

# 1

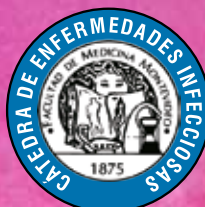
NOVEDADES EN INFECTOLOGÍA

---

## Novedades de dos eventos internacionales recientes

Prof. Dr. Julio Medina, Prof. Agda. Dra. Zaida Arteta, Prof. Adj. Dra. Daniela Paciel,  
Asistente Dra. Mariana Guirado, Dra. Elisa Cabeza, Dra. Noelia Ferreira, Dra. Cecilia Villarino

Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UdelaR





## Novedades de dos eventos internacionales recientes

Prof. Dr. Julio Medina, Prof. Agda. Dra. Zaida Arteta, Prof. Adj. Dra. Daniela Paciel,  
Asistente Dra. Mariana Guirado, Dra. Elisa Cabeza, Dra. Noelia Ferreira, Dra. Cecilia Villarino

Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UdelaR.

*Durante los días 4–5 de noviembre se desarrolló en Munich el “CARE IX: Invasive fungal diseases – Working together to meet today’s challenges”. Y durante el 12 al 15 de noviembre de 2016 se desarrolló en Chile el “19º Simposio de la International Immunocompromised Host Society” y el “14º InFocus Latinoamérica”.*

*A continuación se transcriben algunos de los conceptos más relevantes:*

### 1. **Biomarkers of Infection and Immuno suppression. A Global Score for Identifying Transplant Recipients at High Risk of Infection**

Dr. José María Aguado sobre **BIOMARKERS OF INFECTION AND IMMUNOSEPPRESION. A GLOBAL SCORE FOR IDENTIFYING TRANSPLANT RECIPIENTS AT HIGH RISK OF INFECTION.**

Datos aún no publicados, Preliminar en el congreso SEIMC Barcelona 26-28 de mayo de 2016

En los pacientes que reciben trasplantes de órgano sólido (TOS) son necesarios bio-marcadores accesibles para el monitoreo de su inmunidad, lo cual da una idea de la eventual ocurrencia de infecciones en esta población.

Se encuentran disponibles muchos marcadores para este fin, tales como: dosaje de IgG, C3 y C4, CD4, CD8, etc.

Sería de utilidad el uso de *scores* para establecer el estado neto de inmunidad que tiene el paciente receptor de TOS, sobre todo durante el primer mes post trasplante. La situación dentro de este *score* marca el escenario que transitará el paciente durante el primer año post trasplante.

El *score* está medido en cifras absolutas y no en el monitoreo dinámico, como sucede en la neutropenia febril donde no solo importa el recuento total de neutrófilos sino la velocidad de instalación de la neutropenia.

#### *Simplicity score*

Se analizaron 444 pacientes trasplantados renales (noviembre de 2008 a marzo de 2013).

Parámetro	Puntos
Hipogamaglobulinemia IgG < 400 mg /dL	4 puntos
Recuento de linfocitos T CD8 (< 0, 150 x 10 <sup>3</sup> /mL)	3 puntos
B linfopenia (< 0,100 x 10 <sup>3</sup> /mL)	2 puntos
Hipocomplementemia C3 (< 83 mg/dL)	2 puntos

Con valores del *Simplicity Score* mayor a 5 se observan menor tasa de supervivencia en relación a la ocurrencia de infecciones en esta población (seguimiento a 1 año). Se validó con un alto VPN.

Identifica aquellos pacientes que al ser monitoreados y con valores menores a 5 del *Simplicity Score* tendrán menor tasa de infección; estos necesitarán profilaxis extendidas en menor medida así como también será menos necesario ajustes en cuanto a su inmunosupresión.

## 2. Nuevo fármaco antifúngico

Desde marzo de 2015 se encuentra aprobado un **nuevo fármaco anti fúngico** perteneciente a la familia de los triazoles de segunda generación, llamado Isavuconazol; la prodroga es el isavuconazonium sulfato (CRESEMBA®). Se encuentra aprobado para aspergilosis invasiva (con eficacia comprobada en *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*) y mucormicosis en aquellos pacientes en los cuales el uso de anfotericina B está limitado. No hay estudios que determinen la dosis a utilizar en casos de mucormicosis, los datos acerca de ésta se extrapolaron de los estudios realizados en *Aspergillus spp.* Existe en dos presentaciones: parenteral y de uso enteral (comprimidos). Posee excelente biodisponibilidad con alta tasa de absorción acompañado de comidas en el uso oral.

**Dosis:** dosis de carga (DC) de 200 mg cada 8 horas durante 48 horas (total de 6 dosis), seguida de la dosis de mantenimiento (DM) luego de 200 mg por día (iniciando 14 hs posterior a la finalización de la DC).

Estudios de fase III indican no inferioridad respecto de voriconazol para aspergilosis con menor tasa de efectos adversos; así mismo, está aprobado su uso en casos de deterioro de la función renal ya que no se encuentra el excipiente, la ciclodextrina, que puede acumularse.

Los efectos adversos más comunes están vinculados a la esfera gastrointestinal: náuseas, vómitos y diarrea.

Si bien no se encuentra disponible aún en Uruguay es atractivo contar con una nueva herramienta terapéutica para aquellos casos de aspergilosis probable o probada donde el uso de voriconazol ya sea por los efectos adversos o por insuficiencia renal está limitado. Para mucormicosis falta estudios aun que sean randomizados aleatorizados ya que los disponibles son de un solo brazo y no hay datos acerca de la dosis a utilizar.

Arendrup MC, Verweij P, Nielsen HV. Evaluation of MIC strip isavuconazole test for susceptibility testing of wild type and non-wild-type *A. fumigatus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Oct 31. pii: AAC.01659-16.

Shirley M, Scott LJ. Isavuconazole: A Review in Invasive Aspergillosis and Mucormycosis. *Drugs.* 2016 Oct 20.

Ordaya EE, Alangaden GJ. Real-Life Use of Isavuconazole in Patients Intolerant to Other Azoles. *Clin Infect Dis.* 2016 Dec 1;63(11):1529-1530. Epub 2016 Aug 23

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM430747.pdf>

## 3. Resistencia de *Aspergillus spp*

Presentado por el Dr. Dimitrios Kontoyiannis en varias de las conferencias y en un trabajo a premio expuesto en forma de poster en INFOCUS 2016.

Llama la atención el **incremento de los patrones de resistencia de *Aspergillus spp.*** en relación al uso de **voriconazol** y **posaconzol** como profilaxis en pacientes oncohematológicos sobre todo y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos. Este patrón de resistencia a los azoles ha ido en aumento en los últimos años y preocupa ya que el advenimiento de nuevas terapias, o más bien de nuevas familias de drogas anti fúngicas, es lento y poco prometedor en lo inmediato.

Se han observado fallos terapéuticos con terapias convencionales para el tratamiento de cepas de *Aspergillus spp.* en aquellos pacientes expuestos a esta familia de drogas. Esto hace que por un lado se deban usar terapias combinadas, lo que suma toxicidades y no garantiza el éxito terapéutico, y por otro lado plantea la discusión respecto de discernir bien qué pacientes deben y qué pacientes no deben recibir profilaxis con azoles. De todos modos, hacen falta conocer las implicancias clínicas de los cambios genómicos que exhiben estos aislamientos fúngicos.

## 4. Biomarcadores de infección e Inmunosupresión

En la mesa de **Biomarcadores de infección e Inmunosupresión**, en la exposición del Dr. Aguado, se destacó el rol del Inmunon (*Immun Known*) test comercial, que produce estímulo linfocitario y separación de estos con producción de ATP, obteniendo niveles altos en los pacientes que tienen mejor inmunidad, con alto riesgo de rechazo cuando se trata de los TOS y menor riesgo de infección. Los que tienen niveles bajos, traduce baja producción de ATP, baja inmunidad, alto riesgo de infección.

Esta correlación de los niveles de Inmunon y el riesgo de infección, sólo ha podido ser validado para CMV, obteniendo diferencias significativas de riesgo de infección entre pacientes con Inmunon alto vs. bajo, no así en términos de infección global ni para infección bacteriana.

Los niveles normales de Inmunon van desde 130 a 450 ng/ml, niveles por debajo de 130 ng/ml representan pacientes en riesgo al menos de reactivación de CMV.

## 5. Micosis endémicas

En la mesa de **Micosis endémicas**, Dra. Beatriz Gómez (Colombia), destacó las diferencias tanto epidemiológicas, demográficas, en la patogenia, morfológicas y en el diagnóstico en los casos de paracoccidioidomicosis por *P. brasiliensis* vs. *lutzzii*. Esta nueva especie endémica en el centro-oeste de Brasil (descrita gracias a los avances en la biología molecular) antes llamada Pb01-like, presenta la gran diferencia en el diagnóstico serológico que la técnica de doble difusión clásica que se realizaba hasta 2014 con antígenos de *P. brasiliensis* no identifica a *P. lutzzii* (ya que su antígeno específico es Pb319), en cambio la técnica de doble difusión para *P. lutzzii* con su respectivo antígeno identifica las dos. Esto se debe tener en cuenta al momento del diagnóstico, si se realiza una serología debe realizarse con los dos antígenos por la eventualidad de que se trate de la especie *P. lutzzii* endémica en Brasil.

<http://mmy.oxfordjournals.org/content/52/1/19.full.pdf+html>

## 6.

### Resistencia a los antifúngicos

En la exposición del Dr. Dimitrios Kontoyiannis (EEUU) en cuanto a la **resistencia a los antifúngicos**, se resaltó la resistencia a las candidas a través de la mutación FKS1 en el ADN de la levadura del género *Candida spp*, daña la síntesis del D glucano. Tan sólo con 10 días de exposición a caspofungina, *C. glabrata* entre un 5-12% de los aislamientos pueden adquirir resistencia.

## 7.

### Gen mcr-1

En noviembre de 2015 se reportó por primera vez en China el **gen** llamado **mcr-1** ("*Mobile Colistin Resistance*") que confiere resistencia a colistina/polimixina y que se encuentra localizado en elementos genéticos móviles (plásmidos). El hallazgo de mcr-1 encendió alerta en el mundo y se inició la búsqueda de este gen en cepas con resistencia a polimixinas. Ya se ha reportado la presencia de este gen en Argentina y Brasil en cepas de *E. coli* por lo que debemos vigilar activamente en nuestro país la presencia de este mecanismo plasmídico transferible (y no cromosomal –no transferible–) frente a BGN con resistencia a polimixinas. Se requiere de técnicas moleculares para la detección del mismo ya que fenotípicamente no hay diferencias entre ambos mecanismos de resistencia.

Yi-Yun Liu y cols. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infectious Diseases*; 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)

## 8. **Galactomanano**

Se plantearon las dificultades que surgen en la asistencia de pacientes inmunodeprimidos VIH-negativos con la interpretación de los valores de galactomanano. En ese sentido se plantearon algunas estrategias utilizadas para mejorar la interpretación, entre las que se destacan:

Testeo con determinación de galactomanano de las partidas de betalactámicos, particularmente las que utilizan pacientes hemato-oncológicos. Se destacó en este sentido una disminución de la contaminación en el último período.

Utilizar determinación de galactomanano en sangre previo a la dosis de antibiótico para reducir el impacto de la contaminación en la determinación del marcador.

Utilizar muestras de LBA siempre que sea posible, y considerar, de acuerdo a la situación clínica, enviar muestras de lavado de ambos pulmones.

Determinación diaria de galactomanano desde el inicio de la fiebre en pacientes neutropénicos.

## 9. ***Aspergillus sp***

Se destacó la existencia de un aumento de la resistencia a azoles en especies de *Aspergillus sp* que se reportó en algunas regiones, principalmente en Holanda. No es claro en qué medida el uso de azoles en profilaxis tiene implicancias en estos hallazgos, y el aumento de la resistencia a azoles se ha vinculado principalmente al uso de antifúngicos con otros fines (agricultura y cultivo de flores fundamentalmente).

10.

### Diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en inmunodeprimidos noVIH

Se plantearon algoritmos diagnósticos para pacientes inmunocomprometidos no VIH que combinan el uso de B-D-glucano en sangre, PCR e inmunofluorescencia para *Pneumocystis* en LBA o esputo inducido. Se planteó el uso de PCR, particularmente real time PCR para el diagnóstico de PCP en pacientes inmunodeprimidos VIH negativos en muestras de LBA, en quienes habitualmente la carga de microorganismos es menor que en pacientes VIH +. Se destacó la alta sensibilidad de la técnica, particularmente en LBA, así como las dificultades que surgen para interpretar un resultado positivo con valores bajos, dado que puede corresponder a estado de portador/contaminación o infección activa. No existe un claro punto de corte para diferenciar ambas situaciones clínicas. El uso de PCR tiene alto valor predictivo negativo y algunos protocolos diagnósticos sugieren el uso de PCR en casos de IFI negativa únicamente. No está del todo definida la conducta en pacientes inmunodeprimido cuando se plantea portador/colonización por *Pneumocystis*, dado que hay alguna evidencia de que un porcentaje desarrollan PCP en las próximas 2 a 4 semanas, las opciones a considerar serían seguimiento o tratamiento.

11.

### Se presentaron las nuevas definiciones propuestas por el Dr. Ljungman P et al. con respecto a CMV en trasplante de órganos sólidos

**Hepatitis CMV confirmada:** aumento de las enzimas hepáticas y bilirrubina (> 2 veces) en ausencia de otras causas asociado a la presencia de CMV documentado en el tejido hepático determinado por histopatología, IHQ, o ADN por hibridación situ.

(NOTA: la presencia aislada de replicación viral CMV y hepatitis detectada por parámetros en sangre sin la confirmación histológica de la presencia de CMV en el tejido hepático no permite establecer el diagnóstico de enfermedad hepática invasiva)

**Hepatitis CMV probable:** no se recomienda este planteo debido al riesgo de otras patologías confundentes como es el rechazo del injerto en el receptor de trasplante hepático.

Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, Pisk A, Razonable RR, Miller V, Griffiths PD, Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum.

Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. Clin Infect Dis. 2016 Sep 28. pii: ciw668. [Epub ahead of print]

12.

**Se planteó durante el congreso y se presentaron por los menos dos posters identificando a *Candida auris* como un patógeno emergente en la región**

Esto está alineado con el reporte reciente tanto del CDC como de la OPS que alertan y estimulan a tomar medidas.

Alerta Epidemiológica, Brotes de *Candida auris* en servicios de atención a la salud, 3 de octubre de 2016, OPS.

Ante los primeros brotes por *Candida auris* en América Latina asociados con el ámbito de servicios de salud, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda a los Estados Miembros establecer sus capacidades para detectar precozmente y notificar, de manera que pueda implementar las medidas de prevención adecuadas para evitar y controlar la diseminación local y en los servicios de salud de otros países de la Región de las Américas.

[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=readall&cid=8413&Itemid=40921&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=8413&Itemid=40921&lang=es)

13.

**En cuanto a imagenología para el diagnóstico de Aspergilosis invasiva en el contexto de neutropenia febril**

Se destacó, además de los clásicos signos como signo del halo, signo del halo invertido o signo del creciente aéreo, otro llamado signo del angiograma. Para identificar este signo se requiere hacer una angiotomografía (o sea, uso de contraste a gran velocidad por una buena vía venosa periférica). Se usa la misma técnica que para el diagnóstico de TEP. Se ve una imagen más o menos densa pero que es un interior no se ven vasos, esto implica que hay algo angioinvasor.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22173235>



## 14.

**Dr. Dimitrios Kontoyiannis:**

**“Antifungal therapy in hematological cancer and HSCT. Monotherapy or combined drugs?”**

La base para la terapia combinada en lo que se refiere a antimicrobianos particularmente son: sinergia, reducir toxicidad, disminuir emergencia de resistencia, aumentar el espectro de acción, optimizar el PK/PD y en lo posible mejorar la sobrevida. En cuanto a los antifúngicos ha sido probada en tratamiento antifúngico por ejemplo para la meningitis a *Cryptococcus sp* el uso de anfotericina asociada con flucitosina en cuanto a sobrevida y *clearance* del LCR frente a monoterapia con anfotericina. No se ha probado para tratamiento de *Candida sp* en especial frente al uso de equinocandinas en monoterapia. En relación a la terapia combinada para la aspergilosis invasiva (por ejemplo voriconazol con una equinocandina) aún quedan muchas preguntas para resolverse como beneficio de la misma frente a costos, impacto de profilaxis previa en eventual resistencia, posibilidad de monitorización de voriconazol, tiempo de tratamiento combinado necesario, otras combinaciones posibles, etc. Por lo tanto, el lugar de la terapia combinada para la aspergilosis invasiva sigue siendo la terapia de salvataje sin otra evidencia que la sustente.

Kontoyiannis DP, Lewis RE. Br J Haem. 2004; 126 (2): 165 – 175. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05007.x

## 15.

**Dr. Johan Maertens:**

**“Aspergillus in the ICU”**

Más allá de los factores de riesgo clásicamente descriptos para una aspergilosis invasiva, con grupos de riesgo elevado (como aquellos con neutropenia, paciente hematológico, receptores de trasplantes de células alogénicas, trasplante de pulmón sin profilaxis) y los de riesgo intermedio (tratamiento prolongado con corticoides, trasplante autólogo de células, cirrosis con estadía prolongada en UCI, neoplasias, VIH, trasplante de pulmón con profilaxis, tratamiento inmunosupresor en enfermedades sistémicas) están los pacientes de menor riesgo pero que son los que asistimos mayormente en UCI y en los que en general no se plantea esta entología (EPOC, gran quemados, tratamiento con esteroides por más de 8 días, estadía en UCI prolongada, postoperatorio de cirugía cardíaca, desnutrición, casi ahogado, infección por Influenza A). La AI tiene un mal pronóstico y tiene un impacto importante en los costos hospitalarios. El diagnóstico oportuno y la pronta administración de un tratamiento adecuado pueden mejorar los resultados. El voriconazol intravenoso es el tratamiento recomendado, pero la anfotericina B en particular la liposomal también tiene utilidad clínica en particular si el paciente tiene tratamiento con otras drogas que metabolizan el CYP3A4 o 2C9, o drogas que prolongan el QTc, insuficiencia hepática severa o un filtrado glomerular menor a 50 ml/min. La caspofungina tiene su rol en la terapia de salvataje. Lo que aún no está definido es el rol del isavuconazol, una nueva droga con menos efectos adversos que el voriconazol.

Koulenti D et al. Curr Opin Infect Dis. 2014 Apr;27(2):174-83. doi: 10.1097/QCO.0000000000000043

Garnacho-Montero J et al. Rev Esp Quimioter 2013; 26 (2): 173-188.

## 16.

**Dr. Arnaldo Colombo:**

### **“Intra-abdominal Candidiasis”**

La importancia de la candidiasis intraabdominal es el aumento de la misma en los años recientes, así como la morbi-mortalidad que determina. Según datos de un estudio multicéntrico de tres años, de 481 episodios de candidiasis intraabdominales el 40% tenía una peritonitis secundaria, el 30% un absceso intraabdominal y 10% una pancreatitis. En estos pacientes el análisis multivariado demostró que la edad, incrementos en las puntuaciones APACHE II de 1 punto, la peritonitis secundaria, el shock séptico y ausencia de control adecuado de la fuente abdominal se asociaron con mayor mortalidad. En pacientes con shock séptico, la ausencia de control de la fuente se correlacionó con tasas de mortalidad superiores al 60% independientemente de la administración de un tratamiento antimicótico adecuado.

La profilaxis antifúngica no ha demostrado impacto en disminuir la mortalidad, en particular el uso de equinocandinas como micafungina no habiendo evidencia de que la administración preventiva de una equinocandina fuera eficaz en la prevención de candidiasis intraabdominal en pacientes de alto riesgo en UCI con infecciones intraabdominales. Entonces ¿qué pacientes se benefician de un tratamiento antifúngico empírico? Si bien las últimas guías de la IDSA plantean que se beneficiarían aquellos con evidencia clínica de infección intraabdominal y factores significativos de riesgo para candidiasis (cirugía abdominal reciente, fístulas, pancreatitis necrotizante) otro consenso de expertos plantea que se beneficiarían aquellos que tienen una infección intraabdominal y al menos un factor específico de riesgo para *Candida* así como aquellos que no tienen factor de riesgo pero tienen un antígeno manano/antimanano positivo o un beta D glucano positivo o una PCR para *Candida* positiva en base al valor predictivo positivo de estos biomarcadores. Lo más importante en el manejo de la candidiasis intraabdominal es el inicio precoz del tratamiento antifúngico y el control adecuado de la fuente abdominal.

Bassetti M et al. Intensive Care Med.2015 Sep;41(9):1601-10. doi: 10.1007/s00134-015-3866-2.

Knisch W et al. Clin Infect Dis.2015 Dec 1;61(11):1671-8. doi: 10.1093/cid/civ707.

León C et al. Intensive Care Med.2012 Aug;38(8):1315-25. doi: 10.1007/s00134-012-2616-y

León C et al. . Crit Care.2016 May 16;20(1):149. doi: 10.1186/s13054-016-1324-3.

Vergidis P et al. PLoS One.2016 Apr 28;11(4):e0153247. doi: 10.1371/journal.pone.0153247.

## 17.

### **Punto de corte en equinocandinas**

Exposición del Dr. Dimitrios Kontoyiannis

A nivel internacional, donde se han utilizado equinocandinas en mayor medida tanto para tratamiento empírico como dirigido de candidiasis invasoras, se ha demostrado un aumento de la incidencia de resistencia *in vitro* a esta clase de antifúngicos.

Existen matices metodológicos en la determinación de la CIM en equinocandinas.

No están claramente establecidos los puntos de corte para la clasificación de especies de *Candida* como sensibles o resistentes, sobre todo cuando es necesario relacionarlo con la evolución clínica. Es decir que las CIMs elevadas no se correlacionan con mala evolución clínica, lo cual es un elemento a tener en cuenta en las decisiones terapéuticas.

18.

## Tratamiento de aspergilosis con voriconazol

Exposición del Dr. Claudio Viscoli

¿Cuáles son los cuatro puntos a tener en cuenta cuando se plantea "*fracaso clínico o mala evolución*" en un tratamiento de aspergilosis con voriconazol?

- dificultades en la absorción (si es VO),
- niveles plasmáticos: monitorizar,
- susceptibilidad de la cepa,
- interacción con otros fármacos.

19.

## Rol de la anfotericina B en el tratamiento de las micosis profundas

Exposición del Dr. John Perfect

Se analiza fuertemente la necesidad de reposicionar y mantener a los polienos como línea primordial de tratamiento en pacientes con infección fúngica invasiva en la cual se desconoce el género y especie o en donde se plantea la posibilidad de resistencia.

La primera opción son las formulaciones lipídicas, dentro de ellas Anfotericina B liposomal para la cual hay mayor cantidad de estudios que muestran la superioridad en términos de tolerabilidad. Si bien es posible utilizar también Anfotericina B desoxicolato de ser la opción disponible.



**Cátedra de  
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Dirección:

4º piso Av. A. Navarro 3051. Montevideo, 11600. Uruguay

Teléfono: (598) 24876981. Fax: (598) 24876981

Twitter: @infectologia\_uy

Sitio web: [www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)