



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



## Simposios

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

Málaga, 1-4 de junio de 2011

#### Simposio 1:

##### S01. Neumonía nosocomial

###### **S01-01. BIOMARCADORES COMO AYUDA AL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL**

P. Ramírez Galleymore

Hospital La Fe. Valencia.

Como toda infección, la neumonía nosocomial (NN) desencadena una respuesta inflamatoria en la que participan diversos mediadores o marcadores químicos. El análisis cualitativo y cuantitativo de dichas sustancias puede ayudarnos en el diagnóstico y manejo de la NN. Sin embargo, la composición y la intensidad de la respuesta inflamatoria no son constantes en la NN y pueden variar en función del estado basal del paciente, la gravedad de la infección, el microorganismo implicado o la aparición de complicaciones. La heterogeneidad de presentación de la NN y por tanto de su respuesta inflamatoria, dificulta el uso de los marcadores inflamatorios en el diagnóstico. Tal y como han demostrado algunos autores el verdadero valor diagnóstico de estas sustancias radica en reforzar el algoritmo clínico habitual, en la interpretación de los resultados deberemos tener en cuenta todos los matices que puedan modificar o alterar la respuesta inflamatoria.

La determinación de proteína C reactiva (PCR) sérica es una técnica muy extendida y de bajo coste económico; sin embargo, probablemente es el biomarcador que más interferencias puede sufrir por la existencia de otras situaciones inflamatorias muy propias del paciente hospitalizado. A pesar de que los resultados de los diversos trabajos no son homogéneos, la procalcitonina (PCT) sérica parece ser un buen marcador de NN pero son necesarios estudios con poblaciones más amplias que corroboren su utilidad. Tanto la PCR como la PCT tienen además una utilidad en el seguimiento evolutivo de la NN. Especial interés tiene la aplicación de la PCT como guía para la indicación y mantenimiento del tratamiento antibiótico. Los resultados publicados hasta la fecha indican que el tratamiento guiado por PCT es una práctica segura. La determinación del soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (s-TREM), aunque prometedora, es una técnica no extendida, de alto coste económico y que necesita de la toma de una muestra de líquido alveolar. El uso clínico de las citoquinas necesita de más estudios que esclarezcan los resultados poco concordantes de los trabajos publicados hasta el momento.

Probablemente el estudio de la cinética de los biomarcadores en la NN sea el campo más reproducible y con mayor aplicabilidad asistencial. Aunque aún son necesarios más estudios, el descenso cuantificado de las cifras de biomarcadores séricos probablemente sea un útil indicador de buena evolución.

Otra potencial aplicación del estudio de los biomarcadores de inflamación es la identificación de los pacientes en riesgo de desarrollar una NN. En el caso de la neumonía extrahospitalaria el seguimiento de una amplia cohorte de ancianos logró identificar la IL6 sérica (independientemente de la existencia de comorbilidades) como factor de riesgo para el desarrollo de dicha infección. En el caso de la NN, nuestra propia experiencia mostró que la IL6 sérica era capaz de detectar una situación de respuesta sistémica inflamatoria que podría predisponer al posterior desarrollo de una NAV. La aplicación asistencial de estos biomarcadores en este contexto permitiría extremar las medidas de prevención de la NAVM e insistir en un seguimiento exhaustivo para obtener un diagnóstico precoz.

#### Bibliografía

1. Yende S, Tuomanen EI, Wunderink R et al. Preinfection systemic inflammatory markers and risk of hospitalization due to pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1440-6.
2. Ramirez P, Ferrer M, Gimeno R, Tormo S, Valencia M, Piner R, et al. Systemic inflammatory response and increased risk for ventilator-associated pneumonia: A preliminary study. Crit Care Med. 2009;37(5):1691-5.
3. Ramirez P, Garcia MA, Ferrer M, Aznar J, Valencia M, Sahuquillo JM, et al. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J. 2008;31:356-62.
4. Povoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. Clin Microbiol Infect. 2005;11:101-8.
5. Povoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. Eur Respir J. 2005;25:804-12.
6. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. N Engl J Med. 2004;350:451-8.
7. Monton C, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Xaubet A, de la Bellacasa JP. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. Crit Care Med. 1999;27:1745-53.
8. Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:48-53.
9. Seligman R, Meissner M, Lisboa T, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. Critical Care, 2006;10:R125.
10. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, et al. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. Crit Care Med. 2008;36:166-71.

## S01-02. NEUMONÍA VÍRICA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA

M. Esperatti, M. Ferrer, J.R. Badia y A. Torres

*Servicio de Neumología. Instituto Clínico del Tórax. Hospital Clínic de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona (UB)-Ciber de Enfermedades Respiratorias (Ciberses). Barcelona.*

La neumonía nosocomial constituye la principal infección adquirida en el ámbito hospitalario de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y su frecuencia oscila entre 10 casos/1.000 admisiones. Esta cifra puede incrementarse hasta 20 veces en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva (VMI)<sup>1-3</sup>. Globalmente la incidencia de Neumonía Asociada a la Ventilación Mecánica (NAVM) en pacientes ventilados puede oscilar entre el 15 y 20%<sup>4-6</sup>. La aparición de esta complicación incrementa las estancias hospitalarias, los costes sanitarios y puede incrementar la mortalidad<sup>4,5,7,8</sup>.

Clásicamente la etiología de ésta entidad ha sido asumida como bacteriana aunque en un porcentaje significativo de pacientes con sospecha clínica de NAVM no puede aislarse un agente bacteriano. En los últimos años la introducción de técnicas de alta sensibilidad para la detección de virus en el tracto respiratorio tales como la amplificación de ácidos nucleicos (PCR) ha mejorado sensiblemente el rendimiento diagnóstico en entidades como la neumonía adquirida en la comunidad (NAC): la tasa de aislamientos puede incrementarse desde menos del 10% (utilizando técnicas tradicionales) hasta el 35% cuando se utiliza PCR en el contexto de NAC que requiere ingreso hospitalario<sup>9</sup>.

En los últimos años han surgido evidencias de que el aislamiento de virus en el tracto respiratorio de pacientes inmunocompetentes sometidos a ventilación mecánica invasiva (VMI) es más alta de lo que se pensaba<sup>10-12</sup>.

Sin embargo existen varias limitaciones para determinar el rol de los virus en la NAVM:

- Imposibilidad de establecer una relación causal entre el aislamiento de virus en el tracto respiratorio y la NAVM.
- Ausencia de un gold standard asequible para el establecimiento del diagnóstico.
- Ausencia de evidencia respecto a la eficacia de los antivirales en el contexto de supuesta neumonía viral.

En el contexto del paciente crítico inmunocompetente sometido a VMI dos clases de virus pueden causar neumonía nosocomial viral: *Herpesviridae* o los virus respiratorios "habituales" (influenza A, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, rhinovirus, metapneumovirus).

Aunque muchos estudios clínicos se han centrado en aspectos particulares del papel de los virus en el contexto del paciente crítico, existen pocos que hayan determinado la frecuencia de la afectación del tracto respiratorio de toda la gama de potenciales virus en el paciente con factores de riesgo o sospecha de NAVM. El estudio "ideal" que abordaría esta cuestión debería tener un diseño adecuado (cohorte prospectivo), evaluar sistemáticamente muestras del tracto respiratorio superior e inferior y utilizar pruebas diagnósticas de alta sensibilidad que incluyan amplificación de ácidos nucleicos (PCR). De una revisión exhaustiva de la literatura surgen solo 3 estudios que reúnan la mayoría de estos requisitos<sup>10,12,13</sup>.

La presencia de virus en muestras respiratorias no siempre se acompaña de un diagnóstico definitivo de NAVM viral y no todos los estudios han reportado este diagnóstico final. La mayoría de estudios reportan una incidencia muy baja de virus respiratorios habituales. virus herpes simplex (VHS) y citomegalovirus (CMV) constituyen los agentes encontrados con más frecuencia, por esta razón nos centraremos en la descripción de los aspectos más relevantes de las infecciones del tracto respiratorio relacionados con estos virus.

Los virus respiratorios habituales no constituyen una causa frecuente de NAVM. *Herpesviridae* (VHS y CMV) son detectados con frecuencia del tracto respiratorio inferior de pacientes ventilados. VHS es detectado entre los días 7-14 de VMI, su presencia no necesariamente implica patogenicidad pero su asociación con desenlaces clínicos desfavorables, respalda la hipótesis de un rol patogénico en un porcentaje variable de pacientes. La bronco-neumonitis a VHS debe ser considerada en pacientes con VMI prolongada, reactivación con lesiones cutáneo-mucosas y en poblaciones de riesgo como injuria térmica o injuria pulmonar aguda.

La reactivación de CMV es frecuente en pacientes críticos y se produce habitualmente entre los días 14-21 en pacientes con factores de riesgo definidos. El papel patogénico potencial de CMV parece ser claro en pacientes con daño pulmonar agudo y fallo respiratorio persistente en quienes no se haya un agente bacteriano como causa de NAVM. El mejor test diagnóstico no está definido pero además de los métodos habituales debería considerarse la biopsia pulmonar antes del inicio de tratamiento específico.

El papel de otro nuevo virus está por ser definido pero la evidencia serológica de mimivirus en el contexto de NAVM parece estar asociada a desenlaces clínicos desfavorables.

Apoyo de: 2009 SGR 911, Ciber de Enfermedades Respiratorias (Ciberses CB06/06/0028), el Cibers es una iniciativa del ISCIII.

## Bibliografía:

1. American Thoracic Society Documents: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;17:388-416.
2. Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk factors and prognosis. Chest. 1988;93:318-24.
3. Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis. 1990;142:523-8.
4. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. Crit Care Med. 2009;37:2360-8.
5. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. Crit Care Med. 2003;31:1312-7.
6. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. Crit Care Med. 2003;31:676-82.
7. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. JAMA. 1993; 270:1965-70.
8. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. Am J Med. 1993;94:281-8.
9. Marcos MA, Esperatti M, Torres A. Viral pneumonia. Curr Opin Infect Dis. 2009; 22:143-7.
10. Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. Lancet. 2003;362:1536-41.
11. Ong GM, Lowry K, Mahajan S, et al. Herpes simplex type 1 shedding is associated with reduced hospital survival in patients receiving assisted ventilation in a tertiary referral intensive care unit. J Med Virol. 2004;72:12125.
12. Luyt CE, Combes A, Deback C, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:935-42.
13. Daubin C, Vincent S, Vabret A. Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a prospective cohort study. Intensive Care Med. 2005;31: 1116-22.

## S01-03. OPTIMIZANDO EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LA NEUMONÍA NOSOCOMIAL

F. Álvarez Lerma

*Hospital del Mar. Barcelona.*

La neumonía nosocomial es una de las infecciones más graves que se diagnostican en los pacientes hospitalizados. Su presencia se asocia con importantes complicaciones clínicas (insuficiencia respiratoria,

sepsis grave), con alargamiento de la estancia (consumo de recursos) y con aumento de la mortalidad (atribuida a la infección). A lo largo de los últimos años se ha avanzado en su diagnóstico y especialmente en su tratamiento que debe ser precoz (desde el mismo momento en que se sospecha la existencia de la neumonía nosocomial), empleado antibióticos empíricos, a las dosis máximas permitidas en la ficha técnica, por vía endovenosa y utilizando antibióticos de amplio espectro.

La principal aportación en el manejo de las neumonías nosocomiales en la pasada década fue identificar el tratamiento empírico apropiado (al menos uno de los antibióticos administrados es activo frente al o a los patógenos identificados, según en antibiograma) como una de los factores que influían de forma independiente en la evolución de los pacientes. Desde entonces han sido numerosas las estrategias que se han propuesto para optimizar la elección de los antibióticos empíricos y que se basan en identificar los pacientes con riesgo de ser portadores de patógenos multirresistentes y monitorizar la frecuencia de su existencia en cada hospital.

Sin embargo, para que un antibiótico sea efectivo y adecuado es necesario que llegue al lugar de la infección (líquido epitelial, alveolos, tejido pulmonar) en la concentración suficiente para inhibir el crecimiento bacteriano. Para ello es necesario tener en cuenta otras variables farmacocinéticas ( $pK$ ) y/o farmacodinámicas ( $pD$ ) que se relacionan directamente con las características físico-químicas de los antibióticos (antibióticos hidro o liposolubles, unión a proteínas) y con las características de los pacientes como su volumen de distribución ( $V_d$ ), aclaramiento renal (Cl) y la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) que condicionan la dosis y los intervalos de administración. El conocimiento de la relación existente entre las concentraciones plasmáticas y la concentración mínima necesaria para inhibir el crecimiento bacteriano (CIM) ha evolucionado de forma rápida en los últimos años. En base a los mecanismos de acción de los antimicrobianos y a la dinámica de sus concentraciones plasmáticas (como expresión de lo que puede ocurrir a nivel de los tejidos) se han propuesto hasta tres grupos diferentes de antimicrobianos con indicadores  $pK/pD$  de actividad diferentes: concentración dependiente, tiempo dependientes y concentración-tiempo dependientes. Para cada uno de ellos existen experiencias clínicas que proponen unos valores de referencia relacionados con eficacia clínica, erradicación microbiológica y selección de flora multirresistente. La aplicación de las relaciones  $pK/pD$  debe considerar únicamente la fracción libre del antibiótico ya que representa la cantidad del fármaco microbiológicamente activa y capaz de distribuirse a los distintos tejidos. Lamentablemente la aplicación de parámetros  $pK/pD$  para el manejo óptimo de los antibióticos en el tratamiento de la neumonía nosocomial se limita en la mayoría de hospitales al campo de la investigación.

Finalmente el tratamiento puede ser óptimo si se tienen en cuenta otros aspectos derivados del empleo de los antibióticos como es la selección de flora emergente y la aparición de efectos adversos. En este sentido estrategias como la desescalada terapéutica o ajuste terapéutico, la retirada precoz de los antibióticos (duración del tratamiento) o el ciclado de antibióticos pueden minimizar el desarrollo de nuevos patógenos multirresistentes.

## Bibliografía:

- Masterton R, Drusano, G, Paterson DL, Park G. Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections-the clinical challenges. *J Infect.* 2003;55(Suppl 1):1-12.
- Pea F, Viale P, Furlanet M. Antimicrobial therapy in critically ill patients. A review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinetic.* 2005;44:1009-34.
- Álvarez Llerma F, Sierra Camerino R, Álvarez Rocha L, Rodríguez Colomo O. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva.* 2010;34:600-8.

## Simposio 2:

### S02. Multirresistencia: del laboratorio a la clínica

#### S02-01. EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y MOLECULAR DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN BACILOS GRAMNEGATIVOS

L. López-Cerero

*UGC de Microbiología y Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.*

El estudio de determinantes de resistencia bacteriana está íntimamente ligado al análisis epidemiológico clásico y molecular para analizar su vehiculización y transmisión. Los métodos moleculares basados en PCR debido al polimorfismo de elementos repetitivos PCR o al polimorfismo de fragmentos de macroresticción en electroforesis de campo pulsante (PFGE) son adecuados para el estudio de un brote de emergencia local y para el diseño de actuaciones y medidas preventivas en el área afectada. Especialmente la utilización de PFGE proporciona un grado adecuado de discriminación, sensible a las modificaciones recientes, y es versátil para un gran número de especies gramnegativas. Cuando se quiere llevar a cabo un análisis más profundo, que establezca relaciones entre la adquisición de mecanismos de resistencia y la evolución de la estructura poblacional de una especie, es necesario emplear otros procedimientos moleculares. El tipado mediante secuenciación de determinados genes metabólicos (MLST) permite estudiar la evolución de los grupos cloniales o linajes y realizar estudios epidemiológicos globales. El MLST traduce las variables observadas en las secuencias de un loci a perfiles numéricos o secuenciotipos por lo que facilita el intercambio de información para análisis comparativos y posibilita la creación de bases de datos internacionales. El empleo de este método ha ido acompañado de un gran desarrollo de herramientas informáticas que establecen la relación entre secuenciotipos mediante diagramas e-BURST que determinan la relación entre ancestros y descendientes, estableciendo grandes troncos o complejos clonales. Esto ha dado lugar al reconocimiento de clones de emergencia interregional o internacional y con gran éxito de propagación. La población de *Escherichia coli* se consideraba clonal a partir de los análisis de serotipado que mostraban la distribución universal de algunos serotipos. En los últimos años se han identificado grupos cloniales multirresistentes del filogrupo D mediante MLST y cuyos aislados eran diferentes por serotipado. Más recientemente, la irrupción internacional de ST131 del filogrupo B2 muestra la contribución de un solo clon a la diseminación de CTX-M-15 y otras betalactamasas. El reconocimiento del complejo clonal CC292 en *Klebsiella pneumoniae* supone un desafío epidemiológico similar. Este linaje incluye secuenciotipos como ST258 y ST11, responsables de la distribución global de enzimas KPC y BLEE, y ST14, productor de NDM-1. Con el reciente descubrimiento de clones prevalentes en estas especies gramnegativas se ha planteado si se trata de entidades de reciente emergencia tras la adquisición de determinantes de resistencia o si ya constituyan un grupo mayoritario previo con múltiples episodios de adquisición de mecanismos de resistencia que y sirven de vehículo a su diseminación. La planificación y el diseño de las actuaciones para el control y prevención de infecciones por multirresistentes debería considerar el impacto de los clones prevalentes o emergentes en la evolución de las resistencias de estas especies.

#### S02-02. MECANISMOS DE RESISTENCIA EN *ESCHERICHIA COLI*. IMPACTO CLÍNICO Y APROXIMACIÓN TERAPÉUTICA

J. Oteo

*Servicio de Bacteriología. Centro Nacional de Microbiología. ISCIII. Madrid.*

*Escherichia coli* es uno de los principales patógenos bacterianos en humanos tanto en infecciones nosocomiales como en las adquiridas en la comunidad.

Los antibióticos más utilizados para el tratamiento de infecciones producidas por *E. coli* son los β-lactámicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. Sin embargo, la utilidad de algunos de estos antibióticos se está viendo comprometida por la diseminación de diferentes mecanismos de resistencia.

El principal mecanismo de resistencia a antibióticos β-lactámicos es la producción de β-lactamasas plasmídicas. Las penicilinas del subgrupo 2b de la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros (BJM), principalmente TEM-1, son las más extendidas en *E. coli*. Mutaciones puntuales en los genes que codifican estas enzimas dan lugar a variantes de TEM con capacidad de resistir la acción de los inhibidores de las β-lactamasas (*Inhibitor Resistant TEM* denominadas IRTs, subgrupo 2br de BJM), hidrolizar cefalosporinas de amplio espectro [ $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), subgrupo 2be de BJM] o ambas cosas [Complex Mutant TEM, (CMT), subgrupo 2ber de BJM]. Sin embargo, el aumento de la resistencia a cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> generación en *E. coli* detectado en los últimos años se debe principalmente a la diseminación de BLEEs del tipo CTX-M, siendo CTX-M-14 y CTX-M-15 las predominantes, y SHV, sobre todo SHV-12.

Otro mecanismo de resistencia a cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> generación son las cefalosporinas plasmídicas del grupo 1 de BJM, también denominadas AmpC. Aunque menos frecuentes que las BLEE, su prevalencia está aumentando en los últimos años en España debido a la diseminación de las enzimas CMY-2 y DHA-1.

Además de por las previamente mencionadas IRTs y AmpCs, la resistencia a amoxicilina + ácido clavulánico (inhibidor de β-lactamasas), puede originarse por hiperproducción de TEM-1, generalmente asociada a la presencia de promotores fuertes o múltiples copias del gen, o a la producción de OXA-1 (subgrupo 2d de BJM).

Aunque aun infrecuente, la expansión de carbapenemasas del tipo metalo-β-lactamasa, como VIM, IMP y NDM (grupo 3 de BJM), o KPC (subgrupo 2f de BJM) entre distintas enterobacterias, principalmente *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. pero también *E. coli*, es una amenaza real que va en aumento. Por otra parte, la suma de mecanismos enzimáticos como la producción de BLEE o AmpC más la perdida de las porinas principales en *E. coli*, OmpC y OmpF, también puede generar resistencia a carbapenemas.

El principal mecanismo de resistencia a quinolonas es la presencia de mutaciones cromosómicas en genes que codifican topoisomerasas de clase II. En los últimos años se han descrito nuevos mecanismos de resistencia de bajo nivel a quinolonas mediados por plásmidos como son las proteínas protectoras o Qnrs; las bombas de expulsión activa, como QepA; o las enzimas inactivantes, como la enzima bifuncional de resistencia a aminoglucósidos y quinolonas codificada por el gen *aac(6')*-*lb-cr*.

La frecuente asociación de mecanismos de resistencia a distintas familias de antibióticos puede generar una importante limitación de las opciones terapéuticas. El abordaje de esta problemática es complejo e incluye la utilización de antibióticos "antiguos" poco utilizados en clínica, la utilización de nuevas combinaciones de antibióticos y la investigación en nuevas moléculas con actividad frente a gramnegativos.

### S02-03. IMPACTO DE LA RESISTENCIA A LOS CARBAPENÉMICOS EN *P. AERUGINOSA*. ALTERNATIVAS DEL TRATAMIENTO

C. Peña

CSU Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

*Pseudomonas aeruginosa* es un microorganismo intrínsecamente resistente a varios antibióticos debido a una baja permeabilidad de la membrana externa, la expresión constitutiva de varias bombas de expulsión, la producción de enzimas inactivantes de antibióticos y la inducción de la AmpC β-lactamasa cromosómica que le confiere resistencia intrínseca a los β-lactámicos. En la última década se ha observado un incremento progresivo de cepas resistentes a carba-

penémicos y multirresistentes, debido a la capacidad del microorganismo a desarrollar mutaciones cromosómicas y a una mayor prevalencia de determinantes de resistencia transferibles, cuyo exponente principal son las metalo-β-lactamasas. De forma intuitiva se presupone que las infecciones por microorganismos resistentes causan mayor mortalidad, ya que diversos factores relacionados con el huésped, o intrínsecos del microorganismo, y/o debidos a la ineficacia del tratamiento antibiótico, pueden contribuir al incremento de la mortalidad de las infecciones causadas por microorganismos resistentes. Estudios realizados en este sentido, son heterogéneos y sus conclusiones resultan conflictivas. En general, tienen como objetivo estudiar los factores predictivos de mortalidad, a menudo incluyen una variedad de microorganismos con diferente potencial patogénico, simultáneamente incluyen varios tipos de infección, y el diseño suele ser retrospectivo. Los escasos estudios que analizan el impacto de la resistencia en la mortalidad no han logrado mostrar una asociación entre ésta y un peor pronóstico. Un estudio prospectivo, multicéntrico, de infección bacteriémica por *P. aeruginosa* nos ha permitido analizar el impacto de la resistencia a carbapenémicos sobre la mortalidad a los 30 días. Dicho análisis muestra una asociación estadísticamente significativa entre mortalidad y resistencia a los carbapenémicos, si bien este efecto guarda relación con la gravedad de las comorbilidades del paciente, sugiriendo que el impacto de la resistencia en la evolución depende de la condición basal del paciente. Un apunte interesante en el análisis de la mortalidad precoz, muestra que en las primeras 48 horas de evolución, la relación entre resistencia y mortalidad se invierte, siendo asociada de forma significativa con las infecciones causadas por *P. aeruginosa* sensible a los carbapenémicos. Esta menor mortalidad precoz en cepas resistentes a los carbapenémicos podría tener implicaciones en los diseños de las terapias antibióticas empíricas. Las alternativas terapéuticas en las infecciones causadas por *P. aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos, de las cuales un porcentaje importante son cepas multirresistentes, son escasas. De forma uniforme y casi universal estas cepas multirresistentes conservan la sensibilidad a la colistina y en un porcentaje elevado a la amikacina, lo que obliga a reconsiderar la terapia con aminoglicósidos en ciertas infecciones causadas por cepas multirresistentes, como las infecciones urinarias. Una nueva cefalosporina CXA-101, con un buen perfil de actividad in vitro frente a cepas resistentes a los carbapenémicos y multirresistentes, podría ser en un futuro una alternativa terapéutica, aunque los estudios clínicos tendrán que determinar su efectividad clínica. El desarrollo de nuevas moléculas de monobactams-sideróforos y nuevos inhibidores de β-lactamasas resulta prometedor, si bien las investigaciones se encuentran en fase preclínica.

### S02-04. NUEVAS APROXIMACIONES AL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES POR *ACINETOBACTER BAUMANNII*

M.J. McConnell

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío/Instituto de Biomedicina de Sevilla.

Las infecciones causadas por *Acinetobacter baumannii* se han convertido en un problema con creciente importancia clínica. La facilidad de este patógeno de seleccionar mutaciones que le confieren resistencia a los antibióticos ha dado lugar a la diseminación global de cepas resistentes a múltiples clases de antibióticos, complicando el tratamiento de la infección causada por este organismo. Debido a esta tendencia, es necesario el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento y control frente a la infección causada por este patógeno. La inmunización activa y pasiva, y el tratamiento basado en el uso de anticuerpos antibacterianos representan aproximaciones novedosas que han tenido éxito en modelos experimentales de infecciones por

otros patógenos. El uso de estas aproximaciones para el tratamiento y prevención de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes, tales como *A. baumannii*, es particularmente atractivo ya que no están relacionadas con los mecanismos de resistencia más comunes. Recientemente, nuestro grupo comenzó el desarrollo de vacunas y terapias basadas en el uso de anticuerpos contra *A. baumannii* usando distintas estrategias. Como resultado hemos desarrollado distintas vacunas basadas en: una mezcla de proteínas de la membrana externa de la bacteria, células enteras inactivadas, y vesículas de la membrana externa purificadas. Todas ellas tuvieron un efecto inmuno-génico en ratones, produciendo altos niveles de inmunoglobulinas IgG e IgM específicas de proteínas de la membrana externa. En un modelo murino de sepsis diseminada, los ratones inmunizados tras la inoculación presentaron cargas bacterianas significativamente menores en tejidos y una mayor supervivencia que los ratones control. Además, los anticuerpos generados tras la vacunación fueron usados con éxito en experimentos de inmunización pasiva y tratamiento tras la infección con *A. baumannii*. A pesar de estos resultados, son necesarios estudios adicionales para la identificación de antígenos altamente conservados con amplio espectro de protección frente a diversas cepas de *A. baumannii*.

En resumen, estos resultados indican que tanto la estrategia de inmunización como las terapias basadas en el uso de anticuerpos, pueden ser aproximaciones viables para la prevención y tratamiento de las infecciones causadas por *A. baumannii*.

de detección viral se situó en el rango de valores registrados en el SVGE desde la temporada 2001-02. El carácter moderado de la pandemia se trasluce así mismo en la comparación del nivel de intensidad gripe y la duración de la onda pandémica, en relación a las temporadas de gripe previas. Ahora bien, la onda pandémica tuvo una temprana presentación en el tiempo que la diferenció de las ondas estacionales anteriores.

En un intento de caracterizar la gravedad de la pandemia por virus A(H1N1)2009, se compararon las defunciones confirmadas por virus pandémico, con las debidas a gripe en las temporadas interpandémicas inmediatamente anteriores. Aunque los resultados de estas comparaciones deben interpretarse con mucha cautela, se observó una diferencia sustancial en la distribución por edad de las defunciones. Así, mientras que más de un 90% de las defunciones por gripe se han dado en mayores de 64 años en las temporadas estacionales previas, en el periodo pandémico se invierte esa proporción y un 80% de las muertes se han producido en menores de 65 años.

En conclusión, la onda pandémica por virus A(H1N1)2009 tuvo una presentación precoz en España, en el otoño de 2009, y una intensidad moderada en comparación con ondas estacionales previas. Esta primera onda también se caracterizó por un carácter leve, teniendo en cuenta tasas de letalidad o mortalidad, aunque se observó un desplazamiento de las defunciones confirmadas por el virus pandémico a edades más jóvenes.

## S03-02. DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO DURANTE LA PANDEMIA

T. Pumarola

Servicio de Microbiología. Hospital Clínic. Barcelona. Centro Nacional de Gripe.

### Simposio 3: S03. Lecciones aprendidas de la última pandemia de gripe

#### S03-01. EPIDEMIOLOGÍA DE LA PANDEMIA EN ESPAÑA

A. Larrauri Cámara

*Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*  
La aparición de casos de infección humana por un nuevo virus de la gripe A(H1N1)2009 en abril de 2009, en México y EE UU, junto a la comprobación de una transmisión interhumana del virus, llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a elevar a fase 6 el nivel de alerta pandémico el 11 de junio, como respuesta a una transmisión sostenida del mismo virus en dos de las regiones mundiales. España, como la mayoría de países del hemisferio Norte, experimentó una circulación de virus A(H1N1)2009 durante el verano de 2009, fuera del periodo habitual de actividad gripeal, que evolucionó de forma creciente hasta la presentación a principios del otoño de 2009 de la primera onda pandémica en nuestro territorio.

La estrategia de vigilancia de casos humanos de infección por el virus pandémico se fue adaptando en nuestro país a la evolución de la pandemia, de acuerdo con el Plan Nacional de Preparación y Respuesta frente a una pandemia de gripe y las recomendaciones internacionales. Siguiendo las citadas recomendaciones, la evolución de la pandemia se monitorizó mediante la información epidemiológica y virológica proporcionada por el Sistema de Vigilancia de la gripe en España (SVGE), que mantuvo su actividad de forma interrumpida durante todo el año 2009. El SVGE es un sistema de vigilancia de la gripe de ámbito estatal constituido por una serie de redes autonómicas de médicos generales y pediatras (MP) centinelas voluntarios, así como por un conjunto de laboratorios de microbiología con capacidad de detección de virus de la gripe.

A pesar de que la circulación de virus pandémico fue sostenida en España en el verano de 2009, la primera onda pandémica por virus A(H1N1)2009 no se inició claramente hasta comienzos del otoño de 2009. La intensidad de la circulación viral en España, según la tasa

La aparición en abril del 2009 de un nuevo virus de la gripe pandémica representó un importante reto a los laboratorios de virología clínica derivado de:

- Determinar los laboratorios capacitados para realizar el diagnóstico virológico.
- La necesidad de establecer una estrategia diagnóstica en ausencia de métodos de detección específicos.
- El desconocimiento de la historia natural de la infección.
- El desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico virológico.
- Sensibilidad y especificidad de las diferentes metodologías de diagnóstico.
- Un incremento desmesurado de la demanda con problemas de espacio, personal y disponibilidad de reactivos.
- La presión para generar y emitir resultados lo más rápidamente posible.
- La necesidad de priorizar según el tipo de pacientes.
- El nivel de bioseguridad.
- La circulación de otros virus respiratorios.
- La realización paralela de vigilancia virológica (marcadores de patogenicidad y resistencia a los antivirales, análisis evolutivo y antigénico).

El diagnóstico virológico de la gripe tan solo pudo abordarse de manera eficiente en aquellos países que habían establecido previamente una red de laboratorios de virología clínica altamente especializados para la vigilancia de la gripe y que tuvieran el respaldo necesario por parte de las administraciones locales. En nuestro país, la Red Española de Laboratorios de Gripe (RELEG) coordinada por el Instituto de Salud Carlos III actuó de forma rápida y eficiente con la ayuda de las Consejerías de Sanidad de las correspondientes Comunidades Autónomas. La pasada aparición del coronavirus asociado al SARS, la pandemia de gripe del 2009 y los recientes brotes epidémicos por virus chikungunya y Nilo Occidental en Europa, destacan la necesidad de potenciar las redes de laboratorios de virología clínica existentes, con la finalidad de abordar con eficacia el diagnóstico, la vigilancia y la res-

puesta a las diferentes emergencias virales que puedan afectar a la población en el futuro.

### S03-03. MANIFESTACIONES Y ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

D. Viasus

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

El espectro de manifestaciones clínicas en pacientes con infección por el virus de la gripe pandémica (H1N1) 2009 va desde un síndrome febril leve a una enfermedad grave o mortal. Los factores de riesgo asociados a enfermedad grave son la edad (menor de 50 años), la obesidad mórbida, la presencia de comorbilidades y el retraso en el inicio de terapia antiviral. Del mismo modo, aunque las mujeres gestantes han presentado un mayor riesgo de complicaciones, la evolución clínica y el pronóstico han sido más favorables en el contexto de un diagnóstico y tratamiento temprano.

Los pacientes que requirieron hospitalización, incluidos los que estaban previamente sanos y aquellos con condiciones médicas crónicas, han experimentado con frecuencia una enfermedad del tracto respiratorio inferior rápidamente progresiva, generalmente neumonía viral primaria. La neumonía viral primaria ha sido la principal causa de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, y en muchas ocasiones se ha asociado con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Por otra parte, la neumonía bacteriana concomitante o secundaria, aunque poco frecuente, se ha asociado con peor pronóstico. Los microorganismos más frecuentemente identificados han sido *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*.

Las recomendaciones del tratamiento de la infección por el virus de la influenza (H1N1)v 2009 se basaron en datos sobre la historia natural, patogenia y características clínicas de las infecciones causadas por el virus de la gripe estacional y el virus de la gripe aviar. Sin embargo, dos metaanálisis recientes, que evaluaron los estudios aleatorizados disponibles, han encontrado que la efectividad del tratamiento antiviral en la prevención del desarrollo de complicaciones y mortalidad en pacientes con gripe estacional es escasa. Además, la mayoría de estudios se han efectuado en pacientes jóvenes, sin comorbilidades y no se han realizado estudios aleatorizados que valoren los efectos del tratamiento antiviral en pacientes hospitalizados. Los medicamentos antivirales (oseltamivir y zanamivir) han sido la piedra angular del tratamiento frente a la gripe pandémica (H1N1) 2009. Aunque se ha documentado resistencia a oseltamivir, principalmente en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos que han recibido quimioprofilaxis, los casos han sido esporádicos. Estudios han documentado que el tratamiento antiviral administrado se forma temprana se asocia con una disminución más rápida de la carga viral. Del mismo modo, los estudios observacionales han evidenciado, de forma consistente, que la administración de terapia antiviral precoz ( $\leq 48$  h) después del comienzo de los síntomas se asocia significativamente con un menor desarrollo de complicaciones y mortalidad, tanto en pacientes con enfermedad no complicada como en pacientes con enfermedad grave y que han requerido ingreso hospitalario. Sin embargo, también se ha documentado beneficio clínico en pacientes que han recibido el tratamiento más allá de las primeras 48 h desde el inicio de síntomas en pacientes hospitalizados.

Algunos de los efectos más graves de la de la infección por el virus de la influenza se han relacionado con una respuesta descontrolada del sistema inmunológico. Por tal motivo, algunos investigadores han sugerido que la utilización de terapias inmunomoduladoras (corticoides, macrólidos o estatinas) puede ser útil para disminuir la morbilidad. Sin embargo, no se ha evidenciado beneficio en la evolución clínica con la utilización de estas terapias en pacientes con gripe pandémica hospitalizados con neumonía y ni en pacientes críticamente enfermos.

Por otra parte, una duración más prolongada y dosis más elevadas de oseltamivir se han recomendado en pacientes con enfermedad complicada o grave y en pacientes obesos. Sin embargo, la dosis de 75 mg 2 veces al día alcanza niveles séricos comparables a los de pacientes ambulatorios y concentraciones necesarias para inhibir la actividad neuraminidasa del virus. De forma similar, el ajuste para pacientes con obesidad no parece ser necesario.

### S03-04. INMUNOPATOGENIA EN ENFERMOS GRAVES

J.F. Bermejo Martín

*Inmunología Experimental-Unidad de Investigación. Centro Nacional de la Gripe de Valladolid.*

La gripe pandémica de 2009 ha generado por lo general casos de enfermedad leve en pacientes jóvenes. Sin embargo, en un pequeño grupo de personas que carecen de inmunidad previa frente al virus y presentan en general patologías o condiciones acompañantes (obesidad, embarazo, inmunosupresión), la enfermedad se ha presentado en forma de neumonía viral primaria con necesidad de ingreso en Unidades de Cuidados Críticos. El estudio de la respuesta inmune frente al nuevo virus puede dar muchas de las claves del por qué de estas formas graves.

Gracias a un estudio multicéntrico realizado en 8 UCIs de toda España (Hospital de Son Llàtzer, Hospitales Clínico Universitario y Río Hortega de Valladolid, Hospital de Ntra. Sra. de Valme de Sevilla, Virgen del Camino de Pamplona, Joan XXIII de Tarragona, Parc Taulí de Sabadell y La Fe de Valencia), en colaboración con el laboratorio de Virología del Clínic de Barcelona, y el laboratorio de Bioinformática Médica del ISCIII, hemos podido estudiar los perfiles de respuesta inmunológica que acompañan a la enfermedad crítica por gripe A/H1N1 nv.

Los resultados apuntan a la neumonía viral primaria por A/H1N1nv como una enfermedad causada por un mal control del virus por parte de la respuesta del huésped, desde el primer momento del ingreso en UCI. Así, los enfermos más graves (aquellos que necesitan de ventilación mecánica), presentan una secreción de virus por faringe 300 veces mayor que los pacientes que no necesitan de ventilación mecánica. Los pacientes más graves presentan así mismo niveles significativamente más altos y más persistentes en el tiempo de citocinas proinflamatorias e inmunomoduladoras en plasma que los menos graves. Los estudios de correlaciones demuestran que la secreción de estas citocinas está directamente asociada con la replicación del virus. Además, al analizar los perfiles de expresión génica a lo largo del ingreso de los pacientes, se encuentra una menor expresión de genes relacionados con la presentación de antígeno, respuesta de linfocitos T y apoptosis, mecanismos todos ellos necesarios para desarrollar una respuesta antiviral adecuada.

En conclusión, la neumonía grave por gripe A/H1N1nv se caracteriza por una respuesta inmune ineficaz frente al virus, definida por un ciclo vicioso de replicación viral, hipercitoquinemia, respuesta inmune adaptativa defectiva y escape viral, en pacientes sin anticuerpos previos frente al virus. Controlar la replicación viral en este contexto mediante la vacunación y/o el uso de antivirales parece clave para interrumpir o prevenir este círculo vicioso.

### S03-05. DIVERSIDAD Y RESISTENCIAS HALLADAS EN EL NUEVO VIRUS H1N1

I. Casas

*Centro Nacional de Gripe. Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios CNM. ISCIII. Madrid.*

El 25 de abril de 2009 la OMS calificó el brote por el nuevo virus de gripe A(H1N1)2009 de origen porcino, como Emergencia de Salud

Pública de Importancia Internacional según el Reglamento Sanitario Internacional (RSI-2005) en donde la forma de concebir la detección y respuesta supera las fronteras nacionales. El 26 de abril de 2009 se notificaron en nuestro país los primeros casos sospechosos cumpliendo la definición de caso y con antecedentes de viaje a México. Posteriormente, el 27 de abril se confirmó el primer caso de infección por el Centro Nacional de Gripe del CNM (ISCIII), centro de referencia a nivel nacional.

La Red de Laboratorios Autonómicos de vigilancia de la gripe en España (ReLEG) está constituida por 18 laboratorios con capacidad de detección de virus gripales. Su misión es aislar virus gripales en cultivos de células MDCK, detectar y subtipar estos virus mediante métodos moleculares en los pacientes vigilados por las redes de médicos centinelas. La información virológica obtenida del diagnóstico de gripe que se genera en la ReLEG se incorpora al Sistema de Vigilancia de Gripe (SVGE) tanto de fuentes "centinela" como "no centinela".

Desde el inicio de la pandemia hasta el momento (marzo 2011) se han detectado en el CNM 1453 casos positivos al nuevo virus de los que 684 han sido caracterizados molecular y antigenicamente.

Todos los virus han evolucionado genéticamente desde la cepa vacunal A/California/07/2009. En la temporada 2010-2011 se diferencian grupos genéticos definidos por una serie de mutaciones en el segmento genómico viral que codifica la proteína de superficie hemaglutinina (HA) aunque las variaciones antigenicas no han sido significativas como para que la OMS establezca un reemplazo del virus vacunal para la nueva temporada 2011-2012. De manera específica se ha realizado una vigilancia del cambio de asparagina (D) a glicina (G) en la posición 222 de la HA (D222G), relacionado con mayor severidad en la enfermedad por gripe.

Además, se han elaborado datos sobre la presencia de virus resistentes a oseltamivir en base a existencia de la mutación H275Y en el segmento genómico viral que codifica la proteína de superficie neuraminidasa (NA). Este estudio se ha aplicado en el seguimiento de pacientes hospitalizados en los que éste virus continuaba detectándose en días posteriores al inicio del tratamiento y casos leves (centinela) para detectar precozmente la posible circulación de virus resistentes en la población general. En el CNM se han detectado 10 virus resistentes a oseltamivir procedentes todos ellos de pacientes hospitalizados graves que han recibido tratamiento antiviral.

#### **Simposio 4:**

*S04. Presente y futuro de las especialidades de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*

---

##### **S04-01. PRESENTE Y FUTURO DE LA ESPECIALIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

J. Portilla Sogorb

Vocal Junta Directiva SEIMC. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Alicante.

El Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (MSPSI) en colaboración con las distintas Consejerías de Salud de las CCA está diseñando una serie de reformas en el sistema actual de formación de especialistas en Ciencias de la Salud. Estas reformas, basadas en la Ley de Ordenación de Profesiones Sanitarias y las directivas de la Unión Europea (UE) tienen como objetivo igualar la formación de los futuros especialistas médicos entre los distintos Estados de la Unión. Los compromisos del MSPSI consisten en establecer un sistema de formación basado en períodos de formación común entre diversas especialidades (Ley de Troncalidades) y la revisión del mapa de especialidades médicas existente en España.

El MSPSI pretende reducir el número de especialidades médicas, suprimiendo algunas o uniendo otras en una sola especialidad. Debido a la presión ejercida por sociedades científicas y asociaciones de pacientes, el Ministerio está estudiando la posibilidad de crear nuevas especialidades médicas y entre ellas la de enfermedades infecciosas (EEII). Durante los 3 últimos años, la SEIMC ha ejercido una enorme presión sobre el MSPSI para lograr el reconocimiento oficial de la especialidad en EEII. Los argumentos esgrimidos, entre otros, son los siguientes:

- España conjuntamente con Bélgica y Luxemburgo son los tres únicos países de la UE que no dispone de especialidad de EEII. La especialidad está reconocida en EE.UU, Canadá y en la mayoría de países latinoamericanos.
- La complejidad y relevancia socio-sanitaria que han adquirido las enfermedades infecciosas no permite que sean abordadas por médicos generalistas.
- Existen servicios de enfermedades infecciosas en la mayoría de grandes hospitales españoles de todas las CC.AA. El reconocimiento de EEII no supondría ningún coste económico para la administración.
- La infectología española está reconocida en todo el mundo por su elevada calidad científica y asistencial. La investigación en EEII es intensa y fruto de ella es la enorme cantidad de artículos científicos publicados por infectólogos y microbiólogos españoles en los últimos 20 años.
- Todo este bagaje de conocimientos se perderá si no se crea con urgencia la especialidad de EEII y no podemos transmitir nuestra experiencia a los futuros médicos residentes de la especialidad.
- Las asociaciones de pacientes exigen la especialidad de EEII, concededores de que el futuro de sus tratamientos depende de asegurar una formación de calidad a los MIR de EEII.

Durante los últimos 3 años, la SEIMC ha mantenido múltiple reuniones en el MSPSI. Ha conseguido el apoyo de todos los grupos parlamentarios del Congreso de los Diputados y la aprobación por unanimidad de una Proposición No de Ley que insta al Gobierno a crear la especialidad de EEII. La SEIMC ha mantenido contactos con la mayoría de Consejerías de Salud de las CCAA y explicado los beneficios de la especialidad. Asociaciones de pacientes VIH, trasplantados y con hepatitis C han mostrado su apoyo a la SEIMC y aparecido en medios de comunicación exigiendo la creación de la especialidad. Personalidades de relevancia social, política y sanitaria, como Rafael Matesanz, Alfonso Moreno o Pedro Zerolo, han decidido apoyar a la SEIMC en su reivindicación. Desafortunadamente el MSPSI todavía no se ha posicionado sobre el reconocimiento de la especialidad. El inmovilismo propio de las administraciones públicas, la preferencia de algunas Consejerías de Salud por médicos generalistas y la posición contraria de Medicina Interna que propone crear una capacitación específica en EEII son los principales obstáculos que existen para conseguir la especialidad de enfermedades infecciosas.

---

#### **Simposio 5:**

*S05. Impacto de las enfermedades infecciosas durante el embarazo*

---

##### **S05-01. ¿QUÉ ES NUEVO EN LA GUÍA 2010 SOBRE LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD PERINATAL POR EL ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B?**

J. Bosch

Servicio de Microbiología. Hospital Clínic de Barcelona.

Candidatas a recibir profilaxis antibiótica intraparto

- Hijo anterior con sepsis por EGB.
- Bacteriuria por EGB ( $\geq 10^4$  ufc/ml).

- Cultivo vagino-rectal para EGB positivo a las 35-37 semanas de gestación (el resultado es válido durante 5 semanas).
- Cultivo desconocido y factores de riesgo: parto < 37 semanas, rotura de membranas ≥ 18 h y fiebre intraparto ≥ 38 °C
- En cesárea con membranas íntegras no administrar profilaxis aunque el cultivo sea positivo.

#### *Manejo del parto prematuro*

- En parto prematuro y amniorexis prematura pretérmino (< 37 semanas):
- Administrar profilaxis si cultivo para EGB desconocido y practicar cultivo.
- Suspender profilaxis si no parto y si cultivo para EGB negativo.
- La antibioterapia para prolongar la latencia debe incluir ampicilina durante ≥ 48 h y se puede mantener aunque el cultivo para EGB sea negativo.

#### *Métodos microbiológicos*

- Cultivo vaginal y rectal para EGB (1 o 2 escobillones): en medio de transporte de Amies o Stuart durante un día (temperatura ambiente) o refrigerado.
- Caldo de enriquecimiento (incubar 18-24 h): caldo Todd Hewitt con gentamicina y ácido nalidíxico (y subcultivo en placa) o caldo cromogénico (hay cepas no hemolíticas ni pigmentadas: si no hay pigmentación realizar subcultivo).
- Placa de agar (puede usarse simultáneamente con el caldo pero no sustituir a éste): incubar 18-24 a 48 h. Subcultivos del caldo en agar sangre con colistina y ácido nalidíxico o agar cromogénico.
- Identificación por pigmentación en medio cromogénico, CAMP test y aglutinación con látex o sondas DNA (pueden usarse directamente del caldo).
- Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR): directas o tras caldo de enriquecimiento (mayor sensibilidad). Pueden estar indicadas en mujeres no controladas sin factores de riesgo, valorando coste/efectividad y rapidez.
- Solicitar antibiograma si alergia a penicilina con alto riesgo de anafilaxia (antecedentes de anafilaxia, angioedema, enfermedad respiratoria o urticaria): por incremento de resistencias a clindamicina y a eritromicina.
- Antibiograma mediante técnica de difusión-disco a clindamicina y eritromicina (estudiar zona-D entre ambos discos para detectar resistencia inducible a clindamicina).

#### *Profilaxis antibiótica intraparto (intravenosa)*

- Penicilina (o ampicilina): primera elección.
- Cefazolina: en alergia a penicilina sin alto riesgo de anafilaxia.
- Clindamicina: en alto riesgo de anafilaxia y cepa sensible.
- Vancomicina: en alto riesgo de anafilaxia y clindamicina resistente (o desconocida).
- En corioamnionitis usar antibioterapia de amplio espectro que incluya ampicilina.

#### *Prevención secundaria en neonatos*

- Recién nacido con sepsis: evaluación completa (hemocultivo, hemograma, radiografía tórax y punción lumbar) y antibióticos (incluida ampicilina).
- Hijo de madre con corioamnionitis: evaluación limitada (hemocultivo y hemograma) y antibióticos.
- Hijo de madre sin indicación de profilaxis: cuidados rutinarios.
- Hijo de madre candidata con profilaxis adecuada (≥ 4 h y con betalactámicos): observación ≥ 48 h.
- Hijo de madre candidata sin profilaxis o inadecuada (< 4 h o con otros antibióticos): sin factores de riesgo: observación; con factores de riesgo (parto < 37 semanas o amniorexis ≥ 18 h): evaluación limitada (hemocultivo y hemograma) y observación.

## S05-02. CONTROVERSIAS EN LA ACTITUD DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICA DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CMV

F. Baquero-Artigao

*Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Materno-Infantil La Paz. Madrid.*

El citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita en los países desarrollados, apareciendo entre un 0,3 a un 0,6% de los recién nacidos en Europa. La primoinfección durante el embarazo ocurre entre el 1 y el 4% de las gestantes seronegativas. En este caso, el 40% de los fetos se infecta, y un 10% presenta síntomas al nacimiento. Más de la mitad de estos niños y el 13% de los que nacen asintomáticos desarrollan secuelas permanentes, especialmente hipoacusia neurosensorial y retraso psicomotor.

En nuestro país no se recomienda la realización de cribado serológico rutinario frente a CMV durante el embarazo debido a la ausencia de una vacuna eficaz, la imposibilidad de medidas preventivas y terapéuticas en la embarazada, la dificultad para diagnosticar la infección y la posibilidad de infecciones congénitas sintomáticas en hijos de mujeres inmunes. Sin embargo, en los últimos años se han producido interesantes novedades en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la infección por CMV en la embarazada, el feto y el recién nacido.

**Prevención.** Una vacuna frente a la glicoproteína B del virus ha conseguido una eficacia del 50% en mujeres seronegativas con hijos en edad preescolar. También se ha comprobado que determinadas medidas higiénico-sanitarias en la embarazada seronegativa en contacto con lactantes que acuden a guardería (no besar en los labios, no compartir utensilios ni objetos de higiene, usar guantes al cambiar los pañales), pueden prevenir la infección gestacional. Por último, la profilaxis mensual con gammaglobulina hiperinmune frente a CMV (100U/kg) parece reducir la infección fetal en mujeres con primoinfección durante el embarazo.

**Diagnóstico.** La demostración de seconversión o la presencia de anticuerpos IgM junto a anticuerpos IgG de baja avidez permite el diagnóstico de primoinfección en la embarazada. La detección del virus en líquido amniótico por cultivo o PCR a partir de la 21 semana de gestación es diagnóstica de infección fetal. Para conocer el grado de afectación fetal debemos combinar técnicas radiológicas (ecografía y resonancia fetal) y microbiológicas (carga viral en líquido amniótico y sangre fetal). Recientemente se ha descrito que la elevación de beta-2-microglobulina en sangre fetal es el marcador más sensible y específico para predecir una infección sintomática al nacimiento.

El diagnóstico neonatal debe realizarse mediante el cultivo del virus o la identificación del genoma viral mediante PCR en una muestra de orina recogida en las dos primeras semanas de vida. La infección también puede diagnosticarse retrospectivamente mediante PCR para CMV en la sangre seca de papel de filtro (*Guthrie card*) que se utiliza para la prueba del talón en el recién nacido.

**Tratamiento.** El tratamiento antiviral no se recomienda para prevenir la infección fetal durante el embarazo, ya que los antivirales con actividad frente al CMV tienen efectos teratógenos en animales. Sin embargo, existe cierta evidencia sobre la posibilidad de prevención de la infección sintomática en el recién nacido mediante el empleo en el embarazo de gammaglobulina hiperinmune frente a CMV a dosis altas (200 U/kg).

El tratamiento neonatal con ganciclovir intravenoso durante 6 semanas previene el desarrollo de hipoacusia progresiva en los niños con infección congénita sintomática por CMV. Valganciclovir oral es una excelente alternativa debido a su buena biodisponibilidad, permitiendo además tratamientos más prolongados, que parecen tener una mayor eficacia en la prevención de la hipoacusia.

El desarrollo de las técnicas de diagnóstico y tratamiento frente a CMV en la embarazada y el recién nacido podrían plantear la necesi-

dad de un cribado serológico rutinario en el futuro. Sin embargo la mayoría de ellas son todavía difícilmente accesibles e insuficientemente probadas. En el momento actual debemos mejorar la información a la embarazada, contribuir al desarrollo del diagnóstico fetal y al conocimiento del grado de afectación fetal en caso de alteraciones ecográficas sugestivas y asegurar el tratamiento antiviral de los recién nacidos con infección sintomática para prevenir el desarrollo de sordera.

#### **S05-03. ENFERMEDAD DE CHAGAS. ¿A QUIÉN Y CÓMO SE DEBE ESTUDIAR?**

E. Sulleiro

Servicio de Microbiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

La enfermedad de Chagas es una parasitosis causada por *Trypanosoma cruzi*. Es una enfermedad endémica en Latinoamérica con diferentes prevalencias en función de la zona geográfica. Como resultado de los flujos migratorios es posible encontrar pacientes infectados en zonas no endémicas.

La transmisión de la infección se puede producir a través de un artrópodo vector (presente únicamente en zonas endémicas), por transmisión vertical de la madre al feto, mediante transfusión de productos sanguíneos contaminados o a través de órganos trasplantados de donante seropositivo a receptor seronegativo. Existen otras vías de transmisión que son anecdóticas.

En zonas no endémicas de enfermedad de Chagas, como nuestro país, pero receptora de inmigrantes latinoamericanas en edad fértil, la transmisión congénita es la vía más frecuente de adquisición de la infección y se ha convertido en un creciente problema de Salud Pública.

Se estima que en Catalunya son esperables 7.000 embarazos en pacientes de riesgo por año. Se recogen tasas de seroprevalencia en embarazadas latinoamericanas de 3,4% en Barcelona, 4,8% en la Comunidad Valenciana y un 3,2% según los datos de nuestro centro. El diagnóstico de la infección es complejo y varía en función de la fase de la enfermedad. En la fase aguda están indicadas las técnicas parasitológicas, destinadas a la detección del parásito en su forma extracelular en sangre periférica: examen directo mediante técnicas de concentración como el microhematocrito, técnicas de cultivo o xenodiagnóstico o más recientemente la PCR. En la fase crónica las técnicas parasitológicas presentan una baja sensibilidad y el diagnóstico se basa en la detección de Ac específicos anti-*T. cruzi*.

Debido a la ausencia de vector, la práctica totalidad de los adultos, y por tanto de las embarazadas, que presentan la infección en nuestro medio se encuentran en fase crónica, siendo la mayor parte de ellos asintomáticos y desconocedores de su seroestado. La transmisión congénita de *T. cruzi* a diferencia de otras infecciones transplacentarias puede producirse durante la fase crónica y repetirse en cada embarazo. Se considera que el riesgo de transmisión al feto oscila entre el 2 y el 12% y los factores implicados son múltiples y no todos conocidos. Es por ello que en este grupo de riesgo de transmitir la infección a sus hijos se postula la necesidad de realizar un screening serológico durante el embarazo dirigido a detectar los casos de madres infectadas y realizar un diagnóstico precoz en los recién nacidos. De esta necesidad ha surgido en varias CCAA como Catalunya y la C. Valenciana iniciativas destinadas a realizar el cribado serológico a todas las embarazadas procedentes de área de riesgo.

La mayor parte de RN que adquieren la infección por vía transplacentaria son asintomáticos (70%), por lo que únicamente la detección precoz del parásito en sangre permitirá realizar un diagnóstico e instaurar el tratamiento adecuado durante el primer año de vida, período en el que presenta una eficacia cercana al 100% y es mucho mejor tolerado.

#### **S05-04. ENFERMEDAD DE CHAGAS. ¿A QUIÉN Y CÓMO SE DEBE ESTUDIAR?**

M.I. González Tome

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

La infección por *Trypanosoma cruzi* o enfermedad de Chagas es una enfermedad crónica endémica desde el sur de Estados Unidos hasta Chile y Argentina. En nuestro país, representa una patología emergente de la mano de los movimientos migratorios. Se estima que en España puede haber más de 6000 personas afectadas por la enfermedad de Chagas. Los países que aportan mayor número de inmigrantes son: Ecuador, Colombia, Bolivia y Argentina, siendo todos ellos y en especial Bolivia países endémicos para Chagas. La tasa de seroprevalencia en gestantes procedentes de zonas endémicas en estudios realizados en España se sitúa entre el 1 y el 2% y puede alcanzar hasta el 16% en madres de origen boliviano.

La transmisión vertical incluso en países libres del vector puede ocurrir en 1 de cada 20 mujeres seropositivas. El *T. cruzi* es causa de aborto, parto pretérmino y en ocasiones afectación neonatal potencialmente grave. Dado que la infección no se puede tratar durante el embarazo, el tratamiento de la mujer joven antes del embarazo y en cualquier caso la detección de la infección en toda embarazada, bien durante la gestación, bien durante el parto, permite el diagnóstico y tratamiento precoz del hijo de madre con enfermedad, con resultados satisfactorios en casi el 100% de los niños tratados.

Sin embargo, dado que no existen programas de cribado sistemático para la detección de la embarazada con enfermedad de Chagas y que en la mayoría de los casos la enfermedad es asintomática durante muchos años, actualmente, un número importante niños, hijos de estas madres con enfermedad puede haber adquirido la infección y no haber sido detectados.

Por tanto, dado que el tratamiento precoz del niño conduce a la curación, que además, se evitaría en el caso de las niñas la posible transmisión posterior a su descendencia y que por el contrario como enfermedad crónica sintomática supone un coste sanitario nada despreciable debería considerarse su cribado de forma sistemática en toda embarazada procedente de zonas endémicas.

#### **Simposio 6:**

*S06. Retos actuales de la infección por el VIH*

#### **S06-01. INMUNOSENESCENCIA Y ACTIVACIÓN INMUNE**

M. Leal

Instituto de Biomedicina de Sevilla (Ibis). Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

La inmunosenescencia cronológica (IC) es un proceso complejo que incluye los cambios del sistema inmune asociados a la edad. La mayor frecuencia de infecciones, neoplasias, escasa respuesta a vacunas y mortalidad se consideran en la actualidad consecuencia de la IC. Las infecciones asintomáticas por virus del grupo herpes (especialmente CMV) junto a la involución tímica son los mecanismos más relevantes que han sido propuestos en la patogenia de la IC. La infección crónica por CMV (cercana al 100% en la población senil española) cursa con períodos de replicación asintomática, induciendo una activación sostenida del sistema inmune y expansión clonal CD8 antígeno-específica disfuncionales, que termina extenuándolo; recientemente ha sido demostrado que no sólo el pool de linfocitos memoria está envejecido, sino también los linfocitos vírgenes (menor número, más activados, proliferantes y con marcadores de senes-

cencia replicativa). La involución del timo asociada a la edad contribuye a agravar esta situación, al disminuir el aporte de linfocitos vírgenes, dificultando el rejuvenecimiento del pool de linfocitos periféricos.

En el escenario de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) concurre un conjunto de acontecimientos biológicos, en parte compartidos por la IC: daño tímico por cepas víricas timotropas, efecto citopático del VIH, replicación viral manifiesta o residual, amplificación de la replicación del CMV, traslocación bacteriana, hiperactivación inmune, inflamación sistémica; de hecho en trabajos recientes se ha observado que muchos pacientes infectados por VIH (virémicos y bajo TARGA supresor) poseen biomarcadores de senescencia en linfocitos T (especialmente en CD4, a diferencia de la IC que lo expresan en CD8). El conjunto de estas observaciones, junto al aumento observado de eventos clínicos y muerte por causas no relacionadas con la inmunodeficiencia, hace pensar que la infección por VIH, de alguna manera, anticipa o acelera la IC; de hecho, se ha propuesto esta infección como un modelo de "inmunosenescencia prematura" (IP).

Aunque esta hipótesis es muy atractiva, quedan todavía interrogantes por resolver; p. ej., no sabemos hasta qué punto los biomarcadores celulares de inmunosenescencia e hiperactivación observados en los sujetos ancianos sanos (IC) y en los jóvenes VIH (IP) comparten los mismos mecanismos de generación y poseen relevancia clínica similar o valor pronóstico. Así, la traslación de estos biomarcadores al manejo clínico asistencial está por determinar. Otra cuestión que está por aclarar es la precocidad con que aparecen estas alteraciones biológicas "inmunosenescente" en el curso de la infección, y en qué medida son reversibles con el tratamiento antirretroviral. En cualquier caso, resulta intuitivo pensar que los pacientes VIH se enfrentarán al proceso fisiológico de IC, con clara desventaja en relación a los sujetos no infectados. Sus consecuencia clínicas podremos empezar a conocerlas en las siguientes 2 décadas, cuando la mayoría de los pacientes alcancen el umbral de la IC.

eficaz, siguen refiriendo problemas de memoria, concentración o capacidad para planificar. Este deterioro aunque a veces leve se ha demostrado que tiene repercusiones negativas sobre la actividad diaria y la calidad de vida.

El VIH penetra en el SNC muy precozmente durante la infección aguda. Producíendose una serie de fenómenos inmunológicos y virológicos que conducirían a un daño neuronal permanente. Los mecanismos causales de este proceso no están claramente definidos se han implicado la proteína precursora del amiloide (relacionada con el desarrollo de demencia tipo Alzheimer) y los receptores neuronales de CCR5 entre otros. El TARGA mejora, pero no siempre, puede revertir el trastorno.

Entre los factores que se han asociado con la presencia o evolución de HAND destacan el nadir de CD4 o la CV en plasma. Junto a Factores genéticos virales y del huésped.

En la práctica clínica para el diagnóstico de HAND se utiliza: 1) La evaluación neurocognitiva que se realiza mediante baterías compuestas por pruebas neuropsicológicas previamente adaptadas y validadas. 2) Distintas técnicas de neuroimagen. Actualmente se están utilizando la RMN funcional que, básicamente, sirve para medir los niveles de metabolitos en el SNC relacionados con inflamación, inmuноactivation y daño neuronal. Y la RMN de alta resolución que permite medir volúmenes cerebrales y por tanto cuantificar la cantidad de sustancia gris y blanca en distintas zonas cerebrales. En una comunicación reciente que mostraba una reducción muy significativa del volumen de materia gris, del córtex cerebral y un alargamiento del tercer ventrículo en etapas muy tempranas de la infección por el VIH. 3) descartar la existencia de otras causas de HAND distintas del VIH.

El VIH puede replicar en el SNC incluso cuando existe supresión de la replicación en plasma. Los fármacos antirretrovirales tienen diferente grado de penetración en el SNC se ha publicado un score que relaciona la penetración con la efectividad (CPE). Un TARGA con buena penetración en LCR es más efectivo en controlar la replicación del VIH en LCR que otro con penetración inferior, sin embargo, la repercusión clínica que este hecho tenga sobre el deterioro cognitivo no está claramente demostrada o es controvertida.

En relación con el tratamiento farmacológico del HAND no se ha demostrado por el momento que estrategias de intensificación, nuevos fármacos o el papel del Neuro-TARGA (TARGA con un CPE score elevado) estén suficientemente claros.

Por el momento son muchas las incógnitas a cerca del HAND. La afectación del SNC por el VIH se produce muy precozmente durante la infección aguda. Es posible que se produzca una pérdida neuronal progresiva e irreversible desde fases tempranas de la infección y que el TARGA pueda frenarla. Este hecho podría justificar el inicio del TARGA lo antes posible.

## S06-02. VIH Y DETERIORO NEUROCOGNITIVO

P. Miralles

Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

Debido a la generalización del TARGA la aparición de la demencia asociada al VIH ha disminuido considerablemente, aunque ha aumentado la presencia de trastornos neurocognitivos asociados a VIH (HAND) considerados de tipo más leve. En la práctica clínica, incluso pacientes con buen control virológico plasmático debido a un TARGA