



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Simposiums

XIV Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

Barcelona, 19-22 de mayo de 2010

Sesión 1:

Bases moleculares de la resistencia en enterobacterias

S01-01. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD INVASIVA NEUMOCÓCICA: NUEVAS TÉCNICAS

C. Muñoz-Almagro

Departamento de Microbiología y Epidemiología Molecular. Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

La enfermedad invasiva neumocócica (EIN) es un grave problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud estima que cada año mueren más de 1 millón de niños menores de 5 años por *S. pneumoniae*, la mayoría de ellos en países en desarrollo. La confirmación microbiológica de la EIN es problemática, en especial ante la manifestación clínica de neumonía y en la enfermedad pediátrica.

A pesar de las dificultades diagnósticas y del impacto en salud de la EIN, el laboratorio de microbiología sigue utilizando como técnicas de referencia las utilizadas desde más de 70 años. Con respecto a nuevas técnicas diagnósticas, todavía hablamos de técnicas prometedoras, algunas continúan siendo discutidas y no hay un consenso claro para incorporarlas en el laboratorio clínico. El avance diagnóstico que se ha incorporado con más claridad a la rutina diagnóstica ha sido el test rápido inmunocromatográfico (ICT) que detecta el antígeno del polisacárido C de la pared celular de *S. pneumoniae* (NOW *S. pneumoniae* urinary antigen test; Binax). Este test tiene una sensibilidad del 70-80% y una especificidad > 90% en muestra de orina para diagnosticar la neumonía neumocócica en adultos pero su aplicación en muestra de orina en población pediátrica puede dar falsos positivos en portadores nasofaríngeos. El test puede ser utilizado con buena especificidad en muestras de LCR y líquido pleural tanto en adultos como en niños. Una limitación de esta prueba es su elevado precio, así como la falta de información sobre resistencia antibiótica y serotipo. Una técnica prometedora que se encuentra en fase de validación es un test que combina la tecnología BINAX con la tecnología LUMINEX, que permitirá identificar diferentes serotipos de *S. pneumoniae*.

Las técnicas basadas en la PCR, que han sido una gran revolución diagnóstica en otros patógenos, todavía continúan siendo discutidas y no se han implementado de forma homogénea en los laboratorios diagnósticos.

Estudios clásicos que utilizaban muestra de sangre completa y la falta de consenso en los primeros años sobre el gen diana o procedimiento más adecuado, alertaron sobre la posibilidad de falsos positivos, limitando su uso generalizado.

Sin embargo, desde hace años, la detección de DNA en territorio normalmente estéril es criterio diagnóstico para la confirmación microbiológica de la EIN. El uso de la PCR en tiempo real en muestra directa (plasma, LCR, líquido pleural, peritoneal o articular) así como la detección secuencial de dos genes de *S. pneumoniae* (uno de ellos capsular) permite realizar un diagnóstico sensible y específico ofreciendo información adicional sobre el serotipo productor de la enfermedad. En especial en la población pediátrica, las técnicas moleculares pueden ayudar en la mejora diagnóstica de la EIN. Por otra parte, la aplicación de técnicas basadas en la PCR y secuenciación automática como la técnica Multi-Locus Sequence Typing (MLST) ha sido una gran revolución para la caracterización microbiológica de las cepas y el seguimiento de las clonas de *S. pneumoniae* en las distintas poblaciones.

Como técnicas de futuro la identificación bacteriana basada en la detección de compuestos orgánicos volátiles o su perfil por espectrofotometría de masas promete ser una esperanza para incrementar el diagnóstico de *S. pneumoniae*.

S01-02. EVOLUCIÓN DE LA SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA Y DE LOS SEROTIPOS DE *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EN ESPAÑA A LO LARGO DE 30 AÑOS

A. Fenoll Comes

Laboratorio de Referencia de Neumococos. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Streptococcus pneumoniae se clasifica en 92 serotipos en base a la estructura química e inmunológica de los polisacáridos capsulares. El 90% de las enfermedades invasivas están causadas por sólo 15-25 de ellos, que en general son los mismos en todo el mundo aunque sus prevalencias varían de unos países a otros, y a lo largo del tiempo. El consumo de antibióticos y, a partir del año 2001, la utilización de la vacuna conjugada heptavalente (PCV7), que incluye los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, han influido significativamente en la epidemiología de los serotipos y las resistencias a antibióticos. Además, en series históricas, algunas con datos de la era preantibiótica, se observa que la prevalencia de los serotipos fluctúa en el tiempo debido a la propia dinámica de las poblaciones neumocócicas.

En el Laboratorio de Neumococos del ISCIII se inició la vigilancia pasiva de serotipos y resistencias en 1979. La década de los ochenta se caracterizó por un aumento espectacular de la tasa de resistencia a penicilina (6% en 1979, 44% en 1989) y un aumento paralelo de los serotipos vacunales 6B, 9V, 14, 19F y 23F (19,8 vs 40,3%), relacionado con el aumento del consumo de aminopenicilinas. La resistencia a

eritromicina se mantuvo muy baja en los ochenta (media 4,5%), y aumentó significativamente a partir de los noventa (28% en 2001), debido al aumento del consumo de macrólidos de vida media alta. En la década actual los serotipos vacunales han disminuido en relación con el aumento de la cobertura vacunal de la población pediátrica, aumentando simultáneamente algunos serotipos no incluidos en PCV7. En 2009, los serotipos más prevalentes entre las cepas aisladas de ENI fueron: 19A (23%), 1 (19%), 7F (11%) y 14 (5,6%) en < 5 años, y serotipo 3 (14,6%), 19A (12,4%), 7F (11,2%) y 14 (7,3%), en ≥ 65 años. La resistencia a penicilina se ha reducido un 50% (23% en 2009), observándose además un cambio de los serotipos resistentes. En el período 1997-2001, el 88% de las cepas peni-R pertenecía a serotipos vacunales mientras que en 2009 el 61% pertenece a serotipos no incluidos en la vacuna, principalmente a los serotipos 19A (33,7%), 24F (6,6%), 6A (5,3%) y 15A (4,4%). La resistencia a eritromicina ha disminuido ligeramente, suponiendo en 2009 el 21% de los neumococos estudiados.

En 2010 se han comercializado 2 nuevas vacunas conjugadas: PCV10, que incluye los 7 serotipos de PCV7 más los serotipos 1, 5 y 7F, y la PCV13, que incorpora los 10 anteriores más los serotipos 3, 6A y 19A. El 43% de las cepas invasivas recibidas en 2009 estaría cubierto por PCV10, y el 69,4% por PCV13. En niños menores de 5 años, la cobertura de serotipos de ambas vacunas sería del 47,2 y el 78,4%, respectivamente, y en ≥ 65 años el 33,3 y el 65,7%.

Aunque la utilización de estas nuevas vacunas conjugadas reducirá la incidencia de ENI en un futuro próximo, para evitar el reemplazamiento de serotipos a largo plazo sería necesaria una vacuna capaz de proteger frente a cualquier neumococo, independiente del serotipo que tenga.

S01-03. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD INVASORA NEUMOCÓCICA

J. Ruiz Contreras

Sección de Lactantes e Inmunodeficiencias. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

El cambio de serotipos neumocócicos en los años siguientes a la llegada de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente VNC7 se ha acompañado, de forma paralela, de un cambio en la distribución de las formas clínicas de la enfermedad neumocócica invasora (ENI). Los cambios de serotipos pueden resumirse, de forma genérica, en una disminución de los serotipos no contenidos en la VNC7 y un aumento de los serotipos no vacunales, fundamentalmente los serotipos 1, 19A, 7F y 5.

El serotipo 1 tiene un tropismo especial por el pulmón, y su incremento, por tanto, ha dado lugar a un aumento de los empiemas y de las neumonías bacteriémicas en todas las regiones de España. De forma característica, los empiemas ocurren en niños de más edad que la meningitis y otras formas de ENI. Además del serotipo anterior, los serotipos 19A, 7F, 3 y el serotipo 5 (sólo en determinadas zonas geográficas, durante períodos de brote), tienen también una presencia significativa en los derrames pleurales y en la neumonía bacteriémica. Sólo un 5% de las cepas de neumococo que causan infecciones pulmonares tiene sensibilidad disminuida a penicilina y cefotaxima, según los puntos de corte definidos en 2008. Esto significa que la penicilina o ampicilina es el tratamiento de elección de estas infecciones.

La incidencia de meningitis en un área de Barcelona ha permanecido sin cambios en los periodos pre y posvacunal. En un estudio prospectivo realizado en Madrid, la meningitis supone el 14-15% de todos los casos de ENI en niños hospitalizados. Los serotipos más frecuentemente implicados son el 19A (40 y 17% de las meningitis en Madrid y Barcelona, respectivamente), el 3 y una amplia gama del resto de serotipos. La elevada frecuencia del 19A puede complicar en el futuro

el tratamiento de la meningitis neumocócica del niño, toda vez que es, con frecuencia, resistente a antibióticos. En Madrid, 6 de las 10 cepas de 19A productoras de meningitis fueron multirresistentes y, lo que es más importante, 4 de ellas fueron resistentes a cefotaxima (CIM ≥ 2 μ g/ml). En Barcelona, 12/27 cepas de 19A causantes de meningitis fueron multirresistentes y 3 de ellas fueron resistentes a cefotaxima.

En Madrid, durante la temporada 2008-2009, las mastoiditis supusieron el 5% (9/167) de todos los casos de niños hospitalizados con ENI. En 7 de los 9 casos, el 19A fue el serotipo causal. Todos los casos de mastoiditis precisaron drenaje quirúrgico, y en dos de ellos (ambos producidos por el serotipo 19A) el hemocultivo fue positivo, un hallazgo bastante infrecuente en esta forma de ENI. Aunque el número de casos no permite conclusiones definitivas, los datos anteriores demuestran que el 19A es actualmente la causa más frecuente de mastoiditis graves que requieren drenaje. En Texas, se ha constatado un aumento progresivo del 19A, durante el período posvacunal, como causa de mastoiditis, que en 2007 alcanzó el 90%. Las mastoiditis causadas por el 19A fueron más graves que las causadas por otros serotipos, como lo demuestra el hecho de que se complicaran, con más frecuencia, por abscesos subperiósticos, que necesitaron drenaje quirúrgico.

S01-04. CAMBIOS EPIDEMIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASORA EN EL NIÑO. PREVENCIÓN: NUEVAS VACUNAS CONJUGADAS ANTINEUMOCÓCICAS

J. de Arístegui Fernández

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao.

El neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) es responsable en clínica humana de enfermedades invasivas y no invasivas. En el momento actual se han identificado 92 serotipos neumocócicos, aunque aproximadamente solamente 25 son los causantes de la gran mayoría de las infecciones en el hombre. Epidemiológicamente existen acusadas diferencias en la prevalencia de cada serotipo en las distintas áreas geográficas y variaciones temporales en la circulación de los mismos, incluso en una misma región.

En el año 2000 se autorizó en EE.UU. la primera vacuna antineumocócica de 7 serotipos neumocócicos (PCV7) (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) conjugados con la proteína transportadora CRM₁₉₇. En los últimos años, los cambios acontecidos en la epidemiología y en la carga de la enfermedad neumocócica justifican en la actualidad la existencia de nuevas vacunas antineumocócicas con la ampliación de la protección a un mayor número de serotipos de neumococo.

Por el momento, 2 nuevas vacunas han completado su desarrollo clínico y están disponibles: una vacuna decavalente (GlaxoSmithKline) y una vacuna tridecavalente (Pfizer).

Vacuna antineumocócica conjugada decavalente (VNC10): La VNC10 está formulada por los serotipos de la VNC7 con la adición de 3 serotipos más, el 1, 5, 7F con características de alta invasividad. Contiene 1 μ g de cada polisacárido capsular neumocócico, excepto de los serotipos 18C, 19F y 4, de los que se incluyen 3 μ g. De los 10 serotipos, 8 están conjugados con la proteína D de *Haemophilus influenzae* no tipable (HiNT), y los serotipos 18C y 19F con los toxoides tetánico y diftérico, respectivamente. La VNC10 cumple los criterios de no inferioridad inmunológica frente a la VNC7 para los serotipos comunes, así como los parámetros de protección frente a los 3 serotipos adicionales. En un estudio clínico con una vacuna 11-valente, precursora de la formulación final de la VNC10, se observó una eficacia protectora para la otitis media aguda (OMA) por HiNT del 35%, con una reducción global de la OMA de cualquier etiología del 33%. Esta nueva vacuna decavalente ha sido aprobada por la EMA e indicada para la prevención de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) y OMA causadas por neumococo en niños de entre 6 semanas

y 2 años de edad, siendo esperable una mayor efectividad frente a la enfermedad neumocócica que la obtenida hasta ahora con la VNC7, y de corroborarse su potencialidad preventiva frente a OMA, puede constituir una vacuna preventiva de gran interés en salud pública.

Vacuna antineumocócica conjugada tridecaavalente (VNC13): La VCN13 incorpora a la VCN7 6 serotipos adicionales; el 1, 5, y 7F (presentes en la VCN10) y el 3, 6A y 19A, serotipos responsables de una gran carga de enfermedad invasora en Europa. En su conjugación utiliza la misma proteína transportadora que la VCN7, una la mutante atóxica de la toxina diftérica (CRM₁₉₇). La vacuna contiene 2,2 µg de cada uno de los polisacáridos capsulares, excepto del 6B que contiene 4,4 µg. La VNC13 cumple los criterios de no inferioridad inmunológica frente a la VNC7 para serotipos comunes, así como los parámetros de protección frente a los 6 serotipos que amplía, considerando los criterios inmunológicos establecidos por la OMS. En relación con la VCN10, la inclusión sobre todo de los serotipos 19A y 3, y en menor medida del serotipo 6A, implicados en el reemplazo observado en la ENI y también prevalentes en la OMA, presentará un amplio incremento en la cobertura y efectividad frente a la enfermedad neumocócica, con un gran beneficio especialmente en aquellos países donde el serotipo 19A tenga una elevada incidencia. La PCV-13 ha sido aprobada por la EMA y por la FDA e indicada para la prevención de la ENI, neumonía y OMA causadas por neumococo en niños de entre 6 semanas y 5 años de edad.

Ambas vacunas PCV-10 y PCV13 son seguras y el perfil de reactogenicidad similar a la VNC7, pudiendo coadministrarse con otras vacunas del calendario sistemático en diferentes esquemas vacunales sin interferencias inmunológicas significativas y sin incremento de la reactogenicidad.

Bibliografía recomendada:

- Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragoneses-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009;47:1012-20.
- Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallarés R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2008;46:174-82.
- Primulaa R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006;367:740-8.
- Vesikari T, Wysocki J, Chevallier O, Karvonen A, Czajka H, Arsene JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:S66-76.

Simposium 2:

S02. Nuevos y viejos antimicrobianos

S02-01. NECESIDADES CLÍNICAS DE NUEVOS ANTIMICROBIANOS

E. Navas Elorza

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

En la última década, asistimos con cierta pasividad por parte de la comunidad científica a la aparición de recientes problemas de salud causados por la propagación de microorganismos resistentes a los antimicrobianos disponibles. En el medio hospitalario tenemos grandes dificultades en el tratamiento de infecciones producidas por enterobacterias, *Pseudomonas* y *Acinetobacter* resistentes a betalactámicos; en gram positivos, con enterococos resistentes a vancomicina y estafilococos con sensibilidad disminuida a glicopéptidos. El uso creciente de azoles en el tratamiento y profilaxis de las infecciones fúngicas también ha motivado que se seleccionen cada vez con ma-

yor frecuencia aislados de *Candida krusei* y *Candida glabrata* resistentes. En la comunidad, la infección por *S. aureus* resistente a metilicina, y por enterobacterias resistentes a cefalosporinas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido son motivo de fracaso de los tratamientos antibióticos tradicionalmente empleados en las infecciones de piel y partes blandas y en la infección urinaria. La tuberculosis multiresistente es un problema sanitario de primer orden en muchos países, como también empieza a serlo la aparición de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a quinina y artemisininas. Sin embargo, la resistencia a los antimicrobianos no es el único talón de Aquiles de la quimioterapia antimicrobiana actual; algunos patógenos "viejos conocidos", se presentan con mayor virulencia o con nuevos poderes de transmisión y patogenicidad (*Clostridium difficile*, virus influenza A), en una población cada vez más vulnerable por la edad, la comorbilidad, los tratamientos oncológicos e inmunosupresores y el uso creciente de prótesis y materiales extraños en la medicina actual. Además, la mortalidad de las infecciones graves, como el shock séptico, la meningitis bacteriana y las infecciones intraabdominales y de piel-partes blandas complicadas aún causadas por microorganismos sensibles a los antibióticos de uso habitual continúa siendo manifiestamente mejorable; en este sentido, quizás el desarrollo de tratamientos biológicos complementarios de los antimicrobianos podrían jugar un papel relevante en la futura terapia antimicrobiana.

El creciente aumento de las resistencias a los antimicrobianos es una amenaza real que ocurre en un escenario de profunda crisis de inversión en nuevos antimicrobianos por parte de la industria farmacéutica: el desarrollo y comercialización de antimicrobianos en la actualidad es un largo y costoso proceso, sometido a regulaciones muy estrictas que lo convierten en un objetivo económicamente poco rentable. En este sentido, son bienvenidas tanto las iniciativas de mecenazgo, como la de la Fundación de Bill y Melinda Gates en el campo de la malaria y el VIH, como todos los desarrollos legales que, sin comprometer la seguridad de los pacientes, puedan facilitar el largo camino que existe entre el desarrollo molecular de un fármaco antimicrobiano y su utilización clínica.

S02-02. EVALUACIÓN DE NUEVOS ANTIMICROBIANOS. PERSPECTIVAS DESDE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

L. Aguilar y M.J. Giménez

Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Desde la investigación microbiológica hasta los ensayos clínicos terapéuticos con antibacterianos el objetivo principal es la creación de un sistema de predicción de la erradicación bacteriana y subsiguiente eficacia terapéutica. Mientras los *breakpoints* microbiológicos detectan las poblaciones bacterianas que no albergan ningún mecanismo adquirido o seleccionado de resistencia al antibiótico estudiado, los *breakpoints* farmacocinéticos/farmacodinámicos analizan la exposición antibiótica (distintas variables farmacocinéticas) en relación con la susceptibilidad in vitro (CMI) para predecir la magnitud de muerte bacteriana.

En una primera aproximación, las simulaciones farmacodinámicas in vitro de las concentraciones antibióticas alcanzadas en suero, utilizando bacterias diana (con diferentes valores de CMI), identifican qué parámetro PK/PD es adecuado y el valor necesario para conseguir la reducción de la carga bacteriana, al simular diferentes dosis e intervalos de dosificación (estimados a partir de los datos farmacocinéticos obtenidos en ensayos clínicos Fase I), utilizando modelos con dos compartimentos (central y periférico). Además, simulaciones en modelos de un solo compartimento permiten determinar el efecto de la unión a proteínas en el valor del parámetro PK/PD mediante la

utilización de medios conteniendo concentraciones fisiológicas de albúmina humana o altas concentraciones de suero humano. Asimismo, y de gran importancia, las simulaciones pueden utilizarse para estudiar la selección de subpoblaciones resistentes en inóculos monobacterianos, de poblaciones resistentes en nichos multibacterianos, o ambas cosas a la vez, determinando el valor necesario del parámetro PK/PD adecuado para la prevención de la selección.

Los modelos animales corroboran cuál es el parámetro PK/PD más adecuado y el valor que éste debe alcanzar. Los modelos humanizados se realizan, entre otras cosas, para estudiar cómo influye el retraso del inicio del tratamiento en el valor del parámetro PK/PD necesario, así como la relación de los valores PK/PD con el daño tisular. En modelos murinos se puede estudiar, además del efecto de la unión del antimicrobiano a la albúmina, el efecto de la inmunización previa de los animales (es decir, de las otras importantes proteínas séricas: las gammaglobulinas específicas y el complemento) en el valor del parámetro PK/PD necesario para la supervivencia y aclaramiento bacteriano de la sangre.

Los *breakpoints* estimados pueden corregirse mediante las simulaciones de Monte Carlo que se realizan a partir de los datos farmacocinéticos de los ensayos Fase I y que consideran las variaciones inter-sujeto debidas a peso, enfermedad y edad. Las simulaciones de Monte Carlo proporcionan la probabilidad de conseguir un valor determinado del parámetro PK/PD en amplias poblaciones; es decir, predicen hasta qué valor de CMI un régimen antibiótico proporciona cobertura.

Por último los ensayos clínicos terapéuticos proporcionan datos para estimar los *breakpoints* clínicos que señalan los valores de CMI asociados a una mayor probabilidad de éxito clínico o fracaso. Debido a sus limitaciones (principalmente el insuficiente número de cepas de cada especie bacteriana con diferentes fenotipos de resistencia), probablemente su valor es comprobar los valores de *breakpoints* PK/PD previamente determinados.

Este desarrollo no se realiza al completo, en la mayoría de los casos, antes de la comercialización del antimicrobiano. En algunos casos, muchas fases se realizan tras su comercialización (o nunca) ya que no son exigidas por las agencias de regulación. Sin embargo, un desarrollo completo de estos procesos de forma comparativa parece el modo más adecuado para establecer las diferencias, y su relevancia, entre el antibiótico desarrollado y los previamente disponibles.

S02-04. VIEJOS ANTIMICROBIANOS PARA NUEVOS USOS

J.M. Cisneros

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

En la última década y de forma inesperada las bacterias han ganado la carrera a los antimicrobianos. La velocidad con la que han desarrollado mecanismos de resistencia ha sido muy superior a la velocidad con la que se han incorporado nuevos antimicrobianos. Este balance negativo ha sido el responsable de que en la actualidad existan infecciones por bacterias panresistentes que nos retraen a la era previa a la penicilina.

Las bacterias que generan los mayores problemas de resistencia son *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias entre las gram negativas, y entre los cocos gram positivos *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp. Las infecciones causadas por estas bacterias son mayoritariamente nosocomiales, pero se han extendido también a la comunidad, y se han descrito en todo el mundo. Son infecciones graves, neumonías, bacteriemias, meningitis, etc., en las que la ausencia de tratamiento antimicrobiano apropiado es un factor de mal pronóstico.

En el año 2004 la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) alertó de este grave problema sanitario con su conocido artículo "*Bad bugs, no drugs*". A pesar de ello, el ritmo de investigación y

desarrollo de nuevos antimicrobianos ha seguido cayendo, y la preocupación ha trascendido a la prensa no especializada.

Para solucionarlo solo hay 2 caminos, uno relanzar la investigación de nuevos antimicrobianos y otro revisar los disponibles, especialmente los que fueron abandonados por ser más tóxicos y/o menos eficaces que los que les sucedieron, y que quizás por ello no se han visto afectados por los mecanismos de resistencia.

El objetivo de esta ponencia es revisar la información sobre estos "viejos antimicrobianos para nuevos usos". Es decir, la eficacia y la seguridad de estos antimicrobianos en el tratamiento de infecciones para las que no fueron evaluados, y frente a las cuales no se disponen de otras opciones terapéuticas. Entre ellos, la colistina ejemplifica mejor que ningún otro, este concepto de "viejo antimicrobiano para nuevo uso", o para ser más realista de "viejo antimicrobiano para uso desesperado".

Simposium 3:

S03. Nuevos retos de la infección en el trasplante

S03-01. TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO (TOS) EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH-1

J.M. Miró

Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona.

La infección por el VIH-1 no es una contraindicación para TOS. Este procedimiento constituye una necesidad cada vez mayor en los pacientes infectados por el VIH-1 con una enfermedad terminal hepática, renal y/o cardíaca. La adecuada selección de los pacientes infectados por el VIH-1 que serán sometidos a este procedimiento es fundamental para mejorar su pronóstico. Estos pacientes no deben haber tenido infecciones oportunistas, a excepción de algunas tratables y prevenibles, la cifra de linfocitos T CD4+ debe ser mayor de 200 células/mm³ (a excepción del trasplante hepático, que debe ser mayor de 100 células/mm³) y deben tener tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) eficaz en el período postrasplante. La evaluación y seguimiento de los pacientes TOS con infección por VIH deben ser realizados por equipos multidisciplinares que incluyan a los especialistas del órgano afecto (hígado, riñón, corazón), de enfermedades infecciosas, en VIH, microbiólogos, psicólogos, trabajadores sociales y profesionales con experiencia en adicciones cuando sea necesario. En el caso del trasplante hepático (TOH), con más de 200 casos de TOH en nuestro país, la experiencia acumulada hasta la actualidad demuestra que la supervivencia a corto plazo (1 año) es similar a la de los pacientes VIH negativos mientras que a medio y largo plazo (5 años) estaría condicionada por la reinfección por VHC, ya que los pacientes con una enfermedad hepática por el VHB o sin hepatitis víricas, la supervivencia a largo plazo es similar a la población general. En los pacientes infectados por el VIH trasplantados por cirrosis por el VHC (la mayoría en España), la recidiva de la infección por el VHC es universal y su evolución es peor que en el paciente VIH negativo. No se dispone de suficiente experiencia con el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en esta población, aunque los resultados preliminares muestran unas tasas de curación menores que en los mono infectados por el VHC. La evolución de los pacientes trasplantados por una cirrosis por VHB parece ser mejor que en los casos de cirrosis por VHC ya que existe una profilaxis eficaz contra la recidiva (inmunoglobulina específica frente a VHB y antivirales frente al VHB), aunque en España es una población minoritaria (< 5%). En relación con el trasplante renal (TR), muy frecuente en USA pero con pocos casos trasplantados en España, puede afirmarse que es un procedimiento seguro a corto y medio plazo con supervivencia de injerto y paciente similar a la población general con TR. Existe una tasa

alta de rechazo agudo de etiología multifactorial. La experiencia en el manejo de los pacientes TR con coinfección VIH-VHC en el período pre y post-TR es escasa. Finalmente, la experiencia con otros tipos de TOS en pacientes infectados por el VIH es limitada a unos pocos casos, pero para los criterios de selección deben utilizarse los mismos que para el TOS y el manejo pre- y post-TOS debe ser el mismo que en la población general. Uno de los principales problemas postrasplante es el de las interacciones farmacocinéticas entre los antirretrovirales y los inmunosupresores, especialmente cuando se utilizan pautas de TARGA con inhibidores de la proteasa, y en menor medida los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINNA), que exigen la monitorización estrecha de los niveles plasmáticos de inmunosupresores. La reciente introducción del raltegravir, un inhibidor de la integrasa del VIH-1, puede evitar estas interacciones al no tener ningún efecto sobre el citocromo P450. Por otra parte, el tratamiento inmunosupresor no tiene un impacto negativo en el curso de la infección por VIH y no hay evidencia de un mayor riesgo de infecciones oportunistas ni tumores *de novo* en estos pacientes, por lo que deben seguir las mismas recomendaciones de tratamiento y profilaxis que la población general.

S03-02. TUBERCULOSIS EN TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO. ¿QUÉ HACEMOS CON LA RIFAMPICINA?

P. Muñoz

Servicio de Microbiología Clínica-Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

La tuberculosis representa un problema de especial significado en la población trasplantada. Por una parte, la incidencia es 20-74 veces superior que la de la población no trasplantada de su mismo entorno. Se calcula que en Europa y Estados Unidos afecta al 0,35-6,5% de los trasplantados, pero puede llegar al 15% en países con prevalencia muy elevada de TB que se han incorporado a los programas de trasplante. En segundo lugar, la presentación de la enfermedad puede ser atípica (fiebre de origen desconocido, disfunción del órgano trasplantado, etc.), con frecuencia es extrapulmonar y está diseminada en el 30-49% de los pacientes. La prueba de la tuberculina es menos sensible en esta población, por lo que se están empleando los métodos *ex vivo* de liberación de Interferon- α tipo QuantiFERON-TB Gold. Suele ser necesaria una maniobra invasiva para establecer el diagnóstico y, por otra parte, todo ello puede retrasar considerablemente el diagnóstico. Pero el problema fundamental es, sin duda, el tratamiento y la profilaxis debidos a la potencial toxicidad en receptores de trasplante hepático y a la interacción entre los fármacos tuberculostáticos y los inmunosupresores. Todo ello conlleva que la tuberculosis del paciente trasplantado sea un factor de riesgo para la disfunción del injerto y se asocie a una mortalidad próxima al 30%.

El esquema óptimo de tratamiento de la TB en esta población es controvertido. Rifampicina, fármaco de primera línea en todos los esquemas terapéuticos, tiene una importante interacción medicamentosa con los fármacos inmunosupresores. Su efecto fundamental es reducir de forma muy significativa los niveles de ciclosporina y de tacrolimus, lo que puede conducir a niveles subterapéuticos y, en ocasiones, a la pérdida del injerto por rechazo e incluso a la muerte. Algunos autores han descrito que hasta el 25% de los pacientes trasplantados que reciben ambos fármacos pierden el injerto. Si su uso se considera imprescindible se puede considerar sustituirla por rifabutina, que es menos inductora del citocromo p450. En nuestra experiencia, la mayor parte de los pacientes pueden ser manejados sin rifampicina, utilizando otros fármacos menos arriesgados y prolongando el tratamiento. Otros autores la utilizan sobre todo en pacientes con formas graves de TB (SNC, pericarditis, espinal) o con resistencia a isoniácida. En esos casos, ha de incrementarse la dosis de ciclosporina o tacrolimus (3-5 veces) y monitorizar cuidadosamente

los niveles. Si tampoco puede utilizarse rifampicina, se recomienda asociar 4 fármacos y mantenerlos 18 meses. Cuando sea necesario recurrir a fármacos de segunda línea se recomienda consultar siempre con un experto. Es preciso recordar también la posible aparición de un cuadro de reconstitución inmune en pacientes en tratamiento. Por lo general, no suele ser necesario reducir el nivel de inmunosupresión y se recomienda considerar añadir esteroides en pacientes con meningitis o pericarditis tuberculosa.

S03-03. INFECCIÓN POR CITOMAGALOVIRUS HUMANO EN TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

J. Torre-Cisneros

Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC. Universidad de Córdoba. Córdoba.

Complementariedad de la monitorización virológica e inmunológica: Junto a la "clásica" monitorización virológica (antigenemia, PCR cuantitativa), se han desarrollado técnicas que permiten evaluar la utilidad diagnóstica y clínica de la "monitorización inmunológica". Determinadas mutaciones en los genes que codifican los TLR y la lectina transportadora de manosa (MBL) incrementan el riesgo de infección CMV. Mediante la técnica de péptidos tetra/pentámeros CMV-HLA se pueden determinar los linfocitos T CD8+ CMV específicos. La capacidad funcional de los linfocitos T CD8+ CMV-específicos se puede determinar midiendo la producción de INF-gamma (citometría de flujo, ELISPOT, QuantiFERON-CMV). No existen evidencias suficientes para recomendarlo en la práctica clínica habitual.

Efectos directos e indirectos de la infección por CMV: El CMV puede causar enfermedad de órgano ("efectos directos"). Los "efectos indirectos" pueden aparecer en pacientes con bajo nivel de replicación viral, y resultan de la interacción del CMV con la respuesta inmune del huésped. Entre ellos se encuentran el rechazo y la disfunción del injerto, aterosclerosis acelerada en el trasplante cardíaco, bronquiolitis obliterante en el trasplante pulmonar, infecciones oportunistas, neoplasias, síndrome de Guillain-Barré y diabetes mellitus postrasplante. Existe un gran debate sobre si, realmente, el CMV es el responsable de los efectos indirectos. Los argumentos que defienden esta asociación se basan en la reducción del rechazo agudo y crónico, así como en el incremento de la supervivencia observados en algunos estudios cuando se impide la replicación de CMV con profilaxis, sobre todo en pacientes de alto riesgo (D+/R-, trasplante pulmonar).

Por otro lado, el efecto inmunosupresor mediado por el CMV, puede traducirse en un aumento en la incidencia de infecciones oportunistas (*Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*) así como de enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada al virus de Epstein Barr.

Prevención: En general, se recomienda la realización de profilaxis con ganciclovir (intravenoso o valganciclovir) durante 3 meses en las siguientes situaciones: trasplantes de bajo riesgo (renal, cardíaco y hepático) D+/R-, utilización de anticuerpos antilinfocitarios, y trasplantes de alto riesgo (pulmonar, intestinal y páncreas-riñón). Los períodos de profilaxis universal deben ser continuados con un período indeterminado de terapia anticipada para evitar el riesgo de enfermedad tardía. No se conoce la mejor estrategia para evitar esta última. Se intenta desarrollar estrategias que faciliten la reconstitución inmune de los pacientes D+/R- en los primeros meses postrasplante, como el empleo de terapia anticipada basada en una rigurosa monitorización de la replicación viral (determinaciones bisemanales de antigenemia o carga viral). Dados los riesgos y problemas logísticos de esta estrategia, otros autores han optado por la prolongación de la profilaxis antiviral más allá de los 3 primeros meses postrasplante en pacientes de alto riesgo. Sería deseable desarrollar marcadores objetivos de riesgo de padecer enfermedad tardía (virológicos

o inmunológicos), para individualizar el manejo de los pacientes. En los receptores seropositivos de un trasplante de bajo riesgo (renal, cardíaco y hepático) la prevención se basa en el tratamiento anticipado guiado por antigenemia o carga viral, siempre que se pueda garantizar el cumplimiento del protocolo de monitorización virológica. Existe una gran controversia sobre el impacto que puede tener la terapia anticipada sobre el desarrollo de efectos indirectos, al permitir el riesgo de replicaciones virales de bajo grado. Por el contrario, las pautas de profilaxis universal podrían incrementar el riesgo de resistencias y de aparición de enfermedad tardía.

Bibliografía recomendada:

Torre-Cisneros J, Fortún J, Aguado JM, et al. Documento de consenso de GESITRA-SEIMC sobre prevención y tratamiento de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:424-37.

Torre-Cisneros J. Towards the individualization of cytomegalovirus control after solid organ transplantation: the importance of the "individual pathogenic balance". *Clin Infect Dis*. 2009;49:1167-8.

Kotton CN, Kumar D, Caliendo A. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2010 [en prensa].

S03-04. INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIOS EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO: ¿DEBEMOS CAMBIAR A LAS TÉCNICAS MOLECULARES EN EL SEGUIMIENTO DE ESTOS PACIENTES?

M.A. Marcos Maeso

Servicio de Microbiología. Hospital Clínic. Barcelona.

Actualmente, los virus respiratorios son agentes etiológicos reconocidos tanto en las infecciones del tracto respiratorio superior como inferior. En el paciente inmunocompetente este tipo de infecciones suelen ser moderadas, autolimitadas y de ocasional mortalidad. Los pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS), al igual que otros pacientes inmunodeprimidos, presentan una serie de características diferenciales que marcan la importancia de las infecciones respiratorias de origen vírico: la eliminación viral prolongada, la frecuente adquisición nosocomial y la alta frecuencia de complicaciones y mortalidad. Hasta hace pocos años las infecciones respiratorias en estos pacientes, fundamentalmente las referidas al tracto respiratorio inferior, han sido atribuidas a bacterias, hongos y herpesvirus, especialmente citomegalovirus. Debido a limitaciones metodológicas los virus respiratorios han estado infradiagnosticados. Las técnicas de biología molecular han representado un importante avance en el estudio de las infecciones respiratorias y ha permitido constatar el papel etiológico de los virus respiratorios. Estas técnicas no sólo proporcionan una mayor rapidez y sensibilidad en el resultado, sino que además permiten la detección simultánea de varios virus y el estudio de virus emergentes. Recientemente la introducción de las técnicas de amplificación genómica en "tiempo real" ha permitido optimizar aún más el diagnóstico respecto a sensibilidad y rapidez, además de proporcionar otra información adicional, como es el estudio de la carga viral, aunque todavía es pronto para saber el significado que puede tener en la evolución del paciente.

El conocimiento del diagnóstico etiológico tiene un papel determinante en el manejo clínico de los pacientes TOS, ya que las causas de los síntomas que pueden aparecer son muy diversas, tanto de origen infeccioso como no infeccioso, aunque las medidas preventivas y terapéuticas son muy diferentes. Existe información que demuestra que las infecciones respiratorias altas de origen vírico en estos pacientes se complican más frecuentemente que en la población general. Por otro lado, aunque la aparición de los virus respiratorios más frecuentes sea estacional, hay una gran diversidad de virus que apa-

recen a lo largo del año. De todo esto se deriva la necesidad de utilizar técnicas diagnósticas adecuadas de manera precoz.

Síposium 4:

S04. Gripe pandémica

S04-01. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS DEL VIRUS PANDÉMICO H1N1 EN ESPAÑA

M. Pérez Ruiz y J.M. Navarro Marí

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

En España, el 26 de abril de 2009 se notificaron los 3 primeros casos de infección por el virus pandémico H1N1 [A(H1N1)v]. A fecha 30 de diciembre de 2009, se han registrado 2.829 casos graves de infección por A(H1N1)v, 695 han ingresado en UCI y 271 han fallecido (edad media: 42,8 años, mediana: 44 años, rango: 2-92 años).

Hasta la semana 2/2010, se han comunicado en Andalucía 2.261 ingresos hospitalarios por A(H1N1)v, 261 han ingresado en UCI, y 89 han fallecido. En el Laboratorio de Referencia de Gripe de Andalucía, de 26 de abril de 2009 a 22 de marzo de 2010, hemos procesado 7.852 muestras de pacientes con sospecha de gripe: 3.609 procedían de la red centinela, y el resto agrupaba a otros pacientes (embarazadas, pacientes hospitalizados, brotes, etc). En total, 1.757 muestras fueron positivas para gripe (2 gripe B, 1.755 A(H1N1)v). Tras diagnóstico inicial mediante RT-PCR en tiempo real, se ha realizado secuenciación de productos de PCR de muestras y/o aislados: de fragmentos del gen de la hemaglutinina (HA1), para detectar mutaciones implicadas en cambio de afinidad por el receptor celular y/o potencial patogenicidad, y de fragmentos del gen de la neuraminidasa (NA) para detección de mutaciones asociadas a cambios en la susceptibilidad a oseltamivir. Hasta el momento se ha realizado caracterización genética de HA1 y NA en 144 casos. Se han detectado 3 mutaciones D222G en el gen HA1 en pacientes graves. No se ha detectado la mutación D222G en ninguno de los casos de la red centinela ni en pacientes con cuadro leve. Se obtuvo la misma tasa de mutaciones D222E (13%) en pacientes graves, en pacientes con cuadro leve y en pacientes comunitarios (red centinela). Se ha detectado una cepa con la mutación H275Y en el gen NA en un paciente inmunodeprimido que falleció.

Para determinar la interferencia de otros virus respiratorios en el curso de la epidemia de gripe, se ha realizado un estudio en 2 fases. Entre junio y diciembre de 2009, se han investigado por procedimientos rutinarios, rinovirus, metapneumovirus, virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza y adenovirus, junto con el estudio de A(H1N1)v, en 150 muestras. Se detectó algún virus respiratorio en 81 de ellas (54%), el 80% de las cuales dio positivo a A(H1N1)v y rinovirus (40,7% y 39,5% de las positivas, respectivamente). Adicionalmente, se ha investigado solamente rinovirus en otras muestras negativas de gripe entre julio y noviembre. La distribución temporal de la tasa de detección de A(H1N1)v y rinovirus, respectivamente, fue: julio-agosto, 35 y 6,1%; primera quincena de septiembre, 23,6 y 8,7%; segunda quincena de septiembre-octubre, 31 y 13%; noviembre (3 primeras semanas): 47,6 y 9,7%.

En conclusión, el estudio de cambios genéticos en el virus que pudieran variar su poder patógeno, así como la susceptibilidad a antivíricos, es importante para anticipar la adopción de medidas de salud pública que permitan controlar o minimizar las posibles repercusiones. Por otro lado, la investigación de otros virus respiratorios nos puede permitir un mayor conocimiento de las interacciones entre los mismos y su perfil epidemiológico.

S04-02. ASPECTOS INMUNOPATOGÉNICOS EN LOS CASOS DE GRIPE PANDÉMICA H1N1

J.F. Bermejo Martín, R. Almansa, D. Varillas y R. Ortiz de Lejarazu

Unidad de Infección, Inmunidad y Genómica. Centro de la Gripe. Hospital Clínico Universitario de Valladolid-IECSCYL. Valladolid.

La gripe pandémica por la nueva variante del virus A/H1N1 (nvH1N1) continúa suponiendo un desafío para la comunidad médica y científica internacional. Si bien se han identificado una serie de factores de riesgo de mala evolución tras la infección por nvH1N1 (obesidad, asma, embarazo, entre otros), al menos un 30% de los pacientes que ingresan en una unidad de cuidados intensivos carece de antecedentes relevantes. En este sentido, todavía no se conocen los mecanismos fisiopatogénicos que llevan a un individuo a padecer una complicación respiratoria grave en el contexto de esta enfermedad, de comportamiento leve en la gran mayoría de los casos. El estudio comparativo de los mecanismos de respuesta inmune del huésped en los casos más graves comparados con los leves puede contribuir a conocer el por qué de la distinta evolución. Así, el análisis integrado de la respuesta de anticuerpos, de los perfiles de secreción de citocinas y quimiocinas y de los perfiles de expresión génica del huésped, junto con factores tales como la carga viral, está arrojando los primeros resultados. Como ocurre en los casos graves de gripe A/H5N1¹, el paciente grave por A/H1N1 se caracteriza por la presencia de hiper-citoquinemia, en la que predominan las citocinas relacionadas con la respuesta celular (Th1 Th17)². Esta hiper-citoquinemia parece estar relacionada con la persistencia de carga viral a lo largo del tiempo en los pacientes más graves³. La inducción de niveles altos de citocinas parece ser un fenómeno que se observa in vivo en pacientes complicados, no así *in vitro*, ya que el virus en sí parece ser un pobre inductor de la secreción de estos mediadores⁴. Son por tanto factores del propio huésped los que explicarían las diferentes evoluciones clínicas de los pacientes. Así, se han descrito un grupo de proteínas de respuesta al interferón que son claves para aclarar la infección por el virus⁵. Por otra parte, se ha descrito que la obesidad parece empeorar la respuesta celular frente al virus de la gripe⁶. En embarazadas, el balance entre factores pro y anti-inflamatorios parece ser clave en las consecuencias de la infección⁷. El grupo de Infección, Inmunidad y Genómica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid está desarrollando una serie de estrategias basadas en la biología de sistemas que intentan, mediante la integración de la información clínica, inmunológica, genética y virológica, desentrañar los mecanismos moleculares de la respuesta del huésped al virus de la gripe que llevan a fallo respiratorio y sistémico en un pequeño porcentaje de pacientes. Estos esfuerzos son clave para diseñar mejores estrategias de prevención y tratamiento en esta enfermedad.

Bibliografía:

1. De Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJ, Chau TN, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med.* 2006;12:1203-7.
2. Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, Rello J, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care.* 2009;13:R201.
3. To KK, Hung IF, Li IW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin Infect Dis.* 2010;50:850-9.
4. Woo PC, Tung ET, Chan KH, Lau CC, Lau SK, Yuen KY. Cytokine profiles induced by the novel swine-origin influenza A/H1N1 virus: implications for treatment strategies. *J Infect Dis.* 2010;201:346-53.
5. Brass AL, Huang IC, Benita Y, John SP, Krishnan MN, Feeley EM, et al. The IFITM proteins mediate cellular resistance to influenza A H1N1 virus, West Nile virus, and dengue virus. *Cell.* 2009;139:1243-54.
6. Karlsson EA, Sheridan PA, Beck MA. Diet-induced obesity impairs the T cell memory response to influenza virus infection. *J Immunol.* 2010;184:3127-33.
7. Uchida N, Ohshima K, Bessho T, Toyoda H. Induction of pro-inflammatory cytokine gene expression and apoptosis in human chorion cells of fetal membranes by influenza virus infection: possible implications for maintenance and interruption of pregnancy during infection. *Med Sci Monit.* 2005;11:RA7-16.

S04-03. EVOLUCIÓN DE LA EPIDEMIA EN LA ARGENTINA Y RESPUESTA DEL SISTEMA DE SALUD

P. Bonvehí

Sociedad Argentina de Infectología. SADI.

A partir de la detección de los primeros casos de influenza A H1N1 en Estados Unidos y México, las Autoridades Sanitarias Nacionales en Argentina emitieron recomendaciones sobre distintos aspectos para el control de la pandemia. Se implementaron medidas como aislamiento y tratamiento de los casos, profilaxis de los contactos y control del ingreso al país de personas provenientes de países con casos humanos de influenza porcina.

El primer caso confirmado en Argentina se registró el 26 de abril de 2009 y a partir de mediados de mayo se observó un incremento sostenido en la notificación. La evolución de la epidemia en la Argentina presentó una curva unimodal que duró aproximadamente 2 meses, luego de la cual y hasta el presente, sólo se presentaron casos esporádicos. En total se notificaron más de 1.400.000 casos de enfermedad tipo influenza (ETI) desde el inicio de la pandemia hasta febrero de 2010. En ese mismo período se confirmaron 12.080 casos, se registraron 14.160 hospitalizaciones por infección respiratoria aguda grave y se confirmaron 626 muertes asociadas al virus pandémico.

El 83,3% de los virus respiratorios aislados correspondió a virus de influenza A (H1N1) y A sin subtipificar en pacientes mayores de 5 años, mientras que en menores de esa edad representaron el 22,13% del total.

La única medida de distanciamiento social adoptada en Argentina fue el cierre de los establecimientos educativos del país. Otras medidas estuvieron dirigidas a brindar protección a los grupos más vulnerables (licencia a las embarazadas y otros grupos de riesgo).

Como parte de la evaluación del impacto de la pandemia en trabajadores de la salud, la Sociedad Argentina de Infectología pudo establecer que la tasa de internación por infección respiratoria aguda grave (IRAG) en este grupo fue mayor que en el resto de la población, 69,6/100.000 vs 20,3/100.000 respectivamente, OR 3,1 (IC95%, 2,3-4,2; p < 0,01).

En Argentina oseltamivir fue el único antiviral disponible durante prácticamente toda la pandemia. Fue distribuido por el estado y su administración se llevó a cabo en forma progresiva hasta que finalmente se decidió ampliar su indicación a todos los casos que consultaran dentro de las 48 horas de iniciados los síntomas. En pacientes hospitalizados con diagnóstico de influenza se les administraba tratamiento aun habiendo superado ese lapso.

Existió una participación activa de las distintas sociedades científicas, entre las cuales se encontraba la SADI, en la elaboración de recomendaciones de prevención y tratamiento, como así también en su rol de comunicadores a través de los distintos medios de prensa.

No es posible establecer si las medidas implementadas tuvieron un claro impacto en la evolución de la pandemia en Argentina; sí se puede mencionar que el número de casos de ETI fue muy superior a lo que se observa en años epidémicos durante la temporada de invierno.

En julio de 2009 inició su labor la Comisión Nacional de Inmunizaciones a fin de establecer recomendaciones sobre vacuna pandémica. La misma estuvo sujeta a la disponibilidad de producción en el exterior del país. Finalmente se pudo contar con una vacuna monovalente pandémica que se comenzó a administrar en febrero de 2010 y una vacuna trivalente estacional que también contiene la cepa pandémica disponible para aplicar desde marzo de 2010.

S04-04. CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS QUE REQUIRIERON HOSPITALIZACIÓN EN ARGENTINA

D. Pryluka

Sociedad Argentina de Infectología. SADI.

A partir de las advertencias de la Organización Mundial de la Salud sobre la circulación de un nuevo virus de Influenza se comienza la vigilancia en Argentina.

Los primeros casos reportados fueron leves pero con el aumento de la circulación del virus comenzaron a aparecer casos graves que requirieron internación (IRAG).

La mayor cantidad de internaciones se observó entre el 15 de junio y el 20 de julio de 2009.

En un estudio realizado por la SADI sobre 992 casos de infección respiratoria aguda internados en 29 centros de todo el país durante el período mayo-octubre de 2009, se obtuvieron resultados de RT-PCR para virus pandémico de influenza A H1N1 (PANH1N1) en 565 (57%), 217 pacientes (38,4%) tuvieron resultado positivo y 348 (61,6%) negativo siendo el resto considerado casos probables.

En los 217 casos positivos las comorbilidades más frecuentes fueron tabaquismo, inmunocompromiso no HIV, cardiopatía, asma, EPOC y obesidad; observándose que la obesidad y el inmunocompromiso oncológico se asociaron a mortalidad en forma significativa.

El 24% de los pacientes se internaron en UCI, el 20,7% requirió asistencia respiratoria mecánica (ARM) y el 4,14% hemodiálisis. La mortalidad fue de 15,2%. La proporción de muertes fue mayor entre 31 y 40 años (25,7%). En la regresión logística requerir ARM y neumonía intrahospitalaria se asoció a mayor mortalidad.

En la comparación entre los internados con RT-PCR positivo y negativo se observó menor edad 41,6 vs 48,7 años, peores parámetros sociodemográficos (agua potable, cloacas, luz, asfalto y seguros médico) menor SaO₂, infiltrados intersticiales bilaterales más frecuentes, mayor necesidad de ARM y de diálisis y una estadía en UCI más prolongada.

La tasa de mortalidad fue mayor y su relación con el retardo en iniciar oseltamivir fue significativa en los pacientes con diagnóstico de PAN H1N1 (4,6 días vs 7,7; p = 0,02).

El análisis multivariado confirmó como predictores de PAN H1N1:

- Socioeconómicos: la falta de luz y la ausencia de seguro de salud.

- Comorbilidades embarazo, asma y HIV.

- Signos y síntomas al ingreso: fiebre, mialgias, SaPO₂ < 96%.

Predictoras de mortalidad: pacientes oncológicos, con cardiopatías, desnutrición y menor edad.

En un análisis de 251 niños internados con PAN H1N1 se observó que la tasa de internación fue el doble de la de 2008 con Influenza estacional, el 19% se internó en UCI el 17% requirió ARM y el 5% falleció (mortalidad 10 veces mayor a años anteriores).

Un estudio realizado por la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva en 35 centros, sobre 337 pacientes que requirieron ARM fueron catalogados como confirmados el 39%, probables 8% y sospechados 53%.

No hubo diferencias de mortalidad entre los 3 grupos y las variables predictoras fueron el Score APACHE II, la < PaO₂/FIO₂, el uso de inotrópicos, la necesidad de hemodiálisis, la necesidad de pronación y la coinfección con *S. pneumoniae*.

El análisis de los primeros 289 casos fallecidos mostró que el 78% tenía al menos una comorbilidad, siendo la obesidad la más frecuente. El promedio fue de 2,5 comorbilidades.

En menores de 15 años predominaron: oncológicos, inmunodeprimidos y enfermedades del recién nacido.

El inicio de oseltamivir en este grupo tuvo un promedio de 6 días.

Simposium 5:

S05. Infecciones en huéspedes especiales

S05-02. PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES INFLAMATORIAS CRÓNICAS Y TERAPIAS BIOLÓGICAS

C. García-Vidal

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

A principios de la década de los noventa se estableció la implicación de una citoquina proinflamatoria, el TNF α , en la etiopatogenia de diferentes enfermedades crónicas inflamatorias. En la actualidad se dispone de 4 fármacos que inhiben el efecto de esta citoquina: el infliximab, el adalimumab, el certolizumab y el etanercept. Cada fármaco tiene un mecanismo de acción característico y unas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas distintas, que conllevan diferencias en cuanto a las indicaciones y al perfil de seguridad de estos tratamientos. A pesar de que la inhibición del TNF α ha significado una revolución en el tratamiento de estas enfermedades crónicas inflamatorias, su gran eficacia se ha visto alterada por la asociación de su uso con una tendencia hacia la aparición de diferentes tipos de infecciones, tanto por microorganismos oportunistas como no oportunistas, aunque sin duda la de mayor trascendencia ha sido la tuberculosis.

En el año 2001 se comunicaron 70 casos de tuberculosis en 147.000 pacientes tratados con anti-TNF α , lo que representaba una incidencia de 24,4 casos por cada 100.000 pacientes. Hasta el momento, la incidencia de tuberculosis en USA era de 6,2 casos por 100.000 pacientes con AR. Desde el primer momento, se describió que las tuberculosis en estos pacientes presentaban unas características clínicas atípicas. A su vez se documentó que sólo el 3% de los pacientes referían un contacto previo reciente con tuberculosis activa. En general, los pacientes desarrollaron la tuberculosis en los primeros meses tras el inicio del fármaco. Ambos datos sugerían que la patogénesis de la tuberculosis se debía en su mayoría a la reactivación de una infección tuberculosa latente (ILT). Posteriormente, también se observó que estos pacientes presentaban un alto porcentaje de reacciones paradójicas asociadas al tratamiento tuberculostático que en todos los casos eran severas y precisaban de antiinflamatorios o cirugía para su resolución.

Otras infecciones oportunistas en los pacientes en tratamiento con terapias biológicas también obedecen a un mecanismo de reactivación de infecciones latentes. Por este motivo, el cribado de las infecciones latentes en todos los pacientes que deben ser sometidos a tratamiento con fármacos anti-TNF α es imprescindible. Este cribado debe incluir una correcta anamnesis, con especial interés en los antecedentes de enfermedad tuberculosa o de contactos previos con otros pacientes con tuberculosis, administración de vacuna antituberculosa BCG, así como la historia antigua de otras infecciones del paciente, con especial interés en todas aquellas que pueden presentar un curso latente (virus de la hepatitis, VIH, leishmaniasis, toxoplasmosis, nocardiosis, etc.). Se recomienda realizar la prueba de la tuberculina y en caso de ser negativa repetir la prueba con el objetivo de producir un efecto *booster*. También se debe realizar una radiografía de tórax, con especial interés en la detección de imágenes sugestivas de tuberculosis activa o de tuberculosis antigua. A pesar de que el despistaje de la ILT en estos pacientes presenta aún algunos puntos controvertidos, la implantación de estas estrategias ha demostrado disminuir la incidencia de tuberculosis activa.