, Makarewicz O, Bohnert JA, Pfeifer Y, Kesselmeier M, Hagel S, et al. Three Dimensional Checkerboard Synergy Analysis of Colistin, Meropenem, Tigecycline against Multidrug-Resistant Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolates. *PLoS One* 2015;10(6):e0126479.

Alternativas terapéuticas frente a bacterias resistentes

Juan Pasquau
Svetlana Sadyrbaeva
Samantha E. De Jesús
Carmen Hidalgo-Tenorio

El papel de los programas de optimización de la antibioterapia (PROA) en el control de las resistencias bacterianas

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

RESUMEN

La mejora del pronóstico de las infecciones y del problema de las resistencias bacterianas, que se han convertido en un reto parecido al del 'cambio climático', requiere una mayor implicación de la Administración, un aumento de la 'conciencia social' y el desarrollo de una red corporativa específica en el ámbito nacional, que incluya a la industria farmacéutica. Sin embargo, antes debemos consolidar en nuestros centros sanitarios los Programas de Optimización de la Antibioterapia con expertos que se dediquen a mejorar la efectividad de la antibioterapia en las infecciones graves y a reducir la exposición global a los antibióticos en base, sobre todo, a la reducción controlada de la duración de los tratamientos.

Palabras Clave: Resistencias Bacterianas, Programas de Optimización de la Antibioterapia.

The role of antimicrobial stewardship programs in the control of bacterial resistance

ABSTRACT

In order to improve infection prognosis and reduce the existing microbial resistance problem (a challenge similar to that of climate change), a higher implication of the Administration, an increased level of social awareness and the development of specific corporate networks, including the pharmaceutical industry, is needed. However, we must first consolidate Antimicrobial Stewardship Programmes with experts who seek to improve antibiotic therapy effectiveness in severe infections and to reduce global antibiotic exposure.

Key words: bacterial resistances, Antimicrobial Stewardship Programmes

LA MAGNITUD DEL PROBLEMA DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

Desde el punto de vista científico, el problema de las resistencias bacterianas ha adquirido una importancia comparable al 'cambio climático', aunque con un grado de conciencia social y política muy inferior¹. Tampoco en el campo profesional existe una respuesta acorde con este reto², pero las iniciativas de mejora tienen que partir de los profesionales expertos en el escenario científico. La lenta y asimétrica puesta en marcha en nuestros centros sanitarios de los PROA, nos ofrece una oportunidad inaplazable para mejorar esa respuesta. Se trata de programas que lideran expertos en enfermedades infecciosas y tratamiento antimicrobiano, que actúan en el ámbito y con apoyo institucionales, y que tienen como principales objetivos mejorar el pronóstico de las infecciones graves y reducir la emergencia y desarrollo de las resistencias bacterianas a los antibióticos.

La importancia del problema hace que las grandes propuestas que los expertos plantean para abordarlo sean en su mayoría de tipo estructural o político. Pero aparece entre ellas la decidida promoción de los PROA como la mejor opción profesional para desplegar políticas de antibióticos más efectivas y ecológicas³.

No es un tema fácil: la mortalidad asociada a las infecciones graves sigue siendo inadmisibles⁴, las resistencias bacterianas evolucionan, en términos cuantitativos y cualitativos, de forma dramática^{5,6} y la disponibilidad de antibióticos eficaces sigue, en términos globales, decreciendo. En consecuencia, la tendencia a utilizar los nuevos y más eficaces antibióticos ha ido encontrando un soporte argumental convincente, aunque, como efecto colateral, se hubiese podido derivar una mayor probabilidad de facilitar la emergencia de bacterias resistentes a dichos antibióticos.

Correspondencia:

Juan Pasquau
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.
E-mail: jpasquau@gmail.com

LA RELACIÓN ENTRE LAS RESISTENCIAS Y EL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS

Hay una evidente relación entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias. Es una relación compleja en la que los antibióticos podrían no tener el peso más importante⁷; pero inicialmente se constituyó en el principal argumento para poner en marcha políticas de antibióticos de carácter impositivo y restrictivo, dirigidas desde las comisiones de infecciones y antibióticos, que, con el objetivo de evitar el desarrollo de las resistencias y minimizar los gastos, se centraron en la reducción de la exposición a los antibióticos nuevos (y más caros), a través del control de la prescripción. El indicador que medía la eficacia de estas políticas eran las DDD y el gasto, pero nunca demostraron un impacto beneficioso en los resultados clínicos, en la mejora del pronóstico de las infecciones graves.

Una reciente revisión sistemática de la Cochrane Library⁸, concluye que las intervenciones dirigidas a reducir el consumo de antibióticos no reducen la morbimortalidad, mientras que sí pueden conseguirlo las que se dirigen específicamente a mejorar la efectividad de las prescripciones (adaptación a las guías, etc...). También, que las intervenciones de carácter persuasivo se aceptan mejor, consiguen en poco tiempo y mantienen mejor los mismos resultados que las estrategias impositivas de carácter restrictivo.

UNA NUEVA POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS: LOS PROA

Desde que se viene promoviendo una mayor responsabilización de los profesionales expertos en el manejo de las infecciones y de los antibióticos^{9,10}, los objetivos de las Políticas de Antibióticos están cambiando. La primera y peor consecuencia de las resistencias bacterianas es que hacen las infecciones más difíciles de tratar e incrementan la probabilidad de que el tratamiento empírico elegido sea inapropiado¹¹, lo que conduce a un incremento significativo de la mortalidad asociada¹².

Por ello, el primer objetivo de los PROA es mejorar la efectividad de la antibioterapia. Exige esto la promoción de un mejor reconocimiento de la sepsis, de su tratamiento inmediato, del diseño de una antibioterapia empírica suficiente, que acierte desde el primer momento en cuanto a la cobertura microbiana que procure, en la obtención de concentraciones del antibiótico o antibióticos en el foco séptico con capacidad de erradicar la infección y del control rápido del foco séptico¹³. Y cada vez disponemos de más datos que confirman la efectividad de estas intervenciones conducidas por expertos^{14,15} o incluidas en los PROA¹⁶.

Estas estrategias destinadas a optimizar la antibioterapia empírica inicial en un tiempo de incremento de la prevalencia de resistencias, se basan en el uso de los antibióticos más eficaces y de mayor cobertura antimicrobiana¹⁷, a veces en combinación¹⁸, y en esquemas de dosificación optimizada según criterios PK/PD (dosis más elevadas de las inicialmente propuestas, perfusiones extendidas, reducción del intervalo in-

terdosis, etc)¹⁹. Es verdad que estas propuestas de optimización no conllevan reducciones de la exposición a los antibióticos, ni alimentan las políticas que, con la intención de preservarlos del 'fuego' de las resistencias, propugnaban la 'reserva' y el desplazamiento de los nuevos y más eficaces –además de más caros– antibióticos a la última línea de tratamiento. Pero, admitiendo que el nuevo paradigma del '*front loading*' (intensificación de la presión antibiótica en la fase inicial del tratamiento) aumenta la efectividad de la antibioterapia, ofrecer antibioterapias subóptimas a los pacientes con infecciones graves con la excusa de que podrían generar un incremento del riesgo de inducción de resistencias o del gasto, podría plantear conflictos éticos²⁰. Y, además, no han podido demostrar que sean más ecológicos, o que se asocien a una mejor evolución de las resistencias^{21,22}. Algo que, sin embargo, las propuestas comentadas inicialmente sí que podrían hacer. Y es que la capacidad de eliminar con rapidez grandes inóculos bacterianos y de ejercer su efecto bactericida frente a las bacterias más resistentes en el nicho patogénico del hospedador (actuando con concentraciones fuera de la 'ventana de selección de mutantes', superando la llamada concentración preventiva de mutaciones), han mostrado cierto potencial para reducir el potencial de evolución y transmisión de determinantes genéticos de resistencias²³⁻²⁶.

El irrenunciable objetivo que para cualquier política de antibióticos debe suponer la reducción de la exposición a antibióticos, por tanto, no puede basarse en la restricción o limitación de las mejores opciones para el tratamiento empírico de las infecciones graves. Hay que buscar otras oportunidades de intervención en el complejo proceso de la prescripción y mantenimiento de los antibióticos.

LA DESESCALADA Y LA REDUCCIÓN DE LA DURACIÓN DE LA ANTIBIOTERAPIA

Un análisis cuidadoso de la distribución en el tiempo de los beneficios (eficacia) e inconvenientes (resistencias, toxicidad, gasto) de la antibioterapia, muestra una fisonomía muy peculiar e interesante²⁷: La eficacia se acumula en los primeros días del tratamiento, se agota en pocos días, y no mejora con su prolongación²⁸⁻³²; mientras que los inconvenientes se presentan habitualmente en una fase más tardía, y se intensifican progresivamente en función del tiempo y de manera probablemente inagotable^{25,26,33}.

Con estas ideas se ha ido fomentando un nuevo paradigma en el tratamiento de las infecciones: la antibioterapia intensa y breve, que podría conseguir a la vez una mejora de su efectividad y una reducción de sus inconvenientes, en términos de resistencias, toxicidad y gasto. Un paradigma que desplaza el foco de atención, para el diseño de intervenciones de mejora, hacia otros momentos distintos de el de la prescripción inicial, como el tercer ó cuarto día de la antibioterapia (donde, conociendo la respuesta clínica del paciente y los resultados de la microbiología, puede promoverse la 'desescalada terapéutica' o reducción de la 'presión antibiótica' y del espectro de la cobertura antimicrobiana), o el séptimo u octavo día (donde, para muchos procesos infecciosos sin dificultades mayores pa-

ra la erradicación, se podría promover la suspensión de la antibioterapia en ese momento, en el que la eficacia acumulada de la antibioterapia podría estar ya agotada).

Conceptualmente, la 'desescalada' y la suspensión más precoz de la antibioterapia se realizan cuando ya se ha conseguido su máxima eficacia, por lo que preservan su efectividad final y, a través de la reducción de la exposición a antibióticos que procuran, reducen el potencial desarrollo de las resistencias y los gastos, como ya van mostrando algunos estudios clínicos³⁴⁻⁴⁰.

Otra ventaja de estas intervenciones es que se producen en tiempo real, sobre pacientes y médicos concretos, en un momento de la evolución en el que ya se ha conseguido la mejoría clínica y en el que el profesional acepta mejor las limitaciones de la prescripción que se le sugieren. El grado de aceptación es grande (> 2/3) y el impacto docente se mantiene mejor en el tiempo^{41,42}.

Cuando no se dispone de recursos suficientes para las intervenciones de desescalada en tiempo real y con carácter formativo, queda la promoción del acortamiento de la antibioterapia (con respecto a la duración clásica que se utilizaba en la mayoría de los procesos infecciosos), que puede hacerse con actividades formativas y con intervenciones a través de los programas de prescripción electrónica, con muy buenos resultados: 3,3 días de recorte medio de la antibioterapia por cada intervención electrónica⁴². La clave consiste en que disponemos ya de abundantes evidencias bibliográficas sobre la seguridad del acortamiento de la antibioterapia^{27,43}, que resultan fáciles de transmitir y de aceptar.

Hemos aprendido que en los pacientes con infecciones que mejoran rápidamente tras el inicio de la antibioterapia y que no están muy inmunodeprimidos, muy graves, con foco séptico no controlado, con complicaciones relacionadas (abscesos...), con afectación de material protésico, en localizaciones de difícil acceso a los antibióticos, o con bacterias especialmente resistentes y de difícil tratamiento, podría suspenderse el tratamiento en no más de 7-8 días.

El acortamiento de la duración de la antibioterapia podría ser la intervención con mayor impacto en la reducción de la exposición global a los antibióticos, e incluso, consecuentemente, en la minimización del desarrollo de resistencias bacterianas^{34-40,44,45}. Pensamos, por tanto, que su incorporación en los PROA podría ser una de las más eficientes medidas de optimización de la antibioterapia y, junto con las que se dirigen a mejorar la efectividad de la antibioterapia, con mayor impacto en el pronóstico de las infecciones graves^{40,45}.

CONCLUSIONES

Con un PROA centrado en la asesoría individual y colectiva de la calidad del tratamiento de las infecciones graves y en las intervenciones sobre desescalada y acortamiento de la duración, se pueden conseguir buenos resultados en términos de mortalidad, incidencia de infecciones por bacterias multi-resistentes, evolución de la multiresistencia y reducción de la exposición a antibióticos^{16,42,46}.

Para abordar con mejores garantías el reto de las resistencias microbianas necesitamos consolidar los PROAs con profesionales expertos que sean capaces de mejorar los resultados clínicos, de conseguir mayor apoyo institucional, de integrarse en redes corporativas que compartan estos objetivos y que incluyan la alianza con la Industria Farmacéutica, de trascender al ámbito sociopolítico...y de entender que la bacteria patógena es un duro competidor por el dominio de la biosfera y que la batalla contra ella puede perderse.

BIBLIOGRAFÍA

1. The antibiotic alarm. *Nature* 2013;495(7440):141.
2. McCullough AR, Rathbone J, Parekh S, Hoffmann TC, Del Mar CB. Not in my backyard: a systematic review of clinicians' knowledge and beliefs about antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(9):2465-73.
3. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2013;56(10):1445-50.
4. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA* 2014;312(1):90-2.
5. Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *Critical Care* 2014;18(6).
6. Pournaras S, Poulou A, Voulgari E, Vrioni G, Kristo I, Tsakris A. Detection of the new metallo-beta-lactamase VIM-19 along with KPC-2, CMY-2 and CTX-M-15 in *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(8):1604-7.
7. Lopatkin AJ, Huang S, Smith RP, Srimani JK, Sysoeva TA, Bewick S, et al. Antibiotics as a selective driver for conjugation dynamics. *Nat Microbiol* 2016.
8. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD003543.
9. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44(2):159-77.
10. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Farm Hosp* 2012;36(1):33.e1-0.
11. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000;31 Suppl 4:S131-8.
12. Valles J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho J, Alcalá MA, Spanish Collaborative Grp I. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: Impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123(5):1615-24.
13. Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, Sharland M. Using anti-

- biotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(11):2441-3.
14. Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, et al. Impact of Infectious Disease Consultation on Quality of Care, Mortality, and Length of Stay in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Results From a Large Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2015;60(10):1451-61.
 15. Lopez-Cortes LE, Dolores del Toro M, Galvez-Acebal J, Bereciartua-Bastarrica E, Carmen Farinas M, Sanz-Franco M, et al. Impact of an Evidence-Based Bundle Intervention in the Quality-of-Care Management and Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2013;57(9):1225-33.
 16. Pasquau J, Hidalgo-Tenorio C, Aznarte P, Rojo-Martina M, Tapia A, Javier R. The search for efficiency of antibiotic stewardship programmes. 26th ECCMID Congress; Amsterdam 2016. Presentation Number: EV0714
 17. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis* 2015;60(9):1319-25.
 18. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012;55(7):943-50.
 19. Frei CR, Wiederhold NP, Burgess DS. Antimicrobial breakpoints for gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(3):621-8.
 20. Leibovici L, Paul M, Ezra O. Ethical dilemmas in antibiotic treatment. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(1):12-6.
 21. Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: Experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis* 2002;34(4):499-503.
 22. Obolski U, Stein GY, Hadany L. Antibiotic Restriction Might Facilitate the Emergence of Multi-drug Resistance. *PLoS Comput Biol* 2015;11(6):e1004340.
 23. Dinubile MJ, Friedland I, Chan CY, Motyl MR, Giezek H, Shivaprakash M, et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(7):443-9.
 24. Hansen GT, Metzler K, Drlica K, Blondeau JM. Mutant prevention concentration of gemifloxacin for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(1):440-1.
 25. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(3):521-7.
 26. Drlica K, Zhao X. Mutant selection window hypothesis updated. *Clin Infect Dis* 2007;44(5):681-8.
 27. Pasquau J, Matesanz M. Duration of antimicrobial therapy. *Rev Esp Quimioter* 2015;28:30-3.
 28. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(5):1073-81.
 29. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, Lecso M, Dombret MC, Trouillet JL, et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(1):38-44.
 30. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, Matarucco W, Baredes NC, Desmery P, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31(3):676-82.
 31. Miravittles M, Ros F, Cobos A, Kubin R, Tillotson G. The efficacy of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a Spanish physician and patient experience. *Int J Clin Pract* 2001;55(7):437-41.
 32. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaki M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(6):1383-91.
 33. Tam VH, Louie A, Fritsche TR, Deziel M, Liu W, Brown DL, et al. Impact of drug-exposure intensity and duration of therapy on the emergence of *Staphylococcus aureus* resistance to a quinolone antimicrobial. *J Infect Dis* 2007;195(12):1818-27.
 34. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecocq H, Vauzelle-Kervroedan F, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279(5):365-70.
 35. Schrag SJ, Peña C, Fernández J, Sánchez J, Gómez V, Pérez E, et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA* 2001;286(1):49-56.
 36. Nasrin D, Collignon PJ, Roberts L, Wilson EJ, Pilotto LS, Douglas RM. Effect of beta lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324(7328):28-30.
 37. Guillemot D, Varon E, Bernède C, Weber P, Henriot L, Simon S, et al. Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with penicillin G-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2005;41(7):930-8.
 38. Ruhe JJ, Hasbun R. *Streptococcus pneumoniae* bacteremia: duration of previous antibiotic use and association with penicillin resistance. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1132-8.
 39. Hillier S, Roberts Z, Dunstan F, Butler C, Howard A, Palmer S. Prior antibiotics and risk of antibiotic-resistant community-acquired urinary tract infection: a case-control study. *J Antimicrob Chemother* 2007;60(1):92-9.
 40. Nicasio AM, Eagye KJ, Kuti EL, Nicolau DP, Kuti JL. Length of stay and hospital costs associated with a pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice for ventilator-associated pneumonia. *Pharmacotherapy* 2010;30(5):453-62.
 41. Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and

clostridium difficile. *Clin Infect Dis* 2008;46(4):491-6.

42. Pasquau J. AP, Hidalgo C., Rojo MD., Castaño J., Rosales M., Santos JL. Del control sobre la prescripción de antibióticos al control de la duración de la antibioterapia: un viaje hacia la efectividad en la reducción de la exposición a antibióticos. XVII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Zaragoza, España: *Enf Infecc Microbiol Clin*, 2013; 31, Especial Congreso: 54; 2013.
43. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2011;52(10):1232-40.
44. D'Agata EM, Magal P, Olivier D, Ruan S, Webb GF. Modeling antibiotic resistance in hospitals: the impact of minimizing treatment duration. *J Theor Biol* 2007;249(3):487-99.
45. Marra AR, de Almeida SM, Correa L, Silva M, Martino MD, Silva CV, et al. The effect of limiting antimicrobial therapy duration on antimicrobial resistance in the critical care setting. *Am J Infect Control* 2009;37(3):204-9.
46. Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JW, Overdiek HW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16(7):847-56.

Ana Montero
Fernando Gilsanz
Emilio Maseda

Aproximación diagnóstica y terapéutica a la candidiasis intraabdominal

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Paz; Madrid.

RESUMEN

La infección fúngica invasora está asociada a una elevada mortalidad en el paciente crítico. Se está observando un importante cambio epidemiológico en las últimas décadas. El diagnóstico y el tratamiento precoz están asociados con un mejor pronóstico. La clave para mejorar el mismo, radica en el uso conjunto de scores predictivos que permitan la identificación de pacientes que se beneficiarían de un tratamiento anticipado, así como la utilización de técnicas diagnósticas independientes de cultivo. En este sentido se están desarrollando nuevas aproximaciones diagnósticas con resultados prometedores: la hibridación con sondas PNA-FISH, MALDI-TOF MS y las técnicas de detección de ácidos nucleicos. El tratamiento antifúngico de elección en los pacientes críticos con peritonitis candidiásica debe venir establecido por la administración de una equinocandina.

Diagnostic and therapeutic approach of intra-abdominal candidiasis

ABSTRACT

Invasive fungal disease is associated to a high mortality rate on critical ill patients. In the last decades an important epidemiological shift has been described. Early diagnosis and treatment are related with a better prognosis. The key factors lie in a set of predictive scores that allow to identify patients that will benefit of early treatment, as well as using diagnosis techniques that are culture independent. New diagnosis approximations are being developed with promising results: in

situ hybridisation using PNA-FISH probes, MALDI-TOF MS and rapid nucleic acids detection assays. The use of echinocandin is recommended as antifungal therapy on critical ill patients with candida peritonitis.

EPIDEMIOLOGÍA

La candidiasis intraabdominal es la segunda forma de candidiasis invasora más frecuente. Se define por el aislamiento de *Candida* spp. en una muestra de líquido peritoneal obtenida por laparotomía o punción percutánea en pacientes con clínica asociada y factores de riesgo.

La prevalencia de las infecciones fúngicas invasoras en los pacientes sometidos a cirugía del tracto gastrointestinal, se ha incrementado en los últimos años. Este incremento en el porcentaje es debido en parte a la mayor edad de nuestros pacientes, al abuso en la prescripción y espectro antibiótico, así como al uso de tratamientos concomitantes en enfermedades neoplásicas que condicionan cierto grado de inmunosupresión. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos la mortalidad asociada a candidiasis no ha descendido de manera significativa¹.

La incidencia de peritonitis por *Candida* spp. varía entre un 13-33% en peritonitis postoperatoria frente a un 7-23%²⁻³ en peritonitis adquirida en la comunidad. Este porcentaje se ve incrementado hasta cifras del 70%⁴ en pacientes gravemente enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos, que son sometidos a intervenciones quirúrgicas.

Hay importantes diferencias en la prevalencia de candidiasis según el origen de la peritonitis, siendo más frecuente en perforaciones del tracto digestivo superior (41%), que en aquellas originadas en el tracto digestivo inferior (35% intestino delgado, 12% colorrectales y < 5% apendiculares).

Alrededor del 95% de las candidiasis invasoras están causadas por cinco especies de *Candida*: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. Las especies de *Candida*

Correspondencia:
Emilio Maseda
Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana 261; 28046, Madrid, Spain
Phone: +34917277000.
Fax: 34917291166
E-mail: emilio.maseda@gmail.com

que con mayor frecuencia se identifican en muestras de cavidad peritoneal son: *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. tropicalis*, aislándose con menor frecuencia otras especies como *C. krusei*, *C. parapsilosis* o *C. guilliermondii*. Se está observando un importante cambio epidemiológico en las últimas décadas, apreciándose un incremento en las especies de *Candida* no *albicans* así como una emergencia de especies con una sensibilidad reducida a antifúngicos de uso habitual.

En un estudio realizado por Montravers et al.² se objetivó que el pronóstico de la peritonitis por *Candida* spp. depende del origen comunitario o nosocomial de la misma, presentando significativamente mayor mortalidad y morbilidad el grupo de pacientes con peritonitis candidiásica de origen nosocomial frente aquellos con peritonitis comunitaria. Además en este mismo estudio, el origen de la peritonitis en el tracto gastrointestinal superior (odds ratio [OR]: 4,9; IC del 95%, 1,6-14,8) y el aislamiento de *Candida* spp. en el líquido peritoneal (OR: 3,0; IC del 95%, 1,3-6,7; $p < 0,001$), fueron factores de riesgo independientes de mortalidad en aquellos pacientes con peritonitis de origen nosocomial.

En el estudio de Dupont et al.³ se analizó una muestra de pacientes con peritonitis ingresados en unidades de cuidados intensivos, de los cuales un 30,6% presentaban peritonitis por *Candida* spp. La especie más frecuentemente aislada fue *C. albicans* (74%), seguida de *C. glabrata* (17%). El análisis multivariante designó como factores de riesgo independientes asociados a mortalidad: APACHE II > 17 (OR: 28,4), fallo respiratorio (OR: 10,6), origen de la peritonitis en tracto gastrointestinal alto (OR: 7,8) y el aislamiento de *Candida* spp. en el examen directo de líquido peritoneal (OR: 4,7).

En definitiva las consecuencias clínicas de las candidiasis invasoras son muy graves: su aparición aumenta la estancia hospitalaria y los pacientes presentan el doble de riesgo de morir que aquellos que padecen una infección nosocomial bacteriana. La candidiasis invasora es un factor pronóstico independiente de muerte, aunque resulta difícil saber con exactitud en qué medida empeora esta afección el mal pronóstico de la enfermedad subyacente.

DIAGNÓSTICO

A pesar de que la candidiasis invasora se acompaña de una elevada mortalidad, carecemos de una herramienta diagnóstica adecuada para su detección precoz.

Los pilares básicos para el abordaje diagnóstico son en primer lugar, la identificación de pacientes con factores de riesgo para tener una infección candidiásica, en segundo lugar se debe realizar un análisis de muestras perioperatorias (líquido y tejido peritoneal) si están disponibles, así como cultivos de muestras clínicas y vigilancia epidemiológica y en tercer lugar determinaciones serológicas.

La técnica de referencia para el diagnóstico de la candidiasis invasora es el hemocultivo que cuenta con importantes limitaciones: sensibilidad del 50-75% y el tiempo requerido desde la toma de la muestra hasta la identificación del hongo

aislado y estudio de sensibilidad del mismo es de 48-72 horas, suponiendo un importante retraso en la instauración del tratamiento adecuado⁶.

Es imprescindible buscar métodos de diagnóstico precoz que identifiquen a los pacientes con probable infección diseminada por *Candida* spp., como consecuencia de ello en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas alternativas al diagnóstico convencional.

- Detección combinada mediante ELISA de antígeno humano y de anticuerpos frente a este antígeno de *Candida* (Platelia *Candida* Ag[®] y Platelia *Candida*Ab/Ac/Ak[®]; Bio-Rad). Se recomienda la realización conjunta de antígeno y anticuerpo en todo paciente con sospecha de candidiasis invasora, presenta un elevado valor predictivo negativo del 85-95%⁷.

- Detección y cuantificación, mediante inmunofluorescencia, de anticuerpos anti-micelio o anti-tubos germinales (CAGTA) (*Candida albicans* IgG IFA, Vircell). Esta técnica presenta una sensibilidad del 84,4% y una especificidad del 94,7% para el diagnóstico de candidiasis invasoras con títulos de anticuerpos superiores a 1:160. Además distingue entre candidemia transitoria o relacionada con catéter (CAGTA-) y la candidemia asociada a infección profunda (CAGTA+)⁸.

- El 1,3- β -D-glucano (Fungitell[®]; Associates of Cape Cod, Inc., EE. UU.) es un componente de la pared celular fúngica que se libera con el desarrollo de la infección; es un biomarcador panfúngico (no permite identificar la especie causante), detectable en los líquidos biológicos, que ha demostrado utilidad en el diagnóstico de candidiasis invasiva en pacientes críticos. En la candidemia y la candidiasis invasora el valor predictivo negativo del mismo es superior al 90%, siendo muy útil para descartar la infección cuando se realizan determinaciones seriadas. Puede adelantar en siete días al diagnóstico por hemocultivo⁹.

- Hibridación in situ PNA-FISH Yeast Traffic Light (AdvandX, EE.UU.), ésta técnica utiliza sondas peptide nucleic acid (PNA) especie-específicas que hibridan in situ con el ADN diana de varias especies de *Candida*, produciendo fluorescencia de diferente color. Además es capaz de identificar especies sensibles a fluconazol permitiendo ajustar el tratamiento e iniciar la desescalada terapéutica si es posible. Es una técnica sencilla y rápida, tiene una sensibilidad del 92-100% y una especificidad del 95-100%¹⁰.

- Espectrometría de masas mediante ionización suave (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-Of-Flight Mass Spectrometry, MALDI-TOF MS) realizada sobre el hemocultivo. Consiste en la identificación de bacterias y hongos mediante análisis proteómico. Permite una correcta identificación en menos de 30 min de los aislamientos fúngicos en medios de cultivo sólido^{11,12}. Además permite evaluar la sensibilidad a antifúngicos (se han identificado aislamientos de *Candida* spp. con mutaciones fks, con potencial sensibilidad reducida a la caspofungina, en base a cambios presentes en el proteoma¹³). Lo cual facilitaría el ajuste del tratamiento.

- Detección de ácidos nucleicos mediante reacción en

cadena de la polimerasa (PCR). La principal limitación de estas técnicas es la falta de estandarización y las distintas metodologías empleadas. Existen técnicas comercializadas como SeptiFast (Roche Diag-nostics, EE.UU.) o FilmArray (BioFire DX, EE.UU.), que detectan ADN de bacterias y de algunas especies de *Candida* en sangre o líquidos estériles mediante PCR múltiple en tiempo real o microarrays¹⁴. La mayor utilidad de estas técnicas se ha demostrado en pacientes críticos con sepsis, pero deben emplearse en combinación con el hemocultivo y nunca como sustitutos.

Las técnicas moleculares siguen siendo herramientas muy prometedoras, aunque desafortunadamente aún no han conseguido instaurarse en el laboratorio de microbiología como método de rutina por su elevado coste y falta de estandarización. Se ha demostrado que el uso combinado de las distintas técnicas diagnósticas puede reducir la tasa de pacientes con candidiasis invasora sin diagnosticar.

TRATAMIENTO

El conocimiento de la epidemiología local de las especies causantes de candidemia es primordial a la hora de instaurar un tratamiento antifúngico empírico, debido a las marcadas diferencias en la sensibilidad antifúngica entre especies. La distribución de especies difiere geográficamente de forma notable.

La mortalidad de la peritonitis candidiásica es muy elevada, estableciéndose en torno al 20-70%¹⁵ según las series. El control del foco infeccioso junto con el establecimiento de un tratamiento antifúngico precoz y apropiado son los factores determinantes en la mortalidad asociada a la peritonitis candidiásica¹⁶.

La literatura carece de evidencia suficiente que avale el uso rutinario de tratamiento antifúngico empírico, en pacientes con peritonitis secundaria del tracto intestinal inferior adquirida en la comunidad, sin existir evidencia clara en cuanto a su uso en perforaciones del tracto gastrointestinal superior, aunque es recomendada por expertos. Por el contrario existe evidencia suficiente que avala el uso de tratamiento antifúngico empírico en pacientes con peritonitis secundaria de origen nosocomial y peritonitis terciaria puesto que el pronóstico de estos pacientes empeora con el aislamiento de *Candida* spp. en líquido peritoneal¹⁷.

El tratamiento antifúngico de elección en los pacientes críticos con peritonitis candidiásica debe venir establecido por la administración de una equinocandina, en aquellos casos en los que se aísle *Candida* spp. resistente a fluconazol en el líquido peritoneal, el paciente se encuentre inestable o haya sido tratado previamente con azoles. La literatura recoge evidencias que muestran que las equinocandinas pueden disminuir la mortalidad en comparación con otros tratamientos antifúngicos (27% vs. 36%)^{18,19}. La guía clínica europea de tratamiento antifúngico en pacientes adultos no-neutropénicos con candidiasis invasiva considera con la máxima recomendación (IA) a las equinocandinas en el tratamiento empírico inicial. Los es-

tudios no han demostrado una superioridad entre las diferentes candidinas en el tratamiento de los pacientes con peritonitis candidiásica. No existe consenso en cuanto tiempo se debe de mantener el tratamiento antifúngico empezado empíricamente en caso de no obtener confirmación microbiológica posterior en los cultivos tomados en el quirófano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:133-63.2.
2. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006; 34:646-52.
3. Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse JP, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002; 137:1341-6.
4. Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intraabdominal infections. *Drugs* 2005; 65:1611-20.
5. Zaragoza R, Pemán J, Salavert M. ¿Implica el aislamiento de *Candida* spp. en muestras intraabdominales de pacientes críticos la necesidad de tratamiento antifúngico?. *Rev Iberoam Micol* 2008; 25:203-7.
6. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O, et al. ESCMID/ECMM joint clinical guideline for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 3:76-98.4.
7. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Billé J, Donne-Ily JP, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:9-18.56.
8. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Guinea J, Valerio M, Alonso R, Escribano P, et al. Potential role of *Candida albicans* germ tube antibody in the diagnosis of deep-seated candidemia. *Med Mycol* 2014; 52:270-5.57.
9. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. B-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 52:750-70.59.
10. Stone NRH, Gorton RL, Barker K, Ramnarain P, Kibbler CC. Evaluation of PNA-FISH yeast traffic light for rapid identification of yeast directly from positive blood cultures and assessment of clinical impact. *J Clin Microbiol* 2013; 51:1301-2.46.
11. Clark AE, Kaleta EJ, Arora A, Wolk DM. Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry: A fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26:547-603.49.
12. Criseo G, Scordino F, Romeo O. Current methods for identifying clinically important cryptic *Candida* species. *J Microbiol Methods* 2015; 111:50-6.50
13. De Carolis E, Vella A, Florio AR, Posteraro P, Perlin DS, Sanguinetti

- M, et al. Use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for caspofungin susceptibility testing of *Candida* and *Aspergillus* species. *J Clin Microbiol* 2012; 50:2479–83.54.
14. Altun O, Almuhayawi M, Ullberg M, Özenci V. Rapid identification of micro-organisms from sterile body fluids by use of FilmArray. *J Clin Microbiol* 2015; 53:710–2.66.
 15. Schneider CP, Seyboth C, Vilsmaier M, Küchenhoff H, Hofner B, Jauch KW, et al. Prognostic factors in critically ill patients suffering from secondary peritonitis: a retrospective, observational, survival time analysis. *World J Surg* 2009; 33: 34–43.
 16. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1739–46.
 17. Zaragoza R, Ferrer R, Maseda E, Llinares P, Rodríguez A, The Épico Project Group. PROYECTO ÉPICO 2.0. Desarrollo de unas recomendaciones terapéuticas educacionales mediante metodología DELPHI en pacientes críticos adultos no neutropénicos con candidiasis invasiva en situaciones especiales. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27(3): 196–212.
 18. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH et al. Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1110–22.
 19. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Sollet JP, AmarCand Study Group. Epidemiology, management and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational

M^a Isabel Tejada
Santiago Salso
José Barberán

Aspergilosis pulmonar en pacientes no neutropénicos

Hospital Madrid Universitario Montepríncipe. Universidad San Pablo-CEU. Madrid.

RESUMEN

La incidencia de la aspergilosis pulmonar invasora (API) está aumentando entre los pacientes no neutropénicos en los últimos años. La dificultad del diagnóstico precoz en estos pacientes implica un retraso en el inicio del tratamiento adecuado y una mayor mortalidad.

Palabras clave: *Aspergillus*, aspergilosis pulmonar invasora, paciente no neutropénico

Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients

ABSTRACT

The incidence of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is increasing among non-neutropenic patients in recent years. The difficulty of early diagnosis in these patients involves a delay in the onset of adequate treatment and higher mortality.

Key words: *Aspergillus*, invasive pulmonary aspergillosis, non-neutropenic patients

EPIDEMIOLOGÍA

La aspergilosis pulmonar invasora (API) es una infección oportunista que clásicamente ocurre en pacientes con neoplasias hematológicas con inmunodepresión prolongada (menos de 200 neutrófilos durante más de 21 días) y particularmente receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos. En el *Proyecto Aurora* se evidenció que hasta un 4,6% de pacientes hematológicos sufrieron infecciones por hongos, de las que

un 40% estaban causadas por *Aspergillus*. La prevalencia de estos procesos era menor en receptores de trasplante de órgano sólido, tanto hepático como pulmonar, con tasas del 9 y 21%, respectivamente¹.

En los últimos años se ha comprobado que la incidencia de API ha aumentado en pacientes no neutropénicos y se han descrito determinados grupos de riesgo como la EPOC avanzada, conectivopatías en tratamiento con esteroides, cirrosis descompensada y tumores sólidos²⁻⁴.

La API, además de las formas crónicas, está bien documentada en los pacientes con EPOC que presentan alteración importante del aparato mucociliar, han recibido antibióticos de amplio espectro y esteroides que inhiben los macrófagos alveolares^{5,6}.

En la hepatopatía, la API no es tan frecuente, pero se ha observado tanto en los fracasos agudos como en los últimos estadios evolutivos de las formas crónicas. Más del 50% de estos pacientes estaban en tratamiento con esteroides⁷.

En los pacientes con tumores sólidos la API aparece en las fases avanzadas y se presenta como nódulos y cavitaciones⁸.

Muchos de estos pacientes, pertenecientes a los grupos de riesgo antes comentados, estaban ingresados en unidades de cuidados intensivos con sepsis severa. La inmunodepresión por el ciclo bifásico de la sepsis, con una fase inicial de inflamación seguida de una fase de inmunoparálisis y desactivación de los neutrófilos, podría explicar la API^{9,10}.

MORTALIDAD

En contra de lo esperado, la mortalidad de la API en pacientes no neutropénicos es mayor que en los neutropénicos (74-90% vs. 60-66%)². La razón parece estar en el retraso diagnóstico de la API en el primer grupo por falta de sospecha clínica. Por tanto, estos enfermos reciben inicialmente antibióticos de forma empírica y sólo ante el fracaso se pautan antifúngicos.

Correspondencia:
José Barberán
Hospital Madrid Universitario Montepríncipe Universidad CEU San Pablo, Madrid, Spain.
E-mail: barberan60@gmail.com.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la API en el paciente no neutropénico constituye un reto por la falta de especificidad de la sintomatología y en muchos casos se hace *post-mortem*. El signo del halo, de gran valor en los neutropénicos, no es frecuente fuera de este colectivo. Para ser precoz en el diagnóstico es necesario tener un alto índice de sospecha de la enfermedad que debe basarse en el conocimiento de la misma y en los factores de riesgo que la favorecen como la corticoterapia prolongada en las enfermedades antes señaladas: EPOC, conectivopatías, cirrosis, etc.^{11,12}.

La dificultad del diagnóstico microbiológico radica en la distinción entre colonización e infección. La biopsia pulmonar (*gold standard*) mediante técnicas invasivas no siempre es factible en estos pacientes por su condición previa. La determinación del galactomanano (antígeno exclusivo de la pared de *Aspergillus* spp.) en sangre sólo está validada en el paciente neutropénico, y además no es frecuente encontrar concentraciones elevadas de este antígeno en suero^{11,12}. Sin embargo, su determinación en el lavado broncoalveolar fuera de este colectivo, sí ha demostrado una buena sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la API en pacientes con EPOC¹³.

La categorización de la API en el paciente neutropénico como probada, posible o probable, propuesta por el grupo consensado de EORTC/MSG, no es aplicable al paciente no hematológico, motivo por el cual se han propuesto algunos algoritmos en pacientes con EPOC¹⁴⁻¹⁶.

TRATAMIENTO

Voriconazol junto a anfotericina B liposomal siguen constituyendo el tratamiento de elección en la API¹⁷. Recientemente en un estudio randomizado, doble ciego, se ha comparado la eficacia de voriconazol frente a una combinación de voriconazol con anidulafungina en el tratamiento de la API, encontrando con la combinación una reducción en las tasas de mortalidad a 6 semanas de más de un 8%¹⁸. En otro estudio reciente ha comparado voriconazol con isavuconazol sin hallar diferencias significativas en la mortalidad a las 6 semanas (20% vs 19%)¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Montagna MT, De Giglio O, Napoli C, Lovero G, Caggiano G, De Lia M, et al. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematologic Malignancies (Aurora Project): Lights and Shadows During 18-Months Surveillance. *J Mol Sci* 2012; 13: 774-87.
- Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and non neutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis* 2006; 43:577-84.
- Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170:621-5.
- Garbino J, Fluckiger U, Elzi L, Imhof A, Bille J, Zimmerli S. Survey of aspergillosis in non-neutropenic patients in Swiss teaching hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1366-71.
- Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, Muñoz P, Pozo T, Peláez T et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:870-7.
- Barberán J, Sanz F, Hernandez JL, Merlos S, Malmierca E, Garcia-Perez FJ et al. Clinical features of invasive pulmonary aspergillosis vs. colonization in COPD patients distributed by gold stage. *J Infect* 2012; 65: 447-52.
- Falcone M, Massetti AP, Russo A, Vullo V, Venditti M. Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Med Mycol* 2011; 49:406-13.
- Peghin M, Ruiz-Camps I, Garcia-Vidal C, Cervera C, Andreu J, Martin M et al. Unusual forms of subacute invasive pulmonary aspergillosis in patients with solid tumors. *J Infect*. 2014; 69:387-95.
- Álvarez Lerma F, Olaechea Astigarraga P, Palomar Martínez M, Rodríguez Carvajal M, Machado Casase JF, Jiménez Quintana MM, et al. Grupo de estudio ENVIN-HELICS. Infecciones respiratorias por *Aspergillus* spp. en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Med Intensiva* 2015;39:149-59.
- Barberán J, Mensa J. Aspergilosis pulmonar invasiva en el enfermo con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Iberoam Micol* 2014; 31:237-41.
- Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Misset B, Meersseman W, Cardoso T. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care* 2015 Jan 12;19:7.
- Barberán J, Candel FJ, Arribi A. How should we approach *Aspergillus* in lung secretions of patients with COPD? *Rev Esp Quimioter* 2016 29(4):175-82.
- Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, Wagner J, Pruellner F, Raggam RB et al. Performance of Galactomannan, Beta-D-Glucan, *Aspergillus* Lateral-Flow Device, Conventional Culture, and PCR Tests with Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2014; 52:2039-45.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1813-21.
- Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007, 30:782-800.
- Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brusselsaers N, et al. AspiCUS Study Investigators. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:56-64.
- Bassetti M, Righi E, De Pascale G, De Gaudio R, Giarratano A, Mazzei T, et al. How to manage aspergillosis in non-neutropenic intensive care unit patients. *Crit Care* 2014; 18:458.

18. 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.
19. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10020):760-9.

José Tomás Ramos
Laura Francisco
Zarife Daoud

Infección fúngica invasora en niños: diferencias y homologías con el adulto

Servicio de Pediatría Hospital Clínico San Carlos (HCSC). Fundación para la Investigación-Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC). Universidad Complutense de Madrid.

RESUMEN

La infección fúngica invasora (IFI) se produce en niños con profunda inmunosupresión o ingresados en cuidados intensivos, acompañándose de una elevada morbimortalidad. El objetivo de esta revisión es actualizar la información existente sobre las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de las IFI en niños, comparándolas con las de los adultos. Aunque existen diferencias con respecto a los adultos, la epidemiología, clínica y factores de riesgo de IFI en niños son comparables. Los grupos de riesgo de IFI en pediatría incluyen a los pacientes hemato-oncológicos, de características similares a los adultos con predominio de infecciones por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp.; a las inmunodeficiencias primarias, entre las que destaca la enfermedad granulomatosa crónica que tiene una elevada susceptibilidad para *Aspergillus* spp., y a los grandes prematuros en quienes predominan infecciones diseminadas por *C. albicans* y *C. parapsilosis*. En ellos existe un elevado riesgo de diseminación, incluyendo a sistema nervioso central. Existen peculiaridades radiológicas y en biomarcadores en IFI en niños. En la aspergilosis pulmonar habitualmente están ausentes los signos radiológicos clásicos en el CT. Existe escasa información sobre PCR y beta-D-glucano, y más limitada sobre galactomanano, cuya rentabilidad diagnóstica es similar a la de los adultos. Existe un retraso en el desarrollo de antifúngicos en pediatría, lo que limita su uso a diferentes edades. Con la mayoría de azoles es necesario monitorización de niveles terapéuticos para optimizar eficacia y seguridad. Las recomendaciones de profilaxis y tratamiento antifúngico son extrapoladas en su mayoría de estudios de adultos. No hay evidencias del beneficio del tratamiento anticipado en niños. La elevada mortalidad de las IFI, obliga a profilaxis antifúngica a

pacientes de alto riesgo, y tratamiento empírico precoz, por lo que es necesario fomentar la realización de más estudios específicos de farmacocinética, seguridad y eficacia de antifúngicos a las diferentes edades pediátricas.

Palabras clave: Infección fúngica invasora, tratamiento antifúngico, pediatría

Invasive fungal infections in children: Similarities and differences with adults

ABSTRACT

Invasive fungal infections (IFI) are a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised adults and children. The purpose of this review was to update the epidemiological, clinical and therapeutic options in children, and to compare them with the adult population. Although there are important differences, the epidemiology, clinical features and risk factors for IFI have many similarities. Patient at risk include neutropenic hematology children, in whom *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. predominate; primary immunodeficiencies, particularly chronic granulomatous disease with high susceptibility for *Aspergillus* spp.; and extremely premature infants, in whom *C. albicans* and *C. parapsilosis* are more prevalent. Premature babies are prone to dissemination, including the central nervous system. There are peculiarities in radiology and diagnostic biomarkers in children. In pulmonary aspergillosis, classical signs in CT are usually absent. There is scant information on PCR and beta-D-glucan in children, and more limited on the performance of galactomannan enzyme immunoassay, that does not appear to be much different in neutropenic patients. There is a delay in the development of antifungals, limiting their use in children. Most azoles require therapeutic drug monitoring in children to optimize its safety and effectiveness. Pediatric treatment recommendations are mainly extrapolated from results of clinical trials performed in adults. There is no

Correspondencia:
José T. Ramos Amador.
Servicio de Pediatría
Hospital Clínico San Carlos.
Calle Profesor Martín Lagos s/n.
Madrid 28040
Email: josedomas.ramos@salud.madrid.org

evidence for the benefit of preemptive therapy in children. It is necessary to foster specific pediatric studies with current and new antifungals to evaluate their pharmacokinetics, safety, and effectiveness at different ages in the pediatric population.

Key words: Invasive candidiasis; invasive aspergillosis; antifungal therapy; pediatrics

INTRODUCCIÓN

La infección fúngica invasora (IFI) se considera una infección de tipo oportunista que acontece casi exclusivamente en el paciente inmunodeprimido y en el paciente crítico, comportando una elevada morbimortalidad.

En población pediátrica son grupos de riesgo para este tipo de infección los recién nacidos extremadamente prematuros (especialmente menores de 1000g), pacientes con patologías hemato-oncológicas y sometidos a trasplantes de precursores hematopoyéticos (TPH), pacientes que precisan trasplantes de órgano sólido (TOS), que requieren ingresos prolongados en unidades de cuidados intensivos y, por último, niños que presentan alguna inmunodeficiencia primaria o adquirida, como la infección VIH o con tratamiento inmunosupresor prolongado¹⁻⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología y tipo de infección fúngica dependerá de la patología subyacente, sin embargo la clínica es similar a la descrita en la IFI de adultos. La incidencia es variable, dependiendo del tipo de inmunosupresión y factores de riesgo, así como de la existencia de profilaxis y tratamiento empírico específicos. Los principales microorganismos que actúan como patógenos fúngicos en la población neonatal e infantil son fundamentalmente especies del género *Candida* y *Aspergillus*, al igual que en los adultos, aunque pueden existir algunas diferencias³⁻⁴. En el neonato y paciente pediátrico de UCI, predomina con mucho *Candida* spp.¹⁻², siendo excepcionales los hongos filamentosos, mientras que en el niño hemato-oncológico con neutropenia prolongada el riesgo es levado tanto para *Candida* spp. como *Aspergillus* spp.⁵. Pasado el período neonatal, la candidemia en población pediátrica se observa fundamentalmente en pacientes críticos o en aquellos en situaciones clínicas de inmunodepresión. Su incidencia oscila entre 35 y 52 casos por 100.000 niños hospitalizados. La mortalidad en este grupo de pacientes es inferior al 20%, sensiblemente inferior a la observada en la población adulta^{2,3}.

En el caso de la candidiasis invasora (CI) (tabla 1) la especie más frecuente tanto en niños como en adultos es *C. albicans*. Aunque globalmente en población pediátrica la segunda en frecuencia es *C. parapsilosis*, muy relacionada con candidemia asociada a catéter, en algunas Unidades, esta sobrepasa a *C. albicans*⁵. A diferencia de los adultos, *C. glabrata* u otras especies de *Candida* son mucho menos comunes en niños en nuestro país. Por ello, el diagnóstico precoz y la identificación de especie son cruciales para una intervención médica rápida

Tabla 1 Candidiasis invasora en niños y adultos^{2,6,7}

| Micorganismo | Adultos % | Niños % |
|-----------------------------|-----------|---------|
| <i>Candida albicans</i> | 44-71 | 49-63 |
| <i>Candida glabrata</i> | 9-24 | 0-7 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 8-13 | 19-45 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 7-19 | 0-8 |
| <i>Candida krusei</i> | 0-2 | 0-1 |

Tabla 2 Incidencia de la IFI en niños hemato-oncológicos⁵

| Enfermedad | Nº pacientes | % IFI | OR (IC 95%) |
|-----------------|--------------|-------|----------------|
| LLA | 261 | 10 | 6,1 (1,8-10,0) |
| LMA | 117 | 9 | 5,0 (1,9-8,1) |
| Tumores sólidos | 509 | 3 | 1,5 (1,2-1,9) |
| Otros | 165 | 2 | 1,0 |
| Total | 1052 | 5 | |

LLA = Leucemia Linfoide Aguda; LMA= Leucemia Mieloide Aguda

Tabla 3 Necesidad de estratificación de riesgo de IFI en niños¹⁴

| Estratificación por riesgo | Enfermedad subyacente |
|----------------------------|--|
| Alto Riesgo (> 10%) | Leucemia Mieloide Aguda (LMA) |
| | Leucemia Linfoide Aguda (LLA) de alto riesgo |
| | Leucemia aguda recurrente |
| | TPH alogénico |
| Bajo riesgo (<5%) | Leucemia Linfoide Aguda |
| | Linfoma no-Hodkin |
| | TPH autólogo |
| Esporádico | Tumores sólidos |
| | Tumores de sistema nervioso central |
| | Linfoma de Hodkin |

y apropiada. La prevalencia de CI es muy variable en las UCIs neonatales, dependiendo de su complejidad y existencia o no de cirugía, oscilando entre el 3% y el 23% de los grandes prematuros^{1,6-8}.

Aspergillus spp. es el segundo patógeno fúngico más frecuentemente aislado en las IFI de niños hemato-oncológicos, y el primero entre los hongos filamentosos, siendo con mucho *Aspergillus fumigatus* la especie más comúnmente implicada

al causar el 80-90% de los casos de aspergilosis invasora (AI), especialmente en los niños con mayor inmunosupresión o neutropenia prolongada y profunda. Las neoplasias que se asocian con mayor frecuencia a IFI (tabla 2) son las leucemias, seguidas a gran distancia por los tumores sólidos⁹. *Aspergillus flavus* es también aislado con cierta frecuencia, especialmente en formas de presentación rinosinusal u otomastoidea, mientras que otras especies de *Aspergillus* se encuentran relacionadas con factores ambientales o la presión selectiva de los antifúngicos, como *Aspergillus terreus*, o con las deficiencias inmunitarias primarias del huésped^{4,5}. Así, *Aspergillus nidulans* es encontrado casi exclusivamente en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC)^{10,11}. La incidencia de AI y otros hongos filamentosos en oncohematología pediátrica se ha incrementado en la última década, con una incidencia anual acumulada entre el 0.4-2% entre los niños hospitalizados con cáncer^{4,5,12}. Aunque con menor proporción relativa que en los adultos, *Fusarium* spp. y zigomicetos también pueden ocurrir en el paciente pediátrico, tanto hemato-oncológico, como en inmunodeficiencias primarias o en neonatología¹³. A diferencia del adulto, en el neonato con zigomicosis predominan las formas gastrointestinales y cutáneas^{4,13}. La mortalidad de la AI ha mejorado en los últimos años, pero sigue siendo muy elevada, de manera similar a la observada en la población adulta, situándose en torno al 50%^{4,5,12}.

Los factores de riesgo de candidemia en los neonatos pre-término son la inmadurez del sistema inmune (en especial los niveles bajos de inmunoglobulina G de transmisión materna y la disminución de la opsonización y de las funciones del complemento) y de las barreras epiteliales, la frecuente ruptura de estas barreras por procedimientos invasores, como catéteres, intubación o cirugía, y el incremento de la densidad de colonización por *Candida* spp. promovido fundamentalmente por el uso frecuente de antibióticos de amplio espectro. Los factores de riesgo de CI en los enfermos hematológicos dependen, por un lado, de factores relacionados con el huésped (mucositis, colonización previa por *Candida* spp.); por otro, de factores relacionados con la enfermedad y con el tratamiento (neutropenia, catéter venoso central, nutrición parenteral, cirugía abdominal), y en tercer lugar de factores relacionados con las complicaciones debidas a la inmunosupresión, que incluyen enfermedad injerto contra huésped (EICH), uso de esteroides o infección por CMV^{1,3}. Pasado el periodo neonatal, en general, los factores de riesgo asociados al desarrollo de candidemia o de CI son idénticos en niños que en adultos^{2,3}.

Los factores de riesgo de AI son similares a los de los adultos. La neutropenia prolongada y profunda (con recuento de neutrófilos < 500/mm³, durante > 10 días) es considerada el principal factor de riesgo para la AI así como para otros hongos filamentosos. El riesgo es mayor en leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) y trasplante de precursores hematopoyéticos, sobre todo si existe EICH, lo cual es menos frecuente en niños que en adultos. Otras coinfecciones como CMV u otros virus respiratorios también predisponen a IFI, al igual que la colonización respiratoria por *Aspergillus* spp.^{5,11,12}. Al igual que en el adulto, aunque con menor evidencia, en el niño hemato-

oncológico es necesario estratificar según el riesgo de IFI¹⁴. Así se consideran niños con alto riesgo aquellos con una incidencia superior al 10%, e incluyen LMA, LLA de alto riesgo, TPH alógeno y leucemia recurrente. Se consideran de menor riesgo los niños con LLA, linfoma y TPH autólogo (tabla 3).

CLÍNICA

La candidiasis sistémica es una causa significativa de morbilidad y mortalidad neonatal. En estudios multicéntricos con un número importante de neonatos se ha observado una mortalidad asociada que oscila entre el 13% y el 23%^{1,7,8}. Las infecciones por *Candida* spp. en grandes prematuros tienden a diseminarse con más frecuencia que en niños mayores o adultos. La diseminación ocurre a todos los órganos y sistemas, incluyendo el SNC, lo que puede ocurrir hasta en un 15-20% de los grandes prematuros, y de ahí el hecho de que las secuelas neurocognitivas pueden afectar a un porcentaje importante de los pacientes supervivientes¹⁵.

La clínica es inespecífica y requiere alto grado de sospecha. Habitualmente el neonato de riesgo está afebril con cambios sutiles que se pueden acompañar de alteraciones analíticas leves, que incluyen hiperglucemia, trombopenia o acidosis metabólica. En niños mayores o hemato-oncológicos, la clínica es más parecida a la de los adultos, siendo la fiebre un signo cardinal. La candidemia asociada a catéter también es muy común en niños, suponiendo hasta un 30% de las CI en niños hemato-oncológicos². La candidiasis sistémica en niños tiende también a diseminarse, lo que ocurre en un 10-20% de las candidemias, acompañándose de shock hasta en un 30% de los casos. La mortalidad global es algo menor que en el adulto (10-25%), en probable relación a la menor prevalencia de comorbilidades en el niño, respecto al adulto, si bien puede llegar a ser hasta del 50% en niños críticos de UCI^{2,3}.

La AI suele cursar con fiebre persistente en el contexto de neutropenia prolongada. La afectación pulmonar es la predominante, siendo menos comunes en niños la afectación sinusal, cutánea o intestinal⁵. En niños oncológicos, la clínica es muy similar a la de los adultos. En inmunodeficiencias primarias depende del tipo de enfermedad. En la IP con mayor riesgo de AI como es la EGC, la forma predominante también es pulmonar, y los signos clínicos muy poco floridos, cursando habitualmente sin fiebre^{5,10,11}.

DIAGNÓSTICO DE IFI EN NIÑOS

Diagnóstico microbiológico. En cuanto al diagnóstico de IFI en niños existe baja rentabilidad en los hemocultivos (con una sensibilidad de menos del 50% para *Candida* spp. y al igual que en adultos menos del 5% para *Aspergillus* spp. y entre el 10 y el 40% para *Fusarium* spp.). La sensibilidad de los hemocultivos para *Candida* spp. puede ser aún menor en grandes prematuros, en quienes la obtención de un volumen apropiado de sangre plantea serias dificultades⁷.

La microscopía, histología y cultivo constituyen la base del

diagnóstico, pero con frecuencia son negativos, incluso con procedimientos invasivos. El cultivo es el único método que permite la identificación de especie y testar la sensibilidad antifúngica. Sin embargo, la sensibilidad de la histología y análisis micológico de muestras obtenidas por broncoscopias es solo del 50% para hongos filamentosos. La obtención del resultado del cultivo, puede retrasar el inicio de un tratamiento apropiado y asociarse a mayor mortalidad. Además, la obtención de muestras invasivas por biopsia o semiinvasivas como lavado bronquioalveolar (LBA) es problemática, en particular en niños pequeños, lo que limita enormemente su utilidad^{5,12}.

Diagnóstico radiológico. Al igual que en el adulto, la CI requiere siempre un estudio de extensión, que incluye al menos ecografía abdominal y ecocardiografía. En el neonato es frecuente la extensión a SNC y por ello siempre está indicada una punción lumbar y ecografía cerebral. En el niño hemato-oncológico con fiebre prolongada, la ecografía abdominal puede mostrar lesiones hipoecoicas en hígado, bazo o riñones sugiriendo la existencia de una candidiasis crónica diseminada, si bien con frecuencia estos hallazgos se hacen evidentes al recuperar la neutropenia. Al igual que en adultos, en esta entidad, los hemocultivos rara vez son positivos.

Las pruebas de imagen deben realizarse lo antes posible ante clínica compatible con IFI, pero aunque pueden orientar en un contexto clínico apropiado, no permiten precisar la etiología. Para el diagnóstico de AI, el CT torácico es la piedra angular del mismo, siendo más sensible y específico que la radiografía de tórax, especialmente al inicio del proceso^{16,17}. Los signos característicos del halo y de la "media luna" son menos frecuentes en el niño que en el adulto, aumentando su frecuencia con la edad. El signo de la "media luna" está ausente durante la neutropenia y puede aparecer tardíamente. En una amplia serie americana de niños hemato-oncológicos con aspergilosis pulmonar, los nódulos fueron el hallazgo radiológico más frecuente en el 35% de los pacientes, mientras que solo un 11% tuvieron el signo del halo, y en solo un 2% se evidenció el signo de la media luna, diferencias muy notables, respecto al adulto^{4,17}. Para la monitorización de la respuesta terapéutica, el CT alta resolución también puede ser de gran utilidad en los niños⁵.

Biomarcadores. Para algunos biomarcadores, como el beta-D-glucano (BDG) existe una información muy limitada en pediatría, y existen pocos datos para su aplicación en diferentes

poblaciones de niños de riesgo. El punto de corte es desconocido y son frecuentes los falsos positivos en niños (15-30%). En neonatología, se ha documentado que la colonización por *Candida* spp. puede asociarse a falsos positivos, lo que limita su utilidad, si bien se requiere más información¹⁸. También en niños oncológicos, la colonización por *Candida* spp. puede asociarse a niveles elevados de BDG¹⁹. Los niveles de BDG pueden ser más altos en niños que en adultos, y con frecuencia hay solapamiento de valores en niños con y sin CI, por lo que son necesarios más estudios que avalen la utilidad de este biomarcador en los diferentes pacientes pediátricos de riesgo de IFI.

La PCR podría ser un buen candidato para el diagnóstico de candidiasis invasiva en grandes prematuros, debido al menor volumen necesario y rapidez de obtención del resultado. La PCR multiplex de *Candida* spp. tanto en suero como sangre ha mostrado una aceptable sensibilidad en adultos y niños mayores inmunodeprimidos y de cuidados intensivos^{20,21}, siendo muy escasa la información en neonatología^{22,23}.

En la aspergilosis pulmonar invasora, la sensibilidad del galactomanano en suero y LBA es similar en adultos y en niños hemato-oncológicos^{24,25}, pero menor en otros pacientes pediátricos con IFI que no cursan con neutropenia, incluyendo inmunodeficiencias primarias y adquirida^{11,26}. Además, se ha observado en adultos, que en poblaciones con incidencia baja de AI el galactomanano tiene bajo VPP y su monitorización no cambia el pronóstico, lo cual puede ser válido también para el niño hemato-oncológico, sobre todo si recibe profilaxis para hongos filamentosos²⁷.

La PCR para *Aspergillus* spp. también puede ser de gran utilidad, tanto en lavado bronquioalveolar como sangre o LCR, si bien necesita validación en niños^{24,28}. Un amplio estudio multicéntrico analizó la validez de la PCR en 291 muestras de 71 niños y adolescentes con sospecha de AI. La sensibilidad y especificidad estuvo en torno al 80%, con excelente valor predictivo negativo (96%), aunque con un valor predictivo positivo del 40%²⁹.

TRATAMIENTO

En relación al tratamiento antifúngico de la IFI, y sobre todo de la aspergilosis pulmonar se emplea una estrategia similar a los adultos, aunque con mucha menor información disponible³⁰. También se emplea la clasificación de la AI, dependiendo de po-

Tabla 4

Recomendación y grados de evidencia de profilaxis antifúngica en niños con TPH alogénico³⁰

- Fluconazol: Buena evidencia para apoyar su recomendación, evidencia de > 1 ensayo controlado. (A-I)
- Itraconazol: Moderada evidencia para apoyar su recomendación, evidencia de > 1 ensayo controlado. (B-I)
- Voriconazol: Moderada evidencia para apoyar su recomendación, evidencia de > 1 ensayo controlado. (B-I)
- Micafungina: Pobre evidencia para apoyar su recomendación, evidencia de > 1 ensayo controlado. (C-I)
- Anfotericina B liposomal: Pobre evidencia para apoyar su recomendación, evidencia basada en opinión de autoridades respetadas, experiencia clínica, estudios descriptivos u opinión de Comités de expertos. (C-III)
- Posaconazol: No gradación de evidencia

sible, probable o probada. Se realiza una estratificación según el riesgo del paciente de contraer o y padecer la enfermedad, utilizándose diferentes estrategias terapéuticas que van desde la profilaxis antifúngica hasta el tratamiento dirigido, pasando por la terapia empírica, precoz o anticipada. Los niveles de evidencia y grado de recomendación en niños son mucho menores que en adultos³⁰. Se dispone de guías para algunas IFI en los adultos que incluyen algunos aspectos de la profilaxis y el tratamiento de estas infecciones en niños^{3,4,31}. A diferencia del adulto, la evaluación del beneficio del tratamiento anticipado en niños es más difícil de determinar dadas las peculiaridades de la radiología en niños con aspergilosis pulmonar invasiva, no habiendo evidencias para esta estrategia en pediatría³².

Una de las mayores limitaciones del uso de antifúngicos en niños deriva del retraso en el desarrollo de los mismos, por la necesidad de estudios específicos de farmacocinética y seguridad a las diferentes edades pediátricas. De ahí el hecho de que un buen número de antifúngicos empleados en IFI en adultos no tengan aprobación pediátrica por debajo de una cierta edad, y se requiera de uso compasivo para su utilización. Además, incluso cuando se dispone de datos, la farmacocinética es diferente y con frecuencia es necesaria la monitorización de niveles terapéuticos para optimizar eficacia y seguridad, lo cual es particularmente importante en el caso de la mayoría de los azoles^{4,33}.

Los niños, especialmente los neonatos, toleran mejor que los adultos anfotericina B convencional (deoxicolato), y la elección entre ésta y las formulaciones lipídicas disponibles en nuestro medio (sobre todo liposomal) depende de la edad del paciente y de la tolerancia de la infusión inicial. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B son preferidas, sobre todo en niños mayores y cuando es previsible un periodo prolongado de tratamiento^{3,33}.

El azol más utilizado en pediatría sigue siendo fluconazol ya que tiene una farmacocinética bien conocida, excelente paso al SNC y muy buena tolerancia. No es necesario monitorizar niveles terapéuticos. Su uso más extendido en niños es para desescalar en el tratamiento de la candidiasis invasiva, incluyendo neonatos^{3,31}. Asimismo se emplea con frecuencia como profilaxis en grandes prematuros^{3,31}. Aunque la profilaxis con fluconazol en las primeras semanas de vida se ha asociado a un descenso en la incidencia de CI en grandes prematuros, incluso con impacto en la supervivencia^{34,35}, no es una política universalmente aceptada en todas las UCI neonatales.

En niños hemato-oncológicos también es el fármaco con más experiencia en profilaxis de IFI, si bien está siendo desplazado de esta indicación en niños de alto riesgo de IFI por otros azoles con actividad frente a hongos filamentosos o por candidinas. En la tabla 4 se exponen los niveles de evidencia y fuerza de recomendación respecto al empleo de antifúngicos como profilaxis de IFI en niños con TPH alogénico³⁰. El itraconazol tiene buena biodisponibilidad oral, pero con farmacocinética errática y no está aprobado en menores de 18 años. El voriconazol está aprobado en mayores de 2 años, pero las frecuentes interacciones medicamentosas, sus frecuentes efectos adversos y variable farmacocinética individual plantean problemas

en su uso en pediatría como profilaxis, aunque se considera de elección en el tratamiento de aspergilosis invasiva, al igual que en el adulto. La cinética del metabolismo de voriconazol es lineal en los niños, a diferencia del adulto, precisándose dosis más altas en niños para conseguir niveles terapéuticos, si bien los niveles plasmáticos son muy variables. La biodisponibilidad de voriconazol administrado por vía oral se sitúa entre el 45-81% en pacientes menores a 12 años, lo cual se aleja mucho del 96% estimado en adultos. Además, existe una gran variabilidad en los niveles terapéuticos alcanzados, con frecuencia insuficientes en niños, incluso con dosis muy altas, y de ahí la necesidad imperiosa de monitorizar niveles³⁶. Se ha observado asociación entre los niveles terapéuticos de voriconazol en el valle (> 1 mg/L) y supervivencia en niños hematoncológicos con AI³⁷, confirmando la experiencia de adultos⁴. Los datos actuales sobre el uso de posaconazol y otros nuevos azoles en niños son limitados, pero parecen indicar que la farmacodinamia y el perfil de toxicidad son bastante similares a los observados en adultos. Posaconazol, amplía el espectro de los hongos filamentosos, pero solo está aprobado en mayores de 13 años, aunque ya se conocen datos farmacocinéticos y de seguridad por debajo de esta edad, y por ello su uso se está extendiendo en niños mayores como profilaxis en pacientes hemato-oncológicos de alto riesgo o TPH alogénico³⁸.

Respecto a las candidinas, solo caspofungina y micafungina están aprobadas en pediatría, siendo micafungina la única aprobada en periodo neonatal, disponiéndose de datos de farmacocinética y seguridad en el gran prematuro. Caspofungina está aprobada para el tratamiento de CI y como alternativa en el tratamiento de la AI. Asimismo, está indicada para el tratamiento empírico de fiebre y neutropenia, Micafungina está aprobada también para el tratamiento de CI y alternativa en AI; y como alternativa de tratamiento candidiasis en neonatos. Asimismo está aprobada como profilaxis en niños con TPH³⁹. Estas indicaciones de candidinas en pediatría se basan fundamentalmente en dos estudios multicéntricos, que no observan inferioridad, cuando se compara micafungina con anfotericina liposomal en tratamiento de CI⁴⁰, y caspofungina en tratamiento empírico de fiebre y neutropenia⁴¹.

En resumen, aún con diferencias, la epidemiología, clínica y factores de riesgo de IFI en niños son comparables a la de los adultos. Aunque con frecuencia es necesario extrapolar datos de adultos, esto no es posible en numerosos aspectos. Existen peculiaridades en biomarcadores en IFI en el niño, precisando más estudios, al igual que en la radiología de la aspergilosis invasora. Aún con la elevada mortalidad de las IFI en el niño, y consiguiente necesidad de profilaxis, y tratamientos precoces, existe una limitación muy importante en el desarrollo de antifúngicos en pediatría, por lo que es necesario fomentar la realización de más estudios específicos de farmacocinética, seguridad y eficacia a diferentes edades en niños.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benjamin DK Jr, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the litera-

- ture using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003; 112:634-640.
2. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ, Gross R. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis* 2010; 51:e38-e45.
 3. Aguado JM, Ruiz I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vázquez L, Rovira M, et al. et al por el Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Recomendaciones sobre el Tratamiento de la Candidiasis Invasiva y Otras Infecciones por Levaduras de la Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:345-61
 4. Fortún J, Carratalá J, Gavaldá J, Lizasoain M, Salavert M, de la Cámara R, et al por el Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICOMED). Recomendaciones sobre el Tratamiento de la Enfermedad Fúngica Invasiva por *Aspergillus* spp y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2010. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2011 *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29:435-54.
 5. Steinbach WJ. Pediatric aspergillosis: disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:358-64.
 6. López-Sastre B, Coto Gotallo GB, Fernández Colomer B, et al for Grupo Hospitales Castrillo. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003; 20:153-63.
 7. Kaufman DA. Neonatal Candidiasis: Clinical manifestations, management and prevention strategies. *J Ped* 2010; 150: Suppl 2: S53-S67.
 8. Pappas P. Invasive candidiasis. *Infect Clin North Am* 2006; 20: 485-506
 9. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27:135-40
 10. Dotis J, Roilides E. Osteomyelitis due to *Aspergillus* spp. in patients with chronic granulomatous disease: comparison of *Aspergillus nidulans* and *Aspergillus fumigatus*. *Int J Infect Dis* 2004;8:103-10.
 11. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009; 2009; 360:1870-84;
 12. Frange P, Bougnoux ME, Lanternier F, Neven B, Moshous D, Angebault C, et al. An update on pediatric invasive aspergillosis. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2015; 45:189-198
 13. Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:723-7.
 14. Lehnbecher Th. Antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing therapy for cancer: drugs and dosing. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28; 523-31
 15. Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, McDonald SA, Oh W, Higgins RD et al. Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117:84-92.
 16. Thomas L, Baggen L, Chisholm J, Sharland M. Diagnosis and treatment of aspergillosis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 2009;7:461-72.
 17. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008: 121: e1286-94.
 18. Oliveri S, Trovato L, Betta P, Romeo MG, Nicoletti G. Experience with the Platelia Candida ELISA for the diagnosis of invasive candidosis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 391-393.
 19. Mokaddas, E.; Burhamah, M.H.; Khan, Z.U.; Ahmad, S. Levels of (1→3)-β-D-glucan, *Candida* mannan and *Candida* DNA in serum samples of pediatric cancer patients colonized with *Candida* species. *BMC Infect Dis* 2010, 10, 292:1-6.
 20. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2011;49:665-70
 21. Fortun J, Meije Y, Buitrago MJ, Gago S, Bernal-Martinez L, Pemán J, et al. Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients. *J Antimicrob Chemother* 2014.69:3134-41.
 22. Taira CL, Okay TS, Figueiredo Delgado A, Jurfest ME, Gottardo de Almeida MT, Barbaro Del Negro GM. A multiplex nested PCR for the detection and identification of *Candida* species in blood samples of critically ill paediatric patients. *BMC Infect Dis* 2014; 14:406.
 23. Trovato L, Betta P, Romeo MG, Oliveri S. Detection of fungal DNA in lysis-centrifugation blood culture for the diagnosis of invasive candidiasis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:e63-5.
 24. Armenian SH, Nash KA, Kapoor N, Franklin JL, Gaynon PS, Ross LA, Hoffman JA. Prospective monitoring for invasive aspergillosis using galactomannan and polymerase chain reaction in high risk pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31:920-6.
 25. Desai R, Ross LA, Hoffman JA. The role of bronchoalveolar lavage galactomannan in the diagnosis of pediatric invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:283-6.
 26. Tragiannidis A, Roilides E, Walsh ThJ, Groll A. Invasive Aspergillosis in Children With Acquired Immunodeficiencies. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54: 258-67
 27. 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
 28. Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, Loeffler J, Donnelly JP. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet ID*; 9:89-96.
 29. Hummel M, Spiess B, Roder J, von Komorowski G, Dürken M, Kentouche K, et al. Detection of *Aspergillus* DNA by a nested PCR assay is able to improve the diagnosis of invasive aspergillosis in paediatric patients. *J MedMicrobiol* 2009:1291-7.
 30. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncology* 2014; 15: e327-40
 31. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1-50.
 32. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat A, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: A randomized, controlled trial. *Clini-*

- cal Infectious Diseases 2009; 48:1042-51.
33. Autmizguine J, Guptill JT, Cohen-Wolkowicz M, Benjamin DK Jr, Capparelli EV. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children: clinical implications. *Drugs*. 2014;74:891-909.
 34. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *New Engl J Med* 2001; 345:1660-6.
 35. Cleminson J, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane systematic review* 2015: CD003850.
 36. Bertelink IH, Wolfs T, Jonker M, de Waal M, Egberts TC, Ververs TT, et al. Highly variable plasma concentrations of voriconazole in pediatric hematopoietic stem cell transplantation patients *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 235-40
 37. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 27-36
 38. Vanstraelen K, Colita A, Bica AM, Mols R, Augustijns P, Peersman N, et al. Pharmacokinetics of posaconazole oral suspension in children dosed according to body surface area. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:183-8.
 39. Ramos Amador JT, Prieto Tato LM, Guillén Martín S. Micafungina en pediatría. *Enferm Inf y Microb Clin* 2011, Suplemento 2; 29:23-28.
 40. Queiroz -Tellez F, Berezin E, Leverger G, Freire A, van der Vyver A, Chotpitayasunondh T, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for pediatric patients with invasive candidiasis: substudy of a randomized double-blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 820-26
 41. Maertens JA, Madero L, Reilly AF, Lehrnbecher T, Groll AH, Jafri HS, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 415-20.

Emmanuele Venanzi
Rogelio López-Vélez

Abordaje terapéutico actual de la malaria grave importada

Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid.

RESUMEN

La malaria grave es una emergencia diagnóstica y terapéutica con un gran impacto a nivel mundial por incidencia y mortalidad. La presentación clínica de la malaria grave puede ser muy polimorfa y progresar rápidamente. Por lo tanto resultan fundamentales un correcto diagnóstico y un tratamiento antiparasitario y de soporte pronto y adecuado. En este trabajo se intenta esquematizar el diagnóstico y tratamiento de la malaria grave en los pacientes adultos, pediátricos y en el embarazada.

Palabras clave: malaria grave, tratamiento, diagnosis.

Current management of imported severe malaria

ABSTRACT

Severe malaria is a diagnostic and therapeutic emergency with great impact worldwide for incidence and mortality. The clinical presentation of severe malaria can be very polymorphic and rapidly progressing. Therefore a correct diagnosis and an early and adequate antiparasitic and support therapy are essential. This paper attempts to outline the diagnosis frame and the treatment of severe malaria for adults, paediatric patients and for pregnant.

Key words: severe malaria, treatment, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

La malaria es la enfermedad parasitaria con la mayor mortalidad en el mundo¹. El agente etiológico es una de las cinco especies patógenas para el ser humano del parásito del género *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*.

En España la gran mayoría de los casos de malaria se diagnostican en inmigrantes y en VFRs (inmigrantes viajeros) a la vuelta de una zona endémica y mayormente (80%) por *P. falciparum* (figura 1).

Es importante recordar que, debida a la extraordinaria capacidad de replicación de *Plasmodium* spp.² un cuadro de malaria no complicada puede progresar rápidamente a un cuadro de malaria grave, sobretudo en pacientes que nunca han adquirido inmunidad frente a esta enfermedad y cuando se trata de *P. falciparum*. En viajeros, el agente malárico causante de enfermedad grave es casi siempre *P. falciparum* y suele acontecer en los dos primeros meses tras el regreso. También se describen casos de malaria grave producidos por *P. vivax* y *P. knowlesi*.

El cuadro clínico de la malaria grave puede ser en los inicios muy similar al de otras enfermedades febriles graves³. Las consecuencias de un retraso diagnóstico pueden ser fatales, pero el sobrediagnóstico también lo es: en toda malaria grave, antes de iniciar el tratamiento, se ha de hacer un diagnóstico parasitológico.

Diagnóstico. La prueba de laboratorio de referencia es la detección de parásitos mediante frotis y gota gruesa en la sangre periférica del paciente. Esta técnica permite el diagnóstico de especie, cuantificar el grado de parasitemia y conocer el porcentaje de neutrófilos con pigmento malárico (indicador de mal pronóstico). Esta técnica debe hacerse por un experto, quien puede detectar parasitemias tan bajas como del 0,002% (100 parásitos/ μ L)

Los Test de Diagnóstico Rápido (TDR) detectan antígenos maláricos circulantes mediante inmunocromatografía, no re-

Correspondencia:
Rogelio López-Vélez
Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid
E-mail: rogelio.lopezvelez@salud.madrid.org

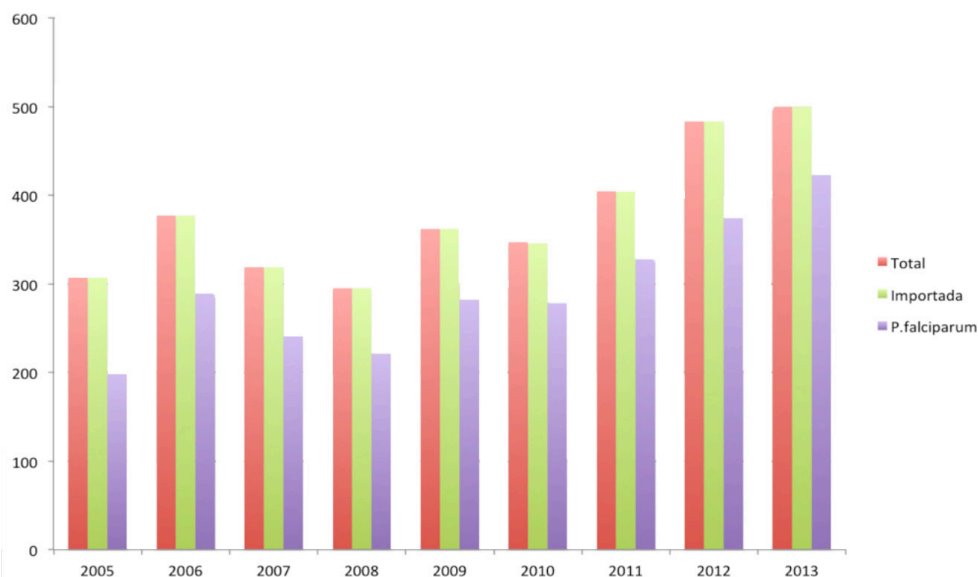


Figura 1 Casos total de malaria, malaria importada, malaria por *P. falciparum* en España 2005-2013

World Health Organization Regional Office for Europe: Centralized information system for infectious diseases (CISID). 2016. <http://data.euro.who.int/cisid> (Acceso el 9 de Febrero del 2016).

quieren experiencia ni microscopio pero no cuantifican la parasitemia. La mayoría de los nuevos TDR detectan parasitemias tan bajas como de ≥ 200 parásitos/ μL ($\geq 0,004\%$)⁴.

Cuadro clínico. La presentación de la malaria grave es muy polimorfa, difiere según áreas geográficas y es diferente en niños que en adultos. Cualquier paciente con malaria que sea incapaz de tomar medicación oral por si solo o que muestre disfunción de órganos vitales o que tenga una elevada parasitemia está en riesgo elevado de muerte. El riesgo exacto dependerá de la especie de *Plasmodium*, de la intensidad de la disfunción orgánica, del número de órganos afectados, de la inmunidad previa a la malaria, de comorbilidades, de enfermedades concomitantes, de la edad (en viajeros la mortalidad se multiplica x 3-4 veces en >40 años), si embarazo, si esplenectomía o inmunodepresión, etc. Los criterios de mal pronóstico se muestran en la tabla 1.

TRATAMIENTO GENERAL DE LA MALARIA GRAVE

Un factor absolutamente determinante en la mortalidad es el retraso terapéutico, por lo que ante la sospecha de malaria grave se ha de proceder con la máxima urgencia (diagnóstica y terapéutica). En la urgencia, el médico no ha de preocuparse de definiciones ni clasificaciones, y ante un paciente grave con cualquier grado de parasitemia ha de suministrarle medidas de soporte y tratamiento antimalárico parenteral (artesunato iv): "ante la duda tratar siempre como malaria grave"⁵. Se deben tomar las medidas siguientes en todo paciente:

- Realizar una evaluación clínica rápida, prestando especial atención al estado general y al nivel de consciencia, tensión arterial, frecuencia y profundidad de la respiración y

palidez. Buscar rigidez de la nuca y exantemas para descartar diagnósticos alternativos.

- Ingresar al paciente donde pueda ser vigilado estrechamente. Si está indicado, se le ingresará en una unidad de cuidados intensivos.

- Efectuar una comprobación inicial rápida de la glucemia, controlarla frecuentemente y corregir una eventual hipoglucemia.

- Realizar una fundoscopia. La presencia de palidez retiniana, alteraciones vasculares o hemorragias ayuda a establecer el diagnóstico de malaria grave. El examen raramente revelará papiledema, que contraindica la punción lumbar.

- Tratar las convulsiones con una benzodiazepina (diazepam, midazolam o lorazepam intravenoso).

- Hay que prestar mucha atención al equilibrio hídrico del paciente con paludismo grave para evitar que la hidratación sea excesiva o insuficiente. Las necesidades individuales son muy variables, dependiendo de las pérdidas de líquidos.

- Los niños con paludismo grave incapaces de retener líquidos orales deben tratarse con dextrosa al 5% y mantenerse con solución salina isotónica (0,9%) (3 a 4 ml/kg/h), y los adultos con 1 a 2 ml/kg/h, hasta que puedan volver a tomar y retener líquidos orales. La administración rápida de líquidos en bolos está contraindicada. La deshidratación debe tratarse con cautela y lo ideal es basarse en la diuresis, con el objetivo de lograr una diuresis >1 ml/kg/h, a no ser que el paciente tenga insuficiencia renal anúrica o edema pulmonar, casos en los que la administración debe adaptarse a las necesidades del paciente y ser reevaluada frecuentemente.

- Buscar otras causas tratables de coma. La meningitis se descartará por punción lumbar, y si está contraindicada o no se puede llevar a cabo, el paciente debe recibir tratamiento antibiótico empírico.

- Buscar y tratar otras complicaciones infecciosas o infecciones asociadas.

- Registrar la diuresis y buscar la aparición de orina marrón u oscura (hemoglobinuria) u oliguria, que pueden indicar lesión renal aguda.

- Controlar periódicamente la temperatura (preferentemente rectal), la frecuencia y la profundidad de la respiración, el pulso, la tensión arterial y el nivel de consciencia. Estas observaciones permitirán identificar complicaciones como hipo-

| Tabla 1 | | Criterios de mal pronóstico en la malaria |
|-----------------|------------------------------------|---|
| | Criterios | Definición |
| Clínicos | Alteración del nivel de conciencia | Glasgow <11 en adultos o Blantyre <3 en niños |
| | Postración | Extrema debilidad con imposibilidad de mantenerse sentado por sí sólo |
| | Múltiples convulsiones | >2 crisis comiciales en 24h. |
| | Shock | Presión arterial sistólica <80 mmHg a pesar de adecuada reposición de volumen (<50mmHg en niños) |
| | Insuficiencia respiratoria aguda | PaO ₂ <92 mmHg, SDRA o edema agudo de pulmón (signos clínicos y/o radiológicos). |
| | Sangrado espontáneo | Presencia de sangrado espontáneo sin otra causa atribuible. |
| Parasitológicos | Hiperparasitemia | <i>P. falciparum</i> si parasitemia >4% en población no inmune. Si >10% es un factor de riesgo independiente en cualquier paciente <i>P. vivax</i> : raramente superan el 2%. <i>P. knowlesi</i> : si parasitemia >2% (>100.000 parásitos µL) o del 0,5% (>20.000 parásitos µL) si hay ictericia concomitante |
| | Otros | Esquizontes de <i>P. falciparum</i> en sangre periférica >20% de trofozoitos maduros con pigmento malárico >5% PMN con pigmento malárico |
| Hematológicos | Anemia normocítica grave | Hb <7 g/dl ó Hto <20% en adultos (con parasitemia ≥2%) Hb <5 g/dl ó Hto <15% en niños <12 años (con parasitemia ≥2%) |
| | Alteración de la coagulación | TP >3 sec, TTP prolongado, Fb <200, plaquetas <20.000, disminuido nivel de ATIII |
| Bioquímicos | Ictericia | Bilirrubina total plasmática >3 mg/dl en presencia de parasitemia >2% |
| | Hipertransaminasemia | Transaminasas >10 veces los valores normales |
| | Hipoglucemia | Glucemia <40 mg/dl. |
| | Acidosis metabólica | Bicarbonato plasmático <15 mM o exceso de bases de -8 meq/l o niveles de lactato en sangre total o en plasma >5 mM |
| | Insuficiencia renal | Creatinina en plasma >3mg/dl (>265 mM) o urea >60 mg/dl |

glucemia, acidosis metabólica (indicada por la presencia o la aparición de respiración profunda), edema pulmonar o shock. En los niños, un tiempo de relleno capilar > 2s, a menudo asociado a otros signos de deterioro de la perfusión, define un grupo de alto riesgo que debe ser vigilado estrechamente.

- Reducir la temperatura corporal elevada (> 39°C) administrando paracetamol como antipirético. El paciente puede sentirse mejor pasándole de vez en cuando una esponja mojada con agua templada y abanicándolo.

- Evitar los fármacos que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal (aspirina, corticosteroides).

- Determinar periódicamente el hematocrito o la concentración de hemoglobina, la glucosa, la urea o la creatinina, los electrolitos y medición del pH arterial o gasometría sanguínea

- Comprobar la respuesta terapéutica, tanto clínica como parasitológica, mediante observación y extensiones de sangre periódicas a diario hasta la negativización.

TRATAMIENTO ANTIPARASITARIO

El manejo ideal del paciente con malaria grave es la en la UCI y consta de tratamiento antiparasitario y de soporte. El tratamiento con artesunato iv (tabla 2) es superior al de quinina iv. Artesunato iv ha mostrado superioridad con respecto a los otros antipalúdicos, siendo capaz de disminuir la mortalidad (reduce la mortalidad en los adultos en 1/3 en comparación con la quinina iv) y mostrando un buen perfil de seguridad. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos y diarrea leve. También se han descrito casos de eleva-

| Tabla 2 Tratamiento con artesunato iv | |
|---|---|
| -Preparación artesunato (Artesunate®) Viales de 60 mg/ml de ácido artesúnicico con ampollas de 0,6 ml de bicarbonato al 5% que al reconstituirse se forma el artesunato de sodio. La solución reconstituida se disuelve en 3-5 ml de suero glucosado al 5% y se administra inmediatamente en bolo iv. | |
| -La dosis total mínima de artesunato iv es 7,2 mg/kg (3 dosis de 2,4 mg/kg, a las 0, 12, 24h) y la dosis total máxima es 12 mg/kg (5 dosis de 2,4 mg/kg, a las 0, 12, 24, 48, 72 h) | |
| -Debido a un aumento del aclaramiento de los derivados de la artemisinina en niños pequeños, se recomienda aumentar la dosis de artesunato iv/im hasta 3 mg/kg si <25 kg o menos de 5 años de edad, con malaria grave especialmente si se acompaña de anemia severa | |
| -La dosis de artesunato no necesita ajustes en insuficiencia renal aguda ni en insuficiencia hepática | |
| Día 1 | Artesunato i.v. 2,4 mg/kg a las 0, 12 y 24 horas |
| Día 2 | Evaluar si pasar a tratamiento oral o seguir con artesunato i.v. 2,4 mg/kg/24h |
| Día 3 | Evaluar si pasar a tratamiento oral o seguir con artesunato i.v. 2,4 mg/kg/24h |
| Día 4+5+6 | Ciclo completo de tratamiento oral (independientemente de la dosis i.v. recibida) |

| Tabla 3 Pautas de tratamiento oral de <i>P. falciparum</i> | | | |
|---|--|--|----------------|
| Artemeter/lumefantrina 120/20 mg (Riamet®) con alimentos, (medicamentos extranjeros) | | | |
| Años | Peso | Numero comprimidos por dosis | Dosis total |
| <3 | 5-14 kg | 1 comprimido a las 0, 8, 24, 36, 48, 60 horas | 6 comprimidos |
| 3-9 | 15-24 kg | 2 comprimidos a las 0, 8, 24, 36, 48, 60 horas | 12 comprimidos |
| 9-14 | 25-34 kg | 3 comprimidos a las 0, 8, 24, 36, 48, 60 horas | 18 comprimidos |
| >14 | >34 kg | 4 comprimidos a las 0, 8, 24, 36, 48, 60 horas | 24 comprimidos |
| Dihidroartemisinina/piperaquina 320/40 mg (Eurartesim®) en ayunas (al menos 3 horas) | | | |
| Peso | Numero comprimidos por dosis | Dosis total | |
| <7 kg | ¼ comprimido a las 0, 24, 48 horas | ¾ comprimidos | |
| 7-13 kg | ½ comprimido a las 0, 24, 48 horas | 1½ comprimidos | |
| 13-24 kg | 1 comprimido a las 0, 24, 48 horas | 3 comprimidos | |
| 24-36 kg | 2 comprimidos a las 0, 24, 48 horas | 6 comprimidos | |
| 36-75 kg | 3 comprimidos a las 0, 24, 48 horas | 9 comprimidos | |
| 75-100 kg | 4 comprimidos a las 0, 24, 48 horas | 12 comprimidos | |
| Atovaquona/proguanil 250/100 mg (Malarone®) con alimentos, presentación pediátrica de 62,5/25 mg | | | |
| Peso | Numero comprimidos por dosis | Dosis total | |
| 5-8 kg | ½ comprimido (o 2 comprimidos pediátricos) a las 0, 24, 48 horas | 1½ comprimidos | |
| 8-10 kg | ¾ comprimido (o 3 comprimidos pediátricos) a las 0, 24, 48 horas | 2 ¼ comprimidos | |
| 11-20 kg | 1 comprimido de 250/100 mg a las 0, 24, 48 horas | 3 comprimidos | |
| 21-30 kg | 2 comprimidos de 250/100 mg a las 0, 24, 48 horas | 6 comprimidos | |
| 31-40 kg | 3 comprimidos de 250/100 mg a las 0, 24, 48 horas | 9 comprimidos | |
| Adultos >40 kg | 4 comprimidos de 250/100 mg a las 0, 24, 48 horas | 12 comprimidos | |

Tabla 4 Tratamiento malaria no grave en embarazada

| No grave | Línea | Fármaco y dosis | Comentarios |
|----------------|-------|--|--|
| 1 trimestre | 1ª | Sulfato de quinina (comp. 300-325 mg) 2 comprimidos/8h + Clindamicina oral 450 mg/8 h x 7 d | Tomar con comida, un vaso grande de agua y sin tumbarse al menos en una hora |
| 2, 3 trimestre | 1ª | Artemeter-lumefantrina (Riamet®) 120/20 mg 4 comprimidos a las 0, 8, 24, 36, 48, 60 h | Tomar con comida rica y grasa |
| | 2ª | Sulfato de quinina (comp. 300-325 mg) 2 comprimidos/8 h + Clindamicina oral 450 mg/8 h x 7 d o Mefloquina en monoterapia 750 mg vo seguido a las 12h de 500 mg | |

ción de las transaminasas, disminución de los reticulocitos y de los neutrófilos, y anemia hemolítica tardía por lo que se recomienda que todas las personas tratadas con este fármaco sean evaluadas clínica y analíticamente hasta 4-6 semanas después del final del tratamiento.

Artesunato iv se administrará preferiblemente durante un mínimo de 24 h, aunque el paciente pueda tolerar la medicación oral antes. A continuación se administrará una pauta completa del tratamiento combinado (dihidroartemisinina-piperaquina o artemeter-lumefantrina o atovaquona-proguanil) por vía oral (tabla 3)

La mayoría de las intervenciones que se han ensayado para disminuir la gravedad de la malaria cerebral no han mostrado beneficio, y algunas se han mostrado perjudiciales. Por tanto, el uso de desferroxamina, heparina, N-acetil-cisteína, o pentoxifilina no está indicado. Los corticoides están contraindicados, ya que incrementan el riesgo de sangrado gastrointestinal y crisis convulsivas. También está contraindicado el uso de manitol. Se deben usar benzodiazepinas iv o fenitoína en los pacientes con crisis convulsivas, siempre con adecuado control de la función respiratoria. No está demostrada su utilidad profiláctica. Se recomienda el uso de antibióticos de amplio espectro en aquellos casos de malaria con criterios de gravedad (síndrome de distrés respiratorio del adulto, shock, acidosis), o en aquellos casos en los que se sospeche sobreinfección bacteriana (leucocitosis o foco infeccioso identificable). Se deben realizar hemocultivos previos al inicio del tratamiento.

Malaria en la embarazada. La malaria durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo de anemia materna grave, muerte materna, aborto, parto prematuro, bajo peso al nacer y muerte perinatal. No existe suficiente información sobre la seguridad y la eficacia de muchos antipalúdicos en el embarazo, en especial en el primer trimestre. Los únicos fármacos considerados seguros en el primer trimestre son quinina, cloroquina, clindamicina y proguanil. Los fármacos derivados de la artemisinina son seguros y eficaces en el segundo y tercer trimestre de embarazo. El tratamiento de elección de la mala-

ria grave en el primer trimestre es la combinación de quinina iv más clindamicina iv. Sin embargo, hay suficiente experiencia e información como para administrar artesunato iv durante el primer trimestre. Durante el segundo y tercer trimestre el artesunato iv es la pauta de elección en la malaria grave.

Las sales de quinina se administran a dosis de 20 mg de sal/kg (dosis de carga) en el momento del ingreso, y después 10 mg/kg cada 8 h. Cada dosis se administrará en infusión iv durante 2 a 4 h, diluida en 10 ml/kg de líquido isotónico, a una velocidad que no supere los 5 mg de sal/kg/h. Si no se puede administrar en infusión iv, la quinina se puede administrar a la misma dosis en inyección im en la cara anterior del muslo. Cada dosis para inyección im se diluirá en solución salina normal a una concentración de 60 a 100 mg de sal/ml, y se inyectará en dos sitios distintos para evitar la inyección de un gran volumen en un solo sitio. La clindamicina se administra a dosis de iv de 450 mg/8 h (o 5 mg/Kg/12h). El tratamiento de la malaria no grave se resume en la tabla 4.

Malaria en niños. Debido a un aumento del aclaramiento de los derivados de la artemisinina en niños pequeños⁶, se recomienda aumentar la dosis de artesunato iv/im hasta 3 mg/kg si <25 kg/5 años con malaria grave.

La dosis de dihidroartemisinina-piperaquina en niños ha de subirse hasta 2,5/20 mg/Kg/d x 3 días.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Third edition, 2015. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>
2. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Don-dorp AM. Malaria. Lancet. 2014 Feb 22;383(9918):723-35
3. WHO. Severe Malaria. Tropical Medicine and International Health 2014, 19 (Suppl. 1), 7-131. <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who-severe-malaria-tmih-supplement-2014.pdf>
4. WHO. Malaria rapid diagnostic test performance. Results of WHO product testing of malaria RDTs: Round 5 (2013). <http://www.who>

int/malaria/publications/atoz/9789241507554/en/

5. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, Lopez-Vélez R, Paul M, Petersen E, Popescu C, Ramharter M, Schlagenhauf P. Management of imported malaria in Europe. *Malar J*. 2012 Sep 17;11:328
6. Twomey, P. S., Smith, B. L., McDermott, C., Novitt-Moreno, A., McCarthy, W., Kachur, S. P., & Arguin, P. M. (2015). Intravenous Artesunate for the Treatment of Severe and Complicated Malaria in the United States: Clinical Use Under An Investigational New Drug Protocol. *Annals of Internal Medicine*, 1–12. <http://doi.org/10.7326/M15-0910>

Emmanuele Venanzi
Rogelio López-Vélez

Resistencia a los antimaláricos

Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales. Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid.

RESUMEN

La malaria es una de las enfermedades infecciosas más extendida en todo el mundo con unos 214 millones de casos y 438 000 fallecidos en el año 2015. Al principio del siglo XX se describió por primera vez la resistencia a la quinina y desde entonces la fármaco-resistencia a los antimaláricos se ha ido extendiendo hasta representar un problema mundial en la lucha y en el control de la malaria. Comprender los mecanismos, la geografía y las herramientas de control que pueden actuar frente a la resistencia a los antimaláricos es de fundamental importancia para prevenir su expansión.

Palabras clave: malaria, fármaco-resistencia, antimaláricos

Resistance to the antimalarial drugs

ABSTRACT

Malaria is one of the most widespread infectious diseases around the world with 214 million cases and 438,000 deaths in 2015. In the early twentieth century it was described for the first time the resistance to quinine and, since then, drug resistance to antimalarial drugs has spread up to represent a global challenge in the fight and control of malaria. Understanding the mechanisms, geography and monitoring tools that we can act against resistance to antimalarial drugs is critical to prevent its expansion.

Key words: malaria, drug-resistance, antimalarial drugs

Correspondencia:
Rogelio López-Vélez
Unidad de Referencia Nacional para Enfermedades Tropicales. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid
E-mail: rogelio.lopezvelez@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

La malaria es una de las enfermedades infecciosas más extendida en todo el mundo con unos 214 millones de casos y 438.000 fallecidos en el año 2015¹. Desde los años 70 se ha constatado una progresión y generalización de las resistencias de *Plasmodium falciparum* a los distintos antimaláricos. La OMS tiene recogidos más de 1.130 estudios sobre la eficacia terapéutica de los antimaláricos realizados en 62 países endémicos desde el año 2000 y que son de acceso libre (http://www.who.int/malaria/areas/drug_resistance/maps/en). La contención de la resistencia a los antimaláricos es de extrema importancia ya que se ha asociado a un aumento de las tasas de transmisión, de ingresos, de mortalidad por malaria, anemia y bajo peso al nacer².

DEFINICIÓN DE RESISTENCIA

La persistencia o recurrencia de parásitos en sangre periférica no es sinónimo de resistencia. Es importante resaltar que el seguimiento/control parasitológico tras el inicio de un tratamiento ha de hacerse con técnicas microscópicas (frotis y gota gruesa) y no con técnicas antigénicas (técnicas de diagnóstico rápido) ni con técnicas moleculares (PCR), ya que ambas pueden seguir siendo positivas después de la curación, debido a la presencia de gametocitos³. Se recomienda la realización de frotis y gota gruesa a diario durante los primeros 3 días, en el día 7 (que tiene que ser negativa tras cualquier fármaco que se haya utilizado y tras cualquier grado de parasitemia inicial) y, en el día 28 para detectar fracasos terapéuticos tardíos.

La persistencia o recurrencia parasitaria puede deberse a:

-Recidiva: reactivación de los hipnozoítos de *P. vivax* o *P. ovale* y que suele ocurrir a los 3-6 meses del primer episodio. En ciertos casos, también puede deberse a una infección mixta que ha pasado desapercibida y mal tratada.

-Reinfección: solo en zona endémica y suele ocurrir más

allá de las 4-6 semanas. Se confirma mediante secuenciación molecular, al demostrar que la cepa responsable es diferente de la cepa del episodio anterior.

-Recrudescencia: verdadero fracaso terapéutico que puede deberse a:

i) Tratamiento subóptimo debido a una mala calidad del fármaco, o a una dosis o duración del tratamiento insuficientes, o a una mala adherencia, o a una absorción disminuida por vómitos o diarreas, o a un metabolismo aumentado por otros fármacos concomitantes entre otras causas.

ii) Resistencia verdadera. Esto ha de confirmarse con tests de susceptibilidad *in vitro* o mediante marcadores genéticos (aparición de mutaciones en el genoma parasitario). La OMS define la fármaco-resistencia verdadera a los antimaláricos como "la habilidad de una cepa de *Plasmodium* de sobrevivir o multiplicarse tras una exposición adecuada a un determinado fármaco (adecuada administración y absorción de un antimalárico dado en dosis iguales o superiores a las recomendadas y durante el tiempo necesario para su acción normal). Es por tanto imprescindible suministrar la dosis oral correcta por peso, que sea con alimentos (excepto dihidroartemisinina-piperquina que se ha de tomar en ayunas), que no se vomite y que complete el número total de dosis en el tiempo establecido. La OMS propone una clasificación para la evaluación de la respuesta terapéutica y la eficacia de los fármacos antimaláricos (tabla 1).

En este artículo vamos a revisar los mecanismos de resistencia verdadera sin tratar la reinfección, ni la recidiva (*P. ovale* y *P. vivax*) ni otras causas de recrudescencia.

RESISTENCIA A LAS 4-AMINOQUINOLINAS

Desde los años '40, la **cloroquina** ha sido el fármaco más utilizado para la profilaxis y el tratamiento de la malaria. Su mal uso como la administración incontrolada⁴ llevó al cabo de los años a la resistencia generalizada. Desde su primera aparición en los años '50 en América latina y Sudeste asiático se extendió al subcontinente indio en los '70 y luego a África en los

'80⁵. La resistencia viene determinada por una baja concentración del fármaco en las vacuolas digestivas parasitarias, (40-50 veces más bajas que en los parásitos sensibles) tanto por una disminución del influjo como por un aumento del eflujo del fármaco. La mutación del gen *pfctr* sintetiza un transportador que expelle la cloroquina de las vacuolas digestivas del parásito hacia el exterior. La mutación del gen *pfctr* K76T es responsable de esta resistencia pero precisa de otras mutaciones del *pfctr*. Las mutaciones del gen *pfmdr1* N86Y y D1246Y disminuyen la sensibilidad a cloroquina y amodiaquina pero sin embargo aumentan la sensibilidad a lumefantrina, mefloquina y artemisininas⁶. Hoy día, cloroquina para el tratamiento de *P. falciparum* se utiliza solo en Haití y República Dominicana y en el tratamiento de malaria por *P. vivax* (en algunas zonas del mundo), *P. ovale* y *P. malariae*. La sensibilidad a cloroquina puede recuperarse tras años de aflojar la presión farmacológica en una zona⁷. La resistencia a amodiaquina no está bien estudiada, y parece deberse a los mismos mecanismos anteriores, aun así mantiene cierta actividad en zonas con tasas muy altas de cloroquino-resistencia⁸.

La resistencia a **quinina**, parece deberse a la mutación del gen *pfmdr* y, sobre todo a la sobre-expresión de su homólogo, el *pdfmdr1*. Mutaciones puntuales del *pfct* y *pfmrp1* también están implicadas en la disminución de la sensibilidad a la quinina. Este gen codifica una proteína reguladora de la membrana de las vacuolas digestivas del parásito. Todavía en estudio el papel que juega *pfmhe1* en disminuir la sensibilidad a quinina. Aunque la resistencia a este fármaco esté descrita desde hace mucho tiempo (en Brasil a principios de siglo XX)⁹, su diseminación parece limitada, probablemente debido a su semivida muy breve y su alta eficacia. Incluso en las zonas donde la resistencia es presente (en particular sureste asiático), la resistencia es de bajo grado y el fármaco permanece activo aunque su actividad sea retardada o disminuida¹⁰.

La resistencia a **mefloquina** fue descrita por primera vez en el Sudeste asiático después de su uso masivo en Tailandia en los años '90¹¹. El mecanismo más estudiado es la mutación del gen *pfmdr1* (polimorfismos 1034C y 1042D) asociados a la resistencia a lumefantrina, mefloquina y artemisininas.

| Definición | Cualquiera de los criterios siguientes |
|--|---|
| Fracaso terapéutico precoz (FTP) | Aparición de signos de malaria severa en día 1-3, en presencia de parasitemia Parasitemia en día 2 > que en día 0 Parasitemia en día 3 ≥ al 25% del día 0 Parasitemia sintomática en día 3 |
| Fracaso terapéutico tardío (FTT) | Aparición de signos de malaria severa después del día 3, en presencia de parasitemia Parasitemia sintomática después del día 3 Parasitemia (forma asexual) después del día 7 |
| Respuesta clínica y parasitológica adecuada (RCPA) | Ausencia de parasitemia (forma asexual) en el día 28 independientemente de la fiebre sin cumplir los criterios de FTP o FTT |

Adaptado de "Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. Geneva: World Health Organization, 2003."

RESISTENCIA A LOS ANTIFOLATOS

La resistencia a **sulfadoxina-pirimetamina** (Fansidar) fue descrita por primera vez en los años '70 en Asia y América del sur^{12,13} y extendida a África en los años '80. Se debe a mutaciones de los genes *dhfr* y *dhps* que codifican los enzimas DHFR y DHPS, implicados en la síntesis de los folatos parasitarios. Existen varias mutaciones de estos genes y sus combinaciones y número de copias confieren resistencia "parcial", "plena" o "súper-resistencia"¹⁴. Una triple mutación del alelo *dhfr* (N51I, C59R, S108N) conlleva un marcado fracaso terapéutico. En África del oeste prevalece una cepa "parcialmente resistente" secundaria a la combinación de un triple mutante *dhfr* (N51I, C59R, S108N) con una mutación *dhps* (A437G); en África del este una mutación añadida en *dhps* (A437G, K540E) conlleva una "resistencia plena" con focos de "súper-resistencia" debida a otra mutación en *dhps* (581G) y/o en *dhf* (164L). A causa de las tasas de resistencia a nivel mundial de *P. falciparum* y *P. vivax*, la sulfadoxina-pirimetamina no se considera una estrategia de primera línea para el tratamiento de la malaria ya que ambos fármacos actúan sobre la misma vía enzimática.

La resistencia a **atovaquona-proguanil** (Malarone) es causada por la mutación del gen *pfcytb* que sintetiza el citocromo b. Las más estudiadas son la 268S y 268N pero no las únicas, ya que se ha descrito resistencias en ausencia de estas mutaciones. La combinación de los dos fármacos permanece activa y es una estrategia de primera línea para la quimioprofilaxis.

RESISTENCIA A ARTEMISININAS

Las artemisininas son los fármacos más potentes frente a todas las especies de *Plasmodium* y son consideradas como la piedra angular del tratamiento de la malaria. Se administran en combinación con un segundo fármaco (ACTs: artemisinin combination therapies): dihidroartemisinina/piperaquina, artemeter/lumefantrina y artesunato/mefloquina entre otros. La principal ventaja de estas combinaciones sería la acción de un fármaco (las artemisininas) potente que consigue una rápida disminución de la biomasa parasitaria pero que tiene una breve semivida plasmática; con otro fármaco (piperaquina, lumefantrina, mefloquina) de larga semivida que consigue un definitivo aclaramiento parasitario al eliminar la parasitemia residual y evitar una recrudescencia. En el año 2008 se describe por primera vez en Camboya y Tailandia una disminución de la eficacia de estos fármacos¹⁵, y desde entonces existe una gran preocupación mundial de que se extienda al continente africano. Es importante recordar que todavía no se ha descrito una resistencia total a las artemisininas y que sus pautas de combinaciones, bien utilizadas, siguen siendo activas incluso en zonas donde hay mutantes resistentes. Se habla de "sensibilidad disminuida" o "resistencia parcial" a las artemisininas como un retraso en el aclaramiento parasitario en sangre periférica que no se traduce por sí mismo en un fracaso terapéutico.

La OMS ha establecido los siguientes parámetros para definir una sospecha de resistencia a las artemisininas:

- Semivida de aclaramiento parasitario ≥ 5 horas tras iniciar un tratamiento con ACTs o artemisininas en monoterapia. Se determina cuando la carga parasitaria en la sangre del paciente no baja del 50% a las ≥ 5 horas de iniciado el tratamiento¹⁶. Sin embargo esto ha de interpretarse con cautela, ya que la semivida del aclaramiento parasitario difiere si se utiliza un ACT o artesunato en monoterapia; un aclaramiento más lento se puede presentar en pacientes no inmunes, o esplenectomizados, o inmunodeprimidos, o si embarazo, o cuando los niveles del fármaco en la sangre son insuficientes.

- Parasitemia persistente en el día >3 después de tratamiento con ACTs o artemisininas en monoterapia. Aunque hoy día ya no se emplea, también se puede determinar *in vitro* cuando sobreviven $>1\%$ de los parásitos tras 6 horas de exposición a dosis terapéuticas de dihidroartemisinina y 66 horas de cultivo¹⁷.

- Presencia de marcadores genéticos parasitarios. Se determina cuando se encuentran mutaciones en el gen PF3D7_1343700 del cromosoma 13 de *P. falciparum* y que codifica la proteína *kelch13*. No se conoce con exactitud la función biológica de esta proteína, pero se ha demostrado que parásitos con estas mutaciones tienden a crecer lentamente en la primera parte de la fase eritrocitaria y que producen una respuesta aumentada de proteína desplegada que podría proteger al parásito frente a la actividad oxidativa de las artemisininas durante la fase de trofozoito joven¹⁸. Es interesante notar como la mutación *K13* es responsable del retraso del aclaramiento parasitario en el curso de un tratamiento con artemisininas, pero no del aumento de su IC_{50} en test efectuados *in vitro*. La primera mutación descrita fue la sustitución nucleotídica en posición M476I¹⁹ y desde entonces se han descrito más de otras 20 mutaciones asociadas al retraso del aclaramiento parasitario *in vitro*, siendo las de mayor relevancia las mutaciones C580Y, Y493H, R539T, I543T y F446I. Las mutaciones de *pfmdr1* (polimorfismos 1034C y 1042D) descritas para otros fármacos parecen ser menos importantes en el caso de las artemisininas.

PREVENCIÓN DE LAS RESISTENCIAS

Cuando se utiliza un fármaco antimalárico de forma masiva se favorece la selección de mutantes resistentes y son varios los factores que favorecen esta selección: elevada carga parasitaria en el paciente, larga semivida del aclaramiento parasitario o monoterapias. El Sudeste asiático ha sido el útero donde se han gestado las resistencias a los antimaláricos. Las industrias mineras de Pailin (provincia de Camboya) han atraído desde hace años a trabajadores de otras provincias de Camboya y de Vietnam, Tailandia, Myanmar y Bangladesh. Muchos de ellos eran no inmunes ya que el 80% procedían de zonas no endémicas. La actividad minera necesita grandes volúmenes de agua y ofrece un nicho ecológico perfecto para el desarrollo de un vector muy efectivo, *Anopheles dirus*, muy resistente al control con DDT. Los mineros se quedan alrededor de las minas durante 3-4 meses trabajando cerca de las pozas artificiales y durmiendo en refugios rudimentarios. La suma de población

no inmune, condiciones ambientales perfectas por un vector muy efectivo y condiciones de vida precarias favorecieron la transmisión de la enfermedad de manera tan importante que las autoridades intervinieron para favorecer la actividad minera. Desafortunadamente las medidas no fueron las mejores: La distribución de fármacos de dudosa calidad o en pautas subóptimas y sin un control directo favorecieron la selección de cepas resistentes. Además los mineros no son trabajadores fijos, por lo cual nuevas oleadas de trabajadores van llegando e infectándose con cepas cada vez menos sensibles y regresando a sus casas portando parásitos resistentes. Las condiciones de trabajo no han mejorado mucho y la disponibilidad de pautas orales de artemisininas de baja calidad y sin control sanitario está recreando las mismas condiciones que llevaron a la difusión de la cloroquino-resistencia. Para prevenir todo esto se han tomado medidas de política sanitaria: tratar solo a los pacientes con diagnóstico parasitológico confirmado, administrar pautas completas de tratamiento combinado (ACTs durante 3 días), vigilar la calidad de los fármacos antimaláricos, facilitar el acceso a los sistemas sanitarios, mejorar las condiciones de vida y aplicar medidas de control vectorial eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. World malaria report 2015. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-report-2015>;:1-280.
- World Health Organization. Global report on antimalarial efficacy and drug resistance: 2000-2010. <http://www.who.int/publications/malaria/global-report-on-antimalarial-efficacy-and-drug-resistance-2000-2010>;:1-121.
- Phuong M, Lau R, Ralevski F, Boggild AK. Survival analysis of diagnostic assays in *Plasmodium falciparum* malaria. *Malar J* 2015;:1-6.
- Hall SA, Wilks NE. A trial of chloroquine-medicated salt for malaria suppression in Uganda. *Am J Trop Med Hyg* 1967;16(4):429-42.
- Wellems TE, Plowe CV. Chloroquine-resistant malaria. *J Infect Dis* 2001;184(6):770-6.
- Reed MB, Saliba KJ, Caruana SR, Kirk K, Cowman AF. Pgh1 modulates sensitivity and resistance to multiple antimalarials in *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2000;403(6772):906-9.
- Frosch AEP, Laufer MK, Plowe CV. Return of Widespread Chloroquine-Sensitive *Plasmodium falciparum* to Malawi. *J Infect Dis* 2014;210:1110-4.
- Olliaro P, Mussano P. Amodiaquine for treating malaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD000016.
- da Silva AFC, Benchimol JL. Malaria and Quinine Resistance: A Medical and Scientific Issue between Brazil and Germany (1907-19). *Med Hist* 2013;58(01):1-26.
- Pukrittayakamee S, Supanaranond W, Looareesuwan S, Vanijanonta S, White NJ. Quinine in severe falciparum malaria: evidence of declining efficacy in Thailand. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1994;88(3):324-7.
- Nosten F, Kuile ter F, Chongsuphajaisiddhi T, et al. Mefloquine-resistant falciparum malaria on the Thai-Burmese border. *Lancet* 1991;337(8750):1140-3.
- Ferraroni JJ, Hayes J. Drug-resistant falciparum malaria among the Mayongong Indians in the Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 1979;28(5):909-11.
- Rumans LW, Dennis DT, Atmosoedjono S. Fansidar resistant falciparum malaria in Indonesia. *Lancet* 1979;2(8142):580-1.
- Naidoo I, Roper C. Mapping 'partially resistant', 'fully resistant', and "super resistant" malaria. *Trends Parasitol* 2013;29(10):505-15.
- Noedl H, Se Y, Schaefer K, et al. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N Engl J Med* 2008;359(24):2619-20.
- Ashley EA, Dhorda M, Fairhurst RM, et al. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med* 2014;371(5):411-23.
- PhD BW, PhD CA, MSc NK, et al. Novel phenotypic assays for the detection of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Cambodia: in-vitro and ex-vivo drug-response studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13(12):1043-9.
- Dogovski C, Xie SC, Burgio G, et al. Targeting the cell stress response of *Plasmodium falciparum* to overcome artemisinin resistance. *PLoS Biol* 2015;13(4):e1002132.
- Ariey F, Witkowski B, Amaratunga C, et al. A molecular marker of artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 2013;505(7481):50-5.

Cuestionario de evaluación

1. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en referencia a la malaria grave?**
 - a. El cuadro clínico de la malaria grave puede ser similar al de otras enfermedades febriles graves.
 - b. Las consecuencias de un retraso diagnóstico pueden ser fatales
 - c. En toda malaria grave, antes de iniciar el tratamiento, se ha de hacer un diagnóstico parasitológico.
 - d. Todas son ciertas
2. **¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa en referencia a la malaria grave?**
 - a. El período de incubación suele ser de unos 10-14 días pero varía desde 7 días hasta 28 días.
 - b. El período de incubación se ve acortado por la toma de quimioprofilaxis o de ciertos antibióticos
 - c. En viajeros, el agente causante de enfermedad grave es casi siempre *Plasmodium falciparum* pero también se describen casos de malaria grave producidos por *P. vivax* y *P. knowlesi*.
 - d. En general se considera malaria grave si la parasitemia es >4%
3. **¿Cuál de los siguientes NO es un criterio clínico de malaria grave?**
 - a. Glasgow <11 en adultos o Blantyre <3 en niños
 - b. Adenopatías generalizadas
 - c. >2 crisis comiciales en 24h.
 - d. PaO₂ <92 mmHg, SDRA o edema agudo de pulmón
4. **Un informe del laboratorio de Microbiología de un cultivo de herida quirúrgica indica que el microorganismo aislado es *Staphylococcus aureus* sensible a oxacilina y resistente a cefoxitina y que se ha detectado el gen *mecC*, por tanto:**
 - a. Se puede tratar esta infección con oxacilina
 - b. Se puede tratar esta infección con amoxicilina-clavulánico
 - c. No se puede tratar esta infección con beta-lactámicos
 - d. Se puede tratar esta infección con imipenem o con meropenem
5. **En un paciente hematológico se aísla en los hemocultivos una cepa de *Enterococcus faecalis* sensible a amoxicilina (CMI= 2 mg/L), resistente a vancomicina (CMI =128 mg/L), sensible a teicoplanina (CMI=1 mg/L) y con resistencia de alto nivel a gentamicina. El tratamiento más adecuado sería**
 - a. Teicoplanina
 - b. Ampicilina con ceftriaxona
 - c. Teicoplanina con ceftriaxona
 - d. Todas las anteriores son ciertas
6. **En *Staphylococcus epidermidis* la resistencia ribosómica y no transferible a linezolid (CMI >128 mg/L) implica que:**
 - e. Es resistente también a eritromicina
 - f. Es resistente también a clindamicina
 - g. Es resistente también a tedizolid
 - h. Es sensible a tedizolid
7. **¿Qué consecuencias puede tener el tratamiento inapropiado?**
 - a. Aumento de los costes del proceso
 - b. Aumento de la mortalidad
 - c. Incremento de la estancia hospitalaria
 - d. Todos los anteriores
8. **Ante un paciente con neumonía por *Staphylococcus aureus* meticilín resistente el tratamiento de elección entre los siguientes sería:**
 - a. Vancomicina
 - b. Linezolid
 - c. Moxifloxacino
 - d. Cloxacilina

9. A la hora de seleccionar adecuadamente un tratamiento antibiótico debemos contemplar los siguientes excepto:

- a. Localización de la infección
- b. Gravedad
- c. Penetrabilidad tisular
- d. Todos los anteriores deben considerarse

10. ¿Cuál de los siguientes antimicrobianos es más estable en cuanto a la aparición de resistencias en *Staphylococcus aureus*?

- a. Penicilina
- b. Cloxacilina
- c. Vancomicina
- d. Linezolid

11. ¿Cuál de los siguientes antimicrobianos utilizarías para tratar una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina y con una CMI a vancomicina de 0.5 mg/L?

- a. Daptomicina
- b. Vancomicina
- c. Cloxacilina
- d. Cualquiera de ellos

12. Señala la asociación correcta

- a. Vancomicina-Bactericida rápido
- b. Linezolid-Inhibición de síntesis de toxinas
- c. Vancomicina-Buena penetración a LCR (ratio LCR/plasma > 80%)
- d. Cloxacilina-Bacteriostático

13. Con respecto a la epidemiología de la peritonitis candidiásica de las siguientes afirmaciones es cierto que:

- a. Supone el 70% de las candidiasis invasivas en el paciente crítico quirúrgico
- b. En un 80% se acompaña de candidemia
- c. Su incidencia es de un 2% en los pacientes con peritonitis postoperatoria
- d. Es muy habitual en la peritonitis adquirida en la comunidad

14. De las siguientes afirmaciones es cierta:

- a. La mortalidad hospitalaria es de un 27% en algunos estudios
- b. La mortalidad en la UCI puede alcanzar el 40%
- c. El 40% de los pacientes pueden presentar shock séptico
- d. Todas son ciertas

15. En la peritonitis candidiásica es falso:

- a. El beta-glucano presenta un valor predictivo positivo menor que el *Candida* score
- b. El *Candida* score no se diseñó para el diagnóstico de la peritonitis candidiásica
- c. Las candidinas no son el tratamiento de primera línea
- d. En los estudios de profilaxis antifúngica con candidinas no se ha demostrado una disminución de la mortalidad en los pacientes con candidiasis invasiva

16. Ante el aislamiento de *Aspergillus* spp. en una muestra de secreciones respiratorias, usted considera que:

- a. Siempre ha de iniciarse tratamiento antifúngico.
- b. Sólo debe tratarse cuando la infección se confirma con una biopsia.
- c. Sólo debe administrarse tratamiento si hay lesiones típicas en el TC de tórax.
- d. La mayoría de las veces no es necesario dar tratamiento

17. En un paciente con aspergilosis pulmonar invasora ¿qué tratamiento antifúngico escogería antes de tener los datos de sensibilidad antifúngica?

- a. Voriconazol.
- b. Voriconazol + caspofungina.
- c. Anfotericina B + voriconazol.
- d. Anfotericina B liposomal 10mg/kg/día.

18. ¿Cuál es su opinión sobre la determinación de niveles de antifúngicos?

- a. No se recomienda su determinación sistemática en las guías más recientes.
- b. Pueden ser de utilidad para detectar pacientes subdosificados con azoles.
- c. No hay indicación de determinar niveles séricos de anfotericina B liposomal.
- d. Todo lo anterior es cierto.

19. ¿Cuál de las siguientes situaciones NO se considera de alto riesgo de infección fúngica invasiva en el niño oncológico?

- a. Transplante alogénico de precursores hematopoyéticos
- b. Leucemia mieloide aguda
- c. Tumores sólidos
- d. Enfermedad injerto contra huésped

20. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones respecto a las pruebas diagnósticas de infección fúngica invasiva NO es cierta?

- a. El signo del halo en el CT torácico aumenta en frecuencia con la edad del niño
- b. La determinación de galactomanano en niños hemato-oncológicos en suero tiene sensibilidad y especificidad similar al adulto para el diagnóstico anticipado de aspergilosis invasora
- c. En el niño neutropénico con fiebre e infiltrados pulmonares la determinación de galactomanano en lavado bronquioalveolar es poco sensible en aspergilosis invasora
- d. La determinación de Beta-glucano no está validada en el niño para el diagnóstico de aspergilosis invasora

21. Respecto a los fármacos antifúngicos, señala la respuesta falsa

- a. El fluconazol tiene una farmacocinética bien conocida en el niño
- b. No debe utilizarse voriconazol en menores de 2 años
- c. Siempre que se utilice voriconazol en el niño, está indicada la determinación de niveles terapéuticos
- d. No existe aprobación de anidulafungina en pediatría

22. Indique la respuesta correcta en relación a los clones de alto riesgo de los microorganismos gramnegativos

- a. No se encuentran relacionados con la dispersión de cepas multirresistentes
- b. Presentan mayor capacidad para albergar mecanismos de resistencia
- c. No son importantes en el entorno hospitalario
- d. Tienden a desaparecer durante el tratamiento antimicrobiano

23. Las enterobacterias con carbapenemasas que mayor expansión han tenido en España en los últimos años han sido.

- a. Las relacionadas con metalobactamasas de tipo NDM
- b. Las que producen OXA-48
- c. Las que producen KPC
- d. Las de tipo CTX-M-15

24. La resistencia a la colistina en los bacilos gramnegativos se produce

- a. Asociado al gen plasmídico *mcr-1* que determina la producción del enzima fosfoetanol amina-transferasa que modifica el lípido A
- b. Por mutaciones en los genes *pmr* que afectan al LPS bacteriano
- c. A y B son correctas
- d. Por inactivación enzimática

25. En cuanto a los factores de riesgo de enterobacterias productoras de BLEE son ciertos todos menos uno

- a. La administración previa de cefalosporinas
- b. Infecciones urinarias de repetición
- c. Hipotiroidismo
- d. La presencia de una sonda urinaria permanente

26. En el tratamiento antibiótico de *E. coli* productor de BLEE es cierto que

- a. La tigeciclina es estable frente a la BLEE
- b. Una opción terapéutica de primera línea en la infección intraabdominal es la piperacilina-tazobactam
- c. Los carbapenems son un tratamiento de primera línea
- d. a y c son ciertas

27. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones consideras falsa?

- a. La incidencia de *E. coli* en la peritonitis postoperatoria en España es < 3%
- b. Uno de los factores de riesgo que ha condicionado la presencia de enterobacterias productoras de carbapenemasa ha sido la sobre utilización de carbapenems y cefalosporinas
- c. La presencia de *P. aeruginosa* esta condicionada por factores de riesgo como la presión antibiótica previa y la hospitalización prolongada
- d. Los portadores de enterobacterias productoras de BLEE se ha incrementado en los últimos 10 años en los estudios de vigilancia epidemiológica.

28. En relación con el colistimetato, indique cuál de las siguientes respuestas es cierta:

- a. A pesar de administrarlo a las dosis actualmente recomendadas (incluida una dosis de carga), existen dudas respecto a que las concentraciones plasmáticas alcanzadas sean las apropiadas para lograr una actividad antimicrobiana óptima, en particular contra *Pseudomonas aeruginosa*
- b. El riesgo de selección de mutantes resistentes de *Acinetobacter baumannii* o *Klebsiella pneumoniae* es, en la práctica, despreciable.
- c. No hay problema en aumentar la dosis cuanto sea necesario para alcanzar una ABC/CMI óptima.
- d. La probabilidad de que la combinación con otros antibióticos sea sinérgica (al menos in vitro) es ínfima.

29. Su paciente padece una infección intraabdominal (absceso hepático de 6 cm) bacteriémica causada por una cepa de *K. pneumoniae* productora de una carbapenemasa (tipo aún por determinar) sensible a colistina, tigeciclina y gentamicina, y cuya CMI para meropenem es de 2 mg/L. ¿Qué consideración respecto al tratamiento de este paciente le parece más acertada?:

- a. Además de planificar el drenaje del absceso, la monoterapia con 6 g de meropenem en perfusión continua constituye probablemente el tratamiento antibiótico más apropiado
- b. Una pauta combinada de meropenem, colistina y tigeciclina obviaría la indicación de drenar el absceso.
- c. Además de planificar el drenaje del absceso, el tratamiento probablemente más apropiado consistiría en una combinación de dos o tres de los antibióticos activos mencionados que incluyera meropenem.
- d. Lo más apropiado sería probablemente indicar monoterapia con dosis apropiadas de un antibiótico de acción bactericida rápida como la colistina o un aminoglucósido.

30. Su paciente se encuentra en estado crítico y padece una neumonía asociada a la ventilación mecánica por *Acinetobacter baumannii*. El laboratorio de microbiología le informa que es solo sensible a colistina y tigeciclina. ¿Cuál de las siguientes consideraciones terapéuticas le parece acertada?

- a. Aunque no hay una evidencia clara de mayor eficacia clínica, consideraría administrar tratamiento combinado con colistina y tigeciclina.
- b. Dado de que se trata de una neumonía, consideraría la adición de colistimetato nebulizado a la administración parenteral de este antibiótico.
- c. Consideraría administrar la tigeciclina a dosis doble de la habitual.
- d. Todas las consideraciones anteriores me parecen acertadas

31. ¿Cuál de los siguientes antibióticos no es activo frente a *S. aureus* resistente a cloxacilina?

- a. Telavancina
- b. Ceftarolina
- c. Razupenem
- d. Ceftolozano/Tazobactam

32. ¿Cuál de los siguientes antibióticos tiene una vida media prolongada que permite su empleo en dosis única para el tratamiento de infecciones por bacterias Gram positivas?

- a. Dalbavancina
- b. Ceftobiprol
- c. Oritavancina
- d. Tedizolid

33. ¿Cuál de los siguientes antibióticos puede causar hipernatremia cuando se utiliza por vía intravenosa?

- a. Colistina
- b. Fosfomicina
- c. Tigeciclina
- d. Biapenem

34. Una de las siguientes afirmaciones es falsa

- a. El Proyecto "Resistencia Zero" recomienda en su decálogo que los carbapenems se inicien sólo en pacientes con factores de riesgo en el "check list" y especialmente si están en shock séptico.
- b. El tratamiento más adecuado para EMR productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEES) debería incluir un carbapenémico.
- c. En el caso de infecciones por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos la colistina a dosis altas es una de las mejores opciones y asociar rifampicina puede favorecer la eliminación del microorganismo.
- d. La asociación de 2 carbapenémicos en infecciones por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) aumenta la mortalidad por un efecto antagónico in vitro.

35. Respecto a las infecciones causadas por Enterobacterias Multirresistentes (EMR) señale la respuesta correcta:

- a. Cuando las sospechemos por los factores de riesgo que tiene el paciente que estamos atendiendo, el inicio rápido de al menos 2 antibióticos teóricamente eficaces ha demostrado mayor supervivencia que administrar solo 1 eficaz, independientemente de la gravedad del caso.
- b. Cuando microbiología nos informe de la sensibilidad del microorganismo aislado en el hemocultivo, en el caso de ser Resistente a carbapenémicos, se aconseja suspender el carbapenémico (si lo habíamos iniciado).
- c. Cuando el microorganismo aislado en el hemocultivo es Resistente a carbapenémicos mantenerlo en perfusión extendida puede mejorar el pronóstico.
- d. Cuando el microorganismo infectante es *Klebsiella pneumoniae* productora de Carbapenemasas (KPC) numerosos estudios no aleatorizados sugieren que la monoterapia es tan eficaz como la terapia combinada, ahorrando costes y evitando efectos adversos.

36. La colaboración entre el laboratorio de Microbiología y el médico clínico es fundamental en infecciones producidas por Enterobacterias multirresistentes (EMR), en este sentido señale la afirmación falsa de las siguientes

- a. En las EMR productoras de carbapenemasas estudios in vitro demuestran sinergismo entre carbapenémicos y aminoglicósidos, entre tigeciclina y colistina, así como entre carbapenems y colistina por lo que pueden ser buenas opciones terapéuticas.
- b. Dado que no disponemos de Ensayos Clínicos Aleatorizados en humanos que demuestren que una determinada combinación de antibióticos es mejor que otra o incluso mejor que monoterapia, es útil saber que en modelos animales la asociación de doripenem con amikacina ha demostrado ser eficaz
- c. La triple terapia con tigeciclina, colistina y meropenem en bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) podría disminuir la mortalidad, especialmente si la MIC para meropenem es ≤ 8 mg/L
- d. En el caso de decidir un tratamiento combinado para infecciones graves causadas por EMR productoras de carbapenemasas se aconseja usar dosis bajas de cada uno de los fármacos para evitar toxicidad, especialmente en el caso de colistina.

37. ¿Cuál es el principal fundamento de las Resistencias Bacterianas?

- a. La capacidad adaptativa de la bacteria a los ambientes hostiles
- b. Los intereses de la Industria Farmacéutica, que tienen bloqueadas las alternativas terapéuticas no farmacológicas de la antibioterapia.
- c. El incremento del número de pacientes frágiles, inmunodeprimidos
- d. El uso inapropiado de los antibióticos en los hospitales

38. ¿Cuál de los siguientes factores crees que impacta más en el desarrollo de las Resistencias Bacterianas?

- a. Un mal control de la transmisión de las cepas bacterianas resistentes entre pacientes.
- b. El uso de antibióticos de amplio espectro
- c. El uso de tratamientos antibióticos combinados o múltiples
- d. La suspensión de los tratamientos antibióticos antes del tiempo para el que se han prescrito.

39. Pensando en cómo minimizar el problema de las resistencias bacterianas, elige una de las siguientes iniciativas para integrarla de manera prioritaria o prominente en la Política de Antibióticos o un Programa institucional de Optimización de la Antibioterapia (PROA):

- a. Restringir el uso de los nuevos antibióticos (de mejores cualidades PK/PD y mayor espectro y precio) y dejarlos sólo como alternativa de los antiguos (de inferiores prestaciones PK/PD, y menor espectro y precio).
- b. Reservar los nuevos antibióticos (de mayor potencia, espectro y precio) para los casos de infección demostrada por bacterias multi-resistentes.
- c. Abandonar el uso de los antibióticos que tienen menos probabilidad de alcanzar los llamados 'objetivos PK/PD'.
- d. Reducir la duración de la antibioterapia al tiempo mínimo imprescindible (que cada vez conocemos mejor).

40. El mecanismo de acción de la bedaquilina es:

- a. Inhibir la síntesis de proteínas
- b. Inhibir la síntesis de la pared celular
- c. Inhibir la ATP sintetasa
- d. Inhibir el ciclo respiratorio celular

41. Todos los siguientes son principios generales bien establecidos del tratamiento de la tuberculosis multirresistente, EXCEPTO:

- a. Utilizar al menos 4 fármacos con actividad garantizada
- b. No utilizar fármacos para los que existe la posibilidad de resistencia cruzada
- c. Utilizar al menos un fármaco en investigación con mecanismo de acción nuevo
- d. Incluir fármacos de primera línea, inyectables y fluoroquinolonas antes de otras opciones

42. La multirresistencia (MDR) en *Mycobacterium tuberculosis* implica resistencia a:

- a. Isoniazida o rifampicina más otro fármaco de primera línea
- b. Isoniazida y rifampicina, independientemente de otros fármacos
- c. Isoniazida, rifampicina y fluoroquinolonas o un inyectable
- d. Isoniazida, rifampicina, fluoroquinolonas y un inyectable

Nombre del alumno: -----

DNI del alumno: -----

HOJA DE RESPUESTAS

| | A | B | C | D |
|----|---|---|---|---|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |
| 4 | | | | |
| 5 | | | | |
| 6 | | | | |
| 7 | | | | |
| 8 | | | | |
| 9 | | | | |
| 10 | | | | |
| 11 | | | | |
| 12 | | | | |
| 13 | | | | |
| 14 | | | | |
| 15 | | | | |
| 16 | | | | |
| 17 | | | | |
| 18 | | | | |
| 19 | | | | |
| 20 | | | | |
| 21 | | | | |
| 22 | | | | |
| 23 | | | | |
| 24 | | | | |
| 25 | | | | |
| 26 | | | | |
| 27 | | | | |
| 28 | | | | |
| 29 | | | | |
| 30 | | | | |
| 31 | | | | |
| 32 | | | | |
| 33 | | | | |
| 34 | | | | |
| 35 | | | | |
| 36 | | | | |
| 37 | | | | |
| 38 | | | | |
| 39 | | | | |
| 40 | | | | |
| 41 | | | | |
| 42 | | | | |

Firma del alumno: -----