

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

ISSN: 0214-3429

Volumen 28

Suplemento Número 1

Septiembre 2015

Páginas: 1-62

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

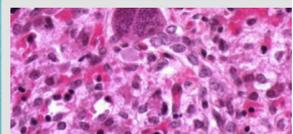
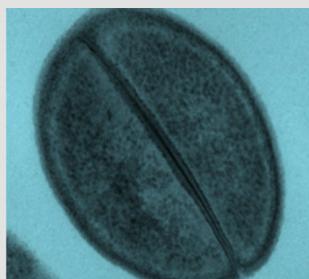
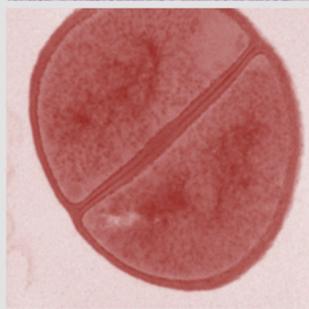
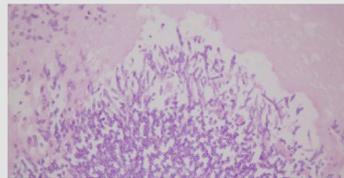
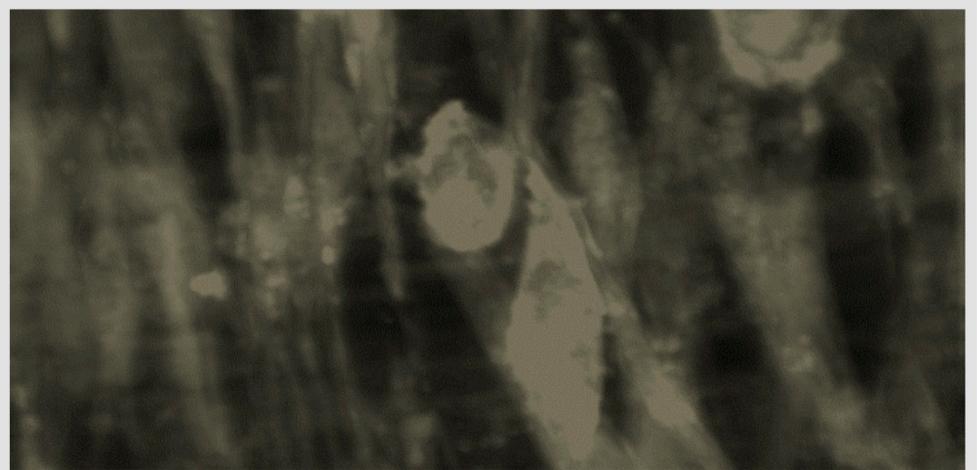
Director:

Prof. JJ Picazo de la Garza

Coordinador:

Dr. FJ. Candel González

Servicio de Microbiología Clínica



Auditorio San Carlos. Pabellón Docente
27 y 28 de enero de 2015
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 2015
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

Composición
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

REVISTA 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)

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)

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. 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 28
Suplemento número 1
Septiembre 2015

Presentación	Actualización en Patología Infecciosa 2015 Francisco Javier Candel, Laura López González, Ana Belén García-García, Flavia Chiarella, Juan José Picazo	1
Bacteriología	Aplicabilidad de las nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico (innovación tecnológica) Rafael Cantón, Elena Loza, José Romero	5
	Detección de enterobacterias portadoras de carbapenemasas en la rutina del laboratorio Emilia Cercenado	8
	Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas Patricia Salgado, Fernando Gilsanz, Emilio Maseda	12
	Aplicabilidad de los parámetros PK/PD de los antimicrobianos en el tratamiento de infecciones complejas y resistencias extremas Juan Pablo Horcajada	16
	Antibioterapia inhalada y dispositivos de inhalación en patología infecciosa pulmonar Amparo Solé, Rosa M ^a Girón	19
	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a cloxacilina con CMI elevada a glucopéptidos. ¿Ponemos siempre cloxacilina? Alejandra Morales, Antonio Lalueza, Rafael San Juan, José María Aguado	25
	Duración del tratamiento antibiótico Juan Pasquau, Mayra Matesanz	30
Micología	Manejo de la candidiasis invasiva en el paciente no neutropénico Celia Cardozo, José Mensa	34
	Infecciones por hongos filamentosos en el paciente inmunosuprimido: profilaxis y tratamiento Isabel Ruiz-Camps, Maddalena Peghin	38
Virología	Actualización en la infección por el virus Ébola Juan C. Hurtado, Miguel J. Martínez	43
	Actualización terapéutica en la Hepatitis C María José Devesa, Francisca Cuenca, Sonia Izquierdo, Pilar Sánchez-Pobre, José María Ladero, Gustavo López-Alonso, Manuel Díaz-Rubio, Enrique Rey	48
	Optimización de estrategias en la prevención de la infección por CMV en el trasplante David Navarro	52
	¿Es posible la curación de la infección VIH? Carolina Gutiérrez, Nadia P. Madrid, Santiago Moreno	54
Cuestionario de evaluación		57

Presentación

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

Actualización en Patología Infecciosa 2015

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

RESUMEN

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

Palabras clave: enfermedades infecciosas, conceptos actuales

Update in Infectious Diseases 2015

ABSTRACT

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

Key words: Infectious diseases, current concepts

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

INTRODUCCIÓN

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

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

ACTUALIZACIÓN EN BACTERIOLOGÍA

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

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

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

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

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

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

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

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

ACTUALIZACIÓN EN MICOLOGÍA

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

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

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

ACTUALIZACIÓN EN VIROLOGÍA

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

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

Bacteriología

Rafael Cantón
Elena Loza
José Romero

Aplicabilidad de las nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico; innovación tecnológica

Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS)

RESUMEN

En los últimos años se han introducido nuevas técnicas en los laboratorios de microbiología, incluyendo la espectrometría de masas y los sistemas de secuenciación masiva de próxima generación. Estas técnicas, así como la automatización, la microfluídica, la nanotecnología y la informática, han impulsado la innovación en la prevención y el manejo de las enfermedades infecciosas. Esta aproximación es relevante en el proceso de revitalización y consolidación de los Servicios de Microbiología Clínica.

Applicability of new diagnostic techniques in microbiology; technological innovation

ABSTRACT

Different new techniques have been introduced in microbiology laboratories during the last years, including mass spectrometry and next generation sequencing. These techniques, in addition to automation, microfluidics, nanotechnology and informatics, have impelled innovation in the prevention and management of patients with infectious diseases. These approaches are relevant for revitalization and consolidation Clinical Microbiology laboratories.

LA INNOVACIÓN COMO MOTOR DEL CAMBIO EN LA MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

La innovación en salud supone la introducción de productos, procesos y técnicas que determinan un cambio en el manejo y conocimiento del individuo, bien con fines preventivos o de tratamiento. En los últimos años se ha producido una auténtica revolución en la aplicación de nuevas técnicas en los laboratorios de microbiología que debe ser aprovechada como motor de la innovación¹⁻³. Entre ellas destacan la espectrometría de masas en el terreno de la proteómica y la cuantificación de material genético y su secuenciación masiva con sistemas de nueva generación en el campo de la genómica. Estas últimas suponen además el afianzamiento de la microbiología clínica y las enfermedades infecciosas en la corriente denominada medicina personalizada⁴.

Las nuevas técnicas están suponiendo un motor de cambio tanto en los procesos de actuación en el propio laboratorio como en su proyección hacia la clínica. A este proceso también están ayudando los avances en la robótica que han permitido la automatización, la microfluídica y la nanotecnología, así como disponer de sistemas informáticos capaces de analizar y gestionar la gran cantidad de información que se genera.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA INTRODUCCIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS EN MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

La introducción de las nuevas tecnologías, en algunos casos aún por demostrar plenamente su eficiencia, trae consigo una mejora de los valores diagnósticos (sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos)²⁻³. Estas tecnologías suponen una menor duración de los procesos y por tanto inciden de forma positiva en la mejora del tiempo de respuesta, acercando el laboratorio de microbiología al punto de decisión clínica en el manejo del paciente. En muchas ocasiones facilitan una consolidación y revitalización del propio laboratorio de microbiología ya que suelen llevar pareja una automatización que permite asumir una mayor carga de trabajo y una mejor gestión de los procesos^{5,6}. También están siendo útiles para suplir la reducción de los recursos humanos

Correspondencia:
Rafael Cantón
Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación, Madrid.
E-mail: rafael.canton@salud.madrid.org

a los que se están enfrentando actualmente los laboratorios. Por el contrario, pueden suponer un aumento de los costos para el propio laboratorio, al menos a corto plazo por la inversión inicial, y la desaparición de técnicas tradicionales y competencias específicas del laboratorio de microbiología. Un ejemplo claro es el cultivo de virus y de otros patógenos intracelulares, relegados actualmente a laboratorios muy especializados, generalmente de referencia. Hoy en día, en los laboratorios de rutina, las técnicas de cultivo de virus han sido desplazadas por las moleculares. No obstante, estas desventajas han quedado minimizadas en diversos análisis de costo-efectividad en términos de eficiencia y salud, ya que la rapidez con la que ofrecen los resultados permite actuaciones precoces con la implantación de medidas terapéuticas que mejoran el pronóstico del paciente.

DIAGNOSTICO RÁPIDO Y ATENCIÓN CONTINUADA

Un área en la que la innovación en microbiología ha tenido un gran auge ha sido la del diagnóstico rápido, muy superpuesto a la atención continuada en microbiología. En este área se diferencian las técnicas que pueden realizarse a pie de paciente y las técnicas rápidas propiamente dichas⁷. Las primeras, también denominadas *point-of-care*, son muy sencillas de realizar, no requieren personal cualificado o especialmente entrenado, ofrecen en general resultados en menos de una hora y sirven para tomar una primera decisión clínica, bien en el manejo del paciente o en la orientación en el diagnóstico que incluye la solicitud de nuevos estudios de laboratorio. Las más populares son las técnicas de inmunocromatografía (o técnicas de *lateral-flow*). Tienen como inconveniente que no siempre la sensibilidad y especificidad cumplen las expectativas esperadas. También su alejamiento del propio laboratorio, que a veces no se realizan bajo estándares de calidad (certificación o acreditación) y que la información no se recoge en los sistemas informáticos de los laboratorios. Por este motivo, en algunos centros se han creado los denominados "laboratorios *point-of-care*" en los que además de este tipo de pruebas se realizan también las técnicas rápidas⁵. Con ello se consigue una mejor gestión tanto de las pruebas en sí como de los resultados que ofrecen.

Las técnicas rápidas se realizan en los propios laboratorios, el personal requiere una cualificación y entrenamiento específicos y pueden estar automatizadas. Aunque su tiempo de desarrollo debe ser inferior a 7-8 horas (una jornada laboral) las que más aceptación tienen son las que ofrecen resultados en menos de tres horas. Están sujetas a sistemas de calidad y los resultados se albergan en los sistemas informáticos de los laboratorios. En las técnicas rápidas es esencial la rapidez en la gestión tanto preanalítica como postanalítica ya que muchos laboratorios, a pesar de tener un rigor exquisito en el desarrollo de las técnicas fracasan por una gestión deficiente de la llegada de las muestras al laboratorio. También es importante la gestión postanalítica ya que los resultados deben llegar en "tiempo real" a los responsables del paciente para que impacten de manera adecuada en la toma de decisiones.

Es el área de las técnicas rápidas donde mayor impulso innovador se ha realizado. Se han desarrollado sistemas de PCR en tiempo real, *microarrays*, amplificación isotérmica de ácidos nucleicos (LAMP) y sistemas basados en el reconocimiento inmunológico de antígenos que ofrecen resultados con elevada sensibilidad y valores predictivos negativos³. Por el momento las técnicas de espectrometría de masas (MALDI-TOF), muy introducidas en los laboratorios de microbiología en la identificación de microorganismos, no han irrumpido en el diagnóstico rápido. No obstante, recientemente se ha introducido en el mercado un sistema que combina la amplificación de material genético y la espectrometría por *electrospray* que permite una detección directa de los patógenos a partir de la muestra^{3,8}.

Por otra parte, la introducción de las técnicas rápidas ha abierto un debate en cómo deben procesarse en los laboratorios, bien de forma individualizada, una a una, o en sistemas en los que se puedan realizar de forma simultánea varias de ellas. Cada una de estas opciones tiene sus ventajas e inconvenientes. Los detractores del procesamiento simultáneo de varias muestras alegan la demora que conlleva acumular varias muestras hasta su realización, mientras que otros defienden la política del procesamiento inmediato a su llegada al laboratorio.

PLATAFORMAS DIRIGIDAS A UN SOLO PATÓGENO VERSUS PLATAFORMAS DIRIGIDAS A VARIOS PATÓGENOS ASOCIADOS CON UNA SITUACIÓN CLÍNICA

La irrupción de las nuevas técnicas rápidas, generalmente basadas en la detección de ácidos nucleicos, y su versatilidad ha generado también un amplio debate de cómo deben ser las plataformas y las pruebas que se utilizan. Por una parte están las dirigidas a un solo patógeno (*single-analyte testing*) y por otro las dirigidas a varios patógenos o patología específica (*multiplex-target testing*)². Como ejemplo estaría el de las infecciones gastrointestinales⁹. Existen sistemas que ofrecen exclusivamente la detección de un solo microorganismo como *Clostridium difficile* y otros que llevan paneles diferenciados de patógenos bacterianos, parásitos o virus. En el caso de las bacterias, ha dado lugar a que en algunos laboratorios no se siembren las heces sistemáticamente a su entrada en el laboratorio sino en función del resultado de las pruebas rápidas, generalmente moleculares. Es decir, sólo se sembrarían las heces para la búsqueda de bacterias enteropatógenas cuando previamente se ha detectado entre otros, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia* spp., *Aeromonas* spp. o *Escherichia coli* enterotoxigénico. Igualmente sucede con las pruebas para patógenos de infecciones respiratorias o de transmisión sexual.

SECUENCIACIÓN CON SISTEMAS DE PRÓXIMA GENERACIÓN Y MEDICINA PERSONALIZADA

La secuenciación con sistemas de próxima generación ha abierto un nuevo campo en la innovación en la Microbiología Clínica. Se están aplicando a la secuenciación de genomas

(*whole genome sequencing*) completos tanto de bacterias como de virus o patógenos fúngicos y al análisis del microbioma (metagenómica)⁹. La secuenciación de genomas completos se está empleando en la detección de patógenos específicos, para la epidemiología de brotes e incluso se postula como un área que podría sustituir a los estudios fenotípicos de sensibilidad actuales. El análisis del microbioma, tanto del individuo sano como enfermo, ofrece diferentes posibilidades entre las que se encuentran la definición de patógenos no reconocidos con anterioridad y el conocimiento de la interrelación entre diferentes comunidades bacterianas (e incluso víricas) y su desequilibrio en relación con la enfermedad. Territorios que se pensaban anteriormente estériles, como el tracto respiratorio inferior o la placenta, tienen su propia microbiota y su alteración podría influir en la salud de individuo. Esta influencia podría ser incluso derivada en el tiempo por su interrelación con el sistema inmunológico.

CONCLUSIONES

Los avances tecnológicos suponen un reto en el desarrollo de la Microbiología Clínica. La tecnología es una herramienta para la innovación y debe ser aplicada no sólo en la mejora de la eficiencia diagnóstica sino también en los procesos del propio laboratorio y los que trascienden al propio individuo, sano o enfermo. Dada la rápida renovación que suelen tener las técnicas de laboratorio y la tecnología que llevan asociada, el cambio en los procesos es aún un reto mayor ya que éstos perduran en el tiempo y son los que imprimen un mayor sentido innovador. La Microbiología Clínica no puede ser ajena a ellos siendo una oportunidad que debe ser aprovechada para revitalizar y consolidar su posición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roth S. New for Whom? Initial Images from the Social Dimension of Innovation. *Int J Innovation Sust Develop* 2009 4:231-52.
2. Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, Hanson KE, May L, Quinn TC, et al. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2013 ; 57 (Suppl 3):S139-70.
3. Buchan BW, Ledebner NA. Emerging technologies for the clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27:783-822.
4. Jameson JL, Longo DL. Precision Medicine - Personalized, Problematic, and Promising. *N Engl J Med* 2015; 72: 2229-34.
5. Fournier PE, Drancourt M, Colson P, Rolain JM, La Scola B, Raoult D. Modern clinical microbiology: new challenges and solutions. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11:574-85.
6. Bourbeau PP, Ledebner NA. Automation in clinical microbiology. *J Clin Microbiol* 2013; 51:1658-65.
7. Teles F, Seixas J. The future of novel diagnostics in medical mycology. *J Med Microbiol* 2015; 64:315-322.
8. Huttner A, Emonet S, Harbarth S, Renzi G, Kaiser L, Schrenzel J. Polymerase-chain reaction/electrospray ionization-mass spectrometry for the detection of bacteria and fungi in bronchoalveolar lavage fluids: a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:01059-66.
9. Fournier PE, Dubourg G, Raoult D. Clinical detection and characterization of bacterial pathogens in the genomics era. *Genome Med* 2014; 6:114.
10. Wain J, Mavrogiorgou E. Next-generation sequencing in clinical microbiology. *Expert Rev Mol Diagn* 2013; 13:225-7.

Bacteriología

Emilia Cercenado

Detección de enterobacterias productoras de carbapenemasas en la rutina del laboratorio

Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

RESUMEN

La detección de enterobacterias productoras de carbapenemasas en el laboratorio requiere un análisis pormenorizado del antibiograma y de la sensibilidad a todos los beta-lactámicos, la implementación con métodos fenotípicos de cribado y la confirmación mediante detección de la hidrólisis del carbapenem, inhibición de la actividad de la enzima con inhibidores específicos y mediante métodos moleculares.

Palabras clave: Enterobacterias, carbapenemasas, detección de carbapenemasas

Laboratory detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

ABSTRACT

Detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in the laboratory requires an exhaustive analysis of the antibiogram and susceptibility to all beta-lactams, the implementation with phenotypic methods of screening as well as confirmatory procedures including the detection of the carbapenem hydrolysis, the inhibition of the enzyme activity with several specific inhibitor compounds and by molecular methods.

Keywords: Enterobacteriaceae, carbapenemases, detection of carbapenemases

INTRODUCCIÓN

La emergencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) constituye un reto para la salud pública, tanto en las instituciones sanitarias como en la comunidad. Las carbapenemasas son beta-lactamasas que hidrolizan las penicilinas, y en la mayoría de los casos también a las cefalosporinas y, en varios grados, a las carbapenemas. En definitiva, pueden conferir resistencia a todos los beta-lactámicos, con la excepción del aztreonam, que no se hidroliza por las metalo-beta-lactamasas. Además, en muchas ocasiones las EPC son también resistentes a múltiples antimicrobianos de otras familias como las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos y el cotrimoxazol, lo que reduce las opciones terapéuticas a colistina, aztreonam, fosfomicina y tigeciclina¹. En un documento técnico publicado por el *European Center for Disease Control and Prevention* (ECDC) en 2013, se detectaron EPC en 36 de los 39 países europeos participantes, incluyendo a España, pero la situación era particularmente preocupante en Grecia y en Italia, debido a la alta prevalencia de *K. pneumoniae* productora de la carbapenemasa KPC². Actualmente en España, la carbapenemasa más prevalente es la OXA-48^{3,4}.

La detección de carbapenemasas también supone un reto para los laboratorios de Microbiología Clínica debido a que su detección fenotípica no es fácil, ya que en muchos casos los valores de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de las carbapenemas frente a las EPC se encuentran en el rango de sensibilidad, por debajo de los puntos de corte clínicos. Por tanto, es necesario establecer una metodología que facilite su detección.

PRINCIPALES TIPOS DE CARBAPENEMASAS EN ENTEROBACTERIAS

Se conocen 3 tipos moleculares de carbapenemasas, denominados A, B y D. Las de las clases A y D son serina-beta-lactamasas, mientras que las de clase B, son metalo-beta-lactamasas, es decir, su actividad hidrolítica depende de la presencia de zinc. Las carbapenemasas también hidrolizan otros beta-lactámicos, además de carbapenemas, pero el perfil de sustrato

Correspondencia:
Emilia Cercenado
Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dr Esquerdo 46. 28007 Madrid
Telf: 915868459
FAX: 915044906
Email: emilia.cercenado@salud.madrid.org

concreto depende de la enzima considerada. En general, las de clase A se inhiben en mayor o menor medida por ácido clavulánico y por ácido fenilborónico, mientras que las de clase B no hidrolizan a los monobactámicos (aztreonam), y se inhiben por quelantes del zinc (EDTA y ácido dipicolínico). Entre las de clase D, las oxacilinasas, también denominadas de tipo OXA, se inhiben parcialmente por ácido clavulánico, no afectan a los monobactámicos, producen alto nivel de resistencia a la temocilina y presentan una baja eficiencia hidrolítica frente a las carbapenemas, por lo que en muchas ocasiones aparecen como sensibles a estos antimicrobianos. Es frecuente que las EPC de tipo OXA, sean portadoras además de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), y por tanto aparezcan como resistentes a cefalosporinas de tercera y de cuarta generación y frente a las carbapenemas, por lo que en muchas ocasiones aparecen como sensibles a estos antimicrobianos. Actualmente, las carbapenemasas más importantes de clase A son las KPC, las de clase B son las de tipo VIM, IMP y NDM, y las de clase D, OXA-48 y similares. No es raro que las EPC contengan además otros genes de resistencia a beta-lactámicos, y presenten fenotipos complejos de resistencia a beta-lactámicos^{4,6}.

DETECCIÓN DE CARBAPENEMASAS EN EL LABORATORIO

Como se indicó anteriormente, en muchas ocasiones es difícil la detección de EPC en el laboratorio, ya que los puntos de corte clínicos no son útiles, y pueden aparecer como sensibles en el antibiograma, además pueden presentar diferentes niveles de expresión y aparecer como heterorresistentes, y esto hace que las pruebas de sensibilidad tengan una baja reproducibilidad, lo que junto a la presencia frecuente de otros mecanismos de resistencia (BLEE, AmpC cromosómico o plasmídico) pueden enmascarar la presencia de la carbapenemasa. Por tanto, la detección de la presencia de una EPC requiere un análisis pormenorizado del antibiograma y de la sensibilidad a todos los beta-lactámicos, la implementación con métodos fenotípicos de cribado y la confirmación mediante detección de la hidrólisis del carbapenem, la inhibición de la actividad de la enzima con inhibidores específicos y la diferenciación del tipo de carbapenemasa mediante métodos moleculares basados principalmente en técnicas de PCR⁷.

El *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) define unos puntos de corte de cribado para detectar posibles cepas productoras de carbapenemasas que se indican en la tabla 1. La sensibilidad a meropenem ofrece el mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad para la detección de cepas productoras de carbapenemasas. El ertapenem presenta excelente sensibilidad pero baja especificidad, especialmente en especies de *Enterobacter* spp., debido a su relativa inestabilidad frente a beta-lactamasas de espectro extendido y beta-lactamasas de tipo AmpC en combinación con pérdida de porinas. En el caso del imipenem, la separación entre la población salvaje y la productora de carbapenemasas estableciendo este punto de corte no está bien diferenciada, por tanto, no se recomienda el uso único de este carbapenem para realizar el cribado⁸.

Tabla 1	Puntos de corte de cribado para la detección de EPC (EUCAST)	
Carbapenem	CMI (mg/L)	Diámetro de halo (mg) con discos de 10 mg
Ertapenem	>0,12	<25
Imipenem	>1	<23
Meropenem	>0,12	<25

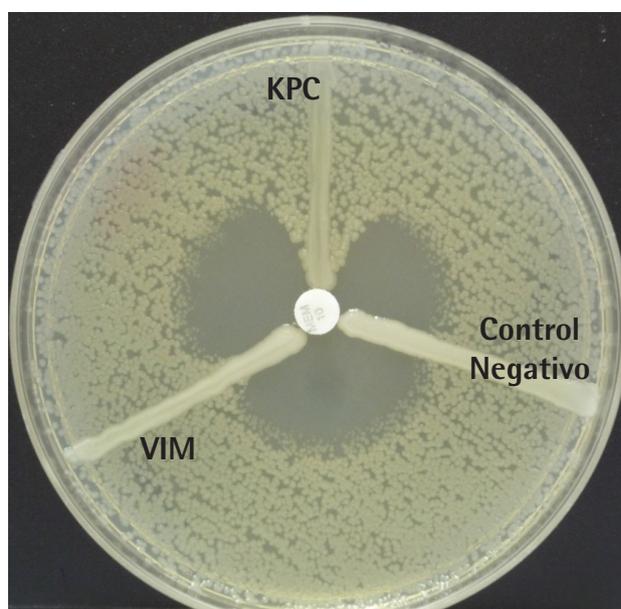


Figura 1 Test de Hodge modificado. Siembra de una bacteria sensible a carbapenemas con un disco de meropenem + cloxacilina. Las estrias corresponden a una EPC de tipo KPC, otra de tipo VIM y otra no productora de carbapenemasa. Se observa la inactivación del carbapenem por la extensión del crecimiento de la bacteria sensible cerca del disco del carbapenem y a lo largo de las estrias de la cepas productoras de la carbapenemasa.

Existen excepciones a los criterios establecidos en la tabla 1, como es el caso de los géneros *Proteus*, *Providencia* y *Morganella*, en los que solamente se deben valorar meropenem y ertapenem, y excluir aquellos casos con CMI de imipenem $\geq 0,5$ mg/L. Por otra parte, en el género *Enterobacter* solamente se deben valorar imipenem y meropenem y excluir aquellos casos con CMI de ertapenem $\geq 0,25$ mg/L. Las EPC portadoras de enzimas de tipo KPC suelen presentar valores elevados de CMI de carbapenemas, cefalosporinas y aztreonam, mientras que en las portadoras de enzimas de tipo metalo-beta-lactamasas, los valores de CMI son inferiores y presentan sensibilidad a aztreonam. Finalmente, las EPC portadoras de la enzima

OXA-48, suelen aparecer como sensibles en el antibiograma a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, al aztreonam y también a las carbapenemas, con la excepción de ligeras elevaciones de CMI en el caso de ertapenem, pero presentan elevada resistencia a amoxicilina-clavulánico y a piperacilina-tazobactam^{1,6,7}.

La comprobación de la hidrólisis de las carbapenemas se puede realizar mediante ensayos espectrofotométricos, que miden la hidrólisis del carbapenem en presencia de la bacteria presuntamente productora de la carbapenemasa, o bien mediante métodos proteómicos que comparan el espectro MALDI-TOF generado por un antibiótico carbapenémico, no hidrolizado, con el que se obtiene tras la hidrólisis del anillo beta-lactámico por la carbapenemasa⁷. También se puede determinar si existe hidrólisis del carbapenem mediante un ensayo biológico como el test de Hodge modificado. Este test se basa en la inactivación del carbapenem por la carbapenemasa producida por una bacteria, lo que permite a una cepa indicadora y sensible a las carbapenemas extender su crecimiento cerca del disco del carbapenem y a lo largo de la estría de la cepa productora de la carbapenemasa (figura 1). Este test no está recomendado por el EUCAST por su baja especificidad y por la dificultad en la interpretación de los resultados en bacterias con otros mecanismos de resistencia a beta-lactámicos.

Recientemente se ha desarrollado un test colorimétrico rápido (2 horas), denominado Carba NP test, basado en la detección colorimétrica de la hidrólisis del imipenem. Cuando se produce esta hidrólisis, hay un cambio de pH y, en consecuencia, un cambio de color rojo a amarillo/naranja que confirma la producción de carbapenemasa. Este test tiene una buena especificidad pero baja sensibilidad para la detección del enzima OXA-48⁹.

En cuanto a la diferenciación del tipo de carbapenemasa, los métodos basados en la inhibición de la enzima en presencia de compuestos inhibidores específicos para las beta-lactamasas de clase A, B y C, tienen una buena sensibilidad. La inhibición con ácido fenilborónico indica la presencia de una carbapenemasa de clase A (KPC u otras); la inhibición con ácido fenilborónico y con cloxacilina indica la presencia de una beta-lactamasa de tipo AmpC; la inhibición con ácido dipicolínico o con EDTA indica la presencia de una metalo-beta-lactamasa (clase B, tipos VIM, IMP, NDM), y la ausencia de inhibición con los inhibidores anteriormente descritos indica la presencia de una beta-lactamasa de clase D (OXA-48 y derivados). Los algoritmos recomendados por EUCAST resultan de gran utilidad para la diferenciación de los distintos tipos de enzimas^{7,8}.

Cada vez se describen con más frecuencia cepas que producen dos tipos de carbapenemasas distintas e incluso cepas que producen dos tipos de carbapenemasas y además una BLEE. En estas situaciones la utilización de los métodos fenotípicos con inhibidores proporciona resultados variables, ya que la producción en mayor cantidad de una de las enzimas puede enmascarar los efectos de la otra y dar falsos negativos en estas pruebas, por tanto, es necesario detectar las carbapenemasas mediante métodos moleculares¹⁰. Estos métodos están

basados en técnicas de PCR, multiplex-PCR y PCR en tiempo real, y también microarrays de ADN y muchos de ellos están comercializados. Los métodos moleculares presentan una gran sensibilidad y especificidad cuando se realizan a partir de colonias bacterianas, pero actualmente todavía están poco evaluados para su aplicación a partir de muestras clínicas, aunque hay algunos comercializados que presentan una buena sensibilidad y especificidad para detectar diferentes tipos de carbapenemasas a partir de muestras de heces⁷.

Finalmente, tan importante como la detección de CPE en la rutina del laboratorio es la detección de portadores, ya que los pacientes colonizados por CPE tienen riesgo de una infección invasiva. La muestra biológica más apropiada para la detección de portadores de EPC son las heces o los hisopados rectales. Estas muestras se pueden sembrar en medios líquidos o sólidos suplementados con imipenem a una concentración de 1-2 mg/L. Además, se han desarrollado diversos medios cromogénicos suplementados con agentes que inhiben el crecimiento de microorganismos sensibles a las carbapenemas, que están comercializados y que presentan una buena sensibilidad para detectar EPC con cualquier tipo de carbapenemasa.

En resumen, la detección de EPC en el laboratorio debe realizarse inicialmente por métodos fenotípicos, con los que se obtendrían resultados en 48-72 h, que se deben confirmar con métodos moleculares. Para los estudios de vigilancia epidemiológica es recomendable utilizar medios cromogénicos (24-48 h) o bien realizar métodos moleculares directamente de las muestras de heces (1-3 h tras la recogida de la muestra). La utilización de unos métodos u otros dependerá de las características de cada hospital, de los recursos y de la necesidad de una respuesta rápida ante situaciones epidemiológicas concretas.

CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora declara no presentar ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Carbapenemase-producing bacteria in Europe. 2013. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-carbapenemase-producing-bacteria-europe.pdf>.
3. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, Aracil B, Campos J; Spanish Collaborating Group for the Antibiotic Resistance Surveillance Program. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57:6344-6347.
4. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniad-

- kowski M, Livermore DM, Miriagou V, Naas T, Rossolini GM, Samuelsen Ø, Seifert H, Woodford N, Nordmann P; European Network on Carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:413-31.
5. Hartl R, Widhalm S, Kerschner H, Apfalter P. Temocillin and meropenem to discriminate resistance mechanisms leading to decreased carbapenem susceptibility with focus on OXA-48 in *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E230-2.
 6. Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, Poirel L, Woodford N, Miriagou V. Identification and screening of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:432-8.
 7. Bou G, Vila J, Seral C, Castillo FJ. Detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in various scenarios and health settings. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32 (Supl 4):24-32.
 8. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1.0, December 2013. Available at: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf (July 2014, data last accessed).
 9. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1503-7.
 10. Miriagou V, Tzelepi E, Kotsakis SD, Daikos GL, Bou Casals J, Tzouveleki LS. Combined disc methods for the detection of KPC- and/or VIM-positive *Klebsiella pneumoniae*: improving reliability for the double carbapenemase producers. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:E412-5.

Patricia Salgado
Fernando Gilsanz
Emilio Maseda

Tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas

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

RESUMEN

Las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) se han extendido a nivel mundial constituyendo un problema de salud pública. Sin embargo, no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados que justifiquen el tratamiento antibiótico adecuado de las EPC. Los estudios experimentales se han centrado en la búsqueda de combinaciones de antibióticos con actividad sinérgica. El objetivo principal de estos estudios ha sido aumentar la eliminación de los microorganismos implicados y disminuir la aparición de resistencias. Los resultados disponibles sobre EPC recomiendan un tratamiento de combinación. Los carbapenems han sido elegidos como base de la terapia combinada. Nos encontramos frente a limitadas opciones terapéuticas. En este contexto, nos hemos visto obligados a rescatar antibióticos como las polimixinas, la fosfomicina y gentamicina, obteniendo buenos resultados tanto *in vitro* como en modelos murinos de infección.

Therapeutic options for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

ABSTRACT

Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) has spread worldwide becoming a threat to public health. However, no randomized clinical trials about the efficacy of optimizing antibiotic treatment have been published. Experimental studies have been designed to find combinations of antibiotics with synergistic activity. Their main aim has been increasing the speed of bacterial destruction and decreasing resistance. The latest guidelines recommend combination therapy. The carbapenems has been chosen as the basis of such therapy. We face limited therapeutic options. Polymyxins, fosfomicin and gentamicin have reemerged in this context, becoming the

basis of multiple combination regimens, with beneficial effects both *in vitro* and in murine models of infection.

INTRODUCCIÓN

El exponencial aumento en los últimos años de los microorganismos multirresistentes se ha convertido en un problema de salud pública. Cuando Kumarasamy et al.¹, publicaron el primer informe epidemiológico sobre la aparición de enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) tipo Nueva Delhi metalo- β -lactamasa-1, (NDM-1) en la India, Pakistán y el Reino Unido, su impacto probablemente fue subestimado. Las EPC se han diseminado a nivel mundial. En los países desarrollados la menor eficacia de los antibióticos, ha contribuido a un aumento en la presión de selección, forzando la utilización de antimicrobianos más caros y de mayor amplio espectro. Sin embargo, el desafío más grande se encuentra en los países en vías de desarrollo, donde el problema de las enfermedades infecciosas es elevado y los pacientes con infecciones resistentes son incapaces de costearse cualquier antibiótico de segunda línea. La falta de recursos, la higiene, el abastecimiento de agua, los conflictos civiles y un número creciente de personas con inmunodeficiencia por VIH, se han convertido en un caldo de cultivo que facilita la rápida evolución y diseminación de los microorganismos multirresistentes.

No hay ninguna duda de que los antibióticos han revolucionado la medicina en muchos aspectos, pero la mala *praxis*, el uso inadecuado y la administración de dosis subóptimas han ayudado a la aparición de microorganismos multirresistentes. Algunos autores se atreven a definir este periodo como la "era postantibiótica".

Nuestro objetivo es realizar una revisión de las opciones del tratamiento antibiótico de las infecciones causadas por EPC en el momento actual.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Cuando hablamos de estudios experimentales, nos referimos a estudios realizados *in vitro* y en modelos de infección animal. Numerosos estudios han indicado

Correspondencia:
Emilio Maseda
Servicio de Anestesia y Reanimación,
Hospital Universitario La Paz; Paseo de la Castellana 261; 2846, Madrid.
Tfno.: +34917277000
E-mail: emilio.maseda@gmail.com

que colistina, tigeciclina y fosfomicina son los antibióticos más eficaces para las EPC, ya sean tipo KPC o tipo metalo- β -lactamasa (MBL). Entre los aminoglucósidos que se usan en la actualidad, tan solo gentamicina mantiene una buena actividad contra las EPC tipo KPC y tipo VIM, aunque no ocurre lo mismo con las del tipo NDM. En cuanto a los β -lactámicos, aunque paradójico, los compuestos más eficaces parecen ser los carbapenems. Ceftazidima, se ha estudiado en EPC tipo OXA-48 no productores de β -lactamasas, mostrando sensibilidad *in vitro* y actividad antibacteriana significativa en modelos animales, siendo incluso más eficaz que imipenem, ertapenem y piperacilina/tazobactam. Por otro lado si nos fijamos donde aparecen bajas tasas de susceptibilidad, nos debemos referir a las quinolonas, nitrofurantoina y cloranfenicol, estos dos últimos usados con menos frecuencia^{2,3}.

Los estudios experimentales se han orientado hacia la búsqueda de combinaciones de antibióticos con actividad sinérgica. El objetivo principal es aumentar la velocidad de eliminación y reducir al mínimo la resistencia bacteriana. La mayoría de estos estudios disponibles se han basado en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y con menor frecuencia en cepas de *Escherichia coli*. Esta terapia combinada se fundamenta en la elección de un antibiótico como base del tratamiento, asociado a otro antibiótico coadyuvante al que el organismo puede ser susceptible *in vitro* o no. En este contexto, las polimixinas (colistina o polimixina B) se han convertido en la base de los regímenes de combinación, con datos beneficiosos tanto *in vitro* como en modelos murinos de infección. Zusman et al.⁴, publicaron un metaanálisis en el que mostraron que las combinaciones de carbapenems, especialmente doripenem junto con polimixinas, ejercían un efecto sinérgico contra *K. pneumoniae* resistente a los carbapenems, mientras que el antagonismo era raro. Urban et al.⁵, también han sugerido el uso de la triple terapia con polimixina B, doripenem y rifampicina, logrando una alta actividad bactericida.

En cuanto al uso de colistina (o polimixina E), también han sido descritas combinaciones con carbapenems o tigeciclina. Se estudió la interacción entre colistina e imipenem. Se examinaron 42 casos de *K. pneumoniae* tipo VIM aislados en un hospital griego. A grandes rasgos, la combinación colistina/imipenem mostró una mayor actividad bactericida cuando los microorganismos aislados eran sensibles a ambas o a colistina sola. Por el contrario cuando los microorganismos no eran sensibles a imipenem la combinación se mostró antagónica en un 55,6% y sinérgica en un 11%⁶.

Otros antibióticos estudiados han sido fosfomicina y aztreonam. Por su parte, fosfomicina puede ser una opción terapéutica, dado que conserva todavía actividad contra la mayoría de las enterobacterias multirresistentes. Las combinaciones estudiadas fueron con meropenem, colistina y gentamicina sobre *K. pneumoniae* tipo KPC, siendo la combinación más óptima fosfomicina/meropenem, con una actividad sinérgica en el 64,7% de los casos⁶.

ESQUEMAS TERAPEUTICOS FRENTE A EPC. DEL LABORATORIO AL PACIENTE

Debido la escasez de datos clínicos convincentes, la elección del tratamiento antibiótico frente a de infecciones por EPC es controvertida. La mayoría de la información que disponemos actualmente se basa en estudios retrospectivos, observacionales y series de casos frente a EPC tipo VIM o KPC. Para establecer una adecuada estrategia terapéutica deberíamos basarnos en ensayos controlados aleatorizados, de los que sin embargo no disponemos hasta la fecha. Nos encontramos con limitadas opciones terapéuticas que nos han obligado a reutilizar antibióticos como son las polimixinas, debido a su alta sensibilidad frente a EPC⁷. Su uso clínico se vio obstaculizado, en la década de los 60 por sus efectos secundarios, principalmente por la nefrotoxicidad y las escasas recomendaciones existentes de dosificación. A la espera de resultados consistentes de los ensayos controlados en marcha en Europa y EE.UU (NCT01597973 y NCT01732550), los estudios preclínicos y observacionales parecen sugerir que la asociación de colistina y carbapenems mejora la mortalidad, convirtiéndola en una buena opción terapéutica.

Según los datos disponibles, el tratamiento combinado se ha mostrado superior frente a la monoterapia en términos de supervivencia. Son muchas las combinaciones que se han descrito: colistina/tigeciclina, colistina/carbapenems, colistina/aminoglucósidos y carbapenems /aminoglucósidos. Tzouveleki et al.², estudiaron 889 pacientes en los que se habían aislado EPC, principalmente tipo KPC, y en menor medida tipo VIM y tipo OXA-48. Los dividieron en tres grupos: pacientes que habían recibido tratamiento combinado, pacientes con monoterapia y pacientes con tratamiento inadecuado (antimicrobianos que no se habían demostrado activos *in vitro*). Las tasas de mortalidad se mostraron claramente menores en el grupo de pacientes que había recibido un tratamiento combinado, con un 30,7% de mortalidad cuando el tratamiento no había incluido ningún carbapenem, y un 18,8% de mortalidad cuando incluyó un carbapenem. Tumbarello et al.⁸, observaron como la terapia combinada con tres antibióticos, en concreto la combinación de tigeciclina, colistina y meropenem reducían las tasas de mortalidad a los 30 días, en comparación con otras opciones.

La recomendación actual en pacientes con infecciones graves o infecciones invasivas por EPC es que sean tratados con dos agentes activos. Dado que los carbapenems han demostrado ser eficaces tanto frente a los microorganismos productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) como frente a las EPC con CMI < 8 mg/L, las recientes guías publicadas en Enero de 2015 por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)⁹ recomiendan que sea siempre el antibiótico de elección como base de la terapia combinada. Es importante recordar que para obtener la máxima eficacia de los carbapenems, la administración de meropenem debe ser con 2 g cada 8 horas en infusiones de 3 horas, como han mostrado los estudios de simulación farmacocinética. Por consiguiente, proponemos un esquema básico (figura 1), con el fin de facilitar la elección del tratamiento adecuado. La decisión del segundo

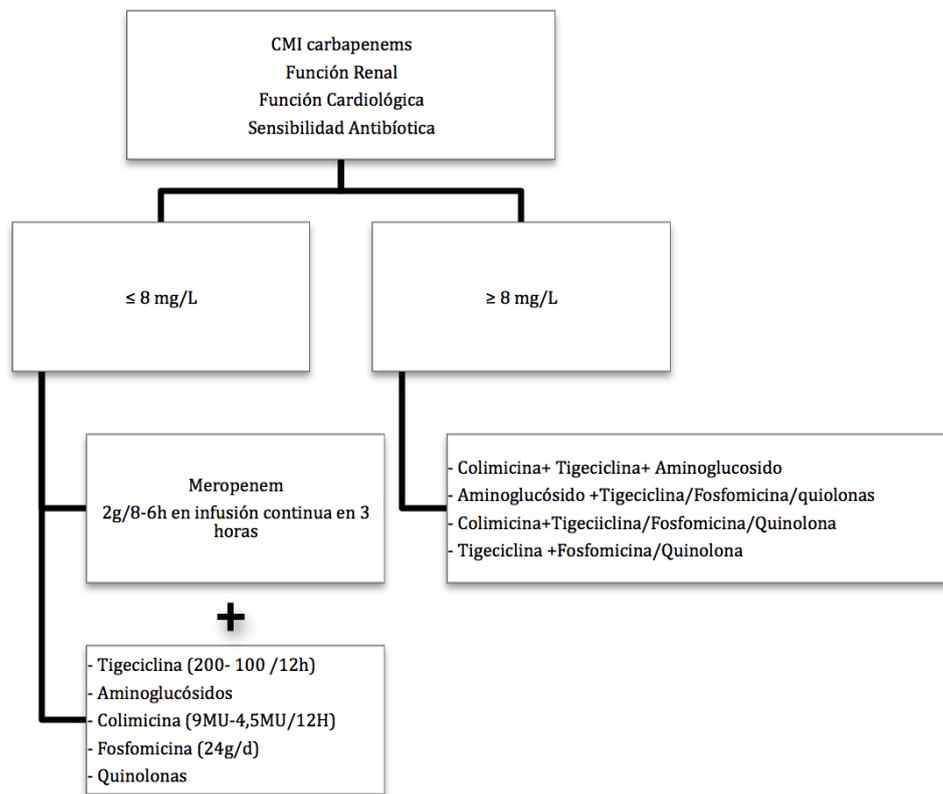


Figura 1 Esquema de elección de tratamiento

antibiótico es una cuestión que todavía permanece abierta, y que debe sopesarse valorando la función renal y cardiológica del paciente, así como del antibiograma. Los beneficios de un tercer antimicrobiano deberían evaluarse frente a los efectos adversos, el coste económico y las posibles interacciones farmacológicas, por lo que se considera que quedaría justificado cuando se presente una CMI elevada para los carbapenems. En último caso, la monoterapia con carbapenems quedaría restringida a infecciones leves, con un foco infeccioso localizado y una adecuada sensibilidad antibiótica.

Nuevos horizontes parecen abrirse frente al tratamiento de EPC. El avibactam es un nuevo inhibidor de las β-lactamasas, pero que todavía se encuentra en fase III, en vísperas de ser introducido para su uso clínico. *In vitro*, inhibe la actividad de enterobacterias tipo Ambler A (incluyendo tipo ESBL 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 presenta actividad frente a EPC tipo MBL (es decir, tipo NDM, tipo VIM, tipo IMP). Otro nuevo antibiótico en estudio es plazomicin, todavía en fase III. Parece ser activo frente a EPC tipo KPC, aunque no para el tipo NMD. Una vez aprobados, se espera que ambos fármacos jueguen un papel importante en el tratamiento de las EPC, tanto en monoterapia como en terapia combinada.

CONCLUSIONES

Nos encontramos ante un reconocido problema de salud pública. A pesar de ello, existe una brecha importante de conocimiento en cuanto a cómo gestionar de manera óptima el tratamiento antibiótico de estas infecciones. Disponemos de pocos datos que apoyen las recomendaciones, principalmente estudios retrospectivos que dependen de un pequeño número de pacientes. Es más que evidente la necesidad de algunos avances en la investigación. Existen datos alentadores, ya que se están llevando a cabo una serie de ensayos aleatorizados controlados, sin embargo la evidencia de alta calidad sigue faltando. A la espera de que los nuevos compuestos estén disponibles, es primordial usar racionalmente los antibióticos actuales, así como documentar sólidamente y diseñar ensayos clínicos con el objetivo de determinar la dosificación óptima, características PK/PD y combinaciones antibióticas. Mientras tanto sigue siendo crucial considerar cuidadosamente la estrategia terapéutica, basándose en la sensibilidad antibiótica, condición del paciente y datos clínicos disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism

- in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:597-602.
2. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:862-72.
 3. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Gudiol C, Martínez JA. Treatment of infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32 (Suppl 4):49-55.
 4. Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T, Carmeli Y, Paul M. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5104-11.
 5. Urban C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple bactericidal activities of 62 doripenem, polymyxin B, and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2010; 54:2732-4.
 6. 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.
 7. Walsh TR, Toleman MA, Poirel L, Nordmann P. Metallo-beta-lactamases: the quiet before the storm? *Clin Microbiol Rev* 2005;18:306-25.
 8. 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;55:943-50.
 9. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Executive summary of the 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;33:337.e1-337.e21.

Juan Pablo Horcajada

Aplicabilidad de los parámetros PK/PD de los antimicrobianos en el tratamiento de infecciones complejas y resistencias extremas

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Barcelona
Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

RESUMEN

Las infecciones complejas o de difícil tratamiento se deberían beneficiar de los datos PK/PD de los antimicrobianos en cada situación concreta. En el caso de las infecciones por gramnegativos multiresistentes el uso optimizado de colistina precisa el uso de conceptos PK/PD. Así mismo, en infecciones de focos poco accesibles a los antimicrobianos, los conceptos PK/PD juegan un papel primordial a la hora de elegir el antimicrobiano y su dosificación. Un ejemplo sería el potencial papel de linezolid en infecciones del SNC. Entre las infecciones fúngicas, la candiduria sintomática por cepas resistentes a fluconazol son un verdadero reto terapéutico. En este contexto micafungina sería una buena alternativa, de nuevo en base conceptos PK/PD.

Palabras clave: multiresistencia, índices PK/PD, colistina, difusión de los antimicrobianos, linezolid, micafungina

Usefulness of PK/PD parameters of antimicrobials in the treatment of complex and extremely-resistant infections

ABSTRACT

Complex or difficult to treat infections should benefit from antimicrobial PK/PD data in each specific situation. In the case of multidrug resistant gram negative infections the optimized use of colistin needs the using of PK/PD indexes. Likewise, in infections of inaccessible sources, PK/PD concepts play a key role in choosing the best antimicrobial and dosage. An example would be the potential role of linezolid in CNS infections. Among fungal infections, symptomatic candiduria by fluconazole-resistant strains are a therapeutic challenge. In this context micafungin could be a good alternative, again based on PK/PD concepts.

Key words: multi drug-resistance, PK/PD index, colistin, antimicrobial dosage, linezolid, micafungin

Podríamos definir las infecciones complejas como aquellas que revisten especial gravedad, las producidas por microorganismos multiresistentes, las que precisan ajustes farmacocinéticos para su manejo, las que se encuentran en focos poco accesibles a la antibioterapia, las relacionadas con las biopelículas y las que aparecen en pacientes con comorbilidad e inmunodeprimidos.

Como resistencias extremas podemos considerar aquellas producidas por microorganismos extremadamente resistentes (XDR) como por ejemplo *Pseudomonas aeruginosa* XDR, *Acinetobacter baumannii* XDR, enterobacterias productoras de carbapenemasas, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina con concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina superior a 1 mg/L, enterococos resistentes a vancomicina y *Candida* spp. resistentes a fluconazol.

Los índices farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) más utilizados en la clínica son el cociente concentración máxima (C_{max}/CMI), el tiempo por encima de la CMI y el cociente del área bajo la curva (AUC/CMI). Estos índices son predictores de eficacia clínica dependiendo del antibiótico. Así la eficacia de los aminoglucósidos es mayor cuanto mayor es el cociente C_{max}/CMI (son antibióticos concentración-dependientes), las fluoroquinolonas dependen del AUC/CMI y los betalactámicos del tiempo por encima de la CMI¹.

En la actualidad muchos pacientes con infecciones por bacterias gramnegativas extremadamente resistentes reciben colistina, como último recurso que aún mantiene tasas adecuadas de sensibilidad antibiótica. El mejor índice PK/PD de colistina es el AUC/CMI, aunque en algunos estudios ha demostrado ser concentración dependiente. Es importante conocer con profundidad esta molécula, que se ha convertido en la base del tratamiento en monoterapia o combinado de muchas infecciones por gramnegativos multiresistentes²⁻⁵. Colistina está comercializada en España en forma de sal de colistimetato sódico (CMS). Cada vial contiene 80 mg de CMS, que equivalen a 1 millón de unidades CMS, y a su vez a 33 mg de colistina base. Su absorción por vía oral es muy escasa, por lo que puede usarse para descontaminación oral selectiva. Tiene una unión a proteínas menor o igual al 50% y una elevada fijación tisular con concentraciones tisulares 4-5 veces superiores a las séricas

Correspondencia:
Juan Pablo Horcajada
Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Barcelona
E-mail: 97244@parcdesalutmar.cat

en hígado, riñón y músculo). Colistina tiene escasa penetración en LCR (5%) y en broncoaspirado cuando se administra por vía parenteral. La concentración máxima de colistina en suero en el estado estacionario es aproximadamente de 2 mg/L, cifra cercana a la CMI de muchos microorganismos. El metabolismo de colistina es poco favorable para el tratamiento de infecciones graves. Una vez administrado el CMS se inicia su metabolización en colistina base, pero a la vez se produce una rápida eliminación renal del CMS, hecho que impide alcanzar buenas concentraciones séricas de colistina. Al mismo tiempo existe un riesgo de nefrotoxicidad relacionada con la administración de CMS. Por lo tanto, sólo se pueden alcanzar bajos niveles de colistina antes de llegar a producir nefrotoxicidad, lo que convierte al CMS en un fármaco con un estrecho rango terapéutico. Además, el comportamiento PK/PD de CMS y colistina es variable en distintos pacientes dependiendo de diversos factores como el aclaramiento renal, la existencia de tercer espacio, etc. Esto complica aún más el manejo de este fármaco, pudiendo ser necesario en un futuro cercano la monitorización terapéutica del fármaco^{6,7}. Una de las propuestas más aceptadas para optimizar la dosificación de colistina en pacientes críticos, basada en modelos PK/PD, es la administración de una dosis elevada de carga, equivalente a la dosis diaria, seguido de una dosificación cada 12 horas de la dosis diaria dividida en dos. El motivo de esta propuesta es el tiempo que tarda el fármaco alcanzar el estado estacionario, demasiado largo para pacientes que precisan una acción rápida del antibiótico. Sin embargo, el riesgo de nefrotoxicidad aumenta en paralelo al aumento de dosis de CMS. En nuestra experiencia, niveles de colistina de 3,33 mg/L a día 7 de tratamiento y de 2,42 mg/L al final de tratamiento en el estado estacionario se asocian a un elevado riesgo de nefrotoxicidad⁸. La monitorización terapéutica podría no solo optimizar la dosificación para optimizar la eficacia antibacteriana sino para prevenir el desarrollo de nefrotoxicidad, máxime cuando ésta se asocia a un peor pronóstico, como nuestro grupo ha demostrado (original en preparación).

Esta optimización PK/PD de los antimicrobianos se aplica también a los betalactámicos. El tiempo por encima de la CMI es el parámetro a optimizar. Para ello se ha propuesto utilizar estas moléculas en perfusión continua o extendida⁹⁻¹². Sin embargo la evidencia científica sobre la utilidad de esta práctica en pacientes graves no es muy elevada. Y algunos estudios muestran resultados dispares, probablemente por diferencias metodológicas. Es importante saber que este tipo de administración también tiene algunas limitaciones, como la necesidad de que la solución sea estable a temperatura ambiente durante las horas en que se realice la perfusión, la incompatibilidad con otros fármacos por la misma vía, la necesidad de una vía central, un mayor riesgo de tromboflebitis y de infección del catéter.

Otro aspecto PK/PD muy importante para el manejo de infecciones complejas es la difusión de las moléculas al foco de infección. Las infecciones del sistema nervioso central han constituido siempre un reto terapéutico. Hay fármacos muy útiles desde el punto de vista de espectro y acción antibacteriana como la vancomicina, pero cuya penetración al líquido cefalorraquídeo es muy escasa. Son precisos otros fármacos con

mejor penetración al SNC para el tratamiento de infecciones producidas por gram positivos multirresistentes, como ocurre a veces en las infecciones neuroquirúrgicas. Una posible alternativa es el linezolid, cuyo bajo peso molecular, escasa unión a proteínas y liposolubilidad favorecen su difusión a través de la barrera hemato-encefálica, con ratios de 0,70-0,90 de la concentración plasmática. Su difusión a lugares habitualmente no accesibles para otras moléculas también se ha demostrado comprobando su difusión al humor vítreo¹³. Algunas series clínicas han corroborado su potencial papel en infecciones del SNC^{14,15}.

Las infecciones urinarias por levaduras representan un reto terapéutico cuando la especie de *Candida* spp. es resistente a fluconazol porque el resto de alternativas terapéuticas tiene muy escasa eliminación renal. Nuestro grupo ha demostrado recientemente que, dadas las cifras tan bajas de CMI de micafungina frente a la mayoría de especies de *Candida*, los escasos niveles que alcanza en orina tras su administración endovenosa son suficientes para utilizarla en estas infecciones, con cocientes entre la concentración urinaria y las CMI superiores a 4 (original en preparación). Este estudio demuestra la importancia y utilidad del PK/PD en el tratamiento de infecciones complejas.

En conclusión para conseguir un manejo más optimizado de las infecciones complejas es necesario valorar los índices PK/PD, utilizar los antibióticos conforme a los índices PK/PD más óptimos según la molécula y monitorizar los niveles de los antimicrobianos en algunas situaciones. Además es importante tener en cuenta el foco de infección y la difusión de los antimicrobianos al mismo. De esta manera se puede mejorar la eficacia clínica y reducir la potencial toxicidad de los antimicrobianos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17:479-501.
2. Couet W, Grégoire N, Marchand S, Mimoz O. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:30-9.
3. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22:535-43.
4. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1333-41.
5. Montero M, Horcajada JP, Sorli L, Alvarez-Lerma F, Grau S, Riu M, et al. Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection* 2009;37:461-5.
6. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3430-6.
7. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, Coulthard K. Use of high-performance liquid chromatography to study the

- pharmacokinetics of colistin sulfate in rats following intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1766-70.
8. 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.
 9. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009; 37:2071-8.
 10. Scaglione F, Paraboni L. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit: setting appropriate dosing regimens. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32:294-301.
 11. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 56:272-82.
 12. Yang H, Zhang C, Zhou Q, Wang Y, Chen L. Clinical outcomes with alternative dosing strategies for piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0116769.
 13. Horcajada JP, Atienza R, Sarasa M, Soy D, Adán A, Mensa J. Pharmacokinetics of linezolid in human non-inflamed vitreous after systemic administration. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:550-2.
 14. Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother* 2007; 41:296-308.
 15. Luque S, Grau S, Alvarez-Lerma F, Ferrández O, Campillo N, Horcajada JP, et al. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical critically ill patients with proven or suspected central nervous system infections. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44:409-15.

Amparo Solé¹
Rosa M^a Girón²

Antibioterapia inhalada y dispositivos de inhalación en patología infecciosa pulmonar

¹Unidad de Trasplante Pulmonar-Fibrosis Quística. HUP La Fe. Valencia.

²Unidad de Bronquiectasias-Fibrosis Quística. HU La Princesa. Madrid

RESUMEN

La terapia antibiótica nebulizada es una opción terapéutica muy atractiva en el tratamiento de las infecciones pulmonares dada la alta concentración que se obtiene del antimicrobiano en el sitio de la infección, minimizando efectos adversos y posibles interacciones farmacológicas. Es en la fibrosis quística (FQ) donde se han ensayado mayoritariamente estos medicamentos y dispositivos, aunque existe también experiencia en el área del trasplante pulmonar, bronquiectasias, pacientes críticos ventilados y en inmunocomprometidos principalmente oncohematológicos. La oferta de antimicrobianos para nebulización es amplia e incluye: betalactámicos, aminoglucósidos, y antifúngicos. Existe muy poca evidencia científica en esta área y prácticamente se basa en ensayos randomizados en la FQ y estudios de cohortes en otras patologías respiratorias. En esta revisión se comentan todos los antibióticos disponibles a fecha de hoy, indicaciones, resultados y dispositivos adecuados para su uso correcto. Varios factores contribuyen a su depósito pulmonar que es altamente variable en función del dispositivo empleado, fármaco, enfermedad pulmonar de base y patrón ventilatorio. Asimismo se resaltan las precauciones que se deberían tener en cuenta cuando se prescribe una terapia antibiótica nebulizada. Por último, a pesar de que muchos médicos han adquirido experiencia positiva con las terapias antibióticas nebulizadas, se necesitan ensayos clínicos fuera del campo de la FQ para responder a preguntas clínicas importantes, como lo es la dosis adecuada de antibiótico, el dispositivo de administración óptimo, así como la farmacocinética precisa del fármaco en aerosol.

Inhaled medication and inhalation devices for lung disease

ABSTRACT

Nebulized antibiotic therapy is an attractive therapeutic option given the high concentration obtained from the drug at the site of infection, minimizing the adverse effects and possible drug interactions. Inhalation of drugs as treatment of cystic fibrosis (CF) related lung disease has been proven to be highly effective. Consequently, an increasing number of drugs and devices have been developed for CF lung disease or are currently under development. Other limited areas of experience in this field are lung transplant recipients, immunosuppressed patients, bronchiectasis and ventilated patients. In this review document we analyse the current status of the inhaled medications, their modes of administration and indications and their results as well as side effects. Specifically we address antibiotics, and additionally, we review the current knowledge on devices for inhalation therapy with regard to optimal particle sizes and characteristics of wet nebulisers, dry powder and metered dose inhalers. Several factors contribute to a highly variable pulmonary drug deposition as the devices, the physical properties of the administered antimicrobial agent, the type of respiratory disease and the inhalation technique. Despite many clinicians have obtained a valuable experience from the aerosolized administration of antimicrobials and persuaded of their efficacy and safety. However, RCTs out of CF are needed to answer important clinical questions, such as what is the appropriate dose, the optimal delivery device, the optimal way of drug administration, as well as the exact therapeutic role and pharmacokinetic profile of aerosolized drug.

CONCEPTOS GENERALES

La aerosolterapia es una modalidad de tratamiento que se basa en la administración de sustancias en forma de aerosol por vía inhalatoria. Un aerosol es una suspensión estable de partículas sólidas o líquidas en aire u otro gas, como el oxígeno. Los nebulizadores son los dispositivos encargados de gene-

Correspondencia:
Amparo Solé
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avinguda de Fernando Abril Martorell, nº 106. 46026 Valencia (Spain)
Tel.+ 34 961 244 000
E-mail: sole_amp@gva.es

rar aerosoles desde partículas líquidas de un tamaño adecuado para que puedan ser inhaladas en el tracto respiratorio inferior. El proceso por el cual un líquido se convierte en aerosol y se deposita directamente en el tracto respiratorio se denomina nebulización, con lo que pueden alcanzarse concentraciones altas en el árbol bronquial y lecho pulmonar con menores efectos secundarios que si se utilizase la vía sistémica.

Cuando nos planteamos indicar una nebulización hemos de tener en cuenta 4 aspectos. Primero, que la solución del fármaco y el volumen a administrar sean los adecuados, recomendándose que la formulación tenga un pH entre 4,5-8,7, una osmolaridad de entre 150-550 mOsm/kg y una concentración de cloro entre 31 y 300 nM. Segundo, que la selección

del nebulizador y el compresor genere el mayor porcentaje de partículas respirables que son las que tienen un tamaño entre 2-5 μm . Tercero, que la inhalación sea efectiva por parte del paciente, para ello se recomienda que se administre habitualmente mediante una pieza bucal en los adultos, mascarilla en los niños, o por una conexión de pieza en T en pacientes intubados. Cuarto, que el estado de la vía aérea esté lo más limpia posible, recomendándose el uso de broncodilatadores y la realización de fisioterapia previamente. Así mismo otra consideración importante si ya hemos prescrito el dispositivo para la nebulización, es la limpieza y mantenimiento del aparato, por lo que debe suministrarse a los pacientes unas instrucciones claras para el mantenimiento y limpieza de los sistemas de nebulización para evitar el mal uso de los mismos y las posibles

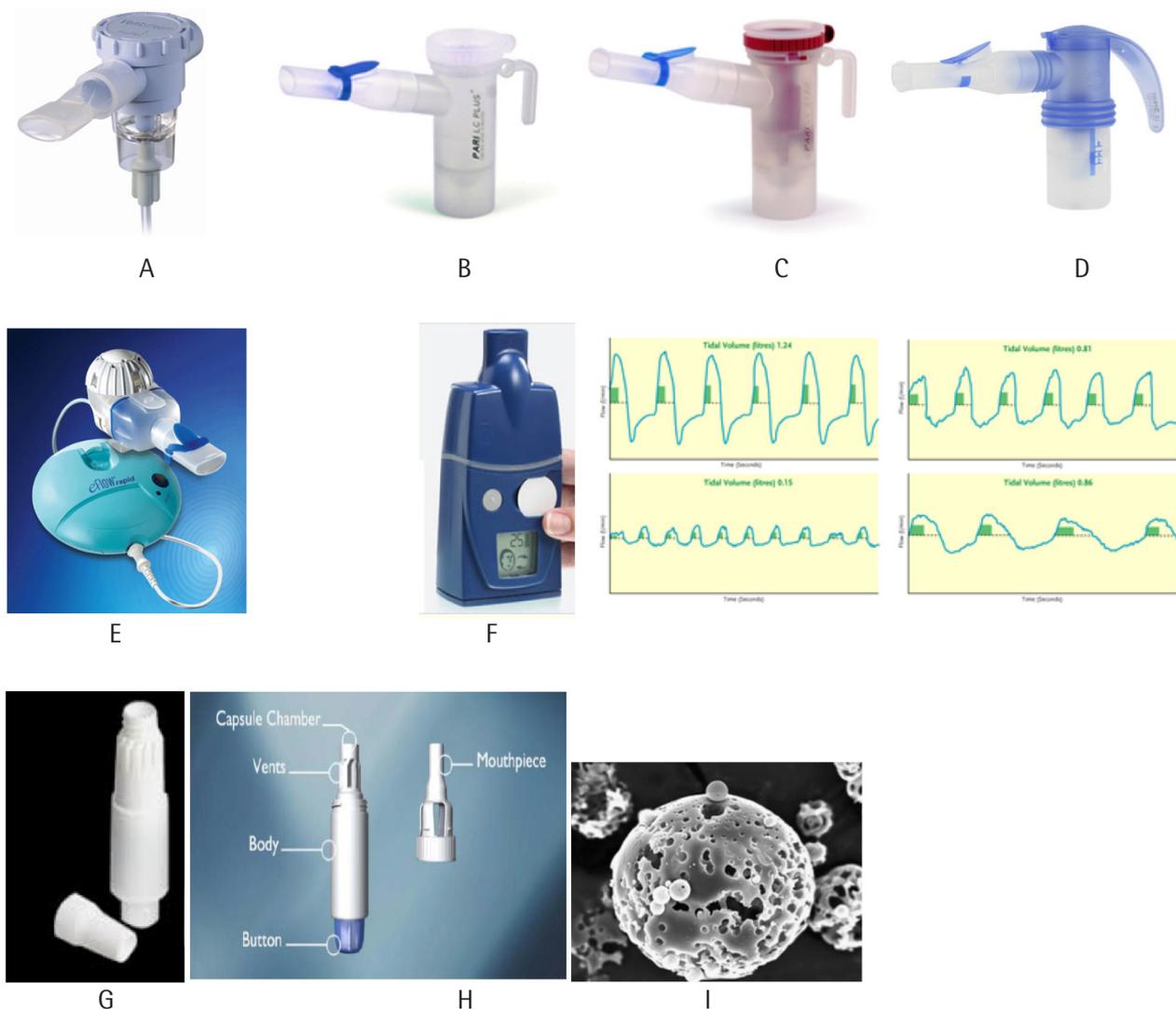


Figura 1 Nebulizadores tipo jet con efecto venturi. A. Ventstream® (Respironics) B. Pari LC Plus®. C. Pari LC Star®. D. Pari LC Sprint® Nebulizadores de malla vibratoria. E. eFlow Rapid® (Pari) F. Ineb® (Respironics) con tecnología de liberación adaptada a patrón respiratorio. G. Dispositivos de polvo seco para antibióticos. Turbospi® (PH&T). H. Inhalador T-326 inhaler (Novartis). I. PulmoSphere™

contaminaciones. En general, deben seguirse las recomendaciones del fabricante en cuanto a mantenimiento del aparato/ recambio de piezas, filtros, etc. Es aconsejable individualizar al máximo el uso de estos equipos para cada paciente y que el material que se utiliza para preparar la medicación (jeringas y agujas) sea de un solo uso¹.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DEPOSITO DE LOS AEROSOLES

El depósito de partículas de un aerosol en la vía aérea está condicionada por diversos factores: la cantidad de aerosol producido y las características de las partículas generadas, la higroscopicidad de la partícula (capacidad de absorción de la humedad atmosférica), el patrón ventilatorio y las características anatómica de la vía aérea. De todos ello, los más importantes son el tamaño de partícula, el flujo aéreo inspiratorio que el paciente es capaz de generar y las dimensiones de la vía aérea. El aerosol, habitualmente contiene partículas de muy diferentes tamaños, y sólo podremos conocer su comportamiento evaluando un valor global que nos explique sus propiedades físicas. Para ello se utiliza la mediana del diámetro aerodinámico de la masa de partículas (MMAD) del aerosol que indica que el 50% de la masa del aerosol está por debajo de ese valor y el 50% restante por encima. Las partículas superiores a 100 μm no pueden entrar en el aparato respiratorio; las comprendidas entre 8 y 100 μm son atrapadas generalmente en las fosas nasales y resto de vías altas hasta laringe, ya que al ser de gran tamaño tienen la suficiente inercia para causar impactación en la pared de la vía aérea cuando el flujo de aire cambia de dirección; las partículas de 2 a 8 μm se depositan, sobre todo, por sedimentación en las vías aéreas proximales, conductos alveolares y alvéolos como resultado de las fuerzas gravitacionales en zonas de bajo flujo; las de 5-8 μm se localizan sobre todo en vías aéreas centrales y las de 2-5 μm en bronquiolos respiratorios y alvéolos; la mayor posibilidad para depósito alveolar, habitualmente también por gravedad, es para las partículas entre 1 y 2 μm de diámetro. Entre 0,25 y 1 μm el depósito es prácticamente nulo, volviendo a incrementarse, a nivel alveolar, para las partículas por debajo de 0,25 μm . El tamaño ideal de la partícula debe ser inferior a 5 μm (2-5 μm). Así mismo, el patrón ventilatorio de cada individuo va a influir sobremanera en la penetración, deposición y retención del aerosol. La efectividad del tratamiento inhalado va a ser directamente proporcional al volumen corriente e inversamente proporcional a la frecuencia respiratoria; así, a mayor volumen inhalado más periféricamente se distribuyen las partículas del aerosol. El patrón ventilatorio ideal consistiría en una respiración lenta y profunda, con apnea al final de la inspiración permitiendo una mayor sedimentación gravitacional en las vías aéreas más periféricas. La anatomía de la vía aérea y la patología pulmonar subyacente también influyen en la efectividad de la aerosolterapia. A mayor estrechez de vías aéreas (niños, patología obstructiva bronquial), se produce una menor deposición distal de aerosol^{1,2}.

TIPO DE NEBULIZADORES

En la actualidad disponemos de dos tipos de sistemas de nebulización recomendados para antibióticos: los nebulizadores "a chorro" o tipo jet, y los nebulizadores de malla vibratoria.

Nebulizadores tipo jet. Los sistemas de nebulización tipo jet utilizan el principio de Bernoulli. El equipo de nebulización consta de 2 partes, el compresor, que son la fuente de aire u oxígeno a presión y la cámara de nebulización (nebulizador). En la práctica, se necesita un compresor capaz de producir un flujo dinámico de 8-12 l/min.

Cuando utilizamos nebulizadores tipo jet con efecto Venturi activo podemos utilizar compresores con un flujo activo de tan solo 6 l/min. Existen tres tipos de nebulizadores tipo jet: los nebulizadores tipo jet convencionales a débito constante (producen aerosol de forma continua), los nebulizadores tipo jet a debito intermitente (producen aerosol de forma intermitente) y los nebulizadores tipo jet con efecto Venturi activo que aprovechan el impulso inspiratorio del paciente sumándose al generado por el compresor; estos últimos son los más utilizados Ventstream® (Respironics), Pari LC plus®, Pari LC sprint® y Pari LC star® (Pari) (figura 1).

Nebulizadores de malla o de membrana. Los nebulizadores más novedosos son los de malla o de membrana y han constituido una gran revolución en el campo de la aerosolterapia, por su reducido tamaño y la rapidez de nebulización. En los nebulizadores de malla el aerosol se genera al pasar el líquido a nebulizar por los agujeros de una malla. No necesitan compresor y son menos pesados y ruidosos que los jet. Además de funcionar con electricidad, pueden funcionar con pilas y con la batería del coche. Hay dos tipos principales de nebulizadores de malla: estática y vibratoria. En los de malla estática el aerosol se genera aplicando una presión en el líquido para que pase a través de los agujeros de la malla. En los de malla vibratoria el líquido pasa por los agujeros gracias a la vibración de la malla. La eficacia de los nebulizadores de malla es superior a los jet, con un mayor depósito pulmonar. También son menos voluminosos, más silenciosos y más rápidos que los de tipo jet, lo que se traduce en un mejor cumplimiento por parte del paciente. Disponemos en España de los dispositivos eFlow® Rapid (Pari) y I-neb® (Respironics) (figura 1). El dispositivo eFlow Rapid® (Pari) contiene una membrana de metal perfectamente perforada con 3000 agujeros que vibra a una frecuencia de 116kHz y origina una MMAD de 4,1 μm de partículas. Funciona de manera continua, aunque gracias a su cámara de retención minimiza la pérdida del fármaco durante la espiración, aunque se puede disminuir la contaminación ambiental colocando un filtro. Es pequeño y silencioso, pesa unos 55 g y 300 g al incorporarle la batería. Tiene una autonomía de 90 minutos con la batería totalmente cargada. Tiene un volumen inicial de 2 a 6 ml y un volumen residual de 1,2 ml. Puede nebulizar la mayoría de los fármacos como broncodilatadores, antibióticos, mucolíticos y soluciones hipertónicas, aunque en este último caso es necesario que la limpieza de la malla sea concien-

Tabla 1 Antibióticos específicos para inhalación

Antimicrobiano y formulación	Nombre comercial	Comercializado en España	Administración	Tiempo de administración	Sistema de inhalación
Aztreonam lisina, solución para inhalación (AZLI)	Cayston®	SI	75 mg, 3 veces al día	2-3 min	Altera
Colistina, solución para inhalación (COL)*	Colistina GES	SI	0,5-2 millones UI	Variable	Variable***
	Colomycin®	NO	(1 millón = 80 mg of COL), 2 o 3 veces al día		
	Promixin®	SI	0,5-1 millón UI (1 millón = 80 mg of COL), 2 o 3 veces al día		
Colistina, polvo seco para inhalación (COL-P)	Colobreathe®	SI	1.662.500 IU (125 mg of COL), 2 veces al día	No especificado ~ 6 min	Turbospin
Tobramicina, solución para inhalación (TNS)*	TOBI®	SI	300 mg/5 mL, 2 veces al día	~ 20 min	Pari-LC Plus***
	Nebris®	SI			
	Tobrineb®	SI			
	Tobramicina Combino Pharm®	SI			
	Bramitob®	SI			
	Actitob®	NO			
Tobrineb®	SI	300 mg/4 mL, 2 veces al día	~ 15 min		
Tobramicina, polvo para inhalación (TIP)	TOBI Podhaler® (T-326)	SI**	112 mg, 2 veces al día	~ 6 min	Podhaler (T-326)

*genéricos en algunos países; **sin reembolso

***en ocasiones se utilizan nebulizadores malla

zuda para evitar la obstrucción de los orificios por la sal. En la actualidad se están investigando distintos antibióticos nebulizados con su dispositivo eFlow (Pari) específico, como Altera® para nebulizar aztreonam lysina. El dispositivo Ineb® (Respironics) combina la tecnología de malla vibratoria con la tecnología de AAD (figura 1). Consta de un elemento piezoeléctrico que vibra y empuja al líquido en contacto con la membrana perforada a pasar por ella y formar el aerosol. Funciona con batería recargable y precisa un microchip o disco, que permite sólo usarse con un tipo de colistina, Promixin® (Praxis). Al combinar la tecnología AAD, permite

reducir la dosis del fármaco a la mitad debido a su aprovechamiento y evita la contaminación ambiental. Asimismo, como funciona al detectar el impulso inspiratorio, el sistema avisa si el tratamiento no se ha completado. La inhalación se ha de realizar con el dispositivo totalmente horizontal y se completa en unos 2 minutos, en caso contrario se ha de sospechar que los volúmenes corrientes están reducidos o existe una mala técnica inhalatoria en el paciente u obstrucción de los orificios de la malla. Tiene un volumen de llenado de 1 ml y un volumen residual es de 0,1ml. Existe la posibilidad de incorporar un sistema de grabación del

cumplimiento de las sesiones del tratamiento así como un programa para mejorar la técnica inhalatoria. La empresa Respiroics® tiene un servicio técnico que se encarga del mantenimiento y recambio de piezas sin coste añadido^{1,3,4}.

INHALADORES DE POLVO SECO

Se han desarrollado además dos dispositivos para poder inhalar antibióticos en polvo seco, Inhalador T-326® para tobramicina y ciprofloxacino y Turbospin® para colistina (figura 1). La tobramicina en polvo seco, y en un futuro el ciprofloxacino en polvo seco, se administran a través de una partícula porosa, esférica y hueca llamadas PulmoSpheras™. Con estos dispositivos, que son de pequeño tamaño, se va reducir enormemente el tiempo empleado en la inhalación ya que se ahorra, además, el tiempo invertido en la preparación y limpieza del nebulizador y han demostrado igual eficacia que la administración por nebulización.

ANTIBIÓTICOS ESPECÍFICOS PARA INHALACIÓN

La administración de antibióticos por vía inhalada es un método ideal para el control de la infección bronquial crónica dado que consigue altas concentraciones en la vía aérea con una mínima absorción sistémica. Durante años se emplearon distintas estrategias de tratamiento con antibióticos con formulaciones para la vía parenteral. Posteriormente con la llegada de las preparaciones específicas para la vía aérea se han puesto de manifiesto los beneficios tanto a corto como a largo plazo de esta estrategia de tratamiento para la infección bronquial crónica. Los antibióticos disponibles en el mercado específico para inhalación y sus dosis se muestran en la tabla 1.

Existen otros antibióticos de uso para inhalación en distintas fases de investigación, como amikacina, levofloxacino, ciprofloxacino y vancomicina.

Inconvenientes de las terapias nebulizadas. En general inclusive en preparaciones específicas para inhalación son: Efectos irritativos locales, cumplimiento irregular ya que consume tiempo hasta 15-30 min en función de los nebulizadores, depósito pulmonar irregular (en función de la viscosidad del producto, tipo de nebulizador, flujo del compresor, patrón respiratorio...). Por último existen pocos estudios sobre la farmacocinética de estos productos, incluso en poblaciones que se admite esta modalidad de tratamiento¹.

INDICACIONES

Debido a las ventajas que presenta la vía inhalatoria, el empleo de fármacos nebulizados se ha prodigado mucho en la última década, y se recomienda el uso de formulaciones antibióticas específicas para inhalación². Las principales indicaciones son las siguientes: (i) la erradicación y control de la infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (FQ)⁵, usándose los antibióticos

antipseudomónicos comercializados, colistina, tobramicina y aztreonam, en esta patología existe una gran evidencia científica sobre su eficacia, demostrando disminuir la densidad bacteriana en las vías aéreas, disminuir el número de exacerbaciones e ingresos hospitalarios, aumentar la función pulmonar, disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes; (ii) la infección bronquial crónica por *P. aeruginosa* y otros gramnegativos de pacientes con bronquiectasias no FQ con colistina y tobramicina, en donde la evidencia es menor y la eficacia no tan demostrativa como en la FQ; (iii) en los enfermos con neumonía asociada al ventilador con antibióticos específicos en función del antibiograma de la bacteria (gramnegativos multirresistentes como *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, etc)⁶⁻⁸; (iv) en la profilaxis de la infección invasora fúngica en pacientes neutropénicos y receptores de trasplante de médula ósea y de pulmón, con anfotericina B presentaciones lipídicas (liposomal o complejo lipídico) en dosis variables entre 50-100 mg cada 48 h durante el primer mes y luego dosis semanales/quincenales durante 3-6 meses; (v) por último en la profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con CD4<200 células/ml o trasplantados con una dosis de 300 mg de pentamidina mensual como alternativa al tratamiento estándar con trimetoprim/sulfametoxazo^{9,10}.

No obstante en un futuro inmediato vamos a ver como se implementa su uso no solo como profilaxis de infecciones bacterianas o fúngicas sino como coadyuvante de tratamientos sistémicos que precisen dosis altas de antimicrobiano local, que serían imposible de alcanzar por vía sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ribas J. Fundamentos físicoquímicos. En: Rosell A, Salgado A, eds. Terapia Nebulizada: Fundamentos y aplicaciones clínicas. Barcelona: Rubes Editorial SL, 2001;29-76.
2. Girón R, Antelo C. Terapia inhalada. En: Salcedo A, Gartner S, Girón R, García-Novo D eds. Tratado de Fibrosis Quística Editorial Justim , Febrero 2012, Madrid; 231-41.
3. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G; consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. J Cyst Fibros 2009; 8:295-315.
4. Laube B, Janssens HM, de Jongh FH, Devadason SG, Dhand R, Diot P, Everard ML, Horvath I, Navalesi P, Voshaar T, Chrystyn H. What the pulmonary specialists should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J 2011;37:1308-417
5. Cantón R, Máiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O et al. Spanish consensus on the prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infections in cystic fibrosis patients. Arch Bronconeumol 2015; 51:140-50.
6. Máiz L, Girón RM, Oliveira C, Quintana E, Lamas A, Pastor D, et al. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: systematic review of randomized controlled trials. Expert Opin Pharmacother 2013; 14:1135-49.

7. Hoibi N. Recent advances in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis BMC Medicine 2011; 9:32.
8. Tay G, Reid D, Bell S. Inhaled Antibiotics in Cystic Fibrosis (CF) and Non-CF Bronchiectasis. Semin Respir Crit Care Med 2015; 36:267-86.
9. Geller D, Weers J, Heurding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere™ technology. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2011; 24:1-8.
10. Solé A. Invasive fungal infections in lung transplantation: role of aerosolised amphotericin B. Int J Antimicrob Agents 2008;32 Suppl 2:S161-5.

Alejandra Morales-Cartagena
Antonio Lalueza
Rafael San Juan
José María Aguado

Staphylococcus aureus sensible a cloxacilina con CMI elevada a glucopeptidos. ¿Ponemos siempre cloxacilina?

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación i + 12. Universidad Complutense de Madrid.

RESUMEN

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* constituyen una causa de morbi-mortalidad importante tanto en el medio hospitalario como en la comunidad, a pesar de la gran cantidad de antibióticos antiestafilocócicos disponibles. El aumento creciente en los últimos años de la incidencia de *S. aureus* resistente a metilicina ha conducido a un uso más extenso de la vancomicina, y este hecho ha ido en paralelo de un incremento progresivo de la concentración mínima inhibitoria a vancomicina. La aparición de cepas con sensibilidad intermedia (VISA y hVISA) o resistentes a vancomicina (VRSA) suponen un reto en cuanto a la escasez de opciones terapéuticas disponibles. En los últimos años se ha observado la aparición infecciones estafilocócicas por cepas con una concentración mínima inhibitoria elevada a vancomicina, aún dentro de los límites de sensibilidad, que se han visto asociadas a un peor pronóstico clínico tanto en cepas sensibles como resistentes a metilicina. Hacen falta más estudios para determinar el impacto real de la disminución de la sensibilidad a vancomicina en infecciones por *S. aureus* en cuanto al pronóstico clínico y al mejor abordaje terapéutico.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus* sensible metilicina, sensibilidad disminuida a glucopeptidos

Cloxacillin-susceptible *Staphylococcus aureus* with high MIC to glycopeptides. Ever we use cloxacillin?

ABSTRACT

Staphylococcus aureus infections are yet an important cause of morbidity and mortality despite of numerous effective anti-staphylococcal antibiotics available. There has been

an increasing incidence of methicillin-resistant strains which might have led to a wider use of vancomycin. This seems to ride alongside a covert progressive increase of *S. aureus* vancomycin minimum inhibitory concentration. In this way, the emergence of vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA) strains and heteroresistant-VISA has raised concern for the scarcity of alternative treatment options. Equally alarming, though fortunately less frequent, is the emergence of vancomycin-resistant *S. aureus*. Ultimately, various debate issues have arisen regarding the emergence of *S. aureus* strains with decreased vancomycin susceptibility, within the range still considered sensitive. These strains have shown a different clinical behaviour regardless of vancomycin use, both in methicillin resistant and sensitive *S. aureus*. The emergence of increasing vancomycin-resistance in *S. aureus* isolates, has stirred up the basis of therapeutic approach in staphylococcal infections. There is yet much to explore to better define the impact of higher vancomycin minimum inhibitory concentration in staphylococcal infections.

Key words: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, reduced vancomycin susceptibility

INTRODUCCIÓN

Clásicamente, a las infecciones por microorganismos resistentes se les atribuye mayor gravedad y mayor morbi-mortalidad que las producidas por microorganismos sensibles a los antibióticos, sin embargo esta afirmación no siempre es precisa ni superponible para los distintos microorganismos. En infecciones por *Staphylococcus aureus*, la mayor mortalidad en casos de *S. aureus* resistente a metilicina (SARM) ha sido descrita de forma repetida. A pesar de la disparidad de estudios realizados al respecto, varios metaanálisis coinciden en esta observación. En un metaanálisis en el que se incluyeron 31 estudios (1980-2000) se observó un aumento significativo de la mortalidad asociada a bacteriemias por SARM frente a *S. aureus* sensible a metilicina (SASM) [OR, 1,93 IC95% 1,54-2,42, P<0,001]¹. Esta diferencia se hace más evidente en el caso de infecciones de adquisición nosocomial. Los factores de riesgo asociados a infecciones por SARM se han visto asociados con la comorbilidad de los pacientes, uso previo de antibióticos, estancia hospitalaria, etc. Por tanto algunos autores afirman que es difícil distinguir el impac-

Correspondencia:
José María Aguado.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre.
E-mail: jaguadog1@gmail.com

to real del propio microorganismo, habiendo sugerido en ocasiones que son estos factores de riesgo a los que se debería atribuir la verdadera diferencia en mortalidad². Estudios de prevalencia en España muestran un ascenso progresivo de la resistencia a metilicina en las cepas de *Staphylococcus* (estabilizándose en torno al 22% en los últimos años) así como también para otros antibióticos, principalmente clindamicina, tetraciclinas y quinolonas³. Si evaluamos el impacto real de las infecciones por *S. aureus* en el medio hospitalario, a pesar de que se describe una mayor mortalidad asociada a las cepas resistentes a metilicina, dado que la incidencia de infecciones por SARM es más del doble que la de SARM (78% vs. 22%), el impacto sobre la mortalidad de infecciones estafilocócicas resulta prácticamente equiparable.

En el caso concreto de la neumonía el papel de SARM toma especial relevancia en neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV), siendo más frecuente en ventilación mecánica prolongada (mayor de 7 días) y en aquellos pacientes que estuvieran recibiendo antibioterapia. Sin embargo, se observa mucha disparidad entre los centros y los diferentes estudios, por lo que las pautas de antibioterapia empírica deberán atenerse a la situación epidemiológica de cada centro⁴. Los factores de riesgo descritos para la neumonía asociada a ventilación mecánica por SARM son la exposición previa a antibióticos, estancia hospitalaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y uso de esteroides, con una prevalencia estimada mayor del 70% en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en países desarrollados⁵. A pesar de la posible interferencia con otros factores de riesgo asociados, en algunos estudios se ha descrito una mortalidad en NAV por SARM alarmantemente superior a la producida por SARM (54% vs. 3%)⁶, sin embargo otros estudios muestran resultados más equiparables (53,8% vs. 46,2%)⁷, siendo en cualquier caso un problema muy importante en el ámbito de la infección nosocomial. En la neumonía nosocomial no asociada a ventilación mecánica, la incidencia observada de SARM en estudios etiológicos es similar a la de SARM, teniendo en cuenta las dificultades en cuanto a la adquisición e interpretación de muestras microbiológicas en los pacientes sin intubación oro-traqueal⁸.

CLOXACILINA EN INFECCIONES POR SARM

Históricamente el tratamiento de elección para infecciones por SARM ha sido cloxacilina o sus derivados. Esta afirmación está avalada por múltiples estudios en los que el uso de cloxacilina se asocia a mejor pronóstico, curación y menor tasa de recidiva o fracaso bacteriológico⁹. Recientemente, sin embargo, la omnipotencia de cloxacilina en estas infecciones comienza a cuestionarse. En un estudio retrospectivo reciente evaluando la eficacia de cefazolina frente a cloxacilina en infecciones complicadas por SARM, observaron mayor seguridad con similar tasa de éxito en aquellas tratadas con cefazolina¹⁰.

CMI A VANCOMICINA Y SU IMPORTANCIA EN INFECCIONES POR *S. AUREUS*

El concepto de "*MIC creep*", del inglés, se refiere a la observación de un aumento gradual, constante y subrepticio en

los últimos años, de la concentración mínima inhibitoria (CMI) a vancomicina en cepas de *S. aureus*. Esto ha sido descrito en varios estudios epidemiológicos internacionales realizados en los últimos 10-15 años¹¹. Algunas causas a las que se atribuyen esta tendencia son la exposición a antibióticos y posibles cambios clonales en las poblaciones microbiológicas. El impacto clínico de este cambio en el patrón de resistencias está aún por aclarar.

Estos cambios provocaron que en los últimos años se tuvieran que revisar de forma repetida los criterios de resistencia a vancomicina del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), de forma que fue descendiendo progresivamente el umbral a partir del cual una cepa de *S. aureus* se considera susceptible a vancomicina. Según la normativa actual se establece el punto de corte para una cepa resistente a vancomicina en una CMI > 16 mg/L. El mecanismo de resistencia de estas cepas se origina por la adquisición de un plásmido con un gen de resistencia (*vanA*) transmitida por *Enterococcus* resistentes a vancomicina. *S. aureus* con CMI a vancomicina entre 4-8 mg/L se denominan *vancomycin-intermediate S. aureus* (VI-SA), y su mecanismo de resistencia se basa en la conformación de una pared celular más gruesa (mayor número de capas de peptidoglicano). El mecanismo de acción de la vancomicina está basado en la unión a los residuos D-Alanina de la capa de peptidoglicano de la pared, consiguiendo con su disrupción la lisis de la bacteria. Por ello, al aumentar el grosor de la pared, la vancomicina actúa con mayor dificultad y precisa mayores concentraciones para ejercer su efecto bactericida. Se ha observado a su vez que en aislados aparentemente sensibles a vancomicina (CMI < 2 mg/L) ocasionalmente se identifican subpoblaciones de VISA (denominados hVISA), lo cual se cree que podría desencadenar una mala respuesta al tratamiento de forma tardía o recidivas, en pacientes tratados con vancomicina. Sin embargo la identificación de estas cepas es difícil de realizar de forma rutinaria, por lo que hasta la fecha no hay suficiente evidencia que respalde una pauta de tratamiento concreta en estos casos.

En esta línea surge a su vez la observación de cepas sensibles a vancomicina pero con una CMI en el límite superior para sensibilidad (CMI 1,5-2 mg/L), que presentan un comportamiento distinto en cuanto a la evolución de la infección y la respuesta al tratamiento. Múltiples estudios realizados en las dos últimas décadas describen que infecciones por cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina se asocian a fracaso terapéutico¹²⁻¹⁵. Este fracaso terapéutico parece especialmente asociado a la recidiva y perpetuación de la infección. En un estudio realizado en 21 hospitales españoles analizando el impacto de la CMI elevada a vancomicina ($\geq 1,5$ mg/L- medido por Etest) en bacteriemias asociadas a catéter se observó mayor incidencia de endocarditis infecciosa en infecciones por estas cepas (9,3% vs. 0,9%, $p=0,005$) y una mayor tendencia a producir siembra hematógena (NS). En algunos estudios se ha descrito incluso que infecciones por estas cepas se asociaban a mayor mortalidad¹⁶. Sin embargo esto no se reproduce en todos los estudios realizados y existen a su vez numerosos trabajos donde no se demuestra tal asociación^{17,18}. Existen estu-

dios en los que estas diferencias parecen igualarse al asegurar niveles valle de vancomicina más elevados (≥ 15 mg/L)¹⁹. Finalmente, en un metaanálisis realizado en el intento de aclarar el significado clínico de la CMI a vancomicina en infecciones por SARM en el que se agrupaban los estudios publicados de 1996 a 2011, obtuvieron un efecto global de aumento del riesgo de mortalidad en infecciones producidas por SARM con CMI elevada a vancomicina (odds ratio [OR] 1,64; 95% intervalo de confianza [IC], 1,14–2,37; $p=0,01$)²⁰.

Si bien inicialmente se atribuyó la peor evolución de estos pacientes al tratamiento con vancomicina en casos de infecciones por SARM, recientemente se ha observado que este comportamiento parece ser independiente de la opción terapéutica empleada y que también se observa mayor fracaso terapéutico en pacientes con infecciones por SARM con CMI elevadas a vancomicina, tratados con betalactámicos. En un estudio analizando los factores pronósticos en bacteriemias asociadas a catéter por SARM, encontraron que una CMI elevada a vancomicina ($\geq 1,5$ mg/L- medido por Etest) fue el único factor de riesgo independiente asociado al desarrollo de bacteriemia complicada²¹. Asimismo, en otros estudios se ha encontrado asociación de una CMI elevada a vancomicina, tanto en SARM como en SARM e independientemente del antibiótico empleado, con una mayor mortalidad^{22–25}. En algunos estudios esta asociación parece incluso mantenerse casi de forma exclusiva para casos de bacteriemia por SARM, pero no en SARM²⁶.

Respecto a las características microbiológicas y funcionales que subyacen a la aparente mayor virulencia de cepas de *S. aureus* con CMI elevada a vancomicina, existen varios estudios realizados en los últimos años así como proyectos de investigación que se están llevando a cabo en la actualidad. Según lo publicado hasta el momento, además de lo descrito sobre el aumento de grosor de la pared bacteriana, se han identificado una serie de predictores genéticos asociados a una CMI elevada a la vancomicina (complejos clonales específicos-CC8, la presencia de disfunción de *agr* y la expresión de algunos genes de resistencia y virulencia-locus blaZ, sea, clfA y arginine catabolic mobile element [ACME] locus)²⁷. El operón *agr* (accessory gene regulator) es un complejo de genes regulado por "quórum sensing" que al ser activado promueve la producción de factores de virulencia secretados. Se han realizado numerosos estudios que encuentran asociación entre la disfunción de *agr* una menor susceptibilidad a vancomicina en cepas de *S. aureus*²⁸. Sin embargo, esto no se reproduce en otros estudios y está aún por determinar el verdadero impacto de cada uno de estos factores y los procesos fisiopatológicos que explican estos resultados^{19,29}.

APLICABILIDAD A LA CLÍNICA

Hasta el momento no hay resultados definitivos respecto al impacto de la reducción de la susceptibilidad a la vancomicina en la respuesta a otros antibióticos, y existen pocos estudios que aborden el problema del manejo clínico y antibiótico en infecciones por SARM con CMI elevada a vancomicina. Algunos estudios en bacteriemias por SARM con

menor susceptibilidad a vancomicina han descrito mejores resultados con daptomicina frente a vancomicina³⁰. En un estudio realizado en 2009 se observó una mayor probabilidad de muerte asociada al tratamiento empírico con combinaciones que incluyeran linezolid en pacientes con bacteriemia (especialmente por bacilos gramnegativos) sin embargo, esto ha sido desmentido en estudios posteriores^{31,32}. En el caso de la neumonía, se ha observado que linezolid consigue concentraciones muy elevadas en el surfactante pulmonar, y en estudios comparativos con vancomicina para neumonía nosocomial por SARM se ha observado mejor respuesta a linezolid³³. Al igual que en los casos de bacteriemia, una menor susceptibilidad a vancomicina también se ha asociado a peor pronóstico en neumonías nosocomiales y asociadas a ventilación mecánica por SARM, provocando una alerta en cuanto a la posibilidad de fracaso terapéutico con vancomicina en estos pacientes. No se ha estudiado aún qué efecto podría tener la elevación de la CMI a la vancomicina en SARM sobre la respuesta a cloxacilina en pacientes con neumonía, infecciones osteoarticulares, de partes blandas o del sistema nervioso central, pero dadas las características peculiares de linezolid (efecto inhibido de la toxina de Pantón-Valantine, efecto antiinflamatoria superior, ventajas farmacocinéticas) sería razonable argumentar que linezolid podría ser mejor que cloxacilina en estas situaciones.

CONCLUSIONES

Queda por tanto mucho por esclarecer en cuanto al impacto clínico de la CMI elevada a vancomicina en infecciones por *S. aureus*, sobre todo en aquellas cepas sensibles a meticilina. Es preciso profundizar en el conocimiento sobre la respuesta a los diferentes antibióticos disponibles, según el foco clínico y las características microbiológicas de cada cepa, para establecer cuáles son las mejores pautas de abordaje terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;36:53–9.
2. Whitby M, Mclaws M, Berry G. Risk of death from a MRSA bacteremia: a meta-analysis. *MJA*. 2001;175(September):3–6.
3. Cuevas Ó, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boqueteb T, et al. *Staphylococcus* spp. en España: Situación actual y evolución de la resistencia a antimicrobianos (1986–2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:269–77.
4. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: Implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:608–13.
5. Rello J, Lisboa T, Koulenti D. Respiratory infections in patients undergoing mechanical ventilation. *Lancet Respir Med* 2014;2:764–74.

6. Rello J, Torres a., Ricart M, Valles J, Gonzalez J, Artigas a., et al. Ventilator-associated Pneumonia by *Staphylococcus aureus* Comparison of Methicillin-resistant and Methicillin-sensitive Episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1545-9.
7. Moreira MR, Cardoso RL, Almeida AB, Gontijo Filho PP. Risk factors and evolution of ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus* sensitive or resistant to oxacillin in patients at the intensive care unit of a Brazilian university hospital. *Braz J Infect Dis* 2008;12:499-503.
8. Giannella M, Pinilla B, Capdevila J a, Martinez Alarcon J, Munoz P, Lopez Alvarez J, et al. Pneumonia treated in the internal medicine department: focus on healthcare-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2011;7-9.
9. Chang F-Y, Peacock JE, 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.
10. Li J, Echevarria KL, Hughes DW, Cadena J a., Bowling JE, Lewis JS. Comparison of cefazolin versus oxacillin for treatment of complicated bacteremia caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5117-24.
11. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:788-94.
12. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*. 2006;166:2138-44.
13. Moise P a., Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2582-6.
14. Sakoulas G, Moise-Broder P a, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004;42:2398-402.
15. Lalueza A, Chaves F, San Juan R, Daskalaki M, Otero JJR, Aguado JM. Is high vancomycin minimum inhibitory concentration a good marker to predict the outcome of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia? *J Infect Dis* 2010;201:311-2; author reply 312-3.
16. Soriano A, Marco F, Martínez J a, 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;46:193-200.
17. Rojas L, Bunsow E, Muñoz P, Cercenado E, Rodríguez-crèixems 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;67:1760-8.
18. Padilla B, Pintado V, Almirante B, Lepe J a., Lagarde M, Ruiz E, et al. Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1423-30.
19. Chong YP, Park S-J, Kim HS, Kim ES, Kim M-N, Park K, et al. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: a prospective analysis of risk factors, outcomes, and microbiologic and genotypic characteristics of isolates. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:98-108.
20. 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;54:755-71.
21. Aguado JM, San-juan R, Lalueza A, Sanz F, Rodriguez-otero J, Gómez-gonzalez C, et al. High Vancomycin MIC and Complicated Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1099-102.
22. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, Sullivan VNO, 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;204:340-7.
23. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, Sullivan MVNO, et al. Vancomycin minimum inhibitory concentration, host comorbidities and mortality in *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:1163-8.
24. Cervera C, Castañeda X, de la Maria CG, del Rio A, Moreno A, Soy D, et al. Effect of vancomycin minimal inhibitory concentration on the outcome of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1668-75.
25. Castón JJ, González-Gasca F, Porras L, Illescas S, Romero MD, Gijón J. High vancomycin minimum inhibitory concentration is associated with poor outcome in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia regardless of treatment. *Scand J Infect Dis* 2014;46:783-6.
26. Han JH, Mascitti KB, Edelstein PH, Bilker WB, Lautenbach E. Effect of reduced vancomycin susceptibility on clinical and economic outcomes in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5164-70.
27. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MVN, et al. Genetic and molecular predictors of high vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* bacteremia isolates. *J Clin Microbiol* 2014;52:3384-93.
28. Viedma E, Sanz F, Orellana MA, San Juan R, Aguado JM, Otero JR, et al. Relationship between agr dysfunction and reduced vancomycin susceptibility in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* causing bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:51-8.
29. Gasch O, Camoez M, Dominguez M a., Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Lack of association between genotypes and haematogenous seeding infections in a large cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia from 21 Spanish hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:361-7.
30. Moore CL, Osaki-Kiyan P, Haque NZ, Perri MB, Donabedian S, Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin

minimum inhibitory concentration: a case-control study. Clin Infect Dis 2012;54:51-8.

31. Wilcox MH, Tack KJ, Bouza E, Herr DL, Ruf BR, Ijzerman MM, et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. Clin Infect Dis 2009;48:203-12.
32. Ternavasio-de la Vega H-G, Mateos-Diaz a.-M, Martinez J -a., Almeida M, Cobos-Trigueros N, Morata L, et al. A Propensity Score Analysis Shows that Empirical Treatment with Linezolid Does Not Increase the Thirty-Day Mortality Rate in Patients with Gram-Negative Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:7025-31.
33. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, Shorr AF, Kunkel MJ, Baruch A, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: A randomized, controlled study. Clin Infect Dis 2012;54:621-9.

Juan Pasquau¹
Mayra Matesanz²

La duración del tratamiento antibiótico

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

²Unidad de Hospitalización a Domicilio. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

RESUMEN

El manejo de las enfermedades infecciosas es siempre complejo, no sólo por su elevada incidencia y mortalidad, sino por la dificultad de diseñar tratamientos eficaces, que minimicen el desarrollo de las resistencias bacterianas en el escenario clínico. Una de las opciones más importantes es la reducción de la exposición al tratamiento antibiótico optimizando mediante la desescalada y el acortamiento de la duración del mismo.

PALABRAS CLAVE: optimización, desescalada, duración del tratamiento antibiótico.

Duration of antimicrobial therapy

ABSTRACT

The management of infectious diseases is always complex, not only because of its high incidence and mortality, but the difficulty of designing effective treatments that minimize the development of bacterial resistance in the clinical setting. One of the most important options is the reduction of exposure to antibiotic treatment, optimizing by desescalation and shortening the duration of therapy.

KEY WORDS: optimization, descalation, duration of antimicrobial therapy

LA PROGRESIVA PÉRDIDA DE EFICACIA DE LA ANTIBIOTERAPIA

Aunque el control de las infecciones nos ha parecido siempre algo asequible, lo cierto es que actualmente la incidencia y la mortalidad derivada de las infecciones siguen siendo muy elevadas. La sepsis contribuye en una de cada 2 ó 3 muertes acontecidas en el hospital, y las tasas de mortalidad de algunas infecciones graves llegan a aproximarse al 50%. El manejo de las enfermedades infecciosas es siempre complejo y el diseño de tratamientos eficaces es con frecuencia muy difícil en muchas situaciones y para muchos médicos prescriptores. De tal manera que disponemos de muchos estudios publicados que muestran cómo la consulta con el experto reduce la mortalidad asociada a las infecciones. Pero es que, además, éste problema se ha complicado mucho en los últimos años como consecuencia del desarrollo de las resistencias a los antimicrobianos, del subsiguiente estrechamiento progresivo del margen de eficacia de los antibióticos disponibles, y de la cada vez menor disponibilidad de nuevos antibióticos. Se trata de una situación alarmante, que ha de ser abordada con más convicción en el ámbito institucional y, por tanto, en el administrativo, político y social.

¿QUÉ PODEMOS HACER? HACIA UNA NUEVA POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS

Para mejorar este problema, una de las opciones más importantes y que más nos atañe en el ámbito profesional, es la optimización de la antibioterapia. El fomento de una activa política de antibióticos en los centros sanitarios, dirigida por grupos de expertos, que promueva una mejora de su eficacia y una reducción del potencial desarrollo de las resistencias a los antimicrobianos, muy probablemente es el principal reto de la infectología en la actualidad.

Hasta hace poco tiempo, el elemento nuclear de las políticas de antibióticos en nuestros hospitales era la reducción de la exposición a los mejores antibióticos (también los más caros) restringiendo el acceso a su prescripción y limitando sus indicaciones. Era una política excesivamente distante de la ca-

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

becera del paciente, planteada con mucha frecuencia en términos dicotómicos, y centrada en la indicación, en el momento inicial del tratamiento. Nunca demostró una eficacia distinta del ahorro económico, y, al menos teóricamente, podía afectar negativamente a la eficacia de la antibioterapia y al pronóstico de las infecciones.

Conseguir una reducción de la exposición a los antibióticos sigue siendo un objetivo fundamental de cualquier política de antibióticos, de cualquier programa institucional de mejora de la antibioterapia. Está bien demostrada –y tiene un sustrato argumental lógico y entendible– la relación directa, aunque compleja, que hay entre la cuantía de la exposición global a los antibióticos y el desarrollo de las resistencias bacterianas. Pero en lo que hay menos acuerdo es en cómo se puede conseguir una reducción efectiva de la exposición sin menoscabo de la eficacia¹⁻⁴.

Disponemos de abundante bibliografía que nos enseña que los mejores antibióticos, en general los más nuevos y caros, aquellos que tendemos a restringir para preservarlos del 'holocausto' de las resistencias, son los más eficaces. Y que lo son, frente a las infecciones más graves, a dosis altas y en combinaciones. Por tanto, empeñarse en restringirlos en el tratamiento empírico de las infecciones graves puede ser un intento baldío y peligroso. También puede ser baldío el intento institucional de utilizar el asesoramiento pedagógico como única herramienta para conseguir la adecuación del tratamiento antibiótico empírico con todos los profesionales y ante todos los síndromes infecciosos. Sabemos bien cuántas limitaciones tienen las actividades formativas institucionales.

LA DESESCALADA Y EL ACORTAMIENTO DE LA DURACIÓN DE LA ANTIBIOTERAPIA EN LA REDUCCIÓN DE LA EXPOSICIÓN A ANTIBIÓTICOS

Hay que ser más realistas, y buscar puntos de intervención y medidas que sean más fáciles de transmitir y más fáciles de asumir por los médicos prescriptores. Y, en este sentido, se va consolidando en la comunidad científica, con un *corpus doctrinal* creciente, la idea de que reducir la exposición a los antibióticos promoviendo su ajuste a partir del tercer día de tratamiento (desescalada ajustada al antibiograma y a la evolución clínica), y su suspensión más precoz cuando el tratamiento se ha mostrado rápidamente eficaz y el paciente no tiene una inmunodepresión grave, una bacteria especialmente difícil de tratar, reservorios para las bacterias o santuarios para los antibióticos.

Nos encaminamos así hacia un nuevo paradigma en el uso de los antibióticos: tratamientos inicialmente intensivos –buscando la eficacia óptima para procesos que tienen un enorme margen de mejora en su pronóstico–, 'concentrados' en los momentos iniciales –que es donde se juega la eficacia en mayor medida–, y que, cuando el paciente ya ha mejorado, y en función de los resultados del antibiograma y de las circunstancias clínicas, se sustituyen por otros con menor impacto ecológico o en los costes, y se suspenden con rapidez y seguridad,

antes de lo que hemos venido haciendo en las últimas décadas.

Este tipo de propuestas son más fácilmente asumibles por los médicos, que, ante un paciente grave y en la incertidumbre sobre el pronóstico, no aceptan bien la propuesta de sustituir un antibiótico en el que confían más por otro con el que, aunque admitan sus ventajas ecológicas y en el gasto, se sienten menos seguros. Mucho más asumible resulta esa propuesta de sustitución, y hasta de suspensión, cuando ya es patente que el antibiótico ha ejercido su eficacia, el paciente ha mejorado y la incertidumbre sobre el pronóstico se ha disuelto.

Sólo falta encontrar los argumentos que permitan confirmar que estas estrategias de reducción de la exposición (desescalada y acortamiento de la duración del tratamiento) son seguras, mantienen incólume la eficacia de la antibioterapia.

ARGUMENTOS CIENTÍFICOS QUE SUSTENTAN LAS PROPUESTAS DE LA DESESCALADA Y ACORTAMIENTO DE LA ANTIBIOTERAPIA

Afortunadamente, los estudios publicados que pretenden dar una respuesta a estas preguntas, se han multiplicado llamativamente en lo que va de siglo, nos permiten hoy poder afirmar, con niveles crecientes de lo que llamamos evidencia científica, y para pacientes que no presentan las circunstancias antes mencionadas (inmunodepresión, bacterias difíciles de tratar, infecciones especialmente graves o que no evolucionan rápidamente bien, infecciones en localizaciones de difícil acceso a los antibióticos...), aspectos como los siguientes:

a) El efecto bactericida o erradicador de un antibiótico se ejerce con gran rapidez, debe hacerse clínicamente visible en no más allá del tercer o cuarto día de tratamiento, y tiene un techo de eficacia que probablemente se alcanza en no más de 5-8 días, según los casos. Disponemos de estudios que muestran la enorme rapidez con la que desaparecen del foco séptico las bacterias sensibles a los antibióticos utilizados en el tratamiento. También, muestran la rapidez con la que se reducen los marcadores inflamatorios y los reactantes de fase aguda, ante un tratamiento antibiótico eficaz. Y, finalmente y sobre todo, numerosos estudios que muestran, muchos de ellos con diseños aleatorizados, de brazos comparados en paralelo, que se consiguen los mismos resultados clínicos con los esquemas terapéuticos acortados que los considerados estándar. Hasta el punto de que aún no se ha publicado ningún estudio en el que un intento de acortamiento terapéutico, por atrevido que haya podido ser (de 3 días, por ejemplo), haya conducido a peores resultados clínicos. También tenemos estudios que nos enseñan que la suspensión de la antibioterapia guiada por la evolución de los marcadores inflamatorios como la procalcitonina es muy segura, aunque sea muy precoz⁵. Incluso, para darle más valor a los marcadores inflamatorios como guías para la antibioterapia, tenemos datos que sugieren que en ausencia de valores elevados por encima de un determinado umbral de estos marcadores (procalcitonina sobre todo), la abstención del tratamiento antibiótico es muy segura.

b) Lo que llamamos desescalada, es decir, la sustitución

rápida de un antibiótico de amplio espectro y gran potencia por otro de menor espectro o potencia, o la suspensión rápida de alguno de los elementos de una combinación de antibióticos, se ha mostrado segura, sin menoscabo alguno de la eficacia que presentaban los tratamientos potentes y de amplio espectro mantenidos durante todo el tratamiento. Cuando el ajuste del tratamiento se hace guiándose con el antibiograma, realmente no estamos planteando otra cosa que la ortodoxia pura de los tratamientos dirigidos, y parece fácil de transmitir, asumir y hasta de exigir. Se trata de una reducción de la exposición muy dependiente de la realización de cultivos antes del inicio de la antibioterapia empírica, algo que sigue siendo una asignatura pendiente y que hay que seguir promoviendo continuamente. Pero incluso la opción de la desescalada podría aplicarse en ausencia de resultados microbiológicos, siempre que haya habido una evolución clínica rápidamente buena, con marcadores inflamatorios también normalizándose significativamente, y que se controlen bien otras variables pronósticas importantes.

c) De manera distinta a la eficacia clínica, el efecto inductor de resistencias de los antibióticos no es tan inmediato y se incrementa progresivamente conforme lo hace el tiempo de exposición: cuánto más dura un tratamiento antibiótico, mayor es la posibilidad de favorecer y seleccionar la aparición de bacterias resistentes. El otro mecanismo importante que facilita el despliegue de las resistencias es la exposición del inóculo bacteriano a concentraciones subterapéuticas de los antibióticos, que depende de la farmacodinámica, de la potencia de cada antibiótico, y de las dosis o estrategias farmacocinéticas utilizadas también con cada uno de ellos^{6,7}. Ya lo describió Fleming con la penicilina poco después de descubrirla, y contamos con estudios tanto 'in vitro' como en pacientes durante o después del tratamiento, en los que se buscan los cambios provocados en la flora colonizante por los diversos antibióticos y estrategias de uso, así como por la duración del tratamiento. Consolidan el concepto de que el mayor potencial de inducción de resistencias lo tienen los tratamientos que generan concentraciones subterapéuticas y no erradicadoras en el foco de infección y se mantienen por períodos más prolongados.

¿SE PUEDEN LLEVAR A LA PRÁCTICA ESTAS IDEAS?

Estas ideas están estableciendo los fundamentos, de un nuevo paradigma en la antibioterapia, que son los tratamientos 'potentes' y breves. Con toda probabilidad, conseguir que los antibióticos alcancen en el foco de infección concentraciones elevadas (que sobrepasen la llamada 'concentración preventiva de mutaciones', que es la CMI de las bacterias más resistentes presentes en dicho foco), con alta capacidad erradicadora, y que ejerzan su efecto de selección de las cepas más resistentes durante el menor tiempo posible, sería la principal manera de optimizar el tratamiento antibiótico, de mejorar su eficacia y de minimizar el desarrollo de las resistencias bacterianas en el escenario clínico.

A la hora de hacer operativas estas ideas, la propuesta de reducir la duración de la antibioterapia quizás sea la prime-

ra a adoptar, la más asequible de incorporar a la política de antibióticos de nuestros hospitales. En nuestra experiencia, es una propuesta que aceptan al menos 2/3 de los profesionales a los que se dirige, y que, con una metodología relativamente sencilla, provoca una rápida y significativa reducción de la exposición a los antibióticos en el hospital⁸. Se trata, en definitiva, de que los médicos con responsabilidad institucional en los programas de optimización de la antibioterapia, conozcan, apliquen y difundan el amplio soporte bibliográfico que se ha ido acumulando en los últimos años en torno a este tema^{9,10}.

RESUMEN DE PROPUESTAS

Un resumen de las propuestas que hoy podemos defender con mayor fundamento científico son las siguientes:

– En cuanto a su aplicabilidad, y dada la ausencia de datos suficientes en los siguientes supuestos, las propuestas para la reducción de la duración 'clásica' de la antibioterapia deben excluir a los pacientes con inmunodepresión grave, a los que tienen infecciones especialmente graves (por su potencial diseminación a través de bacteriemia) y a las producidas por bacterias multi-resistentes especiales (como *Staphylococcus aureus* resistente a cloxacilina, *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* sp multi-resistentes), a los que tienen alojados prótesis u otros cuerpos extraños, a los que albergan infecciones en tejidos de difícil acceso a los antibióticos y a los que no mejoran con rapidez (en 48-72 h) de su infección (clínica y marcadores inflamatorios) con el tratamiento antibiótico. También debieran excluirse los pacientes que no han recibido claramente un tratamiento inicial adecuado

– En la patología infecciosa que más se ha investigado la seguridad del acortamiento de la antibioterapia es en las infecciones respiratorias bacterianas (excluyendo el empiema y el absceso pulmonar)¹¹⁻¹⁵, de tal manera que podríamos concluir que:

- Las neumonías adquiridas en la comunidad podrían tratarse sólo hasta 2-3 días después de la mejoría clínica, y 5 días podría ser suficiente (como está bien admitido incluso en las guías clínicas).
- La agudización de la EPOC puede tratarse en 5 días.
- La neumonía asociada a ventilación mecánica (y las traqueitis bacterianas) debe tratarse en no más de 8 días (como recogen ya las recomendaciones de la Cochrane Library).
- Las infecciones de la esfera ORL podrían tratarse en no más de 7 días (incluida la faringoamigdalitis estreptocócica si se utilizan cefalosporinas orales en lugar de penicilina).
- En otros modelos de infección disponemos de menos evidencias científicas, pero podría afirmarse que las siguientes propuestas de duración de la antibioterapia son seguras:
 - Las infecciones cutáneas: 5-10 días.
 - Las Infecciones intraabdominales: entre 3 y 7 días.
 - Infecciones urinarias no complicadas: 1-3 días
 - Infecciones urinarias complicadas no graves: no más de 7 días.

• Infecciones urinarias complicadas/graves: quizás deba mantenerse el objetivo clásico de 2 semanas, porque faltan datos que apoyen claramente su reducción. Pero con fluoroquinolonas y carbapenemes podríamos reducirlo a 7-10 días. Y entre 10 y 15 días parece una opción razonablemente segura para el resto.

• La meningitis aguda bacteriana (por meningococo o *Haemophilus influenzae*) podría tratarse correctamente con 7 días. Si es neumocócica tenemos menos argumentos y quizás habría que ir a 10-14 días. Por la misma razón, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae* y bacilos gramnegativos requerirían aún 3 semanas.

– Incluso disponemos de estudios (también metaanálisis y revisiones sistemáticas) en los que pacientes graves, bacteriémicos, ingresados en UCI, presentan las mismas tasas de curación con antibióterapias acortadas que con las duraciones clásicas. Pero el número de casos analizados es siempre muy reducido.

CONCLUSIÓN

Disponemos de suficientes evidencias científicas como para afirmar que podemos acortar con seguridad muchos tratamientos antibióticos (en relación a cómo lo hemos venido haciendo hasta ahora), y que, si lo conseguimos, estaremos promoviendo una minimización del desarrollo de las resistencias bacterianas en el escenario clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, Sharland M. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2441-43.
2. Drusano GL, Louie A, Deziel M, Gumbo T. The crisis of resistance: Identifying drug exposures to suppress amplification of resistant mutant subpopulations. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 525-32.
3. 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: 1.818-27.
4. Smirnova MV, Vostrov SN, Strukova EV, Dovzhenko SA, Kobrin MB, Portnoy YA, et al. The impact of duration of antibiotic exposure on bacterial resistance predictions using in vitro dynamic models. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 815-20.
5. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalised patients. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1232-40
6. Forrest A, Nix DE, Ballou CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous Ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1.073-81.
7. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballou CH, et al. Pharmacodynamics evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 521-27.
8. Pasquau J, Aznarte P, Hidalgo C et al. Del control de la prescripción al control de la duración de la antibióterapia: Un viaje hacia la efectividad en la reducción de la exposición a antibióticos. XVII Congreso de la SEIMC. Zaragoza 2013: CO-82
9. 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: 491-6.
10. Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH, Hansen AR, Efird LE, Bartlett JG, et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1581-7.
11. Awnor-Renner C. Length of antibiotic therapy in in-patients with primary pneumonias. *Ann Trop Med Parasitol* 1979; 73: 235-40.
12. El Moussaoui R, De Borgie CAJM, Van der Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GE, et al. Effectiveness of discontinuation antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *British Med J* 2006; 332: 1355.
13. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *JAMA* 2003; 209: 2588-98.
14. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD007577.
15. Dimopoulos G, Matthaoui DK, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Short- versus long-course antibacterial therapy for community acquired pneumonia. *Drugs* 2008; 68: 1841.

Celia Cardozo
José Mensa

Manejo de la candidiasis invasiva en el paciente no neutropénico

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona, España

RESUMEN

Entre los agentes etiológicos que con mayor frecuencia producen infección nosocomial se incluye *Candida* spp. La candidemia cursa con tasas de mortalidad superiores al 30%. La instauración temprana de tratamiento antifúngico es esencial para mejorar el pronóstico. A falta de pruebas microbiológicas que permitan establecer un diagnóstico precoz, el tratamiento debe establecerse necesariamente de forma empírica.

Palabras clave: *Candida*, candidemia, equinocandinas

Management of invasive candidiasis in non-neutropenic patient

ABSTRACT

Among the most frequent etiological agents that causing nosocomial infections, there is included *Candida* spp. *Candida*'s bloodstream infection mortality rates are over 30%. Antifungal early treatment is essential to improve the prognosis of this type of infection. Because of the lack of fast enough microbiological tests for early diagnosis, treatment must necessarily be initiated empirically.

Key words: *Candida*, candidemia, echinocandins

Las diferentes especies de *Candida* aisladas en patología humana son sensibles a los azoles, los polienos y las equinocandinas. Los azoles muestran actividad fungistática, en tanto que los polienos y las equinocandinas son fungicidas. Hasta principios de la pasada década, el tratamiento de elección de la infección invasiva por *Candida* spp. fue fluconazol, reservándose las formulaciones lipídicas de anfotericina B para el tratamiento de las infecciones más graves. La experiencia adquirida durante los últimos 10 años en el tratamiento de la candidiasis invasiva con el empleo de las diferentes equinocandinas, ha hecho que diferentes Sociedades Médicas se replantearan las recomendaciones respecto al tratamiento de elección.

Con las tres equinocandinas se han realizado estudios prospectivos, aleatorizados y a doble ciego en los que caspofungina se comparó con anfotericina B desoxicolato¹, micafungina con anfotericina B liposomal² o con caspofungina³ y anidulafungina con fluconazol⁴. No se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia clínica o mortalidad entre caspofungina y micafungina, ni entre estas y anfotericina B. Solo anidulafungina resultó significativamente más eficaz que fluconazol en la tasa de respuesta clínica y la duración de la fungemia⁴. Otros estudios, basados en el análisis retrospectivo de la experiencia de diferentes centros, han confirmado la mayor eficacia del tratamiento con una equinocandina frente al tratamiento con fluconazol^{5,6}. Las equinocandinas tienen una CMI para *C. parapsilosis* y *C. guilliermondii* superior a la del resto de especies de *Candida*. Sin embargo, la eficacia clínica del tratamiento de la infección por *C. parapsilosis* con una equinocandina, no difiere de la obtenida con fluconazol^{7,8}. A la mayor actividad intrínseca de las equinocandinas respecto al fluconazol, hay que añadir el problema del progresivo aumento de la tasa de resistencias a fluconazol. En un estudio prospectivo realizado a lo largo de un año (2010-11), en el que se recogieron 729 episodios de candidemia procedentes de varios hospitales españoles, el 21% de los aislados eran resistentes a fluconazol, incluyendo todos los aislados de *C. krusei*, el 22% de *C. tropicalis* y más del 30% de *C. glabrata*⁹.

Las guías de diagnóstico y tratamiento de la infección por *Candida* spp. de diferentes Sociedades Médicas¹⁰⁻¹⁴, publicadas en los últimos 5 años, consideran a las equinocandinas como

Correspondencia:
José Mensa
Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona, España
E-mail: JMENSA@clinic.ub.es

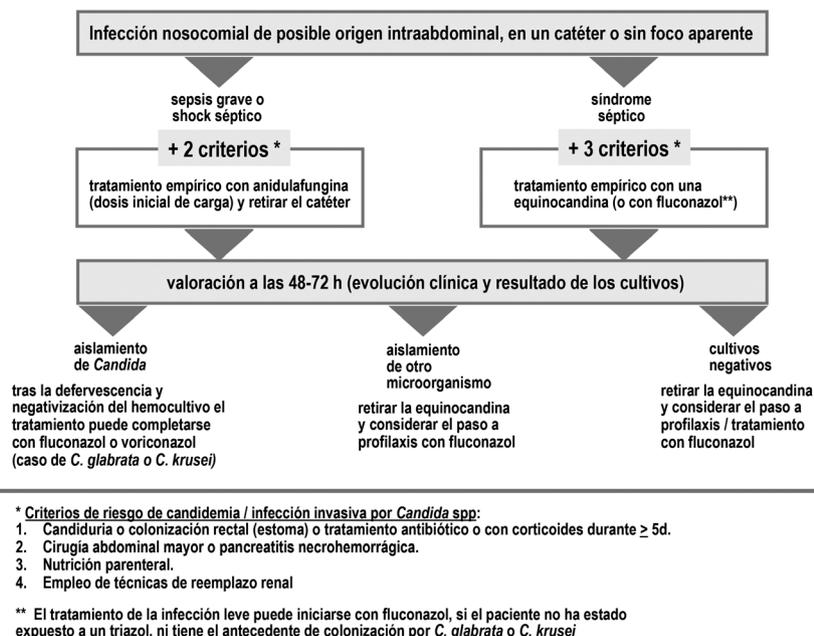


Figura 1 | Indicación de tratamiento antifúngico empírico frente a *Candida* spp.

el tratamiento de elección de la candidiasis invasora y la candidemia, tanto en pautas de tratamiento empírico como en el tratamiento dirigido, salvo en caso de infección por *C. parapsilosis*, en la endoftalmitis y en la infección localizada en el SNC o en las vías urinarias. Tras la defervescencia y estabilidad clínica, si los hemocultivos son negativos, el tratamiento puede seguirse por vía oral con fluconazol o voriconazol, en función de la especie de *Candida* y de su sensibilidad. El tratamiento se mantiene, hasta completar 14 días después del último hemocultivo positivo. Si existe afección primaria o metastásica de un órgano, el tratamiento debe prolongarse hasta la desaparición de la clínica y, como mínimo, durante 4 semanas. Otras recomendaciones comunes a todas las guías, ante un episodio de candidemia, son: 1) la indicación de repetir los hemocultivos, durante el tratamiento, hasta su negativización, 2) la recomendación de retirar o cambiar el catéter venoso, especialmente en caso de infección por *C. parapsilosis* y en el paciente sin neutropenia y/o sin foco aparente de la candidemia¹⁵, 3) la conveniencia de realizar un examen del fondo del ojo. El desarrollo de coriorretinitis es más frecuente en la candidemia por *C. albicans*¹⁶, y 4) la recomendación de considerar la práctica de un ecocardiograma transesofágico.

La probabilidad de curación, las complicaciones sépticas, la duración de la estancia hospitalaria y/o la mortalidad de una infección, se relacionan con la prontitud de inicio del tratamiento antimicrobiano eficaz. Esta afirmación es particularmente cierta cuando la infección cursa con criterios de gravedad o se presenta en un paciente inmunodeprimido. En caso de candidemia, un retraso en el comienzo del tratamiento antifúngico de más de 24 h desde el inicio de la clínica, se

asocia con un aumento significativo de la mortalidad¹⁷, sobre todo si el paciente sufre un shock séptico¹⁸⁻¹⁹. La identificación de *Candida* spp. en un hemocultivo, a menudo requiere 48-72 horas de estudio en el laboratorio, de modo que el inicio temprano de tratamiento antifúngico es siempre una decisión empírica.

Se han publicado varios estudios²⁰⁻²⁴, realizados en su mayoría en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), en los que a partir de la comparación de pacientes con y sin candidemia, se han identificado los factores que, de forma independiente, se relacionan con el desarrollo de ésta. Entre ellos se incluyen: 1) la cirugía abdominal mayor (especialmente del espacio supramesocólico), 2) la pancreatitis necrohemorrágica, 3) la colonización multifocal por *Candida* spp. (especialmente en heces y orina²⁵), 4) el tratamiento con antibióticos de espectro amplio, 5) la nutrición parenteral, 6) el tratamiento con dosis farmacológicas de corticoides, y 7) el empleo de técnicas de reemplazo renal. La probabilidad de desarrollo de candidemia es directamente proporcional al número de factores riesgo presentes y al tiempo de exposición a estos. Cuanto mayor es el tiempo de exposición, menor es el número de factores de riesgo necesarios para la aparición de candidemia. La escala de riesgo conocida como "*Candida score*"²¹ construida a partir de pacientes ingresados ≥ 7 días en la UCI, asigna 2 puntos al desarrollo de un sepsis grave y un punto a cada uno de los siguiente criterios: ingreso en la UCI tras cirugía abdominal, empleo de nutrición parenteral total o colonización multifocal por *Candida* spp. En la serie estudiada, los pacientes con una puntuación superior a 2,5 tenían una probabilidad de sufrir candidemia 7,5 veces superior al resto. En la experiencia de otros autores, con

una puntuación de 3 puntos ningún paciente con sepsis grave tenía infección por *Candida*, en cambio, con 4 puntos el 17,6% y con 5 el 50% sufrían candidemia²⁶.

En la figura 1 se ofrece un algoritmo para la prescripción de tratamiento antifúngico empírico frente a *Candida* spp., en función del origen de la infección, la gravedad y el número de factores de riesgo de infección por *Candida* spp. El tratamiento se inicia con una equinocandina. El volumen de distribución (Vd) de las equinocandinas (0,3-0,5 L/kg) es el espacio extracelular. En el paciente crítico, el Vd aumenta a menudo de forma significativa, con la consiguiente reducción de la Cmax y de la eficacia de la equinocandina cuyo efecto bactericida es concentración dependiente. La semivida de eliminación de las equinocandinas es > 10 horas. Si no se administra una dosis de carga inicial, el tiempo en alcanzar el estado de equilibrio estacionario se demora de 2 a 3 días. Si la infección cursa con criterios de sepsis grave o shock séptico es aconsejable administrar una dosis de carga inicial completa.

BIBLIOGRAFIA

- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9.
- Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007, 369: 1519-27.
- Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus Caspofungin for Treatment of Candidemia and Other Forms of Invasive Clin Infect Dis 2007; 45: 883-93.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2472-82.
- Eschenauer G, Carver PL, Lin SW, Klinker KP, Chen YC, Potoski BA, et al. Fluconazole versus an echinocandin for *Candida glabrata* fungaemia: a retrospective cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 922-6.
- Andes D, 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
- Kale-Pradhan PB, Morgan G, Wilhelm SM, Johnson LB. Comparative Efficacy of Echinocandins and Nonechinocandins for the Treatment of *Candida parapsilosis* Infections: A Meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 1207-13
- Fernández-Ruiz M, et al. Initial Use of Echinocandins Does Not Negatively Influence Outcome in *Candida parapsilosis* Bloodstream Infection: A Propensity Score Analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1413-21.
- Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 245-54.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 42: 503-35.
- Bow EJ, Evans G, Fuller J, Laverdière M, Rotstein C, Rennie R, et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010; 21: e122-50.
- Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, Glöckner A, Heinz W, et al. Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses* 2011; 54: 279-310.
- Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 53-67.
- Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF, Richtmann R, Queiroz-Telles Fd, Salles MJ, et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis—a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Soc. Brasileira de Med. Tropical. *Braz J Infect Dis* 2013; 17: 283-312.
- Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Lepe-Jiménez JA. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:206-13.
- Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, et al. Ocular Manifestations of Candidemia. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 262-8.
- Kim SH, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW. Clinical impact of time to positivity for *Candida* species on mortality in patients with candidaemia. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2890-7.
- Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A, et al. Septic Shock Attributed to *Candida* Infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1739-46.
- Patel GP, Simon D, Scheetz M, Crank CW, Lodise T, Patel N. The Effect of Time to Antifungal Therapy on Mortality in Candidemia Associated Septic Shock. *Am J Therap* 2009; 16: 508-11.
- Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med* 2003; 31: 752-7.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for

- early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006; 34: 730-7.
22. Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest* 2003; 124: 2244-55.
 23. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit: approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol* 2005, 43: 235-43.
 24. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 271-6.
 25. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009; 37: 1624-34.
 26. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, et al. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 50.

Isabel Ruiz-Camps
Maddalena Peghin

Infecciones por hongos filamentosos en el paciente inmunosuprimido: profilaxis y tratamiento

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

RESUMEN

Aunque ha disminuido la incidencia de aspergilosis invasora en pacientes hematológicos y en receptores de trasplante de órgano sólido con el uso de profilaxis, esta infección ha aumentado en otras poblaciones sometidas a tratamientos inmunosupresores donde la prevención no está bien definida. Además, en estos pacientes se presentan formas clínicas diferentes. Voriconazol constituye el tratamiento de elección de la aspergilosis invasora aunque la terapia combinada de voriconazol con anidulafungina podría tener su papel en las fases iniciales de la infección.

PALABRAS CLAVE: aspergilosis , profilaxis, tratamiento

Filamentous fungal infections in immunosuppressed patients: prophylaxis and treatment

ABSTRACT

Although the incidence of invasive aspergillosis has decreased in haematologic patients and solid organ transplant recipients due to the use of prophylaxis; aspergillosis has emerged in other populations undergoing immunosuppressive drugs where prophylaxis is not well defined presenting different clinical patterns. Voriconazole is the gold standard in the treatment of aspergillosis and probably combined therapy, with voriconazole plus anidulafungin, could have a role in the initial management of the infection.

KEY WORDS: aspergillosis, prophylaxis, treatment

La infección fúngica invasora (IFI) por hongos filamentosos ha aumentado en frecuencia durante la última década, debido, por una parte, a la existencia de un mayor número de pacientes en riesgo, por someterse a tratamientos inmunosupresores o terapias invasivas y, por otra, a la mejora de los métodos diagnósticos microbiológicos y de las pruebas de imagen, especialmente la tomografía computarizada de alta resolución. En pacientes considerados de alto riesgo para IFI, como son los afectos de leucemia mieloide aguda (LMA) o sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) la incidencia de las IFI ha disminuido por debajo del 3% en aquellos que reciben profilaxis antifúngica con azoles de amplio espectro (voriconazol y posaconazol). Sin embargo, a pesar del diagnóstico más precoz y al uso de los nuevos antifúngicos, la IFI continúa asociándose con una elevada morbimortalidad, superior al 50% en algunos grupos de pacientes.

FACTORES DE RIESGO DE IFI

Los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de aspergilosis invasora (AI) se pueden agrupar en: los que dependen del paciente y su situación clínica (factores del huésped), los relacionados con la inmunidad innata, los relacionados con el tratamiento recibido y comorbilidades del paciente, y los relativos a las condiciones medioambientales (figura 1). Así, pacientes que eran considerados de bajo riesgo para IFI, tales como pacientes con bronquitis crónica (BC), neoplasia sólida, vasculitis o pacientes de UCI al recibir inmunosupresores o al coexistir varios factores de riesgo pueden presentar una AI¹.

FORMAS CLÍNICAS DE ASPERGILOSIS INVASORA

El diferente grado de inmunosupresión que presenta el paciente condiciona las diferentes formas clínicas de la infección². Aquellos con disfunción inmune severa como podrían ser los pacientes neutropénicos presentan la forma clásica de AI con angioinvasión e imagen radiológica típica con signo del halo y media luna y de corta duración (días-semanas). Los pacientes trasplantados de órgano sólido o con enfermedad de injerto contra receptor (EICR) o que reciben esteroides presentan for-

Correspondencia:
Isabel Ruiz Camps
Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona
E-mail: isabelruizcamps@gmail.com

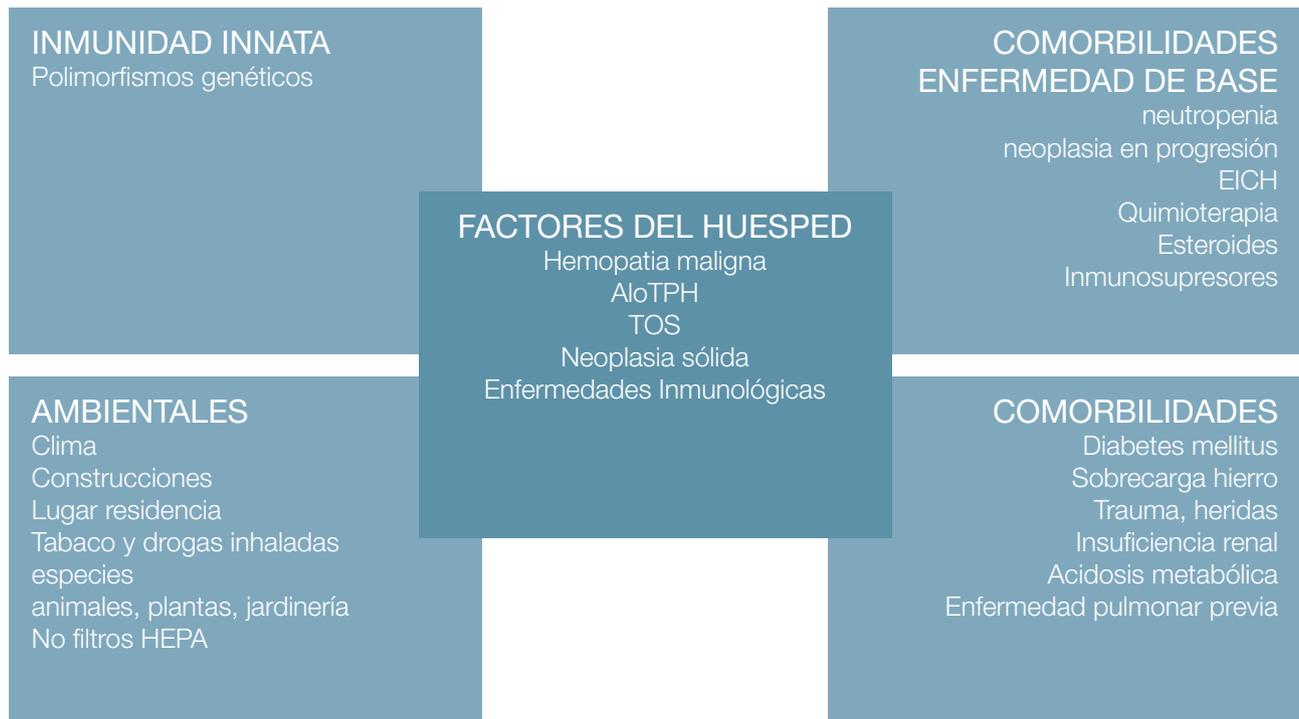


Figura 1 Factores de riesgo de IFI.

Modificado de Herbrecht et al¹¹. alo TPH: trasplante alogénico, TOS: trasplante de órgano sólido, EICH: enfermedad de injerto contra huésped

mas más bronquiales sin angioinvasión con imágenes pulmonares en "árbol en gemación", con duración de la infección que puede ser más prolongada. Y finalmente, aquellos con alteraciones estructurales pulmonares, como podrían ser los pacientes con neoplasias pulmonares o BC, presentan formas más crónicas con clínica de difícil diferenciación de su enfermedad de base y con imágenes radiológicas de consolidación o cavitación³.

Esta diferenciación en ocasiones no es tan categórica y pacientes con formas sin angioinvasión pueden presentar afectación de vasos y formas crónicas pueden ser invasivas aunque no es lo más frecuente⁴. Este hecho implica la necesidad de pensar en la aspergilosis para diagnosticarla e iniciar el tratamiento de forma precoz.

PROFILAXIS DE LA AI

Se han establecido recomendaciones de profilaxis para pacientes hematológicos tales como LMA y trasplante de progenitores (tabla 1) y para trasplante de órgano sólido (tabla 2)⁵. Sin embargo, otras situaciones que también presentan riesgo de aspergilosis como son por ejemplo la leucemia linfóide aguda, no tienen recomendaciones claramente establecidas.

El disponer de diferentes antifúngicos en la actualidad permite realizar una profilaxis "a la carta" para cada paciente

valorando, eficacia, tolerabilidad, e interacciones. De la elección de dicha profilaxis dependerá después el tratamiento dirigido en caso de que existiese una fungemia de brecha.

Un hecho a tener en cuenta es que los marcadores biológicos usados para diagnóstico precoz de la aspergilosis en el paciente hematológico pierden su sensibilidad con el uso de la profilaxis por lo que no deben usarse como método rutinario dos veces por semana y si como método diagnóstico ante una clínica sugestiva de aspergilosis⁶.

TRATAMIENTO DE LA AI

Hoy por hoy, *Aspergillus fumigatus* es la especie más frecuentemente aislada en nuestro país^{3,7} aunque parece ser que pueden estar en aumento las especies crípticas con un mayor porcentaje de resistencia a los antifúngicos habituales sobre todo en pacientes con formas crónicas de aspergilosis.

El tratamiento de elección de la aspergilosis (tabla 3) es voriconazol con un grado de evidencia AI en todas las guías terapéuticas publicadas. Voriconazol, en las diferentes series publicadas, constituye un factor protector de mortalidad y ha conseguido aumentar la supervivencia de estos pacientes. Si por toxicidad o porque el paciente estaba recibiendo previamente un azol en profilaxis, hasta disponer del antifungograma, anfotericina B liposomal sería el tratamiento de elección^{8,9}.

Tabla 1		Profilaxis de la AI el paciente hematológico con su grado de evidencia	
Patología	Antifúngico	dosis	Evidencia
LMA inducción	Posaconazol	300 mg/d (1° 300 mg/12h)	AI
	Fluconazol	50-400 mg/d	CI
	L-AmB inh+ fluconazol		BI
	Equinocandinas		¿?
	Itraconazol sol.	2.5 mg/Kg /12h	CI
	Polienos iv		CI
Alo-TPH-neutropenia	Fluconazol	400 mg/d	AI
	Itraconazol sol.	200 mg iv y después 200 mg 12h oral	CI
	Posaconazol	300 mg/d (1° 300 mg/12h)	ND
	Voriconazol	200 mg/12 h oral	AI
	L-AmB inh+ fluconazol		BII
	Micafungina	50 mg/d	CI
Alo-TPH, EICH	Polienos iv		CI
	Fluconazol	400mg/d	CI
	Itraconazol sol.	200 mg iv y después 200 mg 12h oral	BI
	Posaconazol	300 mg/d (1° 300 mg/12h)	AI
	Voriconazol	200 mg/12 h oral	AI
	L-AmB inh+ fluconazol		ND
	Equinocandinas iv		ND
Polienos iv		CI	

LMA = leucemia mieloide aguda; Alo-TPH = trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; EICH= enfermedad de injerto contra huésped; L-AmB = anfotericina B liposomal

Aunque la terapia combinada no ha demostrado superioridad respecto a la monoterapia con voriconazol, un estudio randomizado publicado recientemente¹⁰ ha demostrado que la combinación de voriconazol con anidulafungina reduce la mortalidad (de un 27,8% a un 19,5%) y esta disminución parece ser mayor (50% reducción de la mortalidad) en aquellos pacientes diagnosticados a través del antígeno de galactomanano, es decir que si la terapia combinada se establece de forma precoz podría disminuirse la mortalidad de nuestros pacientes. Lo que si parece claro en este momento es que en fases avanzadas de la enfermedad, con formas diseminadas la terapia combinada no aporta nada a la monoterapia.

Tabla 2 Profilaxis antifúngica en otras poblaciones de riesgo. Copiado de: Ruiz Camps et al⁵

Indicación	Población diana	Antifúngico	Duración	Observaciones
Trasplante pulmonar	Toda	1. Anfotericina B liposomal 25 mg o anfotericina B complejo lipídico 50 mg nebulizada 3 veces a la semana hasta resolución sutura, una vez semana del 2-6 mes y quincenalmente desde sexto mes	Indefinida	Broncoespasmo como efecto secundario
		2. Voriconazol 200 mg/12h oral	Determinada por presencia factores riesgo (mínimo 4 meses)	Monitorizar enzimas hepáticos
Otros trasplantes órgano sólido	Alto riesgo IFI precoz: depuración renal, CMV, insuficiencia hepática, fallo injerto, retrasplante	1. Anfotericina B formulación lipídica 2,5-5 mg/Kg iv 2. Itraconazol 400 mg/d oral	Determinada por presencia factores riesgo	Estudios realizados preferentemente en trasplante hepático Estudios en Trasplante cardíaco. Monitorizar
	Alto riesgo tardío: rechazo crónico, recidiva hepatopatía VHC (trasplante hepático), técnica depuración renal insuficiencia hepática, fallo injerto, retrasplante 24	3. Caspofungina 70 mg/d y después 50 mg/d 1. Anfotericina B liposomal 25 mg o anfotericina B complejo lipídico 50 mg nebulizada según pauta comentada		Estudios en trasplante hepático Broncoespasmo como efecto adverso
Enfermedad granulomatosa crónica	Mayores de 5 años	1. Itraconazol 200 mg/d via oral (100 mg/d <13 años o <50 Kg de peso)	Indefinida	

Tabla 3 Tratamiento de la aspergilosis invasora según las diferentes guías

	ECIL 2013	IDSA 2008	GUIA ALEMANA 2014	SEIMC 2011
Voriconazol	AI	AI	AI	AI
L-AmB	BI	AI	AII	AI
Caspofungina	CII		CII	CII
Micafungina			CII	
ABCL	BII			
Itraconazol	CIII			DIII
Posaconazol				
Voriconazol + anidulafungina	CI		CIII	
Combinaciones	CIII	BIII		CIII

L-AmB = anfotericina B liposomal; ABCL= anfotericina en complejo lipídico

BIBLIOGRAFIA

1. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 1: i5-14.
2. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015; 70: 270-7.
3. Vallejo Llamas JC, Ruiz-Camps I. Invasive fungal infection in haematology patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 572-9.
4. 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.
5. Ruiz-Camps I, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Ferrer-Barbera CF, Len O, et al for GEMICOMED (Medical Mycology Study Group of SEIMC). Guidelines for the prevention of invasive mould diseases caused by filamentous fungi by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 Suppl 2:1-24.
6. 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: 1696-1702.
7. Ruiz-Camps I, Jarque I. Invasive mould disease in haematological patients. *Rev Iberoam Micol* 2014; 31: 249-54.
8. Vallejo C, Vázquez L, Cabrera Martín JR, Carreras E, García Rodríguez J, Ruiz Camps I, et al. Treatment of invasive fungal infections in high-risk haematological patients: what have we learnt in the past 10 years? *Rev Esp Quimioter* 2013 ; 26: 378-86.
9. Nucci M, Anaissie E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. *Blood.* 2014; 124: 3858-3869
10. 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.
11. Herbrecht R, Bories P, Moulin JC, Ledoux MP, Letscher-Bru V. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1272:23-30.

Juan C. Hurtado¹
Miguel J. Martínez^{1,2}

Actualización en la infección por el virus Ébola

¹Servicio de Microbiología, Hospital Clinic i Provincial de Barcelona

²ISGlobal, Barcelona Ctr. Int. Health Res. (CRESIB), Hospital Clinic - Universitat de Barcelona

RESUMEN

La enfermedad por virus Ébola se convirtió en una preocupación mundial a raíz de la última epidemia originada en África Occidental en 2014. La epidemia actual ha afectado a 10 países en 3 continentes, con una mortalidad global estimada alrededor del 41% y ha puesto de manifiesto cómo una enfermedad en principio restringida al continente africano puede afectar directa o indirectamente a muchos otros países del mundo. En este trabajo revisamos diferentes aspectos del virus, la enfermedad y la epidemia actual.

Palabras clave: Virus ébola, epidemiología, patogenia, diagnóstico, tratamiento

Update on Ebola virus infection

ABSTRACT

Ebola virus disease became a major global public health concern after the last outbreak originated in West Africa in 2014. The epidemic has affected 10 countries in 3 continents, with an estimated global mortality of 41%, highlighting how a disease known to be restricted to the African continent can affect directly or indirectly many countries in the world. In this work, we review different aspects of the virus, the disease and the current outbreak.

Key words: Ebola virus, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, therapy

La familia *Filoviridae* (orden *Mononegavirales*) está compuesta por virus con envuelta y una molécula de ARN lineal no segmentado de polaridad negativa como material genético. Los géneros *Ebolavirus* y *Marburgvirus* causan enfermedad severa en humanos. Dentro del género *Ebolavirus* hay cinco virus reconocidos: virus Ébola (1976), virus Sudán (1976), virus Reston (1989), virus Tai Forest (1992-94) y virus Bundibugyo (2007), y cada uno representa una especie diferente de virus (*Zaire ebolavirus*, *Sudan ebolavirus*, *Reston ebolavirus*, *Tai Forest ebolavirus* y *Bundibugyo ebolavirus*). Por su parte, el género *Marburgvirus* contiene una sola especie (*Marburg marburgvirus*, 1967) y dos virus distintos se han identificado en este género, los virus Marburg y Ravn. La actual epidemia de África Occidental está causada por una cepa de *Zaire ebolavirus* (EBOV) que muestra un 97% de similitud en su material genético con cepas de Ébola descritas previamente en la República Democrática del Congo y en Gabón. En el año 2011, la secuencia genética de un nuevo filovirus fue descubierta en tejidos de murciélagos muertos recolectados en el norte de España durante el 2002. Este virus aún no ha sido aislado en cultivo celular y su potencial patogénico para el ser humano es desconocido, pero representa el tercer género de filovirus (*Cuevavirus*), el cual está formado por una sola especie (*Lloviu cuevavirus*, ya aprobada por el comité internacional de taxonomía de virus (ICTV))¹.

El genoma del virus Ébola contiene siete genes denominados nucleoproteína (NP), proteína del virión (VP) 35, VP40, glicoproteína (GP), VP30, VP24 y L. Cada uno de esos genes, codifica para una proteína estructural correspondiente. Además, a través de un mecanismo de edición transcripcional del gen GP, al menos dos proteínas son sintetizadas, la GP de superficie y una glicoproteína no estructural que es secretada desde células infectadas (sGP). Las proteínas principales que son usadas como dianas de tratamientos experimentales son la NP, VP35, GP, VP24 y la polimerasa L. La nucleoproteína es el principal componente de la nucleocápside viral y encapsida estrechamente el ARN viral. La VP35 forma también parte de la nucleocápside y junto con la VP24 ejercen funciones de antagonismo del sistema de la inmunidad innata. La glicoproteína de superficie es la responsable de la adhesión del virus a los receptores celulares y de la entrada del virión en la célula. El análisis genético de la variante de EBOV de la epidemia de África Occi-

Correspondencia:
Miguel J. Martínez Yoldi.
Servicio de Microbiología, Hospital Clinic i Provincial de Barcelona
E-mail: myoldi@clinic.ub.es

dental muestra un número de mutaciones que potencialmente podrían tener un impacto en el rendimiento de ciertas pruebas diagnósticas o incluso en la eficacia de algunos tratamientos experimentales, aunque estos posibles efectos no se han demostrado experimentalmente ni descrito clínicamente.

La evidencia acumulada indica que los murciélagos representan el reservorio natural de los filovirus. El virus Marburg ha sido aislado de murciélagos de la fruta egipcios (*Rousettus aegyptiacus*). Aunque EBOV no ha sido aislado de murciélagos hasta la fecha, ARN viral y/o anticuerpos contra EBOV han sido hallados en diferentes estudios en estos animales. Otros mamíferos como primates no humanos o antílopes pueden también ser infectados. Los humanos adquieren la enfermedad por contacto estrecho con fluidos biológicos de animales o pacientes infectados. La epidemia actual por EBOV en África Occidental comenzó probablemente en diciembre de 2013 y fue originada por una única introducción del virus en la población humana desde su reservorio. Un estudio reciente sugiere que la epidemia se inició a través del contacto con murciélagos insectívoros de la familia *Molossidae* (en inglés conocidos como "free-tailed bats"), específicamente la especie *Mops condylurus*².

Desde su descubrimiento en las décadas de los 60's-70's los filovirus han causado brotes epidémicos esporádicos en África. Sin embargo, desde el año 2000, se han podido identificar estos brotes casi cada año. Desde 1976 hasta el 2012 se

estima que el Ébola ha provocado la muerte de 1590 personas, pero la epidemia en curso que afecta a varios países de África Occidental en menos de 2 años ha causado 7 veces más víctimas que todos los episodios previos juntos^{3,4} (figura 1). Los principales brotes provocados por el virus Ébola están resumidos en la tabla 1. La tasa de mortalidad varía dependiendo de la especie de virus Ébola implicada, correspondiendo las más altas tasas a las especies de virus Zaire y Sudán. Históricamente los brotes han tenido lugar en un solo país o en áreas restringidas a países limítrofes, afectando como máximo a varios cientos de personas y fueron controlados mediante medidas básicas de aislamiento de casos y vigilancia de contactos.

El periodo de incubación tiene un rango entre 2 y 21 días. Suele durar más de una semana (8-11 días) en los casos de transmisión de persona a persona, aunque puede ser más corto en pacientes infectados de forma parenteral con el uso de agujas contaminadas no esterilizadas. Los pacientes con frecuencia acuden a los servicios médicos menos de una semana después del inicio de los síntomas. La presentación clínica de la actual epidemia en el África Occidental es, en general, similar a las descritas en otras epidemias del virus Ébola. Los síntomas iniciales de la enfermedad por lo general incluyen síntomas inespecíficos como fiebre, fatiga, malestar general y mialgias. Los síntomas gastrointestinales aparecen comúnmente en pocos días e incluyen vómitos, diarrea y dolor abdominal. La respuesta inflamatoria

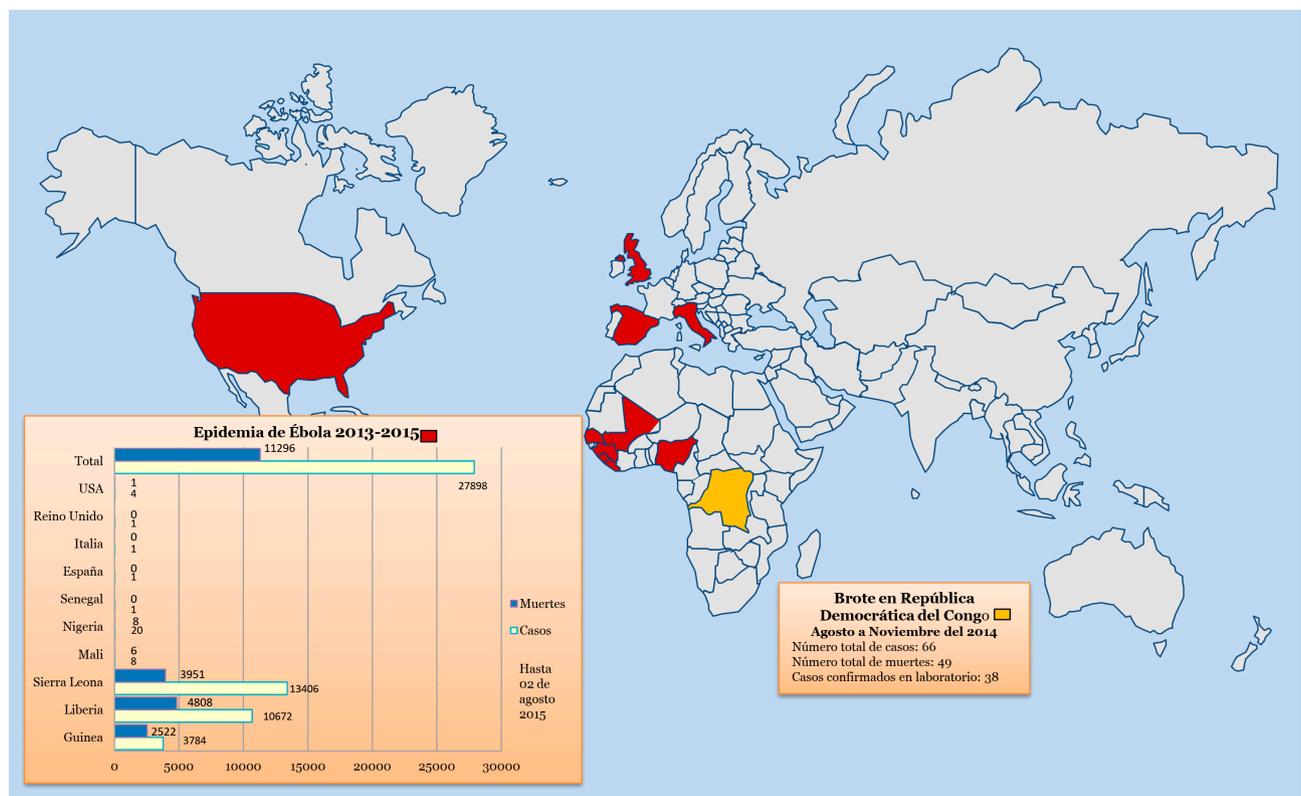


Figura 1 Países afectados y número de casos en los dos últimos brotes de Ébola.

Tabla 1		Brotos asociados a las diferentes especies de virus Ébola en el mundo			
Virus	Periodo	País	Número de casos	Mortalidad (%)	Comentario
Virus Ébola	1976	RDC (antes Zaire)	318	280 (88%)	Primer brote reportado. Ubicación: Yambuku y áreas cercanas. La enfermedad se diseminó por contacto cercano y uso de jeringas contaminadas.
	1994	Gabón	52	31 (60%)	Ubicación: Mékouka y otros campamentos mineros ubicados en la selva profunda. Se reportó inicialmente como un brote de fiebre amarilla.
	1995	RDC (antes Zaire)	315	250 (81%)	Ubicación: Kikwit y áreas cercanas. El brote fue rastreado hasta un paciente que trabajó en la selva cercana a la ciudad. Se diseminó a través de familiares y hospitales.
	1996 (Ene-Abr)	Gabón	37	21 (57%)	Ubicación: Mayibout. Cazadores se alimentaron de un chimpancé muerto, 19 personas del grupo enfermaron, hubo casos secundarios entre los familiares.
	1996-1997 (Jul-Ene)	Gabón/ Sudáfrica	62	46 (64%)	Ubicación: área de Booué. El caso índice fue un cazador que vivió en un campamento en la selva. Se diseminó por contacto con personas enfermas. Un médico viajó de Gabón a Johannesburg, Sudáfrica, después de tratar pacientes infectados; una enfermera que lo atendió se contagió y murió.
	2001-2002 (Oct-Mar)	RC/Gabón	122	96 (79%)	Ubicación: frontera entre RC y Gabón. El primer caso se reportó en RC.
	2002-2003 (Dic-Abr)	RC	143	128 (89%)	Ubicación: distritos de Mbomo y Kélé. Departamento de Cuvette Ouest.
	2003 (Nov-Dic)	RC	35	29 (83%)	Ubicación: pueblos de Mbomo y Mbandza del distrito de Mbomo, Departamento de Cuvette Ouest.
	2007 (Abr-Oct)	RDC	264	187 (71%)	Ubicación: provincia de Kasai Occidental.
	2008-2009 (Dic-Feb)	RDC	32	15 (47%)	Ubicación: áreas de Mweka y Luebo, provincia de Kasai Occidental.
2013 (Dic-En curso)	Varios países	27.898**	11.296 (41%)***	El brote comenzó en África Occidental y se extendió a 10 países en 3 continentes.	
2014 (Ago-Nov)	RDC	66	49 (74%)	Ubicación: múltiples pueblos de RDC. No está relacionado con el brote en África Occidental.	
Virus Sudán	1976	Sudán (Sudán del Sur)	284	151 (53%)	Ubicación: Nzara, Maridi y áreas cercanas. Se diseminó principalmente a través del contacto personal cercano dentro de hospitales, afectando a personal sanitario.
	1979	Sudán (Sudán del Sur)	34	22 (65%)	Ubicación: Nzara y Maridi. Afectó las mismas localidades que en 1976.
	2000-2001 (Ago-Ene)	Uganda	425	224 (53%)	Ubicación: en los distritos de Gulu, Masindi y Mbarara.
	2004 (Abr-Jun)	Sudán (Sudán del Sur)	17	7 (41%)	Ubicación: pueblo de Yambio. Varios casos sospechosos de Ébola fueron posteriormente reclasificados como casos de sarampión.
	2012 (Jun-Oct)	Uganda	11*	4 (36.4%)	Ubicación: distrito de Kibaale.
	2012-2013 (Nov -Ene)	Uganda	6*	3 (50%)	Ubicación: distrito de Luwero.
Virus Bundibugyo	2007-2008 (Dic-Ene)	Uganda	149	37 (25%)	Ubicación: distrito de Bundibugyo, Uganda. Fue el primer brote de esta nueva especie.
	2012 (Jun-Nov)	RDC	36*	13 (36.1%)	Ubicación: Province Orientale de la RDC. No tuvo relación epidemiológica con un brote simultáneo en el distrito de Kibaale, Uganda.

RDC: República Democrática del Congo, RC: República del Congo. Se excluyeron casos aislados (RDC 1977 y Uganda 2011) y accidentes de laboratorio con virus Ebola, virus Tai Forest y virus Reston.

*Sólo casos confirmados por laboratorio.

**Casos probables y confirmados reportados hasta el 02 de agosto del 2015 por la OMS.

***Tasa de mortalidad global correspondiente a este brote, puede variar dependiendo del país afectado y de la serie.

Tabla adaptada de los CDC (Centers for Disease Control and Prevention, <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html>, revisada el 31/07/2015).

sistémica debido a la liberación de citoquinas y otros mediadores pro-inflamatorios contribuyen al incremento de la permeabilidad vascular y a las alteraciones de la coagulación. En los casos severos se llega a una situación de shock y fallo multiorgánico. La patogénesis de la enfermedad no está del todo comprendida pero los modelos animales indican alteraciones inflamatorias similares a las que ocurren durante el shock séptico⁵. Por otro lado, la pérdida masiva de fluido debido a intensos vómitos y diarreas profusas puede llevar a un estado de deshidratación y shock hipovolémico determinante en la gravedad de la infección. En los casos fatales, la muerte suele ocurrir entre la primera y segunda semana de la enfermedad. En la epidemia actual, la mortalidad es significativamente superior en los pacientes mayores de 30 años que en los de menor edad⁶.

El diagnóstico de los casos sospechosos es confirmado por pruebas de laboratorio específicas. La mayoría de casos son diagnosticados mediante detección de material genético del virus en muestras clínicas (normalmente sangre) usando una transcripción reversa con reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) a tiempo real. Existen también métodos de detección

de antígeno pero son mucho menos frecuentemente utilizados. La detección de anticuerpos contra el virus Ébola también es posible, pero su uso está limitado al diagnóstico de pacientes convalecientes o para estudios sero-epidemiológicos, debido a que en algunos casos fatales la enfermedad progresa muy rápidamente y no llegan a desarrollar anticuerpos contra el virus⁷. Durante los tres primeros días tras inicio de la enfermedad, es posible que la viremia no sea elevada y por tanto no sea detectable por los ensayos moleculares. Por ello durante esta fase inicial es necesario repetir la prueba en una nueva muestra obtenida días después antes de considerar a un paciente como no infectado. Durante la fase aguda de la enfermedad el virus puede ser detectado en una variedad de fluidos biológicos incluidos la leche materna, semen, saliva, heces y lágrimas. Desde que el virus deja de detectarse en la sangre, éste puede estar presente durante largos periodos en otros fluidos biológicos. EBOV ha sido aislado de muestras de orina el día 26 de la enfermedad, nueve días después de aclararse la viremia. El virus también puede ser aislado en el fluido seminal de supervivientes hasta el día 82 después de la infección. La detección

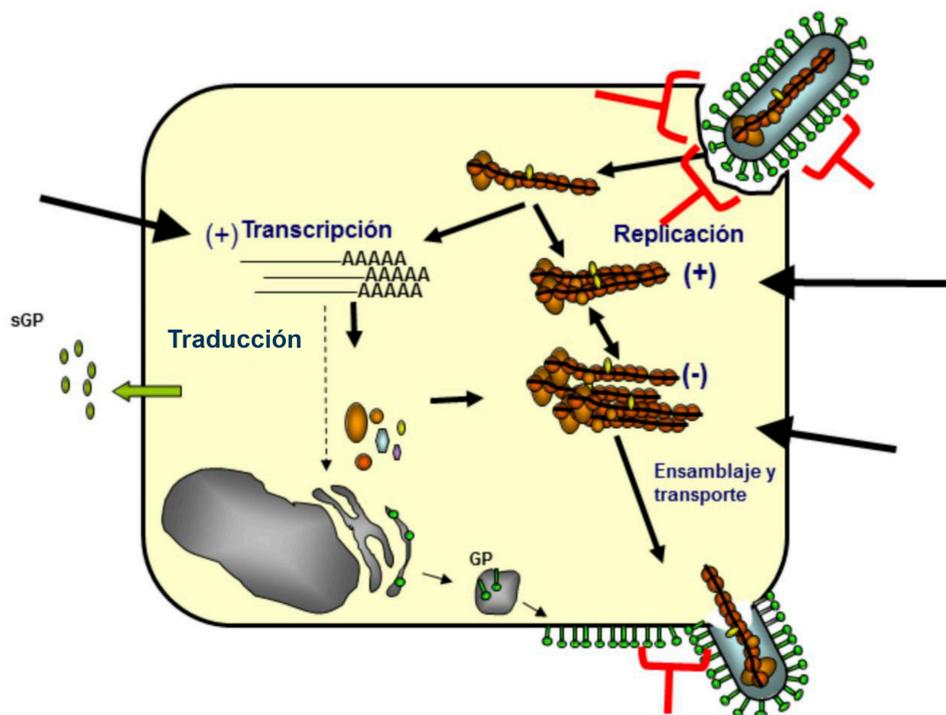


Figura 2 Ciclo replicativo simplificado del virus Ébola y modo de acción de algunos fármacos experimentales

Tras la entrada del virus en la célula via un receptor o receptores no del todo aclarados, EBOV libera la nucleocápside viral, la cual inicia los procesos de transcripción y replicación virales. La síntesis de las proteínas va seguida del ensamblaje de nuevos viriones y su liberación a través de la membrana celular. Los anticuerpos monoclonales que contiene el fármaco Zmapp (símbolos rojos) van dirigidos contra la glicoproteína de superficie, y se unen a ella bloqueando la entrada del virus en la célula, además de probablemente reconocer las células infectadas. La terapia experimental TKM-Ebola consiste en ARNs pequeños interferentes que activan la destrucción de ARN mensajeros de las siguientes proteínas virales: VP24, VP35 y L polimerasa, afectando por tanto a distintos niveles del ciclo viral (flechas negras). Las proteínas diana son esenciales para la replicación y transcripción virales (VP35 y L), la formación de nucleocápsides (VP35 y VP24) así como para la inhibición del sistema inmune (VP35 y VP24).

de EBOV en diversos fluidos es consistente, pero su papel en la transmisión de la enfermedad no está bien establecido, considerándose que la mayoría de contagios ocurren a través de contacto con sangre, vómitos y heces de pacientes infectados.

Hasta el momento (Julio 2015) no se disponen de tratamientos antivirales específicos ni vacunas comercializadas para combatir EBOV. Los desarrollos terapéuticos iniciales fueron encaminados al control de la respuesta inflamatoria y de las alteraciones de la coagulación, si bien actualmente la gran mayoría de terapias experimentales se dirigen al bloqueo o interferencia del ciclo biológico del virus. En la figura 2 se representa de forma esquemática el ciclo replicativo de EBOV y se señalan las etapas en las que actúan algunos de los tratamientos en desarrollo más avanzado. Algunos de estos candidatos terapéuticos ya se han probado en pacientes pero todavía no se disponen de datos suficientes sobre su eficacia. El ZMapp es un cóctel de tres anticuerpos monoclonales humanizados producidos en plantas de tabaco que tiene como diana la glicoproteína de superficie del virus Ébola. Los resultados en modelos animales han mostrado una protección eficaz en macacos infectados cuando se administró hasta cinco días después de infección. Otro fármaco, el TKM-Ebola, consiste en una combinación de ARNs pequeños interferentes dirigidos contra tres proteínas virales: la VP35, la VP24 y la polimerasa L y ha mostrado ser eficaz también en modelos animales.

La investigación en vacunas contra Ébola ha incluido el desarrollo de vacunas inactivadas, vacunas ADN y vacunas basadas en virus like particles (partículas no replicativas que simulan filovirus). Actualmente las vacunas basadas en vectores virales son las más avanzadas, han demostrado proteger de forma duradera a macacos, ser inmunogénicas y seguras y están siendo evaluadas en humanos. Los dos principales candidatos están basados en adenovirus del chimpancé y en el virus de la estomatitis vesicular (VSV)^{8,9}. Ambas incluyen la expresión de la GP de EBOV para inducir una respuesta específica contra esta proteína que bloquee la infección ante la exposición al virus. La vacuna basada en adenovirus es una vacuna no replicativa que codifica para la GP de EBOV. Se utiliza un adenovirus de chimpancé para evitar usar un adenovirus humano contra el cual muchas personas tienen ya anticuerpos que podrían bloquear la propia vacuna. Esta vacuna ha demostrado inducir una protección duradera (10 meses) en animales cuando se utiliza combinada con otra dosis de recuerdo basada en un vector de virus vaccinia modificado. La vacuna basada en el VSV es una vacuna viva atenuada que utiliza este virus modificado genéticamente para expresar en su superficie la GP de EBOV. Además de su eficacia como vacuna preventiva, ha demostrado ser eficaz cuando se utiliza como profilaxis postexposición inmediata en animales infectados. Esta vacuna ha sido ya probada en Guinea Conakry en personas en contacto con casos confirmados de Ébola y los primeros resultados indican una protección eficaz¹⁰. Si bien se considera que ante una epidemia un tratamiento efectivo es de elección, el disponer de una vacuna eficaz beneficiaría claramente a algunos de los grupos más vulnerables, como los trabajadores sanitarios de un país donde ocurre un brote.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kuhn JH, Bao Y, Bavari S, Becker S, Bradfute S, Brister JR, et al. Virus nomenclature below the species level: a standardized nomenclature for natural variants of viruses assigned to the family Filoviridae. *Arch Virol* 2013; 158:301-11.
2. Saez AM, Weiss S, Nowak K, Lapeyre V, Zimmermann F, Dux A, et al. Investigating the zoonotic origin of the West African Ebola epidemic. *EMBO Mol Med* 2014; 7:17-23.
3. Baize S, Pannetier D, Oestereich L, Rieger T, Koivogui L, Magassouba N, et al. Emergence of Zaire Ebola Virus Disease in Guinea - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2014; 371:1418-25.
4. Meltzer MI, Atkins CY, Santibanez S, Knust B, Petersen BW, Ervin ED, et al. Estimating the future number of cases in the Ebola epidemic--Liberia and Sierra Leone, 2014-2015. *MMWR Surveill Summ* 2014; 63 Suppl 3:1-14.
5. Mahanty S, Bray M. Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:487-98.
6. Qin E, Bi J, Zhao M. Clinical features of patients with Ebola Virus Disease in Sierra Leone. *Clin Infect Dis* 2015; published online: May 20. DOI: 10.1093/cid/civ319.
7. Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, Mukunu R, Muyembe-Tamfum JJ, Bressler D, et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *Commission de Lutte contre les Epidémies à Kikwit. J Infect Dis* 1999; 179 Suppl :S28-35.
8. Rampling T, Ewer K, Bowyer G, Wright D, Imoukhuede EB, Payne R et al. A Monovalent Chimpanzee Adenovirus Ebola Vaccine - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2015; Jan 28.
9. Regules JA, Beigel JH, Paolino KM, Voell J, Castellano AR, Muñoz P, et al. A Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Ebola Vaccine - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2015; Apr 1.
10. Henao-Restrepo, AM, Longini M, Egger M, Dean NE, Edmunds WJ, Camacho A, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet*, 2015; 386:857-66.

María José Devesa
Francisca Cuenca
Sonia Izquierdo
Pilar Sánchez-Pobre
José María Ladero
Gustavo López-Alonso
Manuel Díaz-Rubio
Enrique Rey

Actualización terapéutica en la hepatitis C

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

RESUMEN

La infección por el virus de hepatitis C es un problema de salud que afecta a 130-170 millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente un 10-30% de pacientes con hepatitis crónica C progresarán a cirrosis en 20-30 años. El desarrollo de nuevos agentes antivirales de acción directa ha cambiado el manejo de la enfermedad, permitiendo el tratamiento libre de Interferón con eficacia superior a los regímenes terapéuticos previos y mínimos efectos adversos, incluso en algunos subgrupos previamente considerados difíciles de curar como los pacientes cirróticos.

Palabras clave: Virus de hepatitis C, antivirales de acción directa

Therapeutic update in hepatitis C

ABSTRACT

Hepatitis C virus infection is a major health burden affecting 130-170 million people worldwide. Approximately 10-30% of those with chronic hepatitis C will progress to cirrhosis over 20-30 years. The development of new direct-acting antivirals has changed the management of the disease, allowing efficacious Interferon-free therapies superior to prior treatment regimens with minimal side effects, even in some subgroups previously thought to be difficult to cure such as cirrhotic patients.

Key words: Hepatitis C virus, direct-acting antivirals

INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud mundial y una de las principales causas de enfermedad hepática, siendo en nuestro país la causa más frecuente de trasplante hepático. Aunque es difícil conocer la prevalencia real de esta enfermedad, ya que muchos de los pacientes infectados desconocen su diagnóstico, se estima que el número de personas infectadas en el mundo es de aproximadamente 130-170 millones. En España, algunos estudios recientes muestran una prevalencia del 1,5-1,7%, situándose el número de pacientes con infección vírica en torno a los 480.000. Aproximadamente un 10-30% de ellos progresarán hacia una cirrosis en un tiempo medio de 20-30 años. De los diferentes genotipos virales, el más prevalente de forma global y en nuestro país es el genotipo 1. La determinación del genotipo viral, así como del estadio de fibrosis hepática, son esenciales para establecer la pauta terapéutica a seguir en cada paciente. El objetivo del tratamiento antiviral es curar la infección para prevenir el desarrollo de cirrosis hepática con el consiguiente riesgo de descompensación, hepatocarcinoma y finalmente muerte. Varios estudios demuestran que, una vez eliminada la infección VHC, disminuye la mortalidad de causa no sólo hepática, sino también de causa no hepática, por lo que el beneficio de tratar a estos pacientes es indudable. El objetivo de la terapia antiviral es conseguir la "respuesta viral sostenida" (RVS), definida como ARN-VHC indetectable 12 semanas (RVS12) y 24 semanas (RVS24) después de la finalización del tratamiento. Una vez obtenida la RVS, diversos estudios de seguimiento a largo plazo demuestran que esta situación se mantiene en el 99% de los pacientes.

El tratamiento estándar de la hepatitis C se ha basado en la combinación de interferón pegilado (PegIFN) y ribavirina (RBV) durante 24-48 semanas según el genotipo viral, con porcentajes de respuesta del 40-50% para el genotipo 1 y de aproximadamente el 75% para los genotipos 2 y 3, con multitud de efectos secundarios y contraindicaciones que limitaban la aplicabilidad de esta terapia. En los últimos años hemos asistido al desarrollo imparable de nuevas líneas terapéuticas frente al VHC que consiguen eliminar la replicación viral en el

Correspondencia:
María José Devesa
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.
E-mail: mjdevesa@yahoo.es

80-100% de los casos, con escasos efectos adversos y ciclos de tratamiento de menor duración. De estos nuevos fármacos, los agentes antivirales de acción directa (AAD), se han comercializado en Europa, hasta el momento, 5 de ellos, que serán el objeto de esta actualización. Para su aplicabilidad en nuestro medio disponemos del Documento del II Consenso Español sobre tratamiento de la hepatitis C, elaborado por la Asociación Española para el Estudio del Hígado¹, y de las Recomendaciones de la EASL (European Association for the Study of the Liver) sobre el Tratamiento de la Hepatitis C², ambos dados a conocer el pasado mes de Abril de 2015.

TERAPIAS CON INTERFERÓN

La combinación de PegIFN y RBV (PR) con simeprevir (SMV), un inhibidor de la proteasa, consigue en pacientes con genotipo 1 no tratados previamente (naïve) porcentajes de RVS global del 80%, aunque la respuesta disminuye al 60% en pacientes cirróticos y al 58% en pacientes infectados por el genotipo 1a con la mutación Q80K^{3,4}. La aplicación de esta pauta en pacientes previamente tratados con PR con recidiva de la infección consigue tasas de RVS del 79,2%, de nuevo menor en pacientes con genotipo 1a con la mutación Q80K (46,7%). En pacientes con respuesta parcial o nula al tratamiento previo con PR los porcentajes de RVS disminuyen al 65% y 53% respectivamente⁵. En genotipo 4 la combinación PR + SMV nuevamente obtiene mejores tasas de RVS en pacientes naïve y recidivantes (83 y 86%, respectivamente) que en pacientes respondedores parciales y nulos (60 y 40%, respectivamente), siendo sólo del 36% en pacientes cirróticos con respuesta nula a terapia previa con PR (Moreno EASL 2014).

El tratamiento con PR y sofosbuvir durante 12 semanas en genotipo 1 naïve consiguió una RVS del 90% global y del 80% en cirróticos⁶. En pacientes con genotipo 1 previamente tratados disponemos de resultados de práctica clínica real procedentes de las cohortes TRIO⁷ y TARGET⁸, que muestran porcentajes de RVS del 72-85%, incluyendo pacientes con fracaso a un tratamiento previo con inhibidores de la proteasa (IP) telaprevir y boceprevir. La RVS en el paciente cirrótico fue del 70%. En genotipo 2 sin respuesta a tratamiento previo con PR, esta pauta consiguió RVS del 96% global y del 93% en cirróticos, y en genotipo 3 la RVS fue del 83% independientemente de la presencia de cirrosis⁹. Para genotipo 4, la RVS obtenida con esta pauta fue del 96%⁶.

La asociación PR con daclatasvir en pacientes naïve con genotipo 1b consiguió RVS en un 87% de los casos, mientras que para el genotipo 1a esta combinación ha demostrado ser subóptima, con tasas de RVS del 58%. Para el genotipo 4 la RVS con PR + daclatasvir fue del 81,7%¹⁰.

TERAPIAS LIBRES DE INTERFERÓN

La verdadera revolución en el tratamiento de la hepatitis C viene dada por la posibilidad de utilizar terapias libres de IFN asociando varios AAD que actúan a diferentes niveles de la sín-

tesis de proteínas virales. Así, disponemos de inhibidores de la proteasa (telaprevir, boceprevir, simeprevir, paritaprevir, grazoprevir), inhibidores de NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir) e inhibidores de NS5B (sofosbuvir, dasabuvir), todos ellos con una elevada eficacia antiviral.

La combinación de sofosbuvir con simeprevir durante 12 semanas en pacientes con genotipo 1 naïve demostró en un ensayo clínico su elevada eficacia (RVS 93-96%), independientemente de la duración del tratamiento (12 ó 24 semanas) y de la asociación o no de RBV¹¹. Disponemos además de resultados de práctica clínica real (cohortes TRIO y TARGET)^{7,8}, incluyendo más de 1.000 pacientes tratados con esta combinación (más de un 40% de ellos con cirrosis), con RVS superiores al 80% incluso en pacientes con fracaso a tratamiento previo con IP, si bien este porcentaje fue menor (RVS 75%) en pacientes cirróticos previamente descompensados.

La asociación de sofosbuvir y daclatasvir 12 semanas en genotipo 1 naïve mostró RVS en 95% de pacientes tratados sin RBV y 100% en tratados con RBV¹²; en pacientes pretratados, la aplicación de este tratamiento durante 24 semanas mostró resultados superponibles a los pacientes naïve. En ambos estudios, el número incluido de pacientes cirróticos fue pequeño, pero todos ellos alcanzaron RVS. Para el genotipo 3, sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas consigue tasas de RVS del 97% en naïve y 94% en pretratados. Este porcentaje disminuye al 58% en pacientes cirróticos naïve y 69% en cirróticos pretratados¹³.

El tratamiento con sofosbuvir y RBV ha demostrado resultados subóptimos en genotipo 1. Sin embargo, en genotipo 2, esta pauta aplicada durante 12 semanas consigue tasas de RVS del 97%⁶. En genotipo 2 previamente tratados, se alcanzan tasas de RVS similares al prolongar el tratamiento a 16 semanas¹⁴. Para el genotipo 3, sofosbuvir + RBV 24 semanas obtiene elevadas tasas de RVS en pacientes naïve (93% en no cirróticos y 92% en cirróticos), mientras que en pacientes pretratados este porcentaje disminuye notablemente (86% en no cirróticos y 60% en cirróticos)¹⁵. En genotipo 4, esta pauta de tratamiento durante 24 semanas en población egipcia alcanzó RVS del 92% en naïve y 89% en pretratados, que descienden en cirróticos al 78%¹⁶.

La combinación de sofosbuvir y ledipasvir durante 12-24 semanas en genotipo 1 ha demostrado ser altamente eficaz tanto en pacientes naïve (RVS 97-100%) como pretratados (RVS 94-99%), si bien en este último caso los pacientes cirróticos tratados durante 12 semanas mostraron RVS del 82-86%, alcanzando el 99-100% en las pautas de 24 semanas de duración, independientemente de la administración o no de RBV^{17,18}. En pacientes naïve no cirróticos la pauta de 8 semanas con y sin RBV demostró tasas de RVS similares a las obtenidas con 12 semanas de terapia (Kowdley NEJM 2014). Para el genotipo 3, sofosbuvir/ledipasvir 12 semanas en pacientes naïve consiguió RVS en un 64% de pacientes sin RBV y en el 100% de los pacientes tratados con sofosbuvir/ledipasvir + RBV¹⁹. La asociación de sofosbuvir/ledipasvir con RBV 12 semanas en pacientes pretratados con genotipo 3 obtuvo tasas de RVS global del 82% (73% en cirróticos y 89% en pacientes sin cirrosis)¹⁹.

En 21 pacientes con genotipo 4 tratados con sofosbuvir/ledipasvir 12 semanas, la RVS alcanzada fue del 95%²⁰.

Finalmente, la asociación de ombitasvir/paritaprevir/r con dasabuvir durante 12 semanas asociado a RBV en genotipo 1 naïve mostró tasas de RVS del 96% en pacientes sin cirrosis²¹. Otro estudio de más de 700 pacientes no cirróticos naïve comparando 12 semanas con/sin RBV observó RVS del 99,5 y 99%, respectivamente, aunque en genotipo 1a la RVS en el grupo sin RBV descendió al 90%²². En pacientes naïve con cirrosis, esta combinación asociada a RBV obtuvo tasas de RVS del 91% con 12 semanas de terapia y del 95% con 24 semanas²³. Para pacientes pretratados con genotipo 1 sin cirrosis, ombitasvir/paritaprevir/r con dasabuvir asociado a RBV durante 12 semanas alcanzó RVS del 96%, sin diferencias según el tipo de respuesta al tratamiento previo con PR²⁴. En pacientes no cirróticos con genotipo 1b no existen diferencias en la RVS entre pautas de tratamiento de 12 semanas con RBV (RVS 97,7%) y sin RBV (RVS 100%)²⁵. En cirróticos con genotipo 1 y respuesta nula a biterapia previa o con genotipo 1a, el tratamiento con esta combinación de fármacos asociada a RBV durante 24 semanas ofrece mejores resultados que las pautas terapéuticas de 12 semanas (respondedores nulos: RVS 24 semanas 95% vs RVS 12 semanas 85%; genotipo 1a RVS 24 semanas 94% vs RVS 12 semanas 88%)²³. Para pacientes con genotipo 4, la combinación ombitasvir/paritaprevir/r con RBV (sin dasabuvir, a diferencia del genotipo 1) en pacientes no cirróticos naïve y pretratados alcanzó tasas de RVS del 100%²⁶.

Sin embargo, el tratamiento de la hepatitis crónica C no termina con estos fármacos. En la actualidad se mantienen múltiples líneas de investigación con nuevos AAD, algunos de ellos próximos a su comercialización, con resultados de eficacia y seguridad superponibles a los expuestos. Por tanto, la revolución en el tratamiento de la infección por virus C no ha hecho más que comenzar, deparándonos un futuro en el que la terapia antiviral conseguirá respuesta en más del 90% de los pacientes tratados, incluso en aquellos grupos de pacientes clásicamente considerados "difíciles" de curar.

BIBLIOGRAFÍA

- Documento del II Consenso Español sobre tratamiento de la hepatitis C. www.aeeh.es
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. www.easl.es
- Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alpha 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;2; 384: 403-13.
- Manns M, Marcellin P, Poordad F et al. Simeprevir with pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;2; 384: 414-26.
- Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to higher rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014; 146: 1669-79.
- Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *New Engl J Med* 2013; 368: 1878-87.
- Dieterich, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network, AASLD Liver Meeting, Boston, November 7-11, 2014.
- Jensen DM, et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort, AASLD Liver Meeting, Boston, November 7-11, 2014.
- Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 2015;61:769-75.
- Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, et al. Daclatasvir plus peginterferon alpha and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut* 2015;64:948-56.
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus Sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 15: 384: 1756-65.
- Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodríguez-Torres M, et al. A1444040 study. Daclatasvir plus Sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211-21.
- Nelson DR, Copper JN, Lalezari JP, et al. All-Oral 12-week combination treatment with Daclatasvir plus Sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III Study. *Hepatology* 2015; 61: 1127-35.
- Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et al. POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867-77.
- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. VALENCE investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014; 370: 1993-2001.
- Doss W, Shiha G, Hassany M, Soliman R, Fouad R, Khairy M, et al. Sofosbuvir plus Ribavirin for treating Egyptian patients with hepatitis C genotype 4. *J Hepatol* 2015; 63:581-5.
- Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889-98.
- Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 1483-93.
- Gane EJ, et al. ELECTRON-2. AASLD Liver Meeting, Boston, November 7-11, 2014.
- Kapoor R, et al. NIAID-SYNERGY. AASLD Liver Meeting, Boston, November 7-11, 2014.

21. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1594-603.
22. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. PEARL-III Study; PEARL-IV Study. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014; 370: 1983-92.
23. Poordad F, Hézode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1973-82.
24. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1604-14.
25. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieve 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014; 147: 359-65.
26. Hézode C, Asselah T, Reddy KR, Hassanein T, Berenguer M, Fleischer-Stepniewska K, et al. Ombitasvir plus paritaprevir plus ritonavir with or without ribavirin in treatment-naive and treatment-experienced patients with genotype 4 chronic hepatitis C virus infection (PEARL-I): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2015; 385:2502-9.

David Navarro

Optimización de estrategias en el manejo de la infección por el CMV en el trasplante

Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Fundación INCLIVA y Departamento de Microbiología de la Universitat de Valencia.

RESUMEN

En la actualidad se emplean dos estrategias terapéuticas para prevenir el desarrollo de enfermedad orgánica por el CMV en el paciente trasplantado, la profilaxis universal y el tratamiento anticipado. Ambas son potencialmente optimizables. La primera, identificando con precisión a los pacientes con máximo riesgo de viremia con objeto de tratarlos selectivamente (profilaxis dirigida). En este sentido disponemos de marcadores genotípicos, biológicos e inmunológicos que podrían permitirlo. La segunda, a través de la monitorización conjunta de la carga viral del CMV en plasma y del nivel de LT CD8+ y CD4+ productores de IFN- γ específicos frente al CMV.

Palabras clave: Infección por CMV, profilaxis, biomarcadores

Optimization strategies in management of CMV infection in transplant patients

ABSTRACT

Currently, two therapeutic strategies are applied for preventing the development of CMV end-organ disease in transplant recipients: universal prophylaxis and preemptive antiviral therapy. Both are potentially optimizable. As for the former strategy, precisely identifying patients at greatest risk of viremia would allow for a targeted prophylaxis. In this sense several genotypic, immunological and biological markers have been described that could be ancillary to that purpose. As for the latter strategy, combined monitoring of plasma CMV DNA load and peripheral levels of CMV-specific CD8 + and CD4 + IFN- γ producing T cells would permit a more rationale use of antivirals, thus avoiding overtreatment and derived toxicity.

Key words: CMV infection, prophylaxis, biomarkers

Correspondencia:
David Navarro
Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Fundación INCLIVA y Departamento de Microbiología de la Universitat de Valencia.
E-mail: david.navarro@uv.es

Citomegalovirus (CMV) es causa frecuente de morbilidad y mortalidad en el receptor alogénico de precursores hematopoyéticos (TPH) o de órgano sólido (TOS). CMV puede ocasionar enfermedad orgánica o tisular (neumonía intersticial o enfermedad gastrointestinal con mayor frecuencia) en virtud de su "citopatogenicidad", y podría incrementar el riesgo de "superinfección" bacteriana y fúngica, enfermedad injerto contra huésped y rechazo del órgano trasplantado (efectos indirectos) en relación con su capacidad inmunosupresora y pro-inflamatoria¹. En la actualidad se emplean dos estrategias terapéuticas para prevenir el desarrollo de enfermedad orgánica en el paciente trasplantado: (i) la profilaxis universal con valganciclovir, en la que el agente antiviral se administra a todos los pacientes tras el trasplante. En el marco del TOS esta estrategia se aplica a pacientes de alto riesgo, tales como los receptores CMV seronegativos de órganos de donantes CM seropositivos, receptores de trasplante pulmonar o intestinal, o receptores CMV seropositivos sometidos a tratamiento inmunosupresor con agentes "deplecionantes" de linfocitos T; (ii) tratamiento antiviral anticipado, en el que al antiviral se administra únicamente a los pacientes que alcanzan un determinado nivel de viremia. Esta estrategia se emplea universalmente en el marco del TPH y sólo en pacientes CMV seropositivos de riesgo intermedio/bajo en el contexto del TOS. Ambas estrategias se han mostrado eficaces en la prevención de la enfermedad orgánica²⁻⁴. La mayoría de centros emplean la estrategia del tratamiento antiviral anticipado guiado por PCR en tiempo real (monitorización virológica); típicamente, se trata a los pacientes con niveles de CMV DNAemia > 1.000-10.000 copias/ml en sangre completa, o 100 a 1.000 copias/ml en el plasma y se interrumpe el tratamiento tras la 'negativización' de la carga viral. Ambas estrategias conducen a sobretratamiento y toxicidad excesiva y son por tanto manifiestamente mejorables. El advenimiento de nuevos fármacos (letermovir, maribavir) con una excelente actividad intrínseca frente al CMV y un mejor perfil de toxicidad en relación con valganciclovir y foscarnet ha propiciado un resurgimiento del interés en la estrategia de profilaxis antiviral en el marco del TPH y del TOS (en pacientes de bajo riesgo). El uso selectivo de la profilaxis en aquellos pacientes con riesgo real de morbilidad por el CMV ("profilaxis dirigida") podría limitar la morbilidad por toxicidad y efectos

indirectos sin comprometer la reconstitución de la respuesta inmunitaria T frente al CMV. Para ello, sería necesario disponer de marcadores que permitieran estratificar a los pacientes de acuerdo con el riesgo de desarrollo de infección activa sistémica con un alto valor predictivo positivo. En ese sentido, existen marcadores genotípicos, biológicos e inmunológicos que nos permiten determinar el riesgo de desarrollo de viremia tanto en el TPH cuanto en el TOS⁵. En cuanto a los genotípicos, se ha observado una relación directa entre la presencia de determinados polimorfismos en genes implicados en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa frente al CMV tales como CCR5, TLR2, TLR9, DC-SIGN, IL28B y el riesgo de viremia por el CMV⁶⁻⁷.

La reactivación de la infección crónica persistente por el CMV es un fenómeno estocástico; no obstante, ésta es especialmente probable en ambientes "pro-inflamatorios". La inflamación sistémica es inherente al uso de regímenes de acondicionamiento y al estímulo alogénico que induce el injerto. Análogamente, las infecciones bacterianas y fúngicas que ocurren precozmente después del trasplante generan inflamación, y, en consecuencia, podrían ser un factor desencadenante de la infección activa por el CMV. Parece plausible que el riesgo de reactivación viral en los tejidos, y secundariamente el de la aparición de una infección sistémica, dependa directamente del nivel inflamatorio neto en el pos-trasplante inmediato. En ese contexto, datos preliminares de nuestro grupo indican que el análisis sistemático y prospectivo del perfil metabólico plasmático en los primeros 30 días postrasplante permite inferir el riesgo de ocurrencia de viremia con un valor predictivo cercano al 75%, al menos en el marco del alo-TPH de donante emparentado y HLA-compatible. En efecto, la evaluación de espectros metabólicos plasmáticos obtenidos mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y posterior análisis de componentes principales nos permitió determinar que la consideración conjunta de los niveles de glutatión total (antioxidante), colina total, metilaminas y lactatos, estos dos últimos relacionados con el metabolismo bacteriano, permite predecir con una precisión razonable el desarrollo de viremia.

El control de la infección por el CMV es un proceso complejo en el que intervienen, de forma coordinada y conjunta, la inmunidad innata y adaptativa. Existen múltiples evidencias, sin embargo, que prueban que la respuesta inmunitaria T es esencial en el control de la infección primaria y recurrente por el CMV. En este sentido, La cuantificación de linfocitos T CD8+/CD4+ que producen IFN- γ tras la estimulación antigénica con el CMV, mediante citometría de flujo, ELISPOT o mediante el método Quantiferón CMV permite predecir el riesgo de viremia tanto en el marco del TPH cuanto del TOS. Incluso se han establecido niveles umbral de distintas especificidades funcionales de linfocitos T que confieren protección frente al CMV⁸⁻¹⁰.

Por otra parte, las estrategias de tratamiento antiviral anticipado son también potencialmente optimizables. En este sentido la monitorización virológica e inmunológica conjunta de la infección por el CMV podría permitir individualizar y optimizar los tratamientos antivirales en los pacientes trasplantados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22:76-98.
2. Pérez Romero P, Blanco P, Giménez E, Solano C, Navarro D. An update on the management and prevention of cytomegalovirus infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Future Virol* 2015; 10:113-34.
3. Melendez D, Razonable RR. Immune-based monitoring for cytomegalovirus infection in solid organ transplantation: is it ready for clinical primetime? *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 1213-27.
4. Aguado JM, Navarro D, San Juan R, Castón JJ. Cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30 Suppl 2: 57-62
5. Fernández-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunology* 2014; 3: e12.
6. Fernández-Ruiz M, Corrales I, Arias M, Campistol JM, Giménez E, Crespo J, et al Association Between Individual and Combined SNPs in Genes Related to Innate Immunity and Incidence of CMV Infection in Seropositive Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2015 Mar 16. doi: 10.1111/ajt.13107.
7. Corrales I, Giménez E, Solano C, Amat P, de la Cámara R, Nieto J et al. Incidence and dynamics of active cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant patients according to single nucleotide polymorphisms in donor and recipient CCR5, MCP-1, IL-10, and TLR9 genes. *J Med Virol* 2015; 87:248-55.
8. Giménez E, Solano C, Azanza JR, Amat P, Navarro D. Monitoring of trough plasma ganciclovir levels and peripheral blood cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T cells to predict CMV DNAemia clearance in preemptively treated allogeneic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5602-5.
9. Bravo D, Solano C, Giménez E, Remigia MJ, Corrales I, Amat P, et al.. Effect of the IL28B Rs12979860 C/T polymorphism on the incidence and features of active cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant patients. *J Med Virol* 2014; 86:838-44.
10. Tormo N, Solano C, Benet I, Nieto J, de la Cámara R, López J, et al. Reconstitution of CMV pp65 and IE-1-specific IFN- γ CD8(+) and CD4(+) T-cell responses affording protection from CMV DNAemia following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:1437-43.

Carolina Gutiérrez
Nadia P. Madrid
Santiago Moreno

¿Es posible curar la infección por VIH?

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

RESUMEN

El tratamiento antirretroviral ha logrado normalizar las expectativas de vida de las personas infectadas por VIH, pero no logra la curación de la enfermedad. Se han identificado obstáculos que impiden la curación con solo tratamiento antirretroviral, que incluyen la existencia de un reservorio de células latentemente infectadas, la replicación vírica persistente en tejidos y los santuarios anatómicos. Se persigue como principal estrategia de curación la administración de fármacos que reactiven el virus latente para de este modo eliminar el reservorio celular. Los ensayos clínicos en marcha han mostrado la prueba de concepto, pero aún no se ha demostrado la eficacia de estos fármacos en disminuir el tamaño del reservorio.

Is it possible to cure HIV infection?

SUMMARY

Antiretroviral therapy has significantly improved the life expectancy in HIV-infected people, but it cannot cure the disease by itself. Several barriers have been identified for the cure of HIV infection, including a reservoir of latently infected cells, persistent viral replication in tissues, and anatomical sanctuaries. The main strategy proposed for the cure of HIV consists on the administration of drugs that, through the reactivation of latent HIV, would eliminate the cell reservoir. Ongoing clinical trials have shown the proof of concept, but the efficacy of these drugs in decreasing the reservoir size has not been proved so far.

El tratamiento antirretroviral ha logrado que la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes infectados por VIH sean similares a las de las personas no infectadas, con una toxicidad más que aceptable. Sin embargo, la medicación actual no logra la curación de la infección por VIH y eso obliga a mantener el tratamiento de por vida. Dado el nivel de satisfacción con el tratamiento actual, resulta más que lógico el interés que se ha despertado en la investigación por la curación en los últimos años.

En un tiempo considerado una meta excesivamente alejada de las posibilidades de la ciencia, hoy se contempla la curación de la infección por VIH como un objetivo alcanzable. De hecho, que la curación es posible lo confirma la erradicación completa demostrada en el que se conoce como "paciente Berlín", la curación funcional que de modo natural alcanzan los controladores de élite o la que de modo artificial se logra en los pacientes tratados de forma muy precoz, durante la primoinfección (cohorte Visconti). El ánimo es que lo que ahora constituyen excepciones se convierta en la norma en el futuro más próximo posible.

OBSTÁCULOS PARA LA CURACIÓN/ERRADICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH

En la actualidad se han identificado al menos tres barreras que impiden la curación de la infección por VIH con tratamiento antirretroviral (figura 1):

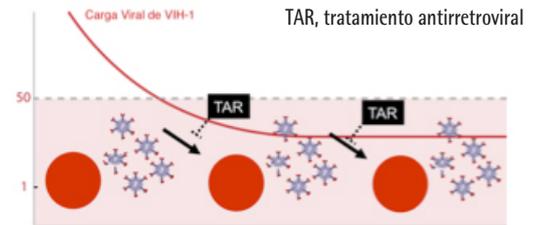
1. La existencia de un reservorio celular latentemente infectado por VIH: constituye el mayor obstáculo conocido. Las principales células que sirven de reservorio son linfocitos T CD4+ de memoria en estado de reposo, pero otras (macrófagos y células dendríticas, por ejemplo) también pueden albergar virus en estado de latencia. Las células que albergan al VIH latente no expresan en su superficie ningún marcador ni proteínas víricas por lo que no son reconocidas por el sistema inmunológico. El reservorio celular, en consecuencia, dura lo que se establece por la longevidad de las propias células (44 meses de vida media). A pesar de que el reservorio es de pequeño tamaño (aproximadamente 10^5 - 10^6 células), se ha estimado que haría falta más de 70 años de tratamiento antirretroviral con

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

Replicación residual del VIH-1 a pesar del TAR

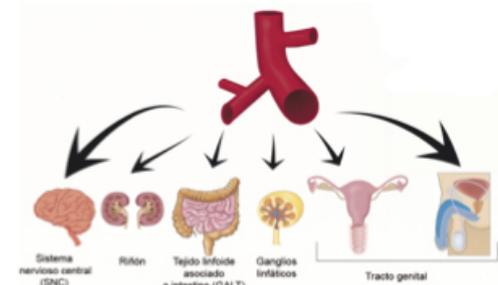
Se postulan dos fuentes potenciales:

- Liberación de partículas virales desde reservorios celulares y santuarios anatómicos
- Replicación residual mantenida no suprimible por TAR



Santuarios anatómicos donde puede persistir el VIH-1

- Escasa penetración de los fármacos antirretrovirales



Reservorio celular latentemente infectado

- ✓ Células latentes persistentemente infectadas
- ✓ No son reconocidas por el sistema inmune

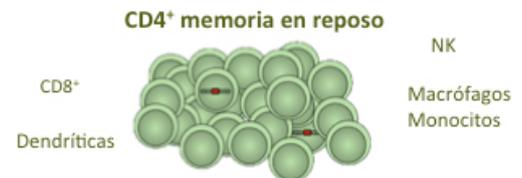


Figura 1 Barreras para la erradicación/curación funcional de la infección por VIH.

supresión vírica continua para la eliminación completa del reservorio celular del VIH¹⁻².

2. Replicación vírica persistente, a pesar de tratamiento antirretroviral supresivo. La evidencia de que existe replicación vírica a pesar del tratamiento adecuado es cada vez mayor. Aunque la medición de carga vírica en plasma muestra la ausencia de replicación, el virus se sigue replicando en tejido linfático, bien establecido en el tejido linfático gastrointestinal (GALT). Seguramente debido a la mala difusión de los fármacos a tejido linfático, el VIH puede continuar su replicación en el mismo y contribuir a mantener el reservorio celular.

3. Existencia de reservorios anatómicos, fundamentalmente sistema nervioso central. Se ha evidenciado que el VIH puede persistir en su replicación, a veces con consecuencias clínicas, en algunos nichos anatómicos. La mala penetración de fármacos en esas localizaciones y la capacidad especial de algunos virus de replicarse en ellos sientan la base para establecer estos santuarios. No está claro, sin embargo, cuál es el papel que los reservorios anatómicos puedan jugar en evitar la curación del VIH y si precisarán medidas específicas, o si simplemente las medidas destinadas a eliminar los reservorios celulares y la replicación vírica persistente no serán suficientes para eliminarlos.

ESTRATEGIAS DE CURACIÓN

Las estrategias que se proponen para la curación están relacionadas con los mecanismos de persistencia que se han comentado³⁻⁴:

1. La eliminación del reservorio celular latente se basa en la utilización de fármacos que inhiban alguno de los mecanismos que contribuyen a mantener al virus en estado de latencia. Cada vez son mejor conocidos cuáles son estos mecanismos y se están probando fármacos que actúen sobre alguna de las dianas identificadas. Recientemente se han publicado varios estudios con fármacos inhibidores de la histona-desacetilasa que activan la replicación del virus latente. Otros fármacos se encuentran actualmente en fases preliminares de evaluación para este propósito⁵⁻⁶. Por una vía diferente, se intenta la eliminación del reservorio celular mediante la manipulación genética. La curación del paciente Berlín mediante un trasplante alogénico de médula ósea con la deleción delta-32 (y, por tanto, sin correceptores CCR5) ha hecho concebir el uso de herramientas que modifiquen genéticamente los linfocitos T en el mismo sentido y carezcan de los correceptores necesarios para que el VIH los infecte⁷⁻⁸.

Ninguna de las medidas probadas hasta ahora se ha mostrado, sin embargo, eficaz en reducir mínimamente el reser-

vorio celular latente. Aunque se logra la activación del virus latente, el reservorio celular permanece estable. Los fármacos anti-latencia que se han ensayado hasta ahora parecen ser poco potentes y se propone la asociación de dos o más de estos fármacos, con diferente mecanismo de acción, para lograr sinergismo y mayor potencia reactivadora. Además, algunos estudios recientes han mostrado que seguramente la reactivación del virus no sea suficiente para lograr la eliminación de los reservorios. Se asumía, que tras la reactivación del VIH, las células del reservorio serían eliminadas por efectos citopático o por la inmunidad del propio individuo (estrategia "shock and kill"). Esta asunción se ha mostrado incorrecta y se precisa el concurso de una actividad citotóxica específica vigorosa para eliminar las células del reservorio donde se reactiva el VIH. Para este objetivo se propone el uso de vacunas terapéuticas o de fármacos específicos.

2. El tratamiento precoz de la infección por VIH, durante la primoinfección, se ha probado como estrategia para prevenir el establecimiento del reservorio o disminuir su tamaño a un nivel que permita el control de la reactivación del virus. El caso conocido como "Niña de Mississippi" o los controladores post-tratamiento precoz (cohorte Visconti) son ejemplos de los beneficios de esta estrategia, aunque no logra la curación completa y la duración de la "curación" es limitada⁹. Las denominadas vacunas terapéuticas se orientarían en el mismo sentido, ayudando a pacientes durante la infección aguda o en la fase crónica de la enfermedad a controlar inmunológicamente al VIH en el reservorio¹⁰.

3. Finalmente, la intensificación del tratamiento antirretroviral (añadir más fármacos de los estrictamente necesarios para mantener la indetectabilidad de la carga viral plasmática) tiene como objetivo eliminar la potencial replicación vírica que podría persistir en tejido o reservorios anatómicos. Los resultados de ensayos clínicos en este sentido han mostrado resultados diversos y persiste en el escepticismo en la necesidad de intensificar el TAR. En general, los ensayos han medido parámetros diferentes, habitualmente limitados a mediciones en plasma, lo que puede explicar la falta de uniformidad de resultados y la no demostración de efectividad en la mayoría.

ACCIONES FUTURAS

Es de esperar que, con el conocimiento acumulado y los esfuerzos de investigación actualmente existentes, se acaben por identificar en un futuro próximo las barreras que impiden la curación y las estrategias necesarias para salvarlas. Existe la necesidad urgente de diseñar métodos de laboratorio que permitan la medición y cuantificación del reservorio y que sean utilizables de modo homogéneo por los grupos de investigación en todo el mundo. Parte del esfuerzo investigador debe dirigirse también a identificar marcadores de las células latentemente infectadas que faciliten su eliminación. En el área de la terapéutica, el uso de fármacos antilatencia con diferentes mecanismos de acción, especialmente en asociaciones, y mecanismos de activación de la actividad citotóxica específica de VIH parecen áreas prioritarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997; 278:1295-300.
2. Siliciano J, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4 T cells. *Nat Med* 2003; 9:727-8.
3. Richman D, Margolis D, Delaney M, Greene W, Hazuda D, Pomerantz R. The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science* 2009; 323:1304-7.
4. Deeks S, Autran B, Berkhout B, Benkirane M, Cairns S, Chomont N et al. Towards an HIV cure: a global scientific strategy. *Nat Rev Immunol* 2012; 12:607-14.
5. Archin N, Liberty A, Kashuba A, Choudhary SK, Kuruc JD, Crooks AM, et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature* 2012; 487:482-5.
6. Bullen C, Laird G, Durand C, Siliciano J & Siliciano, R. New ex vivo approaches distinguish effective and ineffective single agents for reversing HIV-1 latency in vivo. *Nat Med* 2014; 20:425-9.
7. Shan L, Deng K, Shroff N, Durand CM, Rabi SA, Yang HC, et al. Stimulation of HIV-1-specific cytolytic T lymphocytes facilitates elimination of latent viral reservoir after virus reactivation. *Immunity* 2012; 36:491-501.
8. Henrich T, Hanhauser E, Marty F, Sirignano MN, Keating S, Lee TH, et al. Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation. *Ann Intern Med* 2014; 161:319-27.
9. Yukl S, Gianella S, Sinclair E, Epling L, Li Q, Duan L, et al. Differences in HIV burden and immune activation within the gut of HIV-positive patients receiving suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010; 202:1553-61.
10. Kinloch-De L, Hoen B, Smith D, Autran B, Lampe FC, Phillips AN, et al. Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. *J Infect Dis* 2005; 192:607-17.

Cuestionario de evaluación

1. Señale la afirmación correcta

1. La transmisión vía sexual del Ébola es un factor importante en cuanto a la propagación de la enfermedad
2. Todos los filovirus causan una enfermedad similar en el ser humano
3. El cuadro clínico de la infección por virus Marburg o Ébola es similar
4. Las medidas de aislamiento sin el uso de tratamientos experimentales no consiguen contener las epidemias de Ébola y Marburg

2. Ante un paciente sospechoso de estar infectado por Ébola

1. Se debe descartar la infección mediante pruebas de detección de anticuerpos
2. Una prueba de PCR negativa excluye el diagnóstico siempre que el paciente esté sintomático
3. Si está infectado, tarde o temprano acabará teniendo hemorragias al progresar la enfermedad
4. Si está infectado, puede acabar teniendo una forma leve de la enfermedad

3. Los filovirus

1. Poseen una organización genómica mucho más compleja que los otros virus del orden de los Mononegavirales
2. Son todos patógenos para el ser humano
3. Tienen como reservorio más probable algunas especies de murciélagos
4. Cada año causan más infecciones y muertes que el resto de los virus hemorrágicos juntos

4. Indique cual es la respuesta correcta en relación a las técnicas de espectrometría de masas recientemente introducidas en microbiología clínica

1. Identificación de bacterias
2. Identificación de hongos levaduriformes
3. Detección de mecanismos de resistencia
4. a, b y c son ciertas

5. Indique la respuesta correcta. Las técnicas point-of-care

1. No pueden realizarse a partir de la muestra directa del paciente
2. Requiere siempre un cultivo positivo para poder realizarse sobre una colonia aislada
3. Están pensadas para poder tomar una decisión clínica inmediata
4. Requieren siempre una inversión económica importante para ponerlas en marcha

6. ¿Cuál de las siguientes técnicas no tienen aún (en 2015) una aplicabilidad en microbiología clínica?

1. Amplificación isotérmica de ácidos nucleicos (LAMP: loop-mediated isothermal amplification) Based methodology)
2. PCR digital
3. Secuenciación de próxima generación (NGS: next generation sequencing)
4. Todas las anteriores tienen aplicabilidad en microbiología clínica

7. Las cepas de *S. aureus* sensibles a oxacilina (SAOS) pero con baja susceptibilidad a la vancomicina (CMI > 1.5 mg/L medido por E-test) parecen tener una peor respuesta no solo a la vancomicina, sino también a la cloxacilina. Señale cuál de los siguientes mecanismos patogénicos se cree que NO ESTA RELACIONADO con esta peor respuesta:

1. Estas cepas tienen un mayor grosor de la pared bacteriana
2. Producen mayor respuesta inflamatoria en el huésped
3. Pertenecen a ciertos complejos clonales más agresivos
4. La actividad del gen regulador *agr* es disfuncionante

8. En un paciente con bacteriemia por SAOS con baja susceptibilidad a la vancomicina (CMI > 1.5 mg/L) sería recomendable:

1. Usar linezolid
2. Usar vancomicina, pero a dosis elevadas
3. Usar cloxacilina
4. Usar daptomicina

9. En un paciente con bacteriemia por catéter por SAOS con baja sensibilidad a la vancomicina (CMI > 1.5 mg/L) que persiste bacteriémico a pesar del tratamiento inicial con cloxacilina ¿cuál sería la combinación de antibióticos menos recomendable?:

1. Cloxacilina + Daptomicina
2. Cloxacilina + Fosfomicina
3. Imipenem + Fosfomicina
4. Cloxacilina + Rifampicina

10. ¿Cuáles son las dosis recomendadas de colistina IV en pacientes con infecciones graves y función renal normal?

1. 1 millón de UI de colistimetato sódico (CMS) cada 8 horas
2. 2 millones de UI de CMS cada 8 horas
3. 148,5 mg de colistina base cada 12 horas
4. No es preciso dar dosis de carga

11. ¿Cuál sería la actitud terapéutica en un paciente con neumonía grave por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas?

1. Administrar colistina en monoterapia a dosis altas
2. Utilizar un carbapenémico
3. Asociar aztreonam en dosis altas
4. Depende del tipo de carbapenemasa

12. Varón de 42 años sin antecedentes de interés intervenido de glioma parietal dcho. Meningitis postquirúrgica Cultivo positivo para MRSA. Tratamiento de elección teniendo en cuenta la penetración al LCR:

1. Vancomicina 1 gr/8h IV
2. Teicoplanina IV 800 mg IV /24h
3. Linezolid 600 mg/12h IV
4. Daptomicina 10 mg/kg/24h IV

13. La enfermedad orgánica por el CMV es particularmente frecuente en uno de los siguientes contextos de trasplante.

1. Trasplante de órgano sólido (TOS) con donante CMV-seropositivo y receptor CMV-seropositivo
2. TOS con donante CMV-seropositivo y receptor CMV-seronegativo

3. Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (Alo-TPH) con donante CMV-seropositivo y receptor CMV-seropositivo
4. Alo-TPH con CMV-seropositivo y receptor CMV-seronegativo

14. Una de las siguientes propuestas en relación con el CMV es falsa, señálela:

1. La inmunidad adaptativa T es esencial en el control de la infección por el CMV en el paciente trasplantado
2. La inflamación sistémica desencadena la reactivación de la infección latente por el CMV
3. Determinados polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en distintos genes relacionados con la inmunidad innata y específica se relacionan con una mayor incidencia de infección activa/enfermedad en el TOS y el Alo-TPH.
4. La respuesta TCD8+ frente al CMV se dirige exclusivamente frente a pp65 e IE-1

15. En relación con medición de la respuesta T frente al CMV y la citometría de flujo con detección de citoquinas intracelulares, es falso que:

1. Permite caracterizar fenotípicamente la población T activada
2. Para llevarla a cabo es necesario conocer el "background" HLA del paciente
3. El tipo de antígeno utilizado permite activar en mayor o menor medida LT CD4+ o LT CD8+
4. Es más sensible que la prueba comercializada del Quantiferón CMV

16. Con respecto a la hepatitis C, señale la afirmación falsa:

1. El 80% de pacientes con hepatitis crónica C desarrollan a largo plazo una cirrosis hepática.
2. Diversos estudios han demostrado regresión de cirrosis tras la curación de la infección en un porcentaje variable de pacientes.
3. La respuesta viral sostenida obtenida tras el tratamiento antiviral se mantiene en estudios de seguimiento a largo plazo en más del 99% de los casos.
4. La erradicación viral se asocia a disminución de la mortalidad de causa hepática y también de causa no hepática.

17. El tratamiento con fármacos antivirales de acción directa en la hepatitis crónica C presenta como ventaja/s, frente a la terapia estándar con Interferón Pegilado y Ribavirina:

1. Menor duración del tratamiento.
2. Mayores tasas de respuesta viral sostenida.
3. Incidencia significativamente menor de efectos adversos.
4. Todas las anteriores.

18. Con respecto a la terapia con agentes antivirales de acción directa en la hepatitis crónica C, señale la afirmación correcta:

1. La presencia del polimorfismo basal Q80K se asocia a disminución en las tasas de respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes infectados por genotipo 1b tratados con Simeprevir.
2. Daclatasvir es efectivo únicamente en genotipos 1 y 2.
3. El tratamiento con Sofosbuvir y Ribavirina durante 12 semanas en pacientes no cirróticos infectados por genotipo 2 consigue tasas de RVS superiores al 90%.
4. El tratamiento recomendado para pacientes cirróticos con genotipo 3 sin respuesta a tratamiento previo con Interferón y Ribavirina es la combinación de Sofosbuvir con Ribavirina.

19. El reservorio celular del VIH se establece fundamentalmente en:

1. Macrófagos y células dendríticas
2. Células madre pluripotenciales
3. Linfocitos T CD4+ de memoria
4. Linfocitos T CD4+ naive

20. La reactivación del VIH latente en pacientes infectados por VIH se ha demostrado mediante el uso de una de las siguientes familias de fármacos:

1. Agonistas de la creatin-fosfoquinasa (CPK)
2. Inhibidores de las desacetilasas de histonas (HDACi)
3. Moduladores de los micro RNAs
4. Endonucleasas en dedos de Zinc

21. En relación con la curación de la infección por VIH, los fármacos anti-PD1 serían potencialmente útiles para:

1. Reactivar el virus latente en las células del reservorio
2. Eliminar el virus en algunos reservorios anatómicos (fundamentalmente SNC)

3. Eliminar las células infectadas tras la reactivación del virus latente
4. Impedir la entrada del virus reactivado en otras células del reservorio

22. Cuál de los siguientes NO se ha identificado como factor de riesgo de infección invasora por *Candida* sp

1. Alimentación parenteral
2. Tratamiento con antibióticos de amplio espectro
3. Colonización multifocal por *Candida* sp
4. Cifra de linfocitos CD4+ < 400

23. *Candida krusei* es resistente a:

1. Posaconazol
2. Fluconazol
3. Voriconazol
4. Anidulafungina

24. Cuál de las siguientes afirmaciones referidas a *Candida parapsilosis* no es cierta

1. A menudo coloniza los catéteres vasculares
5. Es la especie de *Candida* sp menos sensible a las candidias
6. Es la especie de *Candida* sp asociada a mayor tasa de mortalidad
2. Es sensible a los azoles

25. Respecto a las infecciones fúngicas por hongos filamentosos ¿qué respuesta es cierta?

1. La incidencia en paciente hematológico de alto riesgo ha descendido
2. Han aumentado las poblaciones de riesgo de presentar IFIs
3. Han aparecido nuevas formas clínicas de IFIs
4. Todas las anteriores son ciertas

26. Respecto a la profilaxis de las IFIs en pacientes de riesgo...

1. Con azoles de amplio espectro la incidencia de IFI es inferior al 3%
2. En pacientes con leucemia linfocítica aguda posaconazol es el antifúngico de elección en profilaxis
3. Micafungina no debe usarse en pacientes con alargamiento del QT

4. Debe realizarse la determinación de galactomanano bisemanal en los pacientes que están en profilaxis antifúngica sistémica.

27. Respecto al tratamiento inicial de la aspergilosis

1. Voriconazol sigue siendo el tratamiento de elección en la aspergilosis invasora
2. Voriconazol asociado a anidulafungina presenta una disminución de la mortalidad de un 30% al compararla con voriconazol en monoterapia
3. La terapia combinada hasta ahora se ha recomendado sin clara evidencia en formas diseminadas, en pacientes que requieren intubación, cuando hay afectación del sistema nervioso central.
4. Todas son ciertas

28. Cuando se realiza la detección de una carbapenemasa en el laboratorio mediante métodos fenotípicos y se observa una sinergia del carbapenem con ácido fenilborónico es muy probable que se trate de:

1. Una carbapenemasa de tipo VIM
2. Una carbapenemasa de tipo OXA
3. Una carbapenemasa de tipo KPC
4. Una carbapenemasa de tipo NDM

29. Ante la sospecha de un brote por enterobacterias productoras de carbapenemasas en una UCI, ¿cuál de los siguientes métodos considera que sería el más rápido para la detección de portadores?

1. Cultivo de heces en medio líquido con una baja concentración de imipenem
2. Cultivo de heces en medios cromogénicos
3. Detección de las carbapenemasas en heces mediante MALDITOF (espectrometría de masas)
4. Detección de las carbapenemasas en heces mediante multiplex-PCR (reacción en cadena de la polimerasa)

30. ¿Cuál es el valor mínimo de la CMI de meropenem a partir del cual se puede sospechar la presencia de una carbapenemasa en una enterobacteria?

1. >1 mg/L
2. >0,12 mg/L
3. >0,25 mg/L
4. >4 mg/L

31. En cuanto al tratamiento frente a EPC es cierto que:

1. No hay alternativas terapéuticas
2. No hay estudios aleatorizados, controlados sobre la eficacia terapéutica
3. El tratamiento de elección es la monoterapia con fosfomicina
4. Todas son ciertas

32. En cuanto a la utilización terapéutica de carbapenems frente a EPC es cierto que:

1. Son siempre ineficaces
2. Ertapenem es el único que suele ser más eficaz al no tener actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*
3. Su actividad varía dependiendo del tipo de carbapenemasa
4. Son siempre eficaces, recomendándose la monoterapia

33. ¿Qué respuesta consideras falsa en cuanto al tratamiento frente a EPC?

1. El tratamiento de al menos 2 antibióticos activos se asocia con un menor fracaso terapéutico
2. La utilización de carbapenems como parte de un tratamiento combinado se recomienda para cepas con una CIM \leq 4 mg/L
3. Tigeciclina no es afectada por las carbapenemasas
4. Colistina debería considerarse como una opción importante en las infecciones graves por EPC

34. Respecto a la antibioterapia inhalada.Cuál de las siguientes afirmaciones NO es correcta

1. El tamaño de partícula generado tras la nebulización debe ser entre 3-5 micras
2. El broncoespasmo es frecuente durante la inhalación
3. Los antibióticos inhalados necesariamente precisan ser presentaciones farmacéuticas diseñadas para inhalación
4. El depósito pulmonar del antibiótico es muy variable de un paciente a otro.

35. Respecto a los antifúngicos inhalados como profilaxis universal. Cuál de las siguientes afirmaciones ES correcta

1. Aunque es eficaz en la prevención de la infección fúngica en el pulmón se ha demostrado que los azoles son más efectivos- al menos en el trasplante pulmonar

2. Se pueden emplear los mismos nebulizadores para las diferentes anfotericinas siempre que el compresor sea de alto flujo
3. La anfotericina lipídica es tan eficaz como la anfotericina complejo lipídico en la profilaxis universal.
4. En población pediátrica es el método de elección de profilaxis antifúngica pulmonar ya hay mayor depósito pulmonar y además pasa a sangre

36. Respecto a los antibacterianos inhalados.Cuál de las siguientes afirmaciones ES correcta

1. Solo tienen indicación en el tratamiento de la infección bronquial crónica por *P aeruginosa* en la Fibrosis quística
2. La Tobramicina en polvo seco es más eficaz que en aerosol y tiene mayor depósito pulmonar
3. Por su efecto local los betalactámicos inhalados deberían usarse solo como segunda línea, tras fracasar los aminoglucósidos.
4. Amikacina, colistina, y tobramicina pueden emplearse no solo en el manejo de la infección crónica pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*.

37. ¿Cuál crees que sería el principal beneficio de la reducción de la duración de la antibioterapia?:

1. Una reducción de la probabilidad de emergencia de las resistencias bacterianas
2. Una reducción de la toxicidad de los tratamientos antibióticos
3. Una reducción de los costes de la antibioterapia
4. Una mayor eficacia del tratamiento antibiótico.

38. ¿Cuál de las siguientes NO te parece una limitación importante para la estrategia de reducción de la duración de la antibioterapia?

1. La Inmunodepresión grave.
2. La presencia de infecciones que se ubican en tejidos de difícil acceso a los antibióticos
3. Los cuadros clínicos infecciosos graves.
4. La ausencia de una buena y rápida respuesta clínica al tratamiento.

39. Dentro de un Programa institucional de Optimización de la Antibioterapia, ¿en qué momento de la duración del tratamiento antibiótico te parecería adecuado establecer un control de vigilancia e intervención?:

1. Entre el 3º y 5º día.
2. Entre el 7º y 8º día.
3. Entre el 10 y 12º día.
4. Entre el 15 y 20º día.

40. Con respecto a la duración de la antibioterapia, señala la respuesta que te parece MENOS adecuada:

1. Por motivos no bien fundamentados científicamente, con mucha frecuencia los tratamientos antibióticos se prolongan más de lo necesario.
2. Hay suficientes estudios que demuestran que, en determinadas circunstancias, la efectividad de la antibioterapia no se altera al reducir la duración del tratamiento.
3. La reducción de los costes de la antibioterapia, manteniendo su efectividad, es el principal argumento que sustenta la promoción de la reducción de su duración.
4. Las estrategias dirigidas a reducir la duración de los tratamientos antibióticos podrían ser la más útiles para reducir la exposición global a los antibióticos en el medio clínico.

Preguntas de reserva

41. Con respecto a la estrategia de reducción de la duración de la antibioterapia, señala la afirmación que te parece más adecuada:

1. Hay muy pocos estudios clínicos que sustenten esta estrategia
2. No hay 'ensayos' clínicos aleatorizados que hayan testado esta estrategia.
3. Se fundamenta en la idea de que los antibióticos ejercen casi todo su efecto en las primeras horas/días del tratamiento.
4. Se fundamenta en la idea de que hay que controlar los costes crecientes e innecesarios que genera el gasto farmacológico.

42. El antifúngico de elección para tratamiento de un episodio de candidemia es:

1. Una candina asociada a voriconazol
2. Una candina en monoterapia
3. Anfotericina B desoxicolato
4. Fluconazol

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				
41r				
42r				

ALUMNO: _____ DNI: _____