



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Mesas redondas

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

Bilbao, 9-11 de mayo de 2012

Mesa redonda 1:

M01. Avances en el manejo de la infección en el paciente oncológico

M01-01. FIEBRE EN PACIENTES CON CÁNCER

J.J. Cruz Hernández

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico. Complejo Asistencial de Salamanca.

A pesar de los avances experimentados en el conocimiento de los factores de riesgo, métodos diagnósticos y opciones terapéuticas, las infecciones continúan siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer.

Se han descrito múltiples factores que pueden provocar una especial predisposición al desarrollo de infecciones. Algunos de ellos están relacionados con la propia neoplasia, mientras que otros dependen de los tratamientos administrados o de manipulaciones iatrogénicas sobre los pacientes.

Haremos un breve resumen de las infecciones en el paciente con cáncer, pero el peso fundamental de la ponencia será la fiebre neutropénica.

Neutropenia febril

Se denomina neutropenia febril a la presencia de fiebre, definida como una temperatura oral igual o superior a 38 °C durante más de una hora o una determinación aislada por encima de 38,3 °C, en un paciente con una cifra de neutrófilos inferior a 500/mm³ o inferior a 1.000/mm³ si se espera que descienda por debajo de 500/mm³ en las 48 horas siguientes.

La fiebre neutropénica sigue siendo un importante problema de salud, tanto por su frecuencia como por su mortalidad. En estudios recientes entre el 7 y el 10% de los pacientes con fiebre neutropénica fallecen.

Estos pacientes son susceptibles a la infección por microorganismos gram positivos y gram negativos pertenecientes a la flora cutánea e intestinal. Mientras que en los años 70 los patógenos más habituales eran bacterias gram negativas (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*), a partir de los años 80 se produjo un cambio en los patógenos responsables de las infecciones, incrementándose las causadas por bacterias gram positivas, como *Staphylococcus aureus*. Este cambio se vio condicionado posiblemente por la introducción de catéteres venosos, profilaxis con quinolonas, alteración de las barreras físicas por diferentes agentes terapéuticos y empleo de antibióticos más efectivos contra patógenos gram negativos. En los últimos años se ha ob-

servado un aumento de las cepas resistentes a antibióticos, como las bacterias gram negativas productoras de β-lactamasas de espectro extendido, enterococos resistentes a vancomicina y *Staphylococcus aureus* meticilín-resistentes. No podemos olvidar las infecciones por hongos, debidos a la administración de dosis altas de corticoides, la hospitalización o la neutropenia prolongada. Generalmente son los hongos oportunistas, como *Candida* y *Aspergillus*, los que ocasionan infecciones en los pacientes inmunocomprometidos. Y aunque menos frecuentes hay que tener en cuenta las producidas por otros gémenes como virus o parásitos.

Tratamiento antibiótico empírico inicial

El tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro debe iniciarse lo antes posible, ya que si no es así la mortalidad ronda el 70%. En la selección de la terapia más apropiada para cada paciente deben tenerse en cuenta varios factores, como por ejemplo, el riesgo de complicaciones infecciosas, alergias medicamentosas, situación clínica, potenciales focos de infección o antibióticos administrados recientemente.

En primer lugar habría que catalogar a los pacientes según el riesgo (se aceptan los criterios de MASCC):

– *Paciente de alto riesgo*: ingresarían y el tratamiento antibiótico sería:

1. Monoterapia: actualmente la terapia combinada no ofrece ventajas respecto al tratamiento con un agente único, y en cambio sí asocia una mayor incidencia de efectos secundarios. En monoterapia puede emplearse una cefalosporina de tercera o cuarta generación (ceftazidima o cefepima, respectivamente), un carbapenem (imipenem o meropenem) o piperacilina/tazobactam. Todos ellos han mostrado una amplia cobertura frente a gram positivos y gram negativos, aunque el tratamiento con ceftazidima como agente único presenta el inconveniente de su escasa actividad frente a patógenos productores de β-lactamasas de espectro extendido.

2. Tratamiento combinado

Sin glicopéptido: el régimen estándar de antibioterapia empírica combinada incluye un betalactámico con actividad antipseudomona y un aminoglucósido. Otra opción válida consistiría en la combinación de ciprofloxacino con una penicilina antipseudomona. Actualmente la terapia combinada se reserva en general para pacientes clínicamente inestables, con shock séptico o alto riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

Asociando glicopéptido: la asociación de un glicopéptido (*vancomicina* o *teicoplanina*) no es generalmente necesaria en la terapia empírica inicial. A no ser en situaciones de alto riesgo de infección por gram + (ej. mucositis necrotizante).

– *Paciente de bajo riesgo*: tratamiento ambulatorio. En estos pacientes el tratamiento de elección consiste en la administración de ciprofloxacino y amoxicilina/clavulánico por vía oral, o bien ciprofloxacino y clindamicina en caso de alergia a penicilina.

Tratamiento antifúngico empírico

Ante la sospecha de infección fúngica conviene realizar un TAC torácico, en busca de lesiones sugerentes de aspergilosis o de infección por otros hongos filamentosos. La anfotericina B ha sido tradicionalmente el antifúngico de elección. Entre las equinocandinas, activas frente a *Candida* y *Aspergillus* aunque no frente a otros hongos oportunistas, destaca la caspofungina, indicada en el tratamiento empírico de pacientes con neutropenia febril.

Evaluación y tratamiento empírico inicial

La evaluación diaria de los pacientes condicionara el tratamiento a seguir, fijándonos fundamentalmente en la positividad de los cultivos, la aparición de foco y la evolución clínica del paciente. Ello condicionara los cambios de antibioticoterapia. Al final de la ponencia comentaremos los resultados de nuestra serie (350 episodios de fiebre neutropénica en los últimos años).

Bibliografía

1. Baden LR, Bensing W, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology – v.2.2011.
2. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5):v252-6.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011;52:e56.
4. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol. 2000;18:3038-51.

M01-02. INFECCIONES RELACIONADAS CON EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES Y OTRAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

M. Salavert Lletí

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

En el campo de las enfermedades oncológicas, causadas bien por cánceres sólidos (CS) o por neoplasias hematológicas, y en el mundo del trasplante, ya sea de órgano sólido (TOS) o de progenitores hematopoyéticos (TPH), el conocimiento de nuevas dianas terapéuticas sobre las que poder actuar para curar o controlar las neoplasias o bien para prevenir o tratar los fenómenos de rechazo del órgano o de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) ha generado el uso de un número cada vez mayor de variadas moléculas farmacológicas con actividad más específica y directa sobre los mecanismos biológicos complejos y los receptores celulares esenciales que subyacen a estas patologías. Entre estas “balas mágicas” desarrolladas de forma creciente en la última década, podemos enumerar y clasificar a muchos de los fármacos actualmente más empleados en el tratamiento del cáncer, tomando como ejemplos los siguientes: bevacizumab (anti-VEGF, -factor de crecimiento endotelial vascular humano-), cetuximab y panitumumab (dirigidos frente a ErbB1– EGFR, -receptor del factor de crecimiento epidérmico-), trastuzumab y lapatinib (dirigidos frente a HER2 -receptor del factor de crecimiento epidérmico 2-), gemtuzumab (anti-complejo CD33 conjugado a caliqueamicina), imatinib, erlotinib, sunitinib, nilotinib, dasatinib, gefitinib, vandetanib, pazopanib y crizotinib (como principales inhibidores de tirosín-kinasas), sorafenib (como anti-VEGFR, -receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-), vemurafenib (representante de los

inhibidores de las serina-treonina-protein-kinasas), bortezomib (como ejemplo de inhibidor de proteasomas), basiliximab y daclizumab (inhibidores de la IL-2), murmomab (anti-CD3), alemtuzumab (anti-CD52), eculizumab (inhibidor selectivo del factor C5 del complemento), ipilimumab (anti-CTLA-4, -antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico humano -)o el grupo de los anti-CD20 con el bien conocido rituximab y otros en cartel (ibratumomab-tioxetan, tositumomab, ofatumumab). Muy emparentados con estos agentes biológicos antidiaria podemos añadir aquellos fármacos que actúan bloqueando las vías de transducción de señales, como son los inhibidores de la proteína mTOR (*mammalian target of rapamycin*), la cual regula el crecimiento y multiplicación celular, y que están representados por los análogos de la rapamicina, como temsirolimus y everolimus. Por último, cabe considerar una serie de agentes inmunomoduladores como son la talidomida, la lenalidomida o la pomalidomida. Aunque escape al grupo de fármacos biológicos antineoplásicos antidiaria, deben señalarse los casos de infecciones graves causados por la temozolomida, un agente alquilante oral de la familia de los triazenos, especialmente en los esquemas de quimiorradioterapia. No todos estos nuevos fármacos antineoplásicos e inmunosupresores utilizados en la quimioterapia antitumoral o en el trasplante poseen el mismo perfil, intensidad y frecuencia en generar riesgos infecciosos, derivados de sus particulares mecanismos de acción. Este hecho conllevaría programar para algunos de ellos una serie de medidas especiales de cribado y prevención de infecciones. Por ello, merecerán durante la ponencia una mención particular por su especial comportamiento promotor de complicaciones infecciosas, al menos, cuatro de estos fármacos, como son el alemtuzumab, el rituximab, el gemtuzumab y el bortezomib. Estos fármacos seleccionados poseen una mayor tasa de complicaciones infecciosas, no sólo de infecciones piógenas bacterianas convencionales, sino también de infecciones granulomatosas oportunistas como son tuberculosis, micobacteriosis atípicas, listeriosis, nocardiosis, rhodococosis, brucelosis, leishmaniasis, toxoplasmosis, estrongiloidiasis e infecciones por hongos levaduriformes (*Candida* spp., *Pneumocystis jirovecii*), filamentosos (*Aspergillus* spp., zigomicetos) o endémicos (*Histoplasma* spp.). Todas ellas son más frecuentes, clínicamente más graves y/o con formas más diseminadas cuando derivan del uso de alguno de ellos. Aparte de las primoinfecciones y de las reinfecciones, en bastantes ocasiones se trata de reactivaciones de las infecciones oportunistas, y en este fenómeno está implicado muchas veces el desequilibrio de varios mecanismos de defensa básicos e inmunitarios específicos (respuestas Th1/Th2, Th17/Tregs), y muy especialmente la pérdida de la arquitectura y función del granuloma, elemento clave en la contención inmunológica de los microorganismos en estado latente (o “durmientes”) en estos huéspedes inmunodeprimidos. Algunos de estos fármacos biológicos favorecen también la aparición de infecciones virales, especialmente de la familia herpes, como citomegalovirus (CMV), virus del herpes simple (VHS) y del virus varicela-zóster (VVZ), y otros predisponen a la adquisición de virus comunitarios, principalmente respiratorios (gripe, virus respiratorio sincitial, adenovirus, etc.), o facilitan el desarrollo de complicaciones derivadas de la presencia o de la reactivación viral, como es el caso del virus de Epstein-Barr (VEB) muchas veces relacionado con los síndromes linfoproliferativos post-trasplante, de los virus de la hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC), del eritrovirus B19 y de los poliomavirus JC y BK. Estos últimos han cobrado una inusitada importancia en los últimos años al actuar a manera de “virus lentos”. Específicamente el virus JC, es capaz de inducir el desarrollo de enfermedades neurológicas desmielinizantes graves en su evolución, como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), la cual se ha relacionado con el empleo de algunas de estas terapias biológicas, especialmente con rituximab, alemtuzumab, natalizumab, y efalizumab, aunque el grado de posible asociación entre la LMP y algunos de estos fármacos sigue siendo incierto, dado que el estado neto de inmunosupresión (edad, años de enfermedad, uso y dosis de corti-

coides, otros inmunosupresores, esquemas de quimioterapia, etc.) en cada paciente es diferente.

No por menor gravedad deben olvidarse los efectos adversos emergentes de otras familias de fármacos, como los inhibidores del EGFR, dada su carga de disfuncionalidad para el enfermo con manifestaciones cutáneas (exantemas acneiformes, rosáceas, reacciones sebostáticas, paroniquia, tricodermopatías) que condicionan su calidad de vida, que pueden estigmatizarlo y añadir problemas de sobreinfecciones, especialmente estafilocócicas y estreptocócicas, las cuales precisan de terapia antibiótica tópica y en ocasiones sistémica. También cabe señalar la descripción en los últimos años de problemas infecciosos, antes menos esperados y conocidos, en las familias de los inhibidores de tirosín-kinasas y de la proteína mTOR, a medida que se ha identificado su influencia deletérea sumatoria en algunos pasos de la cadena de respuesta inmune cuando se combinan con otras estrategias antineoplásicas citotóxicas o citoestáticas.

Por tanto, en consecuencia se imponen una serie de medidas y actuaciones: A) Protocolos y programas de cribado de estas infecciones ocultas o latentes cuando sea posible, como ocurre en el caso paradigmático de la tuberculosis en nuestro medio (anamnesis dirigida, exploración completa, prueba de Mantoux, estudio de efecto *booster*, radiografía de tórax, detección cuantificada del grado de liberación de interferón gamma [IFN- γ] ante antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*), B) Estrategias y medidas de prevención (p.ej., vacunaciones, profilaxis antimicrobiana) o de tratamiento apropiadas en cada caso para evitar el desarrollo de infecciones graves que añadan una elevada morbimortalidad a estos enfermos y, C) Una valoración del uso conveniente y seguro de cada uno de estos fármacos biológicos antidiaria junto con la necesaria monitorización de los parámetros biológicos y virológicos en los pacientes con infecciones por el VHB, VHC o VIH.

Bibliografía

- Rafailidis PI, Kakisi OK, Vardakas K, Falagas ME. Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer*. 2007;109 (11):2182-9.
- Salvana EM, Salata RA. Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22(2):274-90.
- Koo S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25:117-38.
- Meije Y, Lizasoain M, García-Reyne A, Martínez P, et al. Emergence of 4. cytomegalovirus disease in patients receiving temozolomide: report of two cases and literature review. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):e73-6.

M01-03. MULTIRRESISTENCIAS MICROBIANAS Y SUS CONSECUENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL

I. Ruiz

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Las complicaciones infecciosas en el paciente neutropénico siguen presentando una importante morbilidad y mortalidad. Durante la última década han aparecido multitud de guías, documentos de consenso y recomendaciones en el manejo de la neutropenia febril que recogen los cambios epidemiológicos ocurridos, las estrategias diagnósticas basadas en el riesgo de infección para diferentes grupos de pacientes y replantean las diferentes pautas de profilaxis y de antibioticoterapia empírica. Sin embargo, en el momento de salida de estas guías, un nuevo e importante cambio epidemiológico se ha producido, el de las multirresistencias microbianas, principalmente en las bacterias gramnegativas dadas las características de estos pacientes.

Este hecho obliga, a ir, quizás hacia una terapia más individualizada atendiendo a aspectos epidemiológicos del centro, valorando los an-

tecedentes de infecciones o neutropenias previas y antibióticos recibidos por el paciente. De tal manera que, aunque las recientes guías propugnan la utilización de la monoterapia, ya sea de un betalactámico o de un carbapenémico como tratamiento inicial de la neutropenia febril; en muchos centros, dada la elevada incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) o de *Pseudomonas* multiresistentes, la asociación inicial con un aminoglicósido pase a ser nuevamente el tratamiento de elección hasta que se disponga del aislamiento y antibiograma del microorganismo.

Por otra parte, el aumento en el uso de carbapenémicos ha condicionado la selección de cepas y microorganismos como *Stenotrophomonas maltophilia* que originan infecciones muy frecuentemente en centros onco-hematológicos de nuestro país con los consiguientes problemas de tratamiento que presenta.

A lo largo de esta sesión se analizará de una forma lógica y razonada el problema de las multirresistencias bacterianas en la neutropenia febril y las implicaciones tanto epidemiológicas como en la supervivencia que este fenómeno presenta. Se intentará establecer un algoritmo de tratamiento racionalizado para cada situación.

Mesa redonda 2:

M02. Avances en el tratamiento de la hepatitis C

M02-01. NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C, AGENTES ANTIVIRALES DIRECTOS (DAA) (TANTO EN MONO COMO EN COINFECTADOS, INCLUYENDO NUEVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO SIN INTERFERÓN)

C. Tural

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari GermansTrias i Pujol. Badalona.

La coinfección por el virus de la hepatitis C en el paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia Humana (VIH) supone un impacto negativo en su supervivencia. El tratamiento basado en interferón ha conseguido la erradicación del VHC en un número relativamente bajo de pacientes, por lo que en la actualidad existe una proporción elevada de pacientes con coinfección VIH/VHC que o bien no han sido aún tratados o bien se consideran no respondedores. La reciente disponibilidad de teleprevir y boceprevir supone un avance importante hacia la infección por el VHC en el paciente coinfectado; sin embargo existen aun grupos de pacientes con genotipos del VHC distintos al 1, intolerantes al interferón y futuros no respondedores que precisaran de alternativas más allá de estos fármacos.

En esta ponencia se tratarán los datos sobre las nuevas moléculas con actividad directa contra el VHC en desarrollo e incluso sobre nuevas estrategias de tratamiento individualizados en función de la dinámica viral, genética del huésped y tolerancia y respuesta a tratamientos previos. Se presentaran datos disponibles en pacientes mono infectados por el VHC así como datos de interacciones de las nuevas moléculas en pacientes en tratamiento antirretroviral.

M02-02. QUÉ BENEFICIOS APORTA LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

J. Berenguer

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Diferentes estudios han mostrado que en pacientes mono infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) con fibrosis avanzada y cirrosis, el logro de una respuesta viral sostenida (RVS) con interferón con o sin

ribavirina reduce el riesgo de descompensación hepática, carcinoma hepatocelular y muerte de causa hepática. Hasta fechas recientes se carecía de información sobre las consecuencias clínicas a largo plazo de la RVS en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el VHC. En comunicaciones recientes de la cohorte de GESIDA de pacientes coinfectados, con 1.599 pacientes y una mediana de seguimiento tras haber finalizado el tratamiento de la hepatitis C superior a 4 años, se ha demostrado claramente que el logro de RVS en pacientes coinfectados reduce de manera significativa, e independientemente del grado de fibrosis hepática, los diferentes tipos de descompensación hepática, el hepatocarcinoma, el trasplante hepático y la muerte por hepatopatía. Además, el logro de RVS en coinfectados también reduce la progresión de la infección por VIH y la muerte no relacionada con la hepatopatía. Estos resultados muestran claramente que el tratamiento de la hepatitis crónica C, una de las comorbilidades más relevantes de los pacientes infectados por el VIH, debe ser considerado una prioridad en este grupo de población.

M02-03. TRATAMIENTO DEL PACIENTE COINFECTADO. ¿QUÉ PRIORIDADES TENEMOS?

J. González-García

Unidad de VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz/IdiPAZ. Madrid.

Un tercio de los pacientes infectados por VIH en seguimiento actualmente en España tienen una coinfección activa por VHC. La coinfección por VHC representa la principal morbilidad y causa de muerte en estos pacientes. Desde hace tiempo es conocido que el tratamiento antirretroviral, y el control de la replicación por el VIH, tiene un efecto beneficioso en la evolución natural de la hepatitis C en pacientes coinfectados. Por ello, una de las prioridades en el tratamiento de estos pacientes es iniciar precozmente el tratamiento antirretroviral, y así lo recogen las guías de GESIDA. Pero también es conocido que el mayor beneficio en la evolución de la hepatopatía en pacientes coinfectados por VIH y VHC se produce tras la erradicación de la infección por el VHC. Por tanto, su tratamiento es en sí mismo una prioridad. Actualmente, con el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina se obtienen la erradicación de la infección por VHC en un 35-40% de los casos. Esta cifra es claramente insuficiente para cambiar la historia natural de la población de coinfectados. Además, muchos pacientes han sido tratados sin éxito, especialmente los portadores de infección por genotipos 1 del VHC. En consecuencia se considera prioritario el desarrollo de nuevas terapias que aumenten la eficacia en pacientes *naïve* coinfectados y permitan retratar con garantías pacientes con fracaso previo al tratamiento convencional. Algunos estudios en marcha con boceprevir, telaprevir, TMC435 o daclatasvir permitirán nuevas opciones de tratamiento del paciente coinfectado a corto y medio plazo. Sin embargo, una limitación importante para su aplicación es que la mayoría de ellos tienen interacciones farmacocinéticas significativas con los antirretrovirales de más amplio uso. Por tanto, otra prioridad en el tratamiento del paciente coinfectados será el desarrollo de estudios ad hoc, no solo en voluntarios sanos, que nos permitan definir las mejores estrategias para tratar la infección por el VHC con la mayor eficacia y sin riesgo de perder el control de la infección por el VIH, que como ya hemos comentado forma parte de los objetivos para un manejo clínico adecuado de estos pacientes. Finalmente, el tratamiento de la infección por VHC, tanto en mono infectados como coinfectados, es seguramente una de las terapias más coste efectivas de que disponemos. Sin embargo, el alto coste de los nuevos antivirales directos frente al virus de hepatitis C supondrá una limitación para su uso en cualquier paciente con altas probabilidades de éxito. Considero que una última prioridad del tratamiento del coinfectado será el desarrollo de una política sanitaria

específica que permita el beneficio de todos los pacientes dentro de un sistema de equidad en el acceso a la medicación.

Mesa redonda 3:

M03. Retos y avances en las vacunas del siglo XXI

M03-01. BASES PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS EN EL SIGLO XXI

M. Campins Martí

Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

El avance experimentado en las últimas décadas en el campo de las vacunas ha comportado importantes cambios en la disponibilidad de nuevos productos inmunobiológicos que han originado reducciones significativas de la incidencia de muchas enfermedades infecciosas de elevada letalidad en el pasado.

A principios del siglo XX se disponía sólo de vacunas frente a 5 enfermedades (viruela, rabia, fiebre tifoidea, cólera y peste). El desarrollo de la inmunología, la biología molecular y la genética han permitido avances notables en los últimos años. La comercialización de nuevas vacunas, la aparición de vacunas conjugadas, utilizadas para la prevención de algunas enfermedades invasoras y meningitis más frecuentes, el desarrollo de vacunas combinadas y la incorporación de vacunas con nuevos adyuvantes son algunos de los hitos más importantes ocurridos en los últimos años. Las perspectivas de desarrollo de vacunas alcanzan también a los procesos crónicos, como el cáncer, la diabetes o la enfermedad de Alzheimer, en las que dada su enorme expansión en el mundo occidental las vacunas conforman un terreno lleno de expectativas, tanto preventivas como terapéuticas.

En la tabla 1 se resumen algunas de las nuevas tecnologías y estrategias para la fabricación de vacunas en el siglo XXI.

En la tabla 2 se muestran las principales vacunas profilácticas en investigación y desarrollo.

Tabla 1

Nuevas tecnologías para la fabricación de vacunas

Vacunología inversa
Recombinación genética
Vacunas de ácidos nucleicos (DNA)
Proteínas de fusión
Péptidos sintéticos
Vectores microbianos (virus o bacterias como portadores de genes)
Nuevos adyuvantes
Nuevos sistemas de liberación de antígenos (liposomas...)
Nuevas vías de administración (transcutánea, mucosa, inhalada...)
Nanopartículas
Vacunas en plantas transgénicas

Tabla 2

Nuevas vacunas en investigación

Virales	Bacterianas	Hongos y parásitos
Dengue 1-4	Estreptococo grupos A y B	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Hepatitis C	<i>Helicobacter pylori</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
VRS	<i>Escherichia coli</i>	<i>Leishmania</i> spp.
VIH-1	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
CMV	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
Herpes 1 y 2	<i>Shigella sonnei</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>
Epstein-Barr	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
Parainfluenza 1, 3	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Norovirus	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
	<i>Treponema pallidum</i>	

M03-02. INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE MTBVAC COMO NUEVA VACUNA ATENUADA CONTRA LA TUBERCULOSIS

A. Arbues, J. Gonzalo, N. Aguiló, D. Marinova y C. Martín

CIBERES. Departamento de Microbiología. Hospital Miguel Servet. Universidad de Zaragoza.

La búsqueda de nuevas vacunas preventivas eficaces contra sida, malaria y tuberculosis continúa siendo uno de los mayores retos de la comunidad científica¹. En la última década importantes esfuerzos en investigación han dado como resultado el diseño y construcción de nuevos candidatos a vacunas contra tuberculosis. La actual vacuna contra la tuberculosis, BCG, es una vacuna viva atenuada en uso desde hace más de 90 años ya que protege contra las formas más graves de la enfermedad. La eficacia de BCG es muy variable contra las formas de tuberculosis pulmonar. BCG es muy eficaz en la inducción de células T efectoras en los pulmones, pero muy pobre en el establecimiento de células T de memoria central capaces de proteger a largo plazo². El objetivo es desarrollar una nueva generación de vacunas eficaces contra las formas respiratorias de la enfermedad, responsable de transmisión de la tuberculosis que confiera inmunidad a largo plazo.

El desarrollo de la genética de micobacterias permite la construcción de nuevas vacunas vivas mediante inactivación de los genes implicados en virulencia de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). La construcción de una cepa de MTB por inactivación del gen *phoP* (un regulador de virulencia responsable del control de aproximadamente el 4% de los genes de MTB)³, ha demostrado una excelente atenuación, perfil de seguridad y eficacia de la protección conferida por rigurosos estudios preclínicos en modelos animales pertinentes y denominamos al prototipo de vacuna SO2^{4,5}. La inmunidad protectora proporcionada por el mutante *phoP* está asociada con la generación sostenida de linfocitos CD4 (+) de células T de memoria significativamente mayor a la conferida por BCG⁶. El Consenso de Ginebra recomienda “la presencia de dos mutaciones independientes y no reversibles en vacunas vivas derivadas de MTB”. Para ello en la cepa SO2 inactivamos por delección los genes *phoP* y *fadD26* (responsable de la síntesis de una familia de lípidos asociados a la virulencia del bacilo) y eliminamos los marcadores de resistencia denominando a la cepa vacunal MTBVAC. MTBVAC es la primera vacuna viva atenuada que cumple los requisitos del consenso de Ginebra. Actualmente el proyecto “vacuna tuberculosis” cuenta con una biofarmacéutica española para el desarrollo de vacunas para humanos: BIOFABRI. Nuestro plan de investigación aplicada es el desarrollo de una vacuna viva atenuada contra la TB para su evaluación clínica en humanos.

Bibliografía

- Rappuoli R, Aderem A. 2020 A vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria. *Nature*. 2011;473:463-9.
- Orme IM. The Achilles heel of BCG. *Tuberculosis*. 2010;90:329-32.
- Gonzalo-Asensio J, et al. *PhoP*: a missing piece in the intricate puzzle of *M. tuberculosis* virulence. *PLoS ONE*. 2008;3(10):e3496.
- Martin C, et al. The live *M. tuberculosis phoP* mutant strain is more attenuated than BCG and confers protective immunity against tuberculosis in mice and guinea pigs. *Vaccine*. 2006;24(17):3408-19.
- Verreck F, et al. MVA.85A boosting of BCG and an attenuated, *phoP* deficient *M. tuberculosis* vaccine both show protective efficacy against tuberculosis in rhesus macaques. *PLoS ONE*. 2009;4(4):e5264.
- Nambiar JK et al. Protective immunity afforded by attenuated, *PhoP*-deficient *M. tuberculosis* is associated with sustained generation of CD4(+) T-cell memory. *Eur J Immunol*. 2012;42:385-92.

M03-03. AVANCES EN EL DESARROLLO DE UNA VACUNA FRENTE AL VIH-1

J. Alcamí

Unidad de Inmunopatología del SIDA. Instituto de Salud Carlos III. Coordinador de la Red de investigación en SIDA. Madrid.

A lo largo de estos 30 años se han desarrollado distintas estrategias para obtener una vacuna frente al VIH que se han saldado por lo general con fracasos. Podemos distinguir tres etapas en la investigación sobre vacunas: los modelos clásicos, los prototipos de inducción de respuestas celulares y finalmente las técnicas de vacunología en reverso para obtener inmunógenos capaces de inducir anticuerpos neutralizantes de amplio espectro. Los modelos clásicos han fracasado y las estrategias de inducir respuestas celulares no consiguen respuestas potentes capaces de proteger frente a la infección. Los estudios sobre anticuerpos neutralizantes representan por tanto la línea de trabajo más prometedora en el momento actual.

El fracaso de todos los prototipos utilizados hasta el momento es debido a los mecanismos de escape que el virus ha desarrollado frente a los distintos mecanismos de defensa inmune. La variabilidad viral, la estructura de la proteína que recubre el virus, la rapidez con que infecta y se esconde en nuestras células y su capacidad para destruir los linfocitos CD4 del paciente representan los grandes obstáculos para el desarrollo de una vacuna. A estas dificultades debidas a la biología de este virus se suma la inexistencia de modelos experimentales en los que ensayar las vacunas y a que desconocemos en parte los parámetros o marcadores surrogados de respuesta inmune que nos indican que un prototipo de vacuna es realmente eficaz.

Por último, el desarrollo de una vacuna frente a VIH plantea problemas como son la definición de los criterios de eficacia que deben alcanzarse, la creación de infraestructuras sanitarias en países en vías de desarrollo y la garantía de los derechos de los individuos en los que se ensayarán estas vacunas. La obtención de una vacuna frente al SIDA requiere una inversión y un esfuerzo solidario sin precedentes, pero también una coordinación entre los grupos que trabajamos en su obtención. Con este objetivo se han creado nuevas estructuras que permiten abordar de forma global el gran desafío que supone la obtención de una vacuna contra el VIH.

Mesa redonda 4:

M04. Medidas para optimizar el diagnóstico y tratamiento de la sepsis

M04-01. DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA SEPSIS: IMPORTANCIA DEL TIEMPO

R. Ferrer Roca

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Mutua de Terrassa. Barcelona.

La sepsis grave es una enfermedad tiempo-dependiente. Su tratamiento es una emergencia y el tratamiento inicial se basa en tres pilares que deben completarse con la máxima celeridad: tratamiento antibiótico, resucitación hemodinámica y control del foco.

En una publicación reciente¹ hemos analizado la efectividad de los tratamientos de la sepsis mediante análisis multivariante ajustado por todas las variables clínicas y terapéuticas y en función del score de propensión. Los resultados de este estudio demuestran que la administración de antibiótico empírico en la primera hora en los pacientes con sepsis grave reduce la mortalidad significativamente y que el efecto beneficioso desaparece progresivamente en función del retraso antibiótico. El efecto beneficioso del administración precoz de antibióticos en la sepsis grave es consistente con los estudios de

Kumar² que demuestra que en el shock séptico que cada hora de retraso en el tratamiento antibiótico apropiado se asocia a un incremento de mortalidad. Esta tiempo-dependencia también se ha demostrado en la resucitación hemodinámica: cuando se realiza de forma precoz y guiada por objetivos es capaz de mejorar la supervivencia de los pacientes³. El retraso en el control del foco también se ha asociado a una mayor mortalidad, especialmente relevante en la infección intraabdominal y la infección de piel y partes blandas. Probablemente la sepsis se beneficiaría de una atención médica organizada de forma similar a otras enfermedades tiempo dependientes como el trauma, el infarto agudo de miocardio y el ictus. Las claves serían un reconocimiento precoz, una priorización de estos pacientes y una atención especializada a los pacientes más graves (shock séptico). Los equipos de respuesta rápida que atienden pacientes críticos pueden proporcionar una monitorización hemodinámica avanzada y soporte para las disfunciones orgánicas. Por tanto, los clínicos deberían prescribir rápidamente el tratamiento antibiótico empírico en la sepsis grave en función de los hallazgos clínicos, sin esperar a los resultados microbiológicos. Para esta prescripción es necesario identificar correctamente el foco de sepsis y evaluar los factores de riesgo para tratamiento inadecuado. Además el tratamiento prescrito debe administrarse con la máxima celeridad, por lo que se debe reconocer la sepsis precozmente y facilitar desde el punto de vista organizativo que este objetivo pueda cumplirse. Desde la introducción de la Surviving Sepsis Campaign se ha avanzado en estos aspectos observándose en los últimos años una lenta pero progresiva reducción de la mortalidad de la sepsis grave.

Bibliografía

1. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):861-6.
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96.
3. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.

M04-02. DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA SEPSIS

B. Regueiro y E. Varela-Ledo

Hospital Clínico Universitario de Santiago. A Coruña.

La utilización de los recursos que proporciona la biología molecular para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas ha propiciado un auténtico cambio metodológico durante las últimas décadas en los laboratorios de Microbiología Clínica. Los nuevos procedimientos se imponen paulatinamente sobre los métodos tradicionales, a los que primero sirven de complemento y finalmente reemplazan, dado el mayor rendimiento que las nuevas técnicas ofrecen en cuanto a sensibilidad y rapidez en la obtención de resultados.

El abordaje molecular de la sepsis ha sido posible ya que 25 dianas bacterianas y fúngicas constituyen aproximadamente el 90% de los diagnósticos claves en las bacteriemias microbiológicamente detectables de pacientes críticos adultos. El uso de técnicas múltiple a permitido el diagnóstico rápido del DNA de estos microorganismos a partir de muestras de sangre primarias y tras sucesivas mejoras técnicas es posible la detección de las mismas en algo más de 3 horas y media con una sensibilidad y especificidad comparable a la de un hemocultivo (88,88 y 96,2%). Después de la utilización de estos métodos desde el año 2005, hemos llegado a la conclusión que su uso debe enfocarse en ciertas indicaciones clínicas para lograr el mejor beneficio, ese grupo incluye pacientes con sospecha grave de infección intra-abdominal, infección postquirúrgica, neumonía hospitalaria, fracaso multiorgánico y en pacientes hemodializados, así como,

los casos de pacientes neutropénicos, pacientes con catéteres, implantes o endocarditis.

El uso de técnicas moleculares presenta en el caso de la sepsis la ventaja, al extraer DNA genómico del paciente del posible estudio conjunto de polimorfismos importantes como el de C-159-T del promotor de CD14 o su uso en la valoración de la Aspergilosis invasiva en unidades de críticos.

Sin embargo, todavía hoy desconocemos el valor diagnóstico real de la DNAemia, esto es de la presencia de DNA en la sangre de nuestros pacientes, aunque todo hace pensar que el aclaramiento del DNA y de las bacterias muertas es rápido en sangre, la detección de DNA bacteriano en casos con hemocultivos negativos, sigue siendo un aspecto crítico en la incorporación de las técnicas moleculares a la práctica rutinaria. Aunque algunos afirman que la detección de DNA en sangre representa bacterias viables, se han descrito situaciones en las que el daño subletal, las necesidades en factores especiales para el cultivo o la pérdida de la capacidad de producir colonias determinen una falsa representatividad de los microorganismos viables, son necesarias mejoras en los métodos moleculares con el fin de seleccionar el origen del DNA detectado con nuestras técnicas de amplificación y al menos hay dos procesos técnicamente mejorables que pueden permitir resolver este problema; uno es la toma de muestra y su procesamiento preanalítico y otro es la extracción, en nuestra opinión estas son dos importantes áreas de investigación y mejora que pueden facilitar un uso más eficaz de la tecnología disponible.

M04-03. ¿ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ADAPTADAS AL RIESGO DEL PACIENTE?

J. Solé Violan

Servicio de Medicina Intensiva. HUGC Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

La sepsis se produce como consecuencia de la respuesta inflamatoria sistémica del huésped ante una infección. Cuando esta respuesta conlleva disfunción orgánica se considera que el paciente tiene una sepsis grave y si cursa con hipotensión arterial persistente se establece el diagnóstico de shock séptico. En muchos casos, la respuesta primaria a la infección conduce a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica mediada por la liberación de citocinas pro-inflamatorias. Esta respuesta inicial es seguida de por una respuesta antiinflamatoria compensadora que intenta restablecer la homeostasis del sistema inmune. Si esta respuesta antiinflamatoria persiste, puede conducir a un estado de inmunosupresión, que predispone al huésped a infecciones secundarias por microorganismos de escasa virulencia (*Stenotrophomonas*, *Acinetobacter* spp, *Candida* spp) o reactivación de infecciones virales latentes (citomegalovirus). El hecho de que muchos pacientes de UCI fallezcan en última instancia de sepsis causada por estos microorganismos muestra la relevancia clínica de esta inmunosupresión. En la actualidad, el tratamiento de la sepsis grave consiste en la administración precoz de antibióticos apropiados y el control del foco de infección, la estabilización de la función hemodinámica y la aplicación de las medidas de soporte en caso de disfunción orgánica. Con la aplicación de estas medidas, se ha conseguido reducir su mortalidad, pero aún continúa siendo inaceptablemente elevada. En los últimos 20 años se ha realizado un enorme esfuerzo con el fin de encontrar nuevas terapias inmunomoduladoras que reduzcan la mortalidad de este síndrome, con resultados desalentadores. Los únicos resultados favorables se han obtenido con la administración de proteína C activada o esteroides, aunque la eficacia de estas estrategias también ha sido objeto de discusión. Una de las razones que explican mejor esta discrepancia, es la gran heterogeneidad de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. El síndrome de sepsis abarca un espectro extraordinariamente heterogéneo de pacientes, con diferentes enfermedades subyacentes, distinta lo-

calización de la infección, multitud de microorganismos con diferente inóculo y virulencia y una amplia gama de respuesta inflamatoria e inmunológica por parte del huésped.

Hay datos que sugieren que la eficacia de los agentes inflamatorios depende del riesgo de muerte del paciente, aunque en la actualidad no disponemos de instrumentos que definan con precisión la población con alto o bajo riesgo de muerte que pueda beneficiarse de un determinado tratamiento. Se necesita por tanto una mejor categorización de los pacientes con infección grave con el fin de proporcionar al paciente un tratamiento más efectivo para los diferentes tipos de síndrome séptico. En este sentido, hace años se propuso el sistema PIRO, basado en factores relacionados con la Predisposición, Infección, Respuesta y grado de disfunción Orgánica. La categorización de los pacientes mediante este sistema, junto a la utilización de marcadores que nos informen del estado inmunitario del paciente, podría restringir los estudios a una población de pacientes mucho más definida, que haría mucho más probable la detección de un efecto terapéutico positivo con un menor tamaño muestral. Ello permitiría identificar adecuadamente a los pacientes que potencialmente pudieran beneficiarse de los diferentes tratamientos inmunomoduladores.

Mesa redonda 5:

M05. Avances en la infección por VIH

M05-01. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN 2012

J.M. Gatell

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.

M05-02. ¿ES POSIBLE SIMPLIFICAR EL TRATAMIENTO Y EMPLEAR MENOS FÁRMACOS?

J.R. Arribas

Unidad VIH. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid.

Monoterapia

Como muestran las diferentes guías de expertos internacionales, no hay en el momento presente consenso sobre cuando recomendar tratamiento con menos de tres fármacos antirretrovirales. Con respecto a la monoterapia con inhibidores de la proteasa para el mantenimiento de la supresión virológica en pacientes infectados por el VIH es evidente que una proporción muy elevada de pacientes pueden mantener la supresión virológica utilizando darunavir/r o lopinavir/r como monoterapia. En el caso de que se produzca fallo virológico es muy probable que el paciente pueda ser controlado de nuevo mediante la reintroducción de nucleósidos o con el cambio a otra terapia triple.

La monoterapia con inhibidores de la proteasa es una estrategia altamente coste-eficaz que pudiera asociarse con un riesgo muy bajo de lipoatrofia. Por el momento no se han demostrado otros beneficios. Existe una gran controversia sobre la capacidad de la monoterapia con inhibidores de la proteasa para proteger el sistema nervioso central de la replicación de VIH.

Están en marcha otros ensayos clínicos importantes de monoterapia con inhibidores de la proteasa (PIVOT y EARNEST). Los resultados de estos ensayos nos ayudaran a caracterizar definitivamente el uso óptimo de esta interesante estrategia terapéutica.

Terapias duales

Actualmente las guías de expertos recomiendan para el tratamiento de pacientes naïve la utilización de dos nucleósidos inhibidores de la

transcriptasa inversa junto a un no-nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la proteasa o un inhibidor de la integrasa. No hay ninguna guía de expertos que recomiende en el momento actual un régimen ahorrador de nucleósidos en pacientes naïve.

Existe interés entre los clínicos y los investigadores por las pautas ahorradoras de nucleósidos. Aunque abacavir y tenofovir tienen globalmente un buen perfil de toxicidad, no está completamente exento de efectos adversos importantes. La reacción de hipersensibilidad a abacavir puede evitarse prácticamente mediante la genotipificación del HLA5701. Sin embargo aún existe algo de controversia sobre un posible incremento del riesgo cardiovascular asociado al uso de abacavir. Los efectos a largo plazo de tenofovir sobre la función renal y el metabolismo óseo son todavía una fuente de preocupación especialmente en pacientes de edad avanzada. Por estos motivos las pautas ahorradoras de nucleósidos podrían ser opciones atractivas en algunas situaciones clínicas.

En el momento actual estamos muy lejos de saber si la combinación de un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir junto a raltegravir, maraviroc o simplemente lamivudine es eficaz para el control virológico en pacientes naïve. Los ensayos clínicos realizados han sido de carácter piloto con resultados en ocasiones no muy prometedores. Sin embargo con algunas combinaciones los datos preliminares han sido lo suficientemente buenos como para poner en marcha grandes ensayos comparativos. Actualmente está en marcha un gran ensayo en toda Europa (NEAT 001) comparando darunavir/r y raltegravir frente a darunavir/r y dos nucleósidos (tenofovir y emtricitabina) en pacientes naïve. En este mismo escenario están en marcha los estudios GARDEL (lopinavir/r más dos nucleósidos frente a lopinavir/r más lamivudina) y MODERN (darunavir/r más maraviroc frente a darunavir/r más tenofovir y emtricitabina). También existen aproximaciones similares para pacientes que ya han alcanzado la supresión virológica: el estudio OLE compara lopinavir/r más lamivudina frente a lopinavir/r más dos nucleósidos y el estudio SALT compara atazanavir/ritonavir más lamivudina frente a atazanavir/ritonavir y dos nucleósidos. Tanto OLE como SALT se están realizando en España.

En un futuro próximo los resultados de todos estos ensayos nos ayudarán a decidir si podemos utilizar menos de dos fármacos antirretrovirales para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH.

M05-03. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL COMO ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH

S. Moreno

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

Entre los problemas pendientes de resolver en relación con la infección por VIH, el diagnóstico más precoz de las personas infectadas se establece como una prioridad. La disponibilidad de medicamentos antirretrovirales eficaces ha cambiado la historia natural de la enfermedad, proporcionando a los pacientes un pronóstico, en principio, ilimitado con una calidad de vida normal. Sin embargo, estos beneficios son menores cuando el tratamiento se administra en fases avanzadas de la infección. Estudios en diferentes partes del mundo, países industrializados y países pobres, muestran que la cifra de CD4 con la que se inicia el tratamiento antirretroviral está en torno a las 200 células/mL, demasiado tarde para obtener los beneficios de la medicación. En España, datos de la cohorte de adultos seropositivos (CoRIS) confirman que el 52% de los nuevos pacientes en los hospitales son presentadores tardíos, es decir, tienen una situación clínica y/o inmunológica que empeoran la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento. Pero el retraso diagnóstico no solo tiene consecuencias para la salud de los pacientes. La comunidad en su conjunto también se resiente. El hecho de que una persona infectada por VIH no haya sido diagnosticada, y por tanto no sea consciente de su estado de infección, con-

lleva un mayor riesgo de transmisión inadvertida del VIH. El mayor riesgo se basa en dos hechos principales. Por un lado, no se ponen en marcha métodos para evitar la transmisión y, por otro lado, en ausencia de tratamiento persisten con cargas virales altas que facilitan esa transmisión. Los efectos beneficiosos del diagnóstico de la infección por VIH y su tratamiento se ha visto reflejado en estudios poblacionales en que, junto a una reducción global de la denominada carga viral comunitaria, se ha detectado una disminución progresiva del número de nuevas infecciones, a pesar de que en algunos casos se asistía a un aumento en el número de nuevos diagnósticos de infecciones de transmisión sexual.

Para aumentar el diagnóstico de las personas infectadas y evitar el retraso diagnóstico en gran medida, se han propuesto diferentes soluciones. Aunque no está probada la validez incontestable de ninguna de ellas, ha cobrado gran interés la propuesta de realizar la prueba de VIH a todas las personas que acudan a los servicios sanitarios por cualquier motivo. Siguiendo a esa actitud en el diagnóstico, se propone administrar tratamiento a todos las personas diagnosticadas, configurando de este modo la estrategia "Test and treat". Según un modelo teórico, esta estrategia permitiría el control de la epidemia hacia 2020. La propuesta cuenta con grandes apoyos y se ha estimado que se convierte en una estrategia coste-efectiva si la prevalencia de infección por VIH no diagnosticada es igual o superior a 0,1%. En la Comunidad Autónoma de Madrid, donde se ha llevado un estudio de base poblacional, se ha calculado que esta prevalencia es del 0,35%.

La comunidad científica y la administración sanitaria se encuentran con el enorme reto de evitar que el retraso diagnóstico y la infección por VIH no diagnosticada limiten los beneficios del tratamiento anti-retroviral e impidan el crecimiento de la epidemia. Se trata ahora de, huyendo de la pasividad, implantar los modelos que se estimen más eficaces para conseguir el objetivo.

Bibliografía

1. Cambiano V, Rodger AJ, Phillips AN. "Test and treat": the end of the HIV epidemic? Current Opinion in Infectious Diseases. 2011;24:19-26.

Mesa redonda 6:

M06. Arbovirosis emergentes en España

M06-01. PRESENCIA DE LOS VIRUS LLOVIU Y WEST NILE EN ESPAÑA. ¿QUÉ OCURRE CON LOS VIRUS DENGUE Y CHIKINGUNYA?

A.I. Negrodo

Laboratorio de Arbovirus y Enfermedades Viricas Importadas.
Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

En el año 2010, en la revista de la Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas se publicó un artículo sobre los primeros casos de dengue y chikungunya autóctonos detectados en Francia; en su título (...from bad dream to reality) se hacía mención a uno de las preocupaciones que se plantean los sistemas de salud nacionales y que ponen en marcha la financiación de plataformas de trabajo coordinado entre las distintas áreas de la salud pública, (sanidad humana, animal y ambiental) pues sólo desde un punto de vista multidisciplinar puede realizarse un análisis de riesgo realista de la presencia de agentes infecciosos en nuevos entornos y tomar medidas para el control de las enfermedades que producen.

Ante la presencia en nuestro país de vectores competentes, como la especie de mosquito *Aedes albopictus*, para la transmisión de los virus dengue y chikungunya, los análisis de riesgo apuntan hacia la elabo-

ración de planes de vigilancia para detectar de forma temprana la circulación del virus y así poder estar mejor preparados ante un posible brote. En la última década en el campo de las arbovirosis en España, se ha abordado la puesta en marcha de planes nacionales de vigilancia epidemiológica para las fiebres hemorrágicas virales, planes de vigilancia en sanidad animal y en humanos para el virus West Nile y en la actualidad se están elaborando planes de vigilancia para los virus dengue y chikungunya.

En el año 2007, y como continuación de la red EVITAR (Red de Investigación en Enfermedades de Transmitidas por Artrópodos y Roedores), existe en España un Plan Específico de Vigilancia frente al virus West Nile en aves, mosquitos y caballos que en el año 2010 informó de la detección de 34 focos en equinos con sintomatología compatible con el virus West Nile entre las provincias de Cádiz, Sevilla y Málaga, la información de los primeros focos alertó la vigilancia activa de meningoencefalitis en humanos y se identificaron 2 casos de enfermedad neurológica en humanos por este virus asociado al brote en equinos en residentes de la zona afectada.

La maquinaria sanitaria preventiva frente a las enfermedades infecciosas se suele poner en marcha con los resultados de una investigación basada en la sospecha o hipótesis de la posible presencia de un agente en una determinada población. Así en 2006 se alertó a las autoridades sanitarias de la presencia en nuestro país de un nuevo filovirus que había sido detectado en murciélagos de nuestro entorno, y que condujo al descubrimiento del virus Lloviu en una especie de murciélago insectívoro, *Miniopterus schreibersii*, distante desde un punto de vista taxonómico de las especies de murciélagos africanos que se valoran como los animales reservorios de los filovirus ébola y marburg. Este hallazgo supuso la descripción del primer filovirus encontrado fuera de la zona tropical y abrió las puertas a la realización de nuevos estudios sobre la diversidad y la distribución de los filovirus. En el pasado año 2010 se produjo otro hallazgo sorprendente, la detección de secuencias del virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en garrapatas capturadas en nuestro territorio peninsular, muy alejado de otras regiones europeas en las que este virus circula endémicamente. Estos hallazgos y el conocimiento generado pone una vez más de manifiesto que sólo mediante abordajes multidisciplinares y con la clara implicación de las diferentes administraciones puede abordarse la vigilancia y el control de las zoonosis víricas.

M06-02. VIRUS TOSCANA Y GRANADA

J.M. Navarro, M. Marí Pérez Ruiz y S. Sanbonmatsu Gámez

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

El virus Toscana (vTOS) es un flebovirus emparentado con virus Nápoles y virus Sicilia constituyendo el grupo de "sandfly fever virus", dentro del género *Phlebovirus*, familia *Bunyaviridae*, siendo el único del grupo que se ha relacionado con patología neurológica (meningitis o meningoencefalitis). Ocasionalmente produce procesos menos graves como exantemas, durante los meses cálidos, cuando circula el vector. Su diagnóstico se basa en técnicas moleculares, cultivo en líneas celulares Vero y/o detección de IgM específica.

En España, los primeros casos de infección por vTOS en humano y en los únicos en los que se ha aislado el virus en cultivos celulares, se han detectado en la provincia de Granada desde 1988, posteriormente, bien por serología o por biología molecular se han descrito más casos en otras provincias.

Estudios realizados Granada han demostrado su principal vector es *Phlebotomus perniciosus*. Análisis serológicos demuestran que puede infectar a diferentes especies de mamíferos domésticos de nuestro entorno, pero no existen datos concluyentes sobre el papel de los mismos como posibles reservorios.

Filogenéticamente los vTOS detectados en España mantienen hasta un 20% de diferencia en secuencias de nucleótidos, según los frag-

mentos analizados, con respecto a los aislados en Italia, por lo que actualmente se admite la existencia de 2 variantes o genotipos de vTOS, italiano y español, lo que podía explicar las discrepancias existentes previamente en los métodos moleculares para el diagnóstico. Se ha constatado en diferentes regiones una alta seroprevalencia de infección por vTOS en la población general (entre el 5 y el 20%), que aumenta de forma significativa con la edad; lo que contrasta con el aparentemente bajo número de infecciones que se traducen clínicamente, diferente a lo que ocurre en otros países como Italia, con seroprevalencias similares, pero un mayor porcentaje de casos clínicos. Como consecuencia de los estudios realizados sobre posibles vectores, en diferentes lotes de flebotomos aislamos otros flebovirus, distintos a vTOS, previamente no descritos, que se catalogaron como Granada 25 (vGR25) y Granada 82 (vGR82), atendiendo a los lotes de flebotomos de los que fueron detectados. Los análisis filogenéticos llevados a cabo muestran que vGR25, al igual que otros virus similares aislados posteriormente de flebotomos en otras regiones españolas, (formalmente virus Granada, vGR), revelan que está próximo a virus *Massilia* dentro del serocomplejo de virus Nápoles, patógeno frecuente en algunos países del área mediterránea como causante de síndromes febriles hasta la década de los setenta, mientras GR82, están emparentado con virus Arbia, no patógeno para humanos. Hemos llevado a cabo estudios de seroprevalencia de infección por vGR en humanos, en nuestro medio se sitúa en torno al 3% de la población general. Para evaluar su impacto en clínica humana, en 566 sueros de pacientes con patologías no neurológicas autolimitadas y no filiadas (mayo a octubre, de 2009 a 2011), por IFI con cultivos celulares (Vero) infectados con vGR, detectamos IgM en 37 casos (6,5%), de los que 11 se han confirmado por SN. Todos pacientes con síndrome febril autolimitado.

M06-03. FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO Y TBE

J.A. Oteo

Área de Enfermedades Infecciosas. Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores. Hospital San Pedro-CIBIR. Logroño.

Las arbovirosis (arthropod-borne virus) son infecciones víricas ampliamente distribuidas por el mundo y transmitidas por artrópodos

vectores, entre los que se encuentran las garrapatas. Además de la aplicación de diferentes técnicas que facilitan el diagnóstico de estas infecciones, existen diferentes factores que explican la dispersión y el incremento de las mismas (cambio climático y global, crisis económica, etc.).

En Europa existen, al menos dos virus transmitidos por garrapatas que, en función de la presencia del artrópodo vector y de los reservorios implicados, pueden estar circulando en España. Por un lado, el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (VFHCC), considerado el arbovirus más importante en cuanto a riesgo para humanos después del dengue y por otro lado, el virus de la encefalitis centro-europea transmitida por garrapatas (TBE). Este último virus es transmitido por una especie de garrapata que pica muy frecuentemente a humanos en España (*Ixodes ricinus*), y que es también responsable de la borreliosis de Lyme (BL), la anaplasmosis (ehrlichiosis) humana, la babesiosis y la fiebre exantemática mediterránea-like (*Rickettsia monacensis*). En las últimas décadas, se ha constatado un incremento de casos de encefalitis por virus TBE en muchos países europeos cuya distribución coincide con el aumento de casos de la BL que es endémica en el norte de España. En cuanto al VFHCC nuestro Grupo de trabajo ha demostrado recientemente su presencia en el suroeste español en garrapatas del género *Hyalomma* recogidas sobre ciervos y hemos encontrado la presencia de VFHCC en estadios inmaduros de *Hyalomma marginatum* recogidos sobre aves con potencial migratorio en el Norte de África. Hasta el momento no se han confirmado casos de infección humana, si bien la amplia distribución de las garrapatas implicadas en la transmisión de estos virus junto a la presencia de pequeños roedores y aves que actúan como reservorios nos sitúa en un escenario de riesgo para adquirir la FHCC y la encefalitis por virus TBE.

En resumen, existe la posibilidad de que algunos de los procesos encefalíticos que se diagnostiquen en España estén provocados por el virus TBE y de que en cualquier momento se produzca un brote de FHCC. Este último hecho tiene gran trascendencia, dada la gravedad del proceso (mortalidad de hasta el 50%) y la posibilidad de transmitirse nosocomialmente.