nes hetero-resistentes a meropenem con los estudios de sub-poblaciones varió de 3×10^{-7} a 5×10^{-5} . Los perfiles de resistencia de la mayoría de cepas hetero-resistentes no mostraron diferencias significativas de su perfil nativo con respecto a aminoglucósidos, fluoroquinolonas y β -lactámicos. Tres aislados sin embargo, adquirieron resistencia a ampicilina/subactam y uno a piperacilina/tazobactam.

Discusión. Durante los últimos años *A. baumannii* ha mostrado una creciente resistencia a carbapenémicos, siendo un problema terapéutico a nivel global. Además, la hetero-resistencia a carbapenémicos también presenta implicancias terapéuticas. En el presente estudio hay 14 cepas aparentemente sensibles a carbapenémicos, que son analizadas para hetero-resistencia por estudio de población y estudios de curva de muerte. Los aislados pertenecían a varios patrones electroforéticos ST1 y ST2 y fueron asociados a clones europeos I y II, los cuales fueron previamente detectados en cepas griegas y los otros a patrones no designados. Se ensayó la CIM de las cepas nativas por dilución en agar estándar. Todos los aislados fueron sensibles con una $CIM \leq 4 \mu\text{g/mL}$. El análisis de poblaciones reveló la existencia de sub-poblaciones hetero-resistentes que crecieron en presencia de concentraciones 2-16 veces mayores que la CIM para la respectiva cepa nativa y que, en la mayoría de los casos, sobrepasaba los puntos de corte establecidos por CLSI. Sin embargo, luego de siete días de sub-cultivos diarios en medios libres de antimicrobianos las colonias que crecieron en presencia de alta concentración de imipenem mostraron CIM similares a aquellas de los aislados nativos. Por el contrario, cuando las colonias crecidas en presencia de altas concentraciones de meropenem fueron re-evaluadas, la CIM fue superior a las cepas na-

tivas, lo que implica que la presión de meropenem sobre *A. baumannii* puede inducir mecanismos de resistencia. El estudio de actividad bactericida de meropenem mostró una curva de muerte menos pronunciada, seguida de un crecimiento substancial para 10 cepas, lo que podría explicarse porque las sub-poblaciones hetero-resistentes sobrevivieron a la exposición a meropenem. Sin embargo, tres cepas que mostraron sub-poblaciones hetero-resistentes y una no hetero-resistente no presentaron re-crecimiento y fueron eliminadas siguiendo una curva tiempo dependiente. El análisis clínico de los pacientes que recibieron terapia con meropenem mostró que 6 recibieron el fármaco por una semana y que 3 de ellos fallecieron por bacteriemia. Los autores refieren un caso descrito por Nuñez y cols. sobre una cepa resistente a meropenem luego de dos cursos de tratamiento con este antimicrobiano, pero sensible a imipenem, siendo resultado de presión antimicrobiana por meropenem.

Conclusión. Las observaciones del estudio sugieren que cepas de *A. baumannii* aparentemente sensibles a meropenem por los métodos habituales, presentan cierto número de sub-poblaciones resistentes a meropenem y que éstas podrían ser seleccionadas por el uso del antimicrobiano en dosis sub-óptimas. En este contexto, la implementación de técnicas de tamizaje para la identificación de la presencia de estas sub-poblaciones hetero-resistentes y la identificación de su mecanismo de resistencia cobra gran importancia.

Andrea Sakurada Z.

Comité de Microbiología

Sociedad Chilena de Infectología

Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río

Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Oseltamivir contra influenza en lactantes.

Oseltamivir for treatment of influenza in infants less than one year. A retrospective analysis. Siedler K, Skopnik H. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29 (2): Feb 10 [Epub a head of print]

Introducción. Un tercio de los lactantes son infectados por el virus influenza A y B antes del año de vida, en el período en que estos virus están circulando. La influenza es causa de hospitalización en los niños pequeños, en particular bajo un año de edad. La mortalidad en lactantes de 0 a 6 meses es cuatro veces mayor que en niños mayores y adolescentes. La vacunación ofrece una protección sustancial en niños pequeños, pero no está recomendada bajo los 6 meses de edad. Por otra parte, el tratamiento antiviral con oseltamivir está ampliamente aprobado en niños de 1 a 12 años, y es una intervención eficaz para el tratamiento y profilaxis de esta enfermedad en ese grupo. La emergencia de la pandemia de influenza determinó la autorización de terapia con oseltamivir en lactantes bajo un año en Europa y E.U.A.

Material y Método. Análisis retrospectivo de fichas clínicas de lactantes bajo un año, admitidos a un hospital alemán durante cinco temporadas de influenza (2003-2007).

Resultados. Fueron elegidos 157 lactantes para el análisis. El promedio de edad fue de 6,3 meses. Las comorbilidades fueron infrecuentes ($< 10\%$). La mayoría de los lactantes fueron admitidos por el servicio de urgencia. Ninguno había recibido la vacuna contra la influenza. La mayoría tuvo fiebre por menos de 24 horas antes de su admisión, la temperatura promedio fue de $38,8^\circ\text{C}$ ($36,4-40,5^\circ$), y 140 lactantes (90%) tuvieron una temperatura $> 38^\circ\text{C}$. Los síntomas y signos más comunes fueron: rinitis (85%), faringitis (84%), tos (66%), dificultad para alimentarse (40%), otitis media (25%), conjuntivitis (18%)

y vómitos (16%). El recuento leucocitario fue de 5.000/mm³ o menor en 25 lactantes (16%), y más de 15.000/mm³ en 19 lactantes (12%). Todos los lactantes completaron cinco días de tratamiento con oseltamivir 2 mg/kg/día dividido en 2 dosis, excepto uno que suspendió la terapia por vómitos repetidos posterior a ella. Durante el tratamiento con oseltamivir se observaron síntomas adicionales en 78 lactantes (50%); la mayoría gastrointestinales: vómitos (39%), siendo más frecuentes con posterioridad a la primera dosis, y diarrea (22%), leve en intensidad y que no requirió intervención médica adicional. En 7% se objetivó una gastroenteritis infecciosa, rotavirus en 10 lactantes y 1 con *Salmonella* sp. Durante la hospitalización, se observó una o más complicaciones en 54% de los pacientes. La más común fue la dificultad para alimentarse, diagnosticada en 41 pacientes, requiriendo terapia endovenosa con soluciones electrolíticas 24 de ellos. Otras de las complicaciones presentadas fueron: conjuntivitis (2%), neumonía (8%), bronquitis (6%) y convulsiones febriles (4%). Después de su ingreso hospitalario, 6% requirió terapia antimicrobiana por infecciones secundarias (neumonía, otitis media, meningitis, faringitis estreptocócica y paroniquia). Ya que la mayoría de los lactantes se presentó en el hospital rápidamente después del inicio de los síntomas de influenza, 90% inició el tratamiento con oseltamivir dentro de las 24 horas del inicio de la sintomatología, los restantes lo iniciaron dentro de las 48 horas. La temperatura bajó a < 38 °C en 128 pacientes (82%) de los tratados dentro de las 36 horas del inicio del mismo y en 8 (5%), dentro de las 48 horas. La duración de la fiebre desde el inicio de la sintomatología fue de 48 horas o menos en 102 (65%) de los lactantes.

Discusión. Oseltamivir es un antiviral efectivo y bien tolerado, ampliamente aprobado para el tratamiento y profilaxis de influenza en niños de 1 a 12 años. La experiencia en niños bajo un año de edad es más limitada, pero las autoridades europeas y de E.U.A. han autorizado su utilización para el tratamiento de la influenza pandémica A (H1N1) en este grupo. El análisis retrospectivo efectuado en relación a las características clínicas y a la respuesta al tratamiento en una serie de lactantes bajo un año que recibieron cinco días de terapia, reveló una similitud en la presentación clínica de los menores en relación a los niños mayores. Los niños bajo un año frecuentemente presentaron faringitis, rinitis y tos asociados a fiebre, pero durante el tratamiento con oseltamivir, hubo una mayor incidencia de vómitos (39%) y de diarrea (22%), comparado con una gran serie de 695 niños de 1 a 12 años, con incidencia de 14,3% para vómitos y 8,8% para diarrea. En el análisis, los vómitos se presentaron más frecuentemente con posterioridad a la primera dosis del antiviral, siendo

las dosis ulteriores mejor toleradas. Es factible que estos síntomas sean atribuibles a la misma infección por el virus influenza; sin embargo, su interpretación es difícil en ausencia de un grupo control. Además no se efectuaron otras pruebas para poder descartar otros agentes etiológicos de gastroenteritis. Los desórdenes del sistema nervioso central (SNC) han sido reportados en algunos pacientes con influenza recibiendo oseltamivir, particularmente en Japón. Estos eventos son más prevalentes bajo 5 años de edad, pero la etiología es incierta, dado que la influenza por sí sola se ha asociado con afectación del SNC. En este estudio se objetivaron convulsiones en 7 pacientes a su ingreso, sin volver a ocurrir después de iniciar el oseltamivir. Una disminución en la atención fue observada en 6 pacientes, pero no después del inicio de la terapia antiviral. Se observó inquietud en 7 pacientes, y luego en 6 pacientes después de la terapia, uno con un cuadro séptico y otro con meningitis meningocócica. Concordante con estos hallazgos, un análisis retrospectivo de 103 lactantes bajo un año de edad tratados con oseltamivir en Japón, no encontró signos de encefalopatía. La dificultad en la alimentación fue evidente en 40% de los individuos del estudio a su ingreso, y persistió durante el tratamiento en más de 25% de los casos. También se objetivaron las complicaciones típicas de niños mayores, tales como: infecciones del tracto respiratorio inferior (11%: neumonía o bronquitis) y conjuntivitis en 8%. Aun cuando la otitis media aguda es la complicación más frecuente de los niños con influenza- aproximadamente 20% de los niños bajo 15 años- esto fue raro en los menores de edad, sólo en 2% de los casos analizados.

En una serie retrospectiva de 47 lactantes japoneses bajo un año de edad, que recibieron oseltamivir, el promedio de duración de la fiebre fue de 2,7 días, similar a los 2,5 días en un grupo tratado control de 1 a 15 años de edad y significativamente menor que los 4,2 días en controles no tratados también de 1 a 15 años. En este estudio el tratamiento efectuado fue con oseltamivir 2 mg/kg dos veces al día durante 5 días. En Europa, esta dosis ha sido recientemente aprobada para lactantes de 0 a 1 mes, 2,5 mg/kg dos veces al día para lactantes de 1 a 3 meses y 3 mg/kg para lactantes de 3 a 12 meses. En E.U.A. se aprobó 12 mg para lactantes bajo 3 meses, 20 mg para lactantes de 3 a 5 meses y 25 mg para lactantes de 6 a 11 meses.

Esta es la serie más grande publicada de niños bajo un año tratados con oseltamivir por un cuadro de influenza. En comparación con otros estudios previos publicados, los autores concluyen que oseltamivir es aceptable en tolerabilidad y eficacia para lactantes bajo un año, grupo particularmente en riesgo de hospitalización por esta infección.

Alejandra Massoc P.