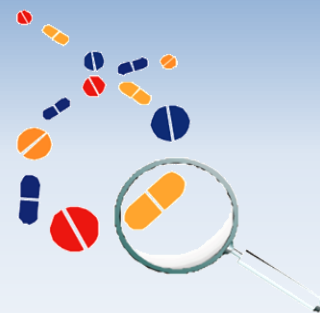


Boletín informativo CENADIM



ISSN 1990-6528

Año 11, Edición 41, Setiembre 2016

En esta edición: pág.

- Editorial 1
- Potencial riesgo de infección por *M. chimaera* asociado a unidades de calentamiento-enfriamiento en cirugías cardiorácicas. 2
- Tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes pediátricos 4
- CENADIM *Responde* 6

EDITORIAL

En el presente boletín se hace una revisión del potencial riesgo de infección por *Mycobacterium chimaera*, una micobacteria no tuberculosa que pertenece al complejo de *Mycobacterium avium* (MAC), asociado a las unidades de calentamiento-enfriamiento que se utilizan principalmente en la circulación extracorpórea de las cirugías cardiorácicas.

El MAC es un grupo de bacterias que incluye a *M. avium*, *M. intracellulare* y a la recientemente añadida *M. chimaera*. Son micobacterias no tuberculosas de crecimiento lento, aerobias, que viven en el agua y el suelo. Son resistentes a altas temperaturas y al cloro. La infección por esta clase de bacterias suele comenzar en los pulmones y los intestinos, pero puede diseminarse por todo el cuerpo. Los síndromes clínicos asociados con cada una son clínicamente indistinguibles. Las principales manifestaciones pulmonares del MAC incluyen enfermedad pulmonar fibrocavitaria apical y enfermedad pulmonar nodular con bronquiectasias. Las especies del MAC también se asocian con la enfermedad "pulmón de la tina caliente", una reacción de hipersensibilidad en el pulmón en respuesta a la colonización o la infección. La diseminación del MAC es rara con la enfermedad pulmonar. La enfermedad diseminada probablemente surge de la ingestión y la colonización del tracto gastrointestinal, en lugar de a través del tracto respiratorio. Mas del 90% de todas las enfermedades por micobacterias no tuberculosas diseminadas se deben al MAC, aunque ocurren con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos como en caso de infección por VIH.

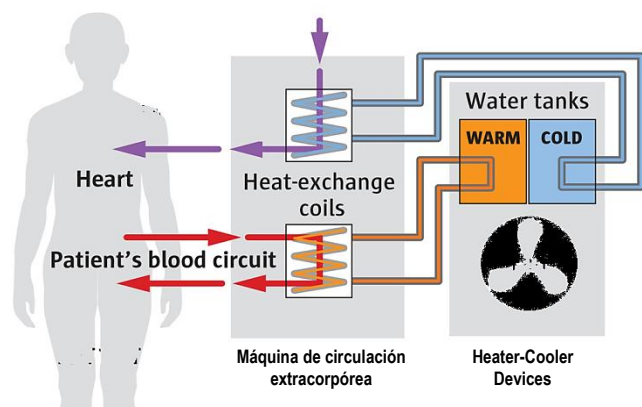
En el segundo artículo, se revisa de manera breve los medicamentos antifúngicos recomendados para candidiasis invasiva en neonatos y niños mayores, según recomendaciones de la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) y la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID).

Comité editorial

Potencial riesgo de infección por *M. Chimaera* asociado a unidades de calentamiento-enfriamiento en cirugías cardiotorácicas

Introducción

Las unidades de calentamiento-enfriamiento (del inglés *Heater-Cooler Devices*) son dispositivos que incluyen tanques que suministran agua de temperatura controlada a través de circuitos cerrados a intercambiadores de calor externos, para regular la temperatura sanguínea durante la circulación extracorpórea. Estos dispositivos se utilizan comúnmente en cirugías cardiotorácicas, así como en otros procedimientos médicos y quirúrgicos^{1,2,3}.



Tomado de: *The Seattle Times*.

Mycobacterium chimaera es un micobacteria no tuberculosa (MNT) de crecimiento lento, que pertenece al complejo *Mycobacterium avium*. Las MNT se componen de diferentes especies de bacterias que se encuentran extendidas en la naturaleza, en fuentes como el agua superficial (incluyendo agua de grifo) y el suelo^{2,3,4}. En general no son una causa importante de infección, pero en raras ocasiones pueden causar infecciones en pacientes muy enfermos, incluyendo aquellos con sistemas inmunológicos comprometidos y con enfermedades crónicas⁵.

Varios reportes internacionales sugieren una asociación entre las unidades de calentamiento-enfriamiento y las infecciones por *Mycobacterium chimaera*, en pacientes previamente sometidos a cirugías cardiotorácicas abiertas⁴.

Mecanismo de transmisión

La ruta exacta de transmisión es desconocida. Sin embargo, desde que se detectó *M. chimaera* en las

muestras de aire cerca de las unidades de calentamiento y enfriamiento operativas,² se cree que el mecanismo de transmisión más probable es por aerosolización^{3,6}. Aunque el agua de los circuitos no entra en contacto directo con el paciente, existe la posibilidad de que el agua contaminada ingrese en otras partes del dispositivo y se aerosolice, transmitiendo bacterias a través del aire de la salida de escape del dispositivo al ambiente, y de allí al paciente, durante la cirugía⁷.

Reportes internacionales

Desde el 2011 se han reportado casos de infecciones causadas por *M. chimaera* en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en países europeos como Suiza, Holanda y Alemania⁴.

La *Health Canada*⁶ recientemente ha recibido algunos reportes canadienses de posibles infecciones por MNT en pacientes con antecedentes de cirugía cardiotorácica que involucran el uso de dispositivos de calentamiento y enfriamiento. Las causas principales de estos casos aún están bajo investigación.

The Therapeutic Goods Administration (TGA) de Australia⁸ informó en agosto del 2016, sobre un primer reporte de una posible infección por *Mycobacterium chimaera* en un paciente después de una cirugía cardíaca abierta, realizada en el 2015.

La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos de América¹, entre enero de 2010 y agosto de 2015 recibió 32 reportes de infecciones relacionadas con los dispositivos de calentamiento-enfriamiento o la contaminación bacteriana del dispositivo, 25 de estos fueron reportados a la FDA en el año 2015. Algunos reportes describen las infecciones por MNT relacionadas a cirugías cardiotorácicas, pero otros no especifican el procedimiento al cual se sometió el paciente. Ocho de los reportes estuvieron relacionados a tres eventos de infecciones que se produjeron en centros de salud norteamericanos y los otros 24 involucraron a centros mayoritariamente de Europa occidental. En algunos casos, los pacientes presentaron infecciones varios meses o años después de sus procedimientos quirúrgicos. La mitad de los reportes

presentados a la FDA describen la contaminación bacteriana del dispositivo, sin afectación o infección conocida del paciente. No se tiene conocimiento de infecciones por MNT adquiridas por el personal del hospital.

Aunque el riesgo potencial de infecciones por MNT existe con todos los dispositivos de calentamiento-enfriamiento, la gran mayoría de los casos reportados se asociaron con el Stöckert 3T Heater-Cooler System (3T), fabricado por LivaNova (anteriormente Sorin Group Deutschland GmbH)^{6,7}. Algunos fabricantes de dispositivos de calentamiento y enfriamiento utilizados en cirugía cardiotorácica han previsto cambios en las instrucciones de uso y recomendaciones sobre como reducir el riesgo de contaminación del agua y las pruebas para detectar la presencia del microorganismo⁹.

Acciones de organismos internacionales

Diversas agencias que regulan dispositivos médicos de países como Canadá, Estados Unidos, Australia y el Reino Unido, han comunicado a la población sobre el potencial riesgo de infección por MNT asociadas con dispositivos de calentamiento y enfriamiento.

El Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades⁴ (ECDC, del inglés *European Centre for Disease Prevention and Control*), está recopilando información en colaboración con los países afectados para evaluar el riesgo para la salud pública de las infecciones invasivas asociadas a la cirugía cardiovascular con *M. chimaera* potencialmente vinculada a estos dispositivos.

El Instituto Norteamericano de Investigación de Atención de Emergencia¹⁰ (ECRI, del inglés *Emergency Care Research Institute*) considera al riesgo de infección con los dispositivos de enfriamiento-calentamiento utilizados en cirugía cardiotorácica, dentro de los 10 primeros riesgos de la tecnología médica para el 2017, identificándolo como una fuente potencial de infecciones por MNT en cirugías cardíacas y que pueden poner en peligro la vida de los pacientes y resultar en muertes.

Recomendaciones a los profesionales de la salud

- Los profesionales de salud que participan en la atención de pacientes que han sido sometidos a una cirugía cardíaca abierta, especialmente aquellos que han tenido cirugía de reemplazo de válvula⁹; u otra cirugía que implique una derivación cardiopulmonar, como un trasplante de pulmón, deben estar atentos a casos de endocarditis u otra infección

cardiovascular de sitio quirúrgico o diseminada, de origen no identificado⁴.

- Considerar realizar las pruebas específicas para MNT, como *M. Chimaera*, en pacientes con signos de infección que hayan tenido una cirugía cardiotorácica abierta, particularmente si los cultivos convencionales son negativos, si las infecciones no responden como se esperaba y en aquellas con presentaciones inusuales^{4,6,9}.
- Seguir estrictamente los procedimientos de limpieza y desinfección recomendados por los fabricantes de los dispositivos de calentamiento-enfriamiento.⁴

Resumen

Se han identificado un número reducido de casos a nivel mundial, por lo que se considera que el riesgo para los pacientes de infecciones por MNT es muy bajo⁹. Las potenciales infecciones por MNT asociadas a los dispositivos de calentamiento y enfriamiento son difíciles de detectar dado que es una bacteria de crecimiento lento y los pacientes infectados pueden no desarrollar síntomas o signos de infección durante meses o años después de la exposición inicial^{6,9}.

Referencias bibliográficas

1. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Nontuberculous Mycobacterium Infections Associated with Heater-Cooler Devices: FDA Safety Communication. [internet]. Octubre 2015. [acceso setiembre 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm466963.htm>
2. Haller S, Höller C, Jacobshagen A, Hamouda O, Abu Sin M, Monnet DL, y col. Contamination during production of heater-cooler units by Mycobacterium chimaera potential cause for invasive cardiovascular infections: results of an outbreak investigation in Germany. April 2015 to February 2016. *Euro Surveill* [internet]. 2016 [acceso setiembre 2016]; 21(17): Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V21N17/art22461.pdf>
3. Centers for Disease Control and Prevention Non-tuberculous Mycobacterium (NTM) Infections and Heater-Cooler Devices Interim Practical Guidance: Updated October 27, 2015. [internet] 2015. [acceso setiembre 2016] Disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/6/pdfs/16-0045.pdf>
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Invasive cardiovascular infection by Mycobacterium chimaera potentially associated with heater-cooler units used during cardiac surgery. Mycobacterium chimaera. Abril 2015. [internet]. [acceso setiembre 2016] Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/mycobacterium-chimaera-infection-associated-with-heater-cooler-units-rapid-risk-assessment-30-April-2015.pdf>
5. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Concerns about Nontuberculous Mycobacteria Infections Associated with Heater-Cooler Devices. [internet]. [acceso setiembre 2016] Disponible en: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/CardiovascularDevices/Heater-CoolerDevices/ucm492582.htm>
6. Health Canada. Heater-Cooler Devices - Risk of Nontuberculous Mycobacteria Infections [internet]. 21 octubre 2016 [acceso octubre 2016]. Disponible en: <http://healthy Canadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/60662a-eng.php>
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA's Ongoing Investigation of Nontuberculous Mycobacteria Infections Associated with Heater-Cooler Devices [internet]. [acceso setiembre 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/CardiovascularDevices/Heater-CoolerDevices/ucm492590.htm>
8. The Therapeutic Goods Administration (TGA). Non-tuberculous mycobacterium infections associated with heater-cooler devices [internet]. [acceso setiembre 2016]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/alert/non-tuberculous-mycobacterium-infections-associated-heater-cooler-devices>
9. The Therapeutic Goods Administration (TGA). Medical Devices Safety Update. Volume 4, Number 3, May 2016 [internet]. [acceso setiembre 2016]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/publication-issue/medical-devices-safety-update-volume-4-number-3-may-2016>
10. ECRI Institute. Executive Brief Top 10 Health Technology Hazards for 2017. A Report from Health Devices November 2016 [internet]. [acceso noviembre 2016] Disponible en: https://www.ecri.org/Resources/Whitepapers_and_reports/Haz17.pdf

Tratamiento de candidiasis invasiva en pacientes pediátricos

La candidiasis invasiva es una infección fúngica causada por especies de *Candida* que frecuentemente involucra a múltiples órganos, y puede incluir candidemia y/o infección por *Candida* de otros tejidos o estructuras. Menos del 1% de los lactantes con peso al nacer mayor de 1500g desarrollan candidiasis invasiva. Es más frecuente en los recién nacidos de bajo peso al nacer. El tratamiento de primera línea para la candidiasis invasiva en lactantes y niños son los medicamentos antifúngicos¹.

Neonatos con candidiasis invasiva

La *Infectious Disease Society of America* (IDSA) y la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) recomiendan que las opciones de terapia antimicótica incluyan:

- Anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/día (IDSA: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada; ESCMID grado B-II)¹.
- Anfotericina B complejo lipídico 3-5 mg/kg/día (IDSA: recomendación débil, evidencia de baja calidad) o 2.5 - 5 mg/kg/día (ESCMID grado C-II)¹. La anfotericina B formulación lipídica es una alternativa, sin embargo, usar con precaución, especialmente en presencia de afectación del tracto urinario².
- Fluconazol 12 mg/kg/día (IDSA: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada; ESCMID grado B-II)¹. El fluconazol IV u oral es una alternativa para aquellos que no han recibido profilaxis con fluconazol².

Opciones adicionales recomendadas por ESCMID:

- Anfotericina B liposomal 2,5 - 7 mg/kg/día (ESCMID grado B-II)
- Micafungina 4-10 mg/kg/día IV (ESCMID grado B-II)
- Caspofungina 25 mg/m²/ día (ESCMID grado C-II)¹.

Las echinocandinas (caspofungina, anidulafungina o micafungina) deben limitarse a la terapia de rescate o a escenarios de resistencia o toxicidad a la anfotericina B desoxicolato o al fluconazol².

La terapia antimicótica empírica esta asociada con un aumento de la supervivencia sin deterioro del desarrollo neurológico en recién nacidos de bajo peso al nacer con candidiasis invasiva¹.

En niños mayores con candidemia invasiva

Las guías de IDSA no tienen recomendaciones graduadas para la terapia antifúngica en niños mayores, pero sugieren un enfoque similar al manejo en adultos (con algunos ajustes de la dosis)¹.

Las opciones de terapia antimicótica recomendadas por ESCMID incluyen:

- Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día (ESCMID grado A-I)¹.
- Anfotericina B desoxicolato 0,6-1 mg/kg/día (ESCMID grado C-I)^{1,2}.
- Fluconazol 8-12 mg/kg/ día (ESCMID grado B-I)
- Voriconazol en niños > 2 años, dosis inicial 9 mg/kg cada 12 h en niños de 2-12 años y niños de 12-14 años si pesan menos de 50 kg (ESCMID grado B-I).
- Micafungina 2-4 mg/kg/día en niños con peso menor a 40kg (ESCMID grado A-I)
- Anidulafungina 3 mg/kg como dosis única de carga, luego 1,5 mg/kg/día (ESCMID grado B-II)
- Caspofungina 70 mg/m²/día como dosis de carga, luego 50 mg/m²/día (ESCMID grado A-I)
- Anfotericina B complejo lipídico (ESCMID grado B-II), dosificación generalmente similar en neonatos, niños y adultos¹.

Profilaxis antifúngica:

Puede estar indicada en neonatos y niños en riesgo de candidiasis invasiva.

- Fluconazol 3-6 mg/kg dos veces por semana durante 6 semanas¹ en recién nacidos con peso al nacer menor a 1000g, en unidades de cuidados intensivos con tasas de candidiasis mayor al 10%^{1,2}. (IDSA: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad; ESCMID grado A-I). La profilaxis con nistatina oral es una alternativa en recién nacidos con peso al nacer menor a 1500g cuando el fluconazol no está disponible o hay resistencia².
- En receptores de células madre hematopoyéticas y trasplantados de órganos sólidos.
- En niños con neutropenia inducida por quimioterapia¹.

Referencias bibliográficas

1. Dynamed. Invasive candidiasis in infants and children [internet]. [actualizado 07 julio 2016; acceso setiembre 2016]. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/dynamed/> (requiere suscripción)
2. NeoFax and Pediatrics. Amphotericin B. En: Micromedex Truven Health Analytics Inc. ©2016 [acceso setiembre 2016]. Disponible en: <http://neofax.micromedexsolutions.com/> (requiere suscripción)



En esta sección se presenta preguntas clínicas y respuestas tomadas del formulario de consultas del CENADIM. La información está diseñada para apoyar a los profesionales de la salud y promover el uso racional de los medicamentos, y no debe, en ningún caso, utilizarse como base para el diagnóstico o tratamiento de elección, y de ninguna manera pretende sustituir la atención médica profesional.

¿Qué fuentes o recursos de información de acceso libre se recomienda revisar para identificar y evaluar interacciones de medicamentos?

Existen algunos recursos de información útiles para revisar y evaluar si existe una potencial interacción entre un fármaco y otro, e incluso con otras sustancias como productos herbales o alimentos.

Recursos de acceso libre:

Interaction Checkers

Herramientas gratuitas en internet que permiten consultar de manera rápida y sencilla, no detallada, las posibles interacciones entre fármacos.

- **Medscape pharmacist - Drug Interaction Checker**

URL:

<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

- **Drugs.com - Drug Interaction Checker**

URL:

https://www.drugs.com/drug_interactions.php

- **Epocrates - Interaction Check**

Disponible solo para usuarios registrados. El registro es gratuito.

URL:

<https://online.epocrates.com/interaction-check>

Ficha técnica del medicamento

Contiene información técnica esencial sobre diferentes aspectos del medicamento, dentro de ellos, interacciones; que está dirigida a los profesionales de la salud y aprobada por la Autoridad Reguladora de Medicamentos.

Recursos bajo suscripción

Existen recursos de información que contienen información más detallada, pero que requieren un pago de suscripción.

- **Micromedex - Interaction Checking.**

Contienen información sobre el posible mecanismo de la interacción, clasificando la gravedad de la misma, el tiempo de inicio y el nivel de documentación de la interacción reportada.

- **Lexi-Interact Online – UpToDate**

Herramienta que proporciona un análisis de las interacciones entre fármacos y también con productos herbales. Esta disponible a través de UpToDate

- **Stockley's Drug Interactions.**

Ofrece monografías detalladas, pero concisas, diseñadas para una consulta rápida y fácil. Cada monografía contiene un resumen, la evidencia clínica de la interacción en discusión, su mecanismo probable, importancia clínica y manejo.

- **Stockley's Herbal Medicines Interactions.**

Información sobre las interacciones de los medicamentos convencionales con medicamentos herbales, suplementos dietéticos y nutraceuticos.

- **Drug Interaction Facts. The authority on Drug Interactions.**

Incluye monografías sobre las interacciones potenciales entre fármacos y productos relacionados. Las descripciones incluyen una valoración de la importancia de la aparición efecto, la gravedad y la documentación; efectos farmacológicos y manifestaciones clínicas; mecanismo de acción; recomendaciones para el manejo y una breve revisión de los datos publicados.

Referencias bibliográficas

1. Where to find information about drugs. *Aust Prescr* [internet]. Junio 2016 [acceso setiembre 2016]; 39(3): 88–95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919170/pdf/austprescr-39-088.pdf>



Noticias

Noticias publicadas julio - setiembre a través de la página web del CENADIM:

- ▶ **Los líderes mundiales se comprometen en la ONU a abordar una estrategia contra la resistencia a los antimicrobianos**
 - ▶ **La FDA aprueba Amjevita, un biosimilar de Humira**
 - ▶ **Riesgo potencial de problemas respiratorios graves por gabapentina**
 - ▶ **La FDA emite la regla definitiva sobre la seguridad y la eficacia de los jabones antibacterianos**
 - ▶ **DIGEMID aprueba CERITINIB, un nuevo medicamento para el cáncer de pulmón**
 - ▶ **La FDA advierte sobre los serios riesgos y muerte cuando se combina medicamentos opioides usados en el tratamiento del dolor o la tos con benzodiazepinas**
 - ▶ **Evaluación del riesgo potencial de leucoencefalopatía multifocal progresiva por el uso de fingolimod**
 - ▶ **Evaluación del riesgo potencial de glaucoma de ángulo cerrado y el uso de antidepresivos**
 - ▶ **Evaluación del riesgo de problemas respiratorios graves en niños y adolescentes por el uso de productos que contienen codeína** 05 Agosto 2016
 - ▶ **Nuevas restricciones de uso para la Nitrofurantoína**
 - ▶ **La FDA actualiza las advertencias de las fluoroquinolonas orales e inyectables debido a sus efectos secundarios incapacitantes**
 - ▶ **Digemid aprueba nuevo fármaco para el tratamiento del melanoma avanzado: COTELLIC (Cobimetinib)**
- Ver más NOTICIAS**
<http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias>

Boletín informativo CENADIM

Director General de la DIGEMID
Rubén Espinoza Carrillo

Directora de la Dirección Ejecutiva de Acceso y Uso de Medicamentos y Otras tecnologías
Susana Vásquez Lezcano

Comité Editorial
Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos

Editor jefe
Roselly Robles Hilario

Coordinador
Karina Gutiérrez García

Apoyo administrativo
Mary Valle Segovia
Rosmeri Mori Cueva

Correo electrónico
cenadim@digemid.minsa.gob.pe

Página web
<http://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/>

Teléfono
452-2833 / 631-4300 Anexo 6708

Dirección
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - DIGEMID
Av. Parque de las Leyendas N° 240
San Miguel, Lima - Perú



El Boletín Informativo CENADIM es una publicación trimestral de difusión libre en formato electrónico, elaborado por el Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM) y destinado a los profesionales de la salud con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos, cuyo contenido no representa la posición de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud del Perú.



RED CIMLAC
Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe
DURG La • OPS/OMS

* La REDCIMLAC no se responsabiliza por el contenido de esta publicación