



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Simposios y mesas redondas

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

Bilbao, 24-26 de mayo de 2018

### SESIONES PLENARIAS

#### Sesión plenaria 1

#### DIAGNOSTIC STEWARDSHIP

L. Martínez-Martínez

Unidad de Microbiología, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC,  
Universidad de Córdoba, Córdoba.

Los Servicios/Unidades de Microbiología Clínica juegan un papel relevante en los programas de vigilancia y control de la infección y de optimización del uso de antimicrobianos. A tal efecto puede hablarse también de Programas de Optimización de las pruebas de Diagnóstico Microbiológico (PRODIM). La actividad habitual de estos programas, llevada a cabo en un entorno de certificación/acreditación de calidad, debe conducir a la obtención de resultados rápidos y fiables y a la comunicación, también rápida, de los mismos. Deben abordarse aspectos relacionados con la toma de muestras, la detección y análisis de microorganismos (multi)-resistentes, la vigilancia y control de los mismos, su tipificación molecular y el almacenamiento de las cepas de interés. La SEIMC ha elaborado procedimientos sobre métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. Cada Servicio/Unidad debe disponer de los métodos adecuados (antibiograma convencional, métodos proteómicos y genómicos) para la detección de resistencias en las combinaciones microorganismo/antimicrobiano que se consideren de interés en el centro. Un elemento de especial importancia en el programa es la preparación de informes de datos acumulados de sensibilidad a los antimicrobianos, para cuya elaboración también se dispone de un procedimiento de la SEIMC. Las herramientas de tipificación molecular son claves para definir la relación clonal de distintos aislados, lo que a su vez ayudará a detectar reservorios, conocer modelos de transmisión y expansión de brotes y a valorar la eficacia de medidas que se hayan implementado para el control de los mismos; estos estudios podrán llevarse a cabo localmente o a través de un centro de referencia externo, en función de los recursos disponibles. Es esperable que a medio plazo los métodos de secuenciación masiva ayudarán tanto a la detección de mecanismos de resistencia como a la tipificación molecular, aunque para ello será necesario implementar en los Servicios/Unidades

de Microbiología Clínica las herramientas de secuenciación y de análisis bioinformático necesarios. Es conveniente disponer de un programa para el almacenamiento de microorganismos (clínicos, cepas de referencia) de interés, que permitirá completar los estudios previamente mencionados.

#### NUEVAS INFECCIONES EMERGENTES. ¿PREPARADOS? ¿LISTOS? ¿YA?

J.R. Arribas

Unidad de Aislamiento de Alto Nivel, Hospital La Paz-Carlos III, Madrid.

En esta presentación revisaré la experiencia de la Unidad de Aislamiento de Alto Nivel (UAAN) del Hospital La Paz/Carlos III con nuevas infecciones emergentes de alto riesgo, es decir aquellas que están producidas por patógenos tipo 4 que suponen un peligro para la salud pública, son transmisibles de persona a persona y no tienen un tratamiento específico eficaz. Desde el año 2104 nuestra UAAN ha atendido a 21 pacientes con sospecha de infección emergente de alto riesgo, incluyendo tres casos confirmados de enfermedad por virus ébola y un caso de fiebre hemorrágica de Crimea Congo. En la presentación repasaré el proceso de creación de la UAAN de nuestro hospital y los aspectos esenciales de la preparación frente a infecciones emergentes de alto riesgo.

#### Sesión plenaria 2

#### LUCHA CONTRA LAS RESISTENCIAS MICROBIANAS EN LOS CENTROS SOCIO SANITARIOS

E. Cercenado

Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Los centros sociosanitarios (CSS) son un conjunto de instituciones que proporcionan cuidados de salud a personas con diferentes grados de dependencia y de enfermedad.

En estas instituciones las infecciones son frecuentes y, entre ellas, la colonización o infección por microorganismos multirresistentes (MMR)

es una de las más preocupantes ya que, además de suponer una importante causa de morbilidad, mortalidad y elevados costes, la colonización puede persistir durante periodos de meses. Los residentes en CSS constituyen un foco de diseminación dentro del CSS y un reservorio y vehículo de diseminación de MMR a hospitales, del mismo modo que sus visitas frecuentes a hospitales suponen también para ellos un riesgo de adquisición de MMR. No obstante, la transmisión de MMR en los CSS aunque es probable, no es frecuente (en situación de ausencia de brotes), y la frecuencia de infección clínica causada por MMR también suele ser baja. Entre los factores de riesgo para adquirir un MMR, los más importantes son la duración de la estancia en el CSS y compartir habitación. Los MMR más frecuentes son *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM), enterococos resistentes a la vancomicina (ERV), neumococos resistentes a la penicilina y/o a macrólidos y fluoroquinolonas, y microorganismos gramnegativos multirresistentes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., y enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido y/o, carbapenemasas). Las estrategias más importantes para disminuir la emergencia y diseminación de MMR son el establecimiento de precauciones de contacto y los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). En cuanto a las precauciones de contacto estrictas, aunque son necesarias, no hay ninguna evidencia que sustente que su aplicación reduzca la probabilidad de transmisión de MMR en CSS. Entre estas medidas, son eficaces la estancia en habitación individual, el establecimiento de cohortes de residentes con MMR, la ubicación de residentes con MMR con otros de bajo riesgo de adquisición y la limpieza ambiental, aunque se ha demostrado que el uso de guantes es preferible ya que reduce el aislamiento social. También se recomienda realizar cultivos de vigilancia pre-ingreso. Muchos CSS establecen estrictas precauciones de contacto para admitir a residentes con MMR, y el manejo es inadecuado en muchas ocasiones; por ello, se recomienda establecer sólo precauciones estándar, incluyendo una estricta higiene de manos y siempre que el lugar de colonización-infección por el MMR se pueda controlar. La implantación de programas PROA en los CSS es otra estrategia. Muchos residentes reciben tratamientos antimicrobianos innecesarios durante largos periodos de tiempo, por lo que son necesarios programas que incluyan la educación del personal sanitario, guías de uso adecuado de antimicrobianos, monitorización de MMR, protocolos de laboratorio para detección y tipado molecular de MMR e identificación de consultores expertos.

La prevención de la infección en los CSS una prioridad. El control de los MMR en los CSS no solamente beneficia a sus residentes sino que contribuye a reducir el gasto sanitario en los hospitales de referencia por lo que sería deseable contar con apoyo institucional para financiar estrategias dirigidas a vigilar los MMR en los CSS.

## INFECCIÓN VIH. EL LARGO CAMINO HACIA LA CURACIÓN

S. Moreno

*Departamento de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*

El tratamiento antirretroviral ha logrado que la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes infectados por VIH sean similares a las de las personas no infectadas, con una toxicidad más que aceptable. Sin embargo, la medicación actual no logra la curación de la infección por VIH y eso obliga a mantener el tratamiento por por vida. Dado el nivel de satisfacción con el tratamiento actual, resulta más que lógico el interés en la investigación por la curación que se ha despertado en los últimos años.

En un tiempo considerada una meta excesivamente alejada de las posibilidades de la ciencia, hoy se contempla la curación de la infección por VIH como un objetivo alcanzable. De hecho, que la curación es posible lo confirma la erradicación completa demostrada en el que se conoce como "paciente Berlín", la curación funcional que de modo natural al-

canzan los controladores de élite o la que de modo artificial se logra en los pacientes tratados de forma muy precoz, durante la primoinfección (cohorte Visconti). El ánimo es que lo que ahora constituyen excepciones se convierta en la norma en el futuro más próximo posible.

En la actualidad se han identificado al menos tres barreras que impiden la curación de la infección por VIH con tratamiento antirretroviral:

1. La existencia de un reservorio celular latentemente infectado por VIH: constituye el mayor obstáculo conocido. Las principales células que sirven de reservorio son linfocitos T CD4+ de memoria en estado de reposo, pero otras (macrófagos y células dendríticas, entre otras) también pueden albergar virus en estado de latencia.
2. Replicación vírica persistente, a pesar de tratamiento antirretroviral supresivo. Seguramente debido a la mala difusión de los fármacos a tejido linfático, el VIH puede continuar su replicación en el mismo y contribuir a mantener el reservorio celular.
3. Existencia de reservorios anatómicos (fundamentalmente sistema nervioso central).

Las estrategias que se proponen para la curación están relacionadas con los mecanismos de persistencia que se han comentado:

1. La eliminación del reservorio celular latente se basa en la utilización de fármacos que inhiban alguno de los mecanismos que contribuyen a mantener al virus en estado de latencia. Cada vez son mejor conocidos cuáles son estos mecanismos y se están probando fármacos que actúen sobre alguna de las dianas identificadas. Por una vía diferente, se intenta la eliminación del reservorio celular mediante la manipulación genética. La curación del paciente Berlín mediante un trasplante alogénico de médula ósea con la delección delta-32 (y, por tanto, sin correceptores CCR5) ha hecho concebir el uso de herramientas que modifiquen genéticamente los linfocitos T en el mismo sentido y carezcan de los correceptores necesarios para que el VIH los infecte.
2. El tratamiento precoz de la infección por VIH, durante la primoinfección, se ha probado como estrategia para prevenir el establecimiento del reservorio o disminuir su tamaño a un nivel que permita el control de la reactivación del virus. El conocido como "Niña de Mississippi" es un ejemplo de los beneficios de esta estrategia, aunque no logra la curación completa. Las denominadas vacunas terapéuticas se orientarían en el mismo sentido, ayudando a pacientes durante la infección aguda o en la fase crónica de la enfermedad a controlar inmunológicamente al VIH en el reservorio.
3. Finalmente, la intensificación del tratamiento antirretroviral (añadir más fármacos de los estrictamente necesarios para mantener la indetectabilidad de la carga viral plasmática) tiene como objetivo eliminar la potencial replicación vírica que podría persistir en tejido o reservorios anatómicos.

Es de esperar que, con el conocimiento acumulado y los esfuerzos de investigación actualmente existentes, se acaben por identificar en un futuro próximo las barreras que impiden la curación y las estrategias necesarias para salvarlas.

## MESAS REDONDAS

### Mesa redonda 1:

*MR1. Mesa conjunta API, SADI, SEIMC. Leishmaniasis. Tuberculosis multirresistente*

### ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y CLÍNICO DE LA LEISHMANIASIS EN LAS AMÉRICAS

J.A. Suárez

*API. Medicina Tropical, Instituto Conmemorativo Gorgas, Panamá.*

La Leishmaniasis es endémica en aproximadamente 98 países del mundo en más de tres continentes, teniendo una población en riesgo

de más de 310 millones de personas y una incidencia anual de 1,3 millones de casos.

El cambio climático, las intervenciones ambientales en áreas urbanas no planificadas, unido a la deforestación masiva de los bosques y selvas, han aumentado de manera considerable condicionando un ascenso progresivo de casos en los últimos diez años.

En las Américas 18 países son endémicos de Leishmaniasis cutánea y mucosa. En 17 de ellos esta enfermedad es de notificación obligatoria. Se reportan anualmente, 56.989 casos observándose una incidencia expresada en tasas de  $19,76 \times 100.000$  habitantes en el continente. Panamá presenta una de las incidencias más alta, siendo el cuarto país en América con una tasa anual de  $53 \times 100.000$  habitantes.

La patogénesis de la enfermedad es compleja en relación a la respuesta inmunológica presentada por el paciente y las manifestaciones clínicas de la enfermedad, observando múltiples presentaciones de una misma enfermedad que va desde la Leishmaniasis cutánea localizada hasta las formas diseminada y difusa, incluyendo la presentación de formas mucosas que se observan entre el 3-5% de los pacientes. Las especies implicadas en Leishmaniasis cutánea del nuevo mundo pertenecen al subgénero *L. leishmania* y a la *L. viannia*, siendo este último el de mayor importancia clínica, observándose el carácter dermatrópico y mucotrópico en las especies (*L. brasiliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*).

El abordaje diagnóstico puede variar de acuerdo a la infraestructura y experiencia de cada centro clínico. Se utiliza el extendido para búsqueda de amastigotes; PCR de género y especies, cultivo y la intradermorreacción de Montenegro, la cual tiene escaso valor diagnóstico en países endémicos.

El manejo terapéutico de la enfermedad sigue siendo los Antimonios pentavalentes como medicamentos de primera línea. Sin embargo, existen otras alternativas terapéuticas como miltefosina, anfotericina B y tratamiento tópico con aminoglicósidos.

## LEISHMANIASIS: EXPERIENCIAS CLÍNICAS Y NOVEDADES

M.O. Quipildor

SADI, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Vicente Paúl, Enfermedades Tropicales UNAS, Oran, Argentina.

El término Leishmaniasis describe un conjunto de enfermedades parasitarias de distribución mundial producidas por diferentes especies de protozoarios hemoflagelados del género *Leishmania* y transmitida por las picaduras de alrededor de 30 especies de mosquitos vectores llamados flebotomos o Lutzomyias infectados.

La leishmaniasis es endémica en 98 países y hay más de 350 millones de personas en riesgo. Se estima que ocurren cada año 2 millones de nuevos casos en todo el mundo, correspondiendo 1,5 millones de casos a la leishmaniasis tegumentaria (LT) y 500.000 a la leishmaniasis visceral (LV).

En el continente americano, se distribuye desde el sur de los Estados Unidos hasta el norte de la República Argentina. En nuestro país se notifica obligatoriamente a través del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS).

La LT es endémica en nueve provincias vecinas del norte de Argentina, que incluyen las provincias de Salta, Jujuy, Catamarca, Tucumán, Misiones, Corrientes, Chaco, Santiago del Estero y Formosa. El primer caso fue registrado en 1916. Pero, desde el año 2002 la enfermedad se encuentra en un período inter-epidémico registrando entre 100 y 150 casos por año, principalmente en Salta y Chaco, pero manteniendo casos y brotes esporádicos limitados a toda la zona endémica. En Orán Salta funciona desde hace más de 25 años el Instituto de Investigación de Enfermedades Tropicales (IIET) único lugar donde se realizan el diagnóstico de LT.

La LT se transmite en zonas selváticas, rurales y suburbanas. El agente más frecuentemente asociado a brotes es *Leishmania braziliensis*.

Clínicamente, la LT es una enfermedad polimorfa de la piel y de las membranas mucosas. Comienza con una pápula que se agranda y típicamente se transforma en úlcera indolora. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, y, ocasionalmente, no ulceradas y difusas. Pueden cicatrizar espontáneamente en término de semanas o meses, o persistir durante un año o más. Estas formas no son tan graves pero pueden conducir a lesiones desfigurantes.

Al aumentar el número de casos de LT en nuestra zona hubo varias formas de presentaciones clínicas, con diagnósticos diferenciales desde una úlcera varicosa, histoplasmosis hasta lesiones neoplásicas.

El diagnóstico se confirma a través de la intradermorreacción de Montenegro, frotis, PCR y el estudio histopatológico de la lesión.

Las opciones de tratamiento deben ser manejadas de acuerdo con las manifestaciones clínicas, número y localización de las lesiones, especie de Leishmaniasis, estado general del paciente, y disponibilidad de medicamentos. El tratamiento indicado por la OMS es el antimonio de meglumina (Glucantime®) a una dosis de 20 mg/kg día (máximo 850 mg/día) durante 30 días.

Las experiencias adquiridas en esta región de Salta de LT en estos años son formas clínicas atípicas de presentación, fallos terapéuticos con el antimonio de meglumina usando drogas de 2ª elección como anfotericina o azitromicina motivando a estudios de resistencia a las drogas de primera elección.

Así el IIET colabora en el diagnóstico de LT y enteroparasitosis en Orán, en común unión con el hospital, en un lugar donde además residen múltiples otras enfermedades olvidadas.

## TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS FÁRMACOS: NECESIDAD DE UN DIAGNÓSTICO RÁPIDO

J.J. Palacios

SEIMC, Unidad de Referencia Regional de Micobacterias, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

La situación actual de la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) es preocupante. A nivel mundial, se estima que el 3,3% de los casos nuevos de tuberculosis (TB) padecen MDR-TB, porcentaje que se eleva al 20% en los enfermos previamente tratados. En España la situación es más favorable, el porcentaje de casos de MDR-TB primaria es del 0,1% en población autóctona y del 2,2% en inmigrantes. La base del diagnóstico de la TB sigue recayendo en la sospecha clínica, en la radiología y en las pruebas microbiológicas. La clínica y la radiología de la TB con resistencia a los fármacos (TB-R) son indistinguibles con respecto a la TB sensible. Una primera aproximación al posible patrón de resistencias que pueda presentar un caso de TB puede hacerse, en el caso de aquellos pacientes que en el pasado hayan sido tratados de TB, por la historia de fármacos tomados, buscando posibles monoterapias reales o encubiertas, tratando de identificar asociaciones inadecuadas de fármacos mantenidas durante más de un mes. Sin embargo, el diagnóstico de confirmación de la TB-R es microbiológico, mediante las pruebas de sensibilidad, que pueden ser fenotípicas o genotípicas. Las primeras tienen el inconveniente de que es necesario esperar a que *M. tuberculosis* crezca en los medios de cultivo antes de poder realizar el estudio de sensibilidad *in vitro* a los fármacos antituberculosos (antibiograma), por lo que los resultados suelen demorarse un mínimo de 2-3 semanas; lo ideal sería realizar siempre pruebas de sensibilidad a rifampicina e isoniazida en todos los enfermos diagnosticados de TB. Si el resultado evidencia resistencia a rifampicina (el fármaco que más condiciona el pronóstico de la TB), se debería incluir además una fluoroquinolona y un fármaco inyectable de segunda línea que se vaya a utilizar en el tratamiento de rescate (levofloxacino/moxifloxacino y amikacina/capreomicina en el caso de España). La credibilidad clínica del resultado de una prueba de sensibilidad convencional a estas drogas es muy buena y, por lo tanto, pueden

orientar mucho en la elección de la pauta de tratamiento más recomendable. Por el contrario, la credibilidad clínica de una prueba de sensibilidad a otros fármacos como etambutol, pirazinamida, etionamida/protionamida, cicloserina, PAS, etc. es muy inferior, por lo que podrían confundir más que ayudar en la elección de la pauta de tratamiento más recomendable para el enfermo. En lo referente a las técnicas moleculares, destacar que pueden obtenerse resultados en pocas horas a partir de la muestra clínica de manera directa, mediante diferentes técnicas de amplificación genómica que permiten detectar mutaciones en diferentes genes vinculados a resistencia a los fármacos anti-TB. Aunque existen diferentes plataformas comercializadas, es necesario resaltar la experiencia acumulada con el sistema Xpert® MTB/RIF (Cepheid), recomendado por la OMS, que puede detectar la resistencia a la rifampicina (R) en un plazo de 2 horas; FluoroType® MTB-DR (Hain) y RealTime® MTB RIF/INH Resistance Assay (Abbott) que pueden detectar resistencia a R e isoniazida (INH) en 3 horas; y Anyplex® II MTB MDR/XDR Detection (Seegene) que en el mismo tiempo detecta resistencias a R, INH, quinolonas y fármacos inyectables de segunda línea.

## Mesa redonda 2:

MR2. Avances en infecciones protésicas articulares

### AVANCES RECIENTES EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES DE PRÓTESIS ARTICULARES

N. Benito

*Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

El diagnóstico de las infecciones de las prótesis articulares (IPA) supone un reto en la práctica clínica. Este reto tiene una doble vertiente: por una parte se pretende confirmar si hay o no una infección que afecta la prótesis; por otra parte, es de crucial importancia llegar al diagnóstico microbiológico de la infección.

El diagnóstico síndromico de la IPA es complejo. La sospecha clínica constituye la base de este diagnóstico. En el caso de las infecciones postoperatorias, que se producen precozmente tras la cirugía de implante de la prótesis, la sospecha se basa en el aspecto de la herida quirúrgica. En esta situación, se puede plantear si se trata de una infección superficial o está afectada la prótesis. En el caso de las infecciones crónicas tardías, la frecuente ausencia de signos inflamatorios locales dificulta la sospecha inicial; a menudo se plantea el diagnóstico diferencial con la disfunción o aflojamiento aséptico de la prótesis. En los últimos años se han desarrollado una serie de criterios que pretenden ayudar a establecer el diagnóstico de IPA. Se revisarán los avances producidos en las distintas pruebas que pueden ser de utilidad. Por un lado existen una serie de biomarcadores séricos que valoran la respuesta del huésped frente al patógeno. Por otro lado, el estudio de determinados biomarcadores y de la citología en el líquido sinovial puede contribuir al diagnóstico de la infección protésica; algunos de estos biomarcadores han recibido un particular interés en los últimos años. Los estudios histopatológicos de las muestras intraoperatorias también pueden ser útiles en el diagnóstico de la IPA. Las pruebas de imagen pueden poner de manifiesto distintas consecuencias de la infección, aunque su papel específico en el diagnóstico de las IPA es controvertido.

El diagnóstico microbiológico se basa fundamentalmente en el cultivo de distintos tipos de muestras. En los últimos años se han analizado distintas formas de optimizar el resultado de los cultivos; esto es de particular interés en el caso de las infecciones crónicas,

por el papel preponderante de las bacterias de las biopelículas periprotésicas en estos casos. El posible papel de la biología molecular en el diagnóstico microbiológico de las IPA suscita un creciente interés.

### NUEVOS CONOCIMIENTOS EN LA TOMA DE DECISIONES MÉDICO-QUIRÚRGICAS EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR

J. Lora-Tamayo

*Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

El biofilm bacteriano es un componente característico de la infección de prótesis articular, y así ha centrado habitualmente la problemática de un tratamiento que necesariamente debe ser combinado (médico y quirúrgico) y donde la actividad de los antibióticos es con frecuencia subóptima. Sin embargo, son muchas más las variables que influyen en el resultado final y que, más allá del biofilm bacteriano, deben ser tenidas en cuenta en la toma de decisiones. Así, las condiciones del huésped (edad, comorbilidad, grado de inmunosupresión), las variables antibióticas y quirúrgicas (retención del implante vs. explante, recambio de componentes móviles, precocidad quirúrgica), y el dinamismo fenotípico del microorganismo, más allá de su especie y su antibiograma, convergen en una compleja ecuación cuya interpretación no siempre es evidente.

La decisión de la estrategia quirúrgica no es sencilla y precisa un consenso multidisciplinar de expertos que ponderen todas las variables citadas. El pronóstico de la infección y el resultado funcional esperable deben ser tenidos en cuenta, así como las expectativas del paciente y su comorbilidad. Los algoritmos reconocidos y las guías clínicas son sin duda de gran utilidad para centrar la discusión de cada caso, pero algunas de sus definiciones deberían ser reconsideradas. Así, en la infección manejada con retención del implante, la estabilidad de la prótesis y la buena situación de las partes blandas están fuera de discusión. La precocidad terapéutica es fundamental, pero los puntos de corte temporales deben ser revisados. Por último, es discutible en qué grado debe influir en la toma de decisiones la etiología específica de la infección y su patrón de resistencia antibiótica.

Por otro lado, la expresión fenotípica cambiante de los microorganismos durante la infección de prótesis podría tener un impacto significativo en el diseño del tratamiento antibiótico ofrecido a los pacientes, especialmente en una estrategia terapéutica que incluya la retención del implante protésico. Así, mientras que el fracaso observado en las primeras semanas parece depender de un mayor componente inflamatorio y piógeno del cuadro clínico (infección de predominio planctónico), la ausencia de curación a largo plazo parece responder en mayor medida al biofilm bacteriano y a la infección persistente (infección de predominio adherente). La elección de un régimen antibiótico con actividad antimicrobiana frente los fenotipos bacterianos predominantes en cada momento podría ser crucial para el pronóstico de los pacientes. Además, es posible que un mayor conocimiento microbiológico y molecular de los mecanismos que permiten la expresión de estos fenotipos pueda resultar clave para mejorar nuestras estrategias terapéuticas.

Finalmente, la infección de prótesis articular exige un manejo antibiótico sofisticado, tanto en cuanto a la actividad antibiótica de la combinación, como a la duración del tratamiento y a la optimización de los parámetros PK/PD de los antimicrobianos empleados. Es necesario encontrar regímenes alternativos a rifampicina y/o fluorquinolonas para las situaciones en que su administración no es posible. Es imprescindible un abordaje global y excelente de todos estos elementos que ofrezcan las mayores garantías de éxito en un escenario de tanta complejidad.

## TERAPÉUTICA ANTI-BIOFILM: LA BÚSQUEDA DE NUEVOS CRITERIOS FARMACODINÁMICOS

M.D. Macià

Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Son Espases, Palma, Illes Balears.

Las biopelículas bacterianas o *biofilms* son comunidades complejas de microorganismos adheridos a una superficie y embebidos en una matriz de exopolisacárido. Su importancia clínica radica en la persistencia de las infecciones en las que están implicados debido, fundamentalmente, a su resistencia al sistema inmunitario y a los antibióticos. Ejemplos representativos de infecciones relacionadas con la formación de *biofilms* en tejidos son la infección pulmonar crónica (IPC) en los pacientes con fibrosis quística (FQ) o la infección crónica de herida, pero también son características las infecciones asociadas a cuerpos exógenos como prótesis, catéteres, tubos endotraqueales o dispositivos intravasculares. El diagnóstico de laboratorio de estas infecciones es exigente ya que implica un procesamiento específico de las muestras. La observación microscópica directa (tinción de Gram, FISH o microscopía láser confocal [MLC]) de las estructuras de los *biofilms* en las muestras, la obtención de biopsias (y no frotis) en la infección crónica de herida y la sonicación de las prótesis o catéteres previa a la siembra son algunas de las recomendaciones de las recientes guías para el diagnóstico de las infecciones relacionadas con la formación de *biofilms*. El tratamiento de estas infecciones añade, si cabe, aún más complejidad. La discordancia de la respuesta al tratamiento basado en los resultados de los estudios habituales de sensibilidad podría estar motivada, en parte, en que estos se realizan sobre cepas en crecimiento planctónico. En este sentido, en los últimos años se han desarrollado numerosos modelos *in vitro* con el fin de estudiar la sensibilidad a los antibióticos en *biofilm*. Entre los más utilizados está el dispositivo de Calgary, un modelo estático compuesto por placas *microtiter* y tapas con púas donde se forma el *biofilm* al entrar en contacto con la suspensión bacteriana en los pocillos. La modificación desarrollada por Moskowitz y col. permitió la obtención de un parámetro de actividad antimicrobiana denominado concentración inhibitoria del *biofilm* (CIB), al que se sumarían, posteriormente, la concentración bactericida del *biofilm* (CBB) y la concentración de erradicación del *biofilm* (CEB). Más interesantes de cara a la aplicación de parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) son los sistemas dinámicos como los biorreactores o el modelo en celda de flujo en los que se puede controlar también el tiempo de administración del antibiótico. Este último, además, permite la observación directa de la evolución de las estructuras de los *biofilms* por MLC y su cuantificación mediante parámetros estructurales como la biomasa o el grosor. Trabajos basados en este sistema han demostrado, entre otras cosas, sinergia entre colistina y tobramicina, y colistina y ciprofloxacino en *biofilms* de *P. aeruginosa*. Más recientemente, con modificaciones encaminadas a la humanización de dicho modelo, como el empleo de sangre humana, se ha demostrado que los antibióticos daptomicina, tigeciclina y rifampicina son los más eficaces en el tratamiento de la infección por *Staphylococcus aureus* asociada a catéter. Sin embargo, el ambiente particularmente complejo del *biofilm* (alginato, polimorfonucleares, ADN libre, anaerobiosis/microaerofilia, diferentes subpoblaciones bacterianas, etc.) está aún lejos de ser totalmente reproducido con estos modelos. Esta circunstancia podría explicar que los escasos ensayos clínicos basados en regímenes de antibióticos obtenidos según los estudios de sensibilidad en *biofilm* no hayan demostrado ventajas clínicas ni microbiológicas significativas en comparación con los basados en los estudios convencionales.

En conclusión, todavía es necesaria una mayor estandarización de los procedimientos, parámetros y puntos de corte para poder implementar protocolos de procesamiento de muestras y estudios de sensibilidad en *biofilm* compatible con la rutina del laboratorio de microbiología

en paralelo a nuevos ensayos clínicos que evalúen el tratamiento dirigido por estos.

## Mesa redonda 3:

MR3. Nuevos retos en el manejo de la infección en los pacientes con cáncer

### REDUCCIÓN DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO EN LOS PACIENTES NEUTROPÉNICOS DE ALTO RIESGO

M. Aguilar-Guisado

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

La duración óptima del tratamiento antimicrobiano empírico en los pacientes con neutropenia febril ha sido objeto de discusión en los últimos años. Aunque clásicamente se ha recomendado continuar el tratamiento hasta la recuperación de la neutropenia, especialmente en los pacientes con neutropenia prolongada, la evidencia científica que soporta esta recomendación es baja. La razón principal para mantenerla es el riesgo potencial de fiebre recurrente y de sepsis si se suspende antes el tratamiento antimicrobiano, pero tanto la recurrencia de la fiebre como las infecciones secundarias son frecuentes en pacientes con neutropenia prolongada independientemente de que reciban tratamiento antibiótico. Por otro lado, esta recomendación conlleva una prolongación innecesaria del tratamiento antibiótico en la práctica clínica en pacientes con neutropenia posquimioterapia prolongada, y contrasta con la necesidad urgente de optimizar los tratamientos antimicrobianos y, específicamente, de acortar su duración. La presión selectiva del tratamiento antibiótico prolongado puede conducir a infecciones de brecha de difícil tratamiento de forma especial en los pacientes hematológicos, que están repetidamente expuestos a antimicrobianos de amplio espectro, y en los que las infecciones por bacterias multirresistentes constituyen una amenaza emergente y grave. Pocos estudios han evaluado la suspensión precoz de la antibioterapia en pacientes adultos con neutropenia febril de alto riesgo sin diagnóstico etiológico. El diseño es observacional no comparativo en la mayoría de ellos, algunos incluyen un número muy limitado de pacientes, y utilizan criterios muy variables para decidir la suspensión del tratamiento antibiótico. Aún con estas limitaciones, la conclusión general de estos estudios es que si bien la suspensión precoz del tratamiento antibiótico durante la neutropenia se asocia con una proporción variable de fiebre recurrente, no se observa un impacto en la mortalidad siempre que se reinicie de nuevo el tratamiento antimicrobiano. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico multicéntrico realizado en hospitales españoles, que compara la suspensión del tratamiento antibiótico tras 72 horas de apirexia y de resolución de los síntomas y signos de infección, con el abordaje clásico de mantenerlo hasta la recuperación de los neutrófilos, en 157 pacientes hematológicos con neutropenia febril de alto riesgo sin diagnóstico microbiológico. Sus resultados confirman que la suspensión del tratamiento antimicrobiano tras 72 horas de apirexia si el paciente está estable y asintomático consigue reducir el número de días de exposición al tratamiento antibiótico sin impacto en la mortalidad. Además, la frecuencia de fiebre recurrente y de infecciones secundarias fueron similares en ambos grupos. Ninguno de los pacientes con infección bacteriana secundaria tras la suspensión del tratamiento antibiótico durante la neutropenia tuvo una presentación clínica grave ni falleció, lo que sugiere que la fiebre recurrente no es un marcador de infección grave ni de mortalidad, además de que ocurre independientemente de que se mantenga o

no el tratamiento antimicrobiano. La reducción del número de días de tratamiento antimicrobiano supone un beneficio adicional que justifica su aplicación en la práctica clínica diaria y contribuye al desarrollo de programas de optimización para mejorar el uso de antimicrobianos y limitar el desarrollo de resistencias bacterianas en esta población.

## PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN EL MANEJO DE LAS INFECCIONES VIRALES

D. Navarro

*Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario, Valencia.*

Hace más de 25 años el grupo de Stanley Ridell del Centro de Investigación en Cáncer Fred Hutchinson en Seattle (USA) demostró que la transferencia adoptiva de clones de células T citotóxicas específicas frente al citomegalovirus (CMV), procedentes de donantes, y generadas *in vitro* en cultivos mixtos con fibroblastos autólogos infectados prevenían el desarrollo de viremia (y de enfermedad orgánica o tisular) en receptores de trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (alo-TPH), sin inducir enfermedad de injerto contra huésped. Desde entonces se han llevado a cabo numerosos ensayos de inmunoterapia adoptiva con linfocitos T específicos frente al CMV que han establecido la seguridad y eficacia (prevención y tratamiento de viremia o enfermedad refractaria a antivirales). El uso de estrategias de inmunoterapia adoptiva con linfocitos T virus-específicos (LVS) se ha mostrado igualmente eficaz en el control de la infección transformante por el virus de Epstein-Barr (EBV), tanto en el alo-TPH cuanto en el trasplante de órgano sólido, y también en el de infecciones causadas por virus frecuentemente oportunistas en el trasplante tales como adenovirus, poliomavirus (virus BK) o el virus herpes humano tipo 6 (VHH6) (preparaciones de LT multivírus). Al margen del trasplante, existen varios ensayos clínicos en curso que evalúan la eficacia de la inmunoterapia adoptiva en el tratamiento del glioblastoma multiforme, en cuya patogénesis se ha implicado al CMV. La obtención de LVS en condiciones de uso clínico no es fácil. Se han desarrollado varios protocolos rápidos, basados en la captación de LT específicos mediante múltiplos HLA-péptido o a través de la captación de IFN-gamma o marcadores de activación cuya naturaleza será discutida en la sesión. Igualmente la creación de bancos de LTS (procedentes de "third party" donors) hace factible el uso de estas estrategias en la práctica clínica.

## Mesa redonda 4:

*MR4. Simposio conjunto ESCMID-SEIMC. European fight against antimicrobial resistance*

### EUROPEAN CONTRIBUTION TO RESEARCH IN THE FIGHT AGAINST RESISTANCE

H. Goossens

*Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), University of Antwerp, Antwerp, Bélgica.*

Bacterial infections are increasingly becoming untreatable, due to antibiotic resistance. This global emergence of antibiotic resistance coincides with a marked fall-off in the development of novel antibiotics and sub-optimal use of existing antibiotics. Few new products and novel drug classes are currently in development due to 1) lack of investments in drug discovery; 2) costly and inefficient clinical development, and; 3) limited economic return on investment. Better antimicrobial stewardship, and new evidence supporting the more

effective use of existing treatments are urgently needed. Unless action is taken, some estimate that up to 10 million people will die each year due to AMR by 2050<sup>1</sup>.

Reducing the impact of antibiotic resistance at individual and population levels requires long-term, internationally coordinated, concerted efforts and sustained investments in the development of new or improved strategies for prevention, diagnosis and treatment, and their translation into standard clinical practice and public health (policy) measures. Between 2007 and 2013 the EU invested 1.3 billion Euros in accelerating the development of better and safer antibiotics<sup>2</sup>. The EU has supported surveillance programmes on antimicrobial use and resistance. Ongoing, rigorous data collection and analysis of antimicrobial use and resistance, in humans and animals, have shown successful interventions in EU Member States. Inspired by this success, the European Commission lent its support to the first European Antibiotic Awareness Day in 2008. This became an annual event, and in 2015 was scaled up to become the World Antibiotic Awareness Week, now coordinated by the World Health Organization<sup>3</sup>. The development of new/improved diagnostics, vaccines, antimicrobials or alternative therapeutics and treatment strategies require the conduct of (large) multicentre clinical studies, that are typically complex, costly and time-consuming processes. There is a need to establish a clinical research network across Europe that has the capacity and capability to directly enroll patients, to increase efficiency for testing and developing new diagnostic, preventive and/or therapeutic strategies and therapies.

## Bibliography

1. Review on AMR. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. May 2016.
2. Goossens H. Shout about the European Union's success. *Nature*. 2017;542(7641):273.
3. Kelly R, Zoubiane G, Walsh D, Ward R, Goossens H. Public funding for research on antibacterial resistance in the JPIAMR countries, the European Commission, and related European Union agencies: a systematic observational analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(4):431-40.

## ANTIBIOTIC STEWARDSHIP: AN EUROPEAN PERSPECTIVE

C. Pulcini

*Université de Lorraine and Nancy Teaching Hospital, Nancy, Francia.*

Antibiotic stewardship programmes, which are a set of interventions aiming at prescribing antibiotics appropriately and responsibly, are one of the key strategies to tackle the current worldwide bacterial resistance crisis. I will present some examples of European and national initiatives and discuss some perspectives and future developments.

## Mesa redonda 5:

*MR5. Actualización en el tratamiento antirretroviral y de la hepatitis C*

### EL TAR DE INICIO EN LAS RECOMENDACIONES DE GESIDA DE 2018

J.A. Iribarren

*Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Donostia, San Sebastián.*

Los motivos de iniciar un TAR son: la reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el VIH, la recuperación y preservación de la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH-1 sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del VIH. Es importante valorar de forma individual el momento de inicio del TAR y los fármacos que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de

las opciones. La disposición y motivación del paciente es un factor crítico a la hora de tomar la decisión de cuándo empezarlo.

Tras los resultados de los ensayos clínicos START y TEMPRANO, corroborados además en estudios observacionales, el TAR debe iniciarse en todos los pacientes con infección por VIH-1, con o sin sintomatología y con independencia del número de linfocitos CD4+ (A-I).

Las pautas de tratamiento inicial recomendadas consisten en una combinación de tres fármacos que incluyen dos ITIAN asociados a un INI, a un ITINN o a un IP potenciado. Las combinaciones de ITIAN de elección son FTC/TAF o ABC/3TC (A-I). La combinación de ABC/3TC con un ITINN o un IP potenciado debe evitarse en pacientes con CVP elevada (> 100.000 copias/ml) (A-I). Abacavir está contraindicado en pacientes HLA-B57+ (A-I).

Aunque la eficacia intrínseca, medida por proporción de pacientes con CVP indetectable entre los que toleran la medicación, ha sido muy elevada desde el advenimiento del efavirenz como tercer fármaco de la combinación, ensayos clínicos comunicados y publicados en los últimos años han demostrado una mejor tolerancia y, por tanto, un mejor resultado medido por intención de tratar, cuando el tercer fármaco es un INI. En la presentación se revisarán los aspectos fundamentales de estos ensayos clínicos, que han llevado a GeSIDA a elaborar las siguientes recomendaciones: a) *Pautas preferentes* (pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ECA han mostrado una eficacia superior frente a otras, o, mostrando no inferioridad presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas): DTG/ABC/3TC; DTG+FTC/TAF; RAL+FTC/TAF; b) *Pautas alternativas* (pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales): EVG/c/FTC/TAF; DRV/c/FTC/TAF; DRV/p+FTC/TAF; RPV/FTC/TAF (esta última no indicada con CVP > 100.000 copias/ml); y c) *Otras pautas posibles* (estas pautas también han demostrado eficacia, pero o bien la evidencia se considera insuficiente, o tienen desventajas respecto a las pautas consideradas preferentes o alternativas): RAL+ABC/3TC; ATV/p+FTC/TAF; DRV/p+ABC/3TC; EFV+FTC/TAF. Para todas las pautas, la combinación FTC/TDx (diferentes sales de tenofovir) puede utilizarse como alternativa a TAF siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia y no exista riesgo de desarrollarla (C-III). En cualquier caso y, con cualquier pauta, un aspecto clave en el éxito terapéutico es la adherencia del paciente al tratamiento y al seguimiento en la consulta.

## TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C: PREPARADOS PARA EL ÉXITO

M. Montes

*Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

El virus de la hepatitis C (VHC) se conoce desde la década de los 80 y es responsable de una gran morbimortalidad en todo el mundo. Debido a su mecanismo de transmisión por vía hematológica ha afectado a diversas poblaciones expuestas a sangre y/o derivados, no obstante, su expansión ha disminuido drásticamente en los últimos 20 años. El tratamiento de esta infección si bien se inició precozmente tras su identificación no se disponía de terapias directas frente al virus y por ello los resultados han sido pobres y asociados a una gran cantidad de efectos secundarios.

En la primera década de 2000 y gracias al desarrollo de modelos *in vitro* para la replicación del VHC se pudo conocer su ciclo replicativo y se identificaron las posibles dianas terapéuticas para el desarrollo de agentes antivirales directos. En 2012 dispusimos en España de los primeros fármacos boceprevir y telaprevir, inhibidores de la proteasa de primera generación, que todavía era necesario utilizar en combinación con las terapias clásicas de interferón pegilado y ribavirina pero que prácticamente duplicaba la eficacia de las mismas. En un

plazo de 3 años se incorporaron al arsenal terapéutico nueve fármacos más que utilizados en diversas combinaciones han permitido utilizar estrategias de tratamiento combinados libres de interferón y ribavirina con tasas de curación superiores al 90% con apenas efectos secundarios.

En España se elaboró un "Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud" que entró en vigor el día 1 de abril de 2015, que ha supuesto un impulso definitivo en el tratamiento de la hepatitis C en nuestro país. Hasta la fecha se han tratado en España más de 70.000 personas pero todavía quedan un gran número de pacientes por diagnosticar y por tratar.

Durante 2016 y 2017 se han utilizado principalmente tres combinaciones de agentes antivirales directos (sofosbuvir/ledipasvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir y elbasvir/grazoprevir (AADs) en función del genotipo y de las características del paciente. Los tratamientos tienen una duración de entre 12 y 24 semanas y sólo en una minoría de pacientes ha sido necesario añadir ribavirina a la pauta. A pesar de contar con estas excelentes combinaciones en el último trimestre de 2017 se han aprobado tres combinaciones nuevas (sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir) que se caracterizan por ser pangenotípicas, acortar las terapias a 8 o 12 semanas y no precisar el uso de ribavirina. Además permiten rescatar de una manera eficaz a los escasos pacientes que han fracasado a las terapias de AADs y que han desarrollado mutaciones de resistencia.

En este momento, podemos decir que con las últimas combinaciones de AADs incorporadas al arsenal terapéutico, el tratamiento de la hepatitis C es fácil y con una excelente relación coste/beneficio lo que debe permitirnos alcanzar el objetivo de la erradicación de la infección en un corto plazo. Para alcanzar este objetivo es necesario que se diagnostiquen todas las personas con hepatitis C crónica y se deriven a las consulta de hepatología/infecciosas para que sean tratadas; es este el principal reto al que nos enfrentamos en 2018.

## Mesa redonda 6:

*MR6. Infecciones reemergentes en Europa: del sarampión a la hepatitis A*

### SARAMPIÓN: ¿ERRADICACIÓN O EMERGENCIA DE SALUD PÚBLICA?

J.M. Arteagoitia

*Servicio de Vigilancia y Vacunas, Dirección de Salud Pública y Adicciones, Gobierno Vasco.*

El sarampión es una enfermedad vírica exantemática con reservorio humano exclusivo, altamente contagiosa y prevenible por vacunación. Las complicaciones del sarampión pueden ser graves y su letalidad oscila entre 0,1 y 1 por 1.000 casos notificados.

En 2005, la Oficina Europea de la Organización Mundial de la Salud (OMS), desarrolló un plan al objeto de conseguir en la región europea la eliminación del sarampión y rubéola endémicos y la prevención de la rubéola congénita para el año 2010. Sin embargo, el resurgimiento del sarampión en diferentes países europeos, ha obligado a retrasar el objetivo en dos ocasiones, primero al año 2015 y posteriormente al año 2020. En contraste, en el año 2016, la transmisión endémica del sarampión se eliminó oficialmente por la OMS en el continente americano. Erradicar el sarampión, técnicamente posible, requiere: primero alcanzar y mantener coberturas de vacunación superiores al 95% con dos dosis de vacuna triple vírica (sarampión-rubéola-parotiditis). Segundo, conseguir una vigilancia epidemiológica intensiva y de calidad detectando rápidamente casos sospechosos evitando la aparición de brotes. Son necesarios, recursos adecuados en la vigilancia, repor-

te diagnóstico de laboratorio y mantener la alerta entre el personal sanitario. Esto último, es especialmente complejo en un entorno donde la mayoría de los profesionales sanitarios más jóvenes nunca han diagnosticado esta enfermedad.

En 2017, según el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), se ha producido un nuevo incremento del sarampión, hasta un total de 14.451 casos, confirmándose 8.876 de estos casos, que se han detectado en 28 de los 30 países europeos. La incidencia de sarampión a lo largo de 2017 en Rumanía (5.560 casos), Italia (5.504 casos), Grecia (964 casos) o Alemania (926 casos) unidos a brotes importantes en países como Francia, Bélgica, Reino Unido, Austria o Bulgaria indican que la enfermedad no está controlada en Europa. En España se registraron 303 casos y se confirmaron 161 (datos del CNE). La causa principal del problema es una baja cobertura de vacunación que impide alcanzar el nivel crítico de inmunidad de grupo para controlar la transmisión del sarampión. Según el ECDC, entre los casos registrados en 2017 con estatus vacunal conocido, un 87% no había recibido ninguna dosis de vacuna triple vírica, siendo gran parte menores de 5 años (37%). Esto implica un serio problema de cumplimiento de los programas de vacunación. Asimismo, las últimas cifras disponibles sobre cobertura recogidas por la OMS (2016) muestran una cobertura de la segunda dosis de sarampión por debajo del objetivo del 95% en 20 de los 27 países de la UE. Estas bajas coberturas son el principal obstáculo para cumplir el calendario previsto de erradicación. Las razones de esta situación son varias, pero la principal es el gran eco de los movimientos antivacunas en varios de los países afectados. Mientras no se cambie esta tendencia, el sarampión estará más cerca de producir un problema continuado de Salud Pública que de alcanzar su erradicación.

## Bibliografía

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Monthly measles and rubella monitoring report, February 2018. Stockholm: ECDC; 2018.

## Mesa redonda 7:

MR7. Mesa redonda profesional y sobre formación

### ENFERMEDADES INFECCIOSAS: EL EJEMPLO DE FRANCIA Y EL MODELO FORMATIVO DE LA UEMS

J.P. Stahl

*Presidente electo de la UEMS-ID. Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Grenoble, Francia.*

The French organization for Infectious Diseases specialty teaching is recent, as a full specialty: it started September 2017. Before, ID was an added specialty to "main" others: internal medicine, pneumology, cardiology, or others.

The major argument for this evolution was the diversity of required competencies for the modern management of infections and their importance for public health:

- Good use of antibiotics and related stewardship
- Mandatory clinical learning, including severe presentations, comorbidities, immunosuppression, aged patients, more and more infected foreign devices
- HIV infection
- Infections related to health care
- Management of networks
- Outbreaks and emerging infections
- Prevention and vaccination

By the way, it was pointed out that it was mandatory to have a specific cursus, in order to teach physicians able to be involved in all these fields. It supposes knowledge in clinical management of patient, ob-

viously, but also in microbiology, epidemiology and public health, pharmacology. Interaction with those specialists is a key role for the ID physician.

Courses are organized by semesters, during a 5 year cursus. The first year is shared with Internal Medicine: one semester in ID ward, 1 semester in Internal Medicine ward. During this year, students receive a common teaching, based on general principles of each specialty. The following years are devoted to the full specialty, and ID students have a specific cursus: 6 semesters of internship, 2 final semesters as "assistant ID physician".

There are teaching courses organized during this cursus, on a regional basis for the first year (60 hours), a national basis for the others (180 hours over the 3 years).

EUMS (European Union of Medical Specialists) will propose to European colleagues a curriculum and European Teaching Requirements, having for aim to try to harmonize ID teaching in Europe, and by the way facilitate mobility in Europe. These ETR and Curriculum will be proposed for validation to all national bodies, as well as EUMS for final next October.

### MICROBIOLOGÍA: EN QUÉ ESTADO SE ENCUENTRA NUESTRA ESPECIALIDAD EN EL MARCO ESPAÑOL Y EUROPEO

Á. Pascual

*Representante de la SEIMC en la Comisión Nacional de Microbiología, Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Hospital Universitario Virgen Macarena, IBIS, Universidad de Sevilla.*

La especialidad de Microbiología y Parasitología se encuentra en un compás de espera tras la derogación del Real Decreto de Troncalidad. Los trabajos de la comisión delegada del "tronco de laboratorio" cesaron tras la disolución de la misma. A las dificultades de encontrar competencias comunes con otras áreas de laboratorio, nos encontramos con las dificultades planteadas por la administración para incluir actividades "clínicas" entre las mismas. Estamos a la espera de la decisión del Ministerio respecto al futuro de la troncalidad y esperamos, que si se sigue con el proceso troncal, se escuche a las sociedades afectadas en el tronco de laboratorio, que en caso de Inmunología y Microbiología (50% de las especialidades implicadas) están en contra de su inclusión en el mismo. La calidad asistencial de la Microbiología española es elevada y sus competencias están más relacionadas con el área de Enfermedades Infecciosas y otras especialidades clínicas, que con otras especialidades de laboratorio. En diferentes hospitales, los servicios de Microbiología y EEII están incluidos en unidades clínicas conjuntas. La calidad y cantidad de publicaciones científicas del área de Microbiología es claramente superior a la de la media de publicaciones biomédicas en nuestro país. El condenar a Microbiología a ser especialidad troncal supondría una merma en la calidad asistencial e investigadora de los futuros microbiólogos y alejaría a los médicos de esta especialidad, lo que supondría una pérdida importante en una especialidad multidisciplinar. La situación en Europa es heterogénea, si bien en la mayoría de los países Microbiología es una especialidad primaria médica, con independencia de que se pueda acceder desde otros grados o licenciaturas. Desde la UEMS se está trabajando en un programa formativo común en Europa. También se está trabajando con la ESCMID para desarrollar un programa de formación en control de infecciones, lo que pone de manifiesto de nuevo, que el papel del microbiólogo va más allá de las actividades realizadas en el laboratorio. El control de las infecciones y la lucha contra la resistencia antimicrobiana son tareas esenciales en la actividad del microbiólogo clínico. Esperamos por lo tanto, que Microbiología y Parasitología siga siendo una especialidad no troncal, como solicitan la totalidad de los profesionales de nuestro país, y que podamos ejercer nuestra actividad en colaboración con muchas otras especialidades médicas, quirúrgicas y diagnósticas, pero especialmente con una, oficialmente reconocida, especialidad de Enfermedades Infecciosas.

## Mesa redonda 8:

MR8. Novedades en el diagnóstico y tratamiento de enterobacterias multirresistentes

### APLICACIÓN DE LAS TÉCNICAS RÁPIDAS AL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LAS INFECCIONES PRODUCIDAS POR ENTEROBACTERIAS MULTIRRESISTENTES

J.J. González

Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron y Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona.

La resistencia a los antimicrobianos es un grave problema que ha sido considerado una emergencia sanitaria por parte de todas las agencias internacionales de salud. El informe de vigilancia de resistencia a los antimicrobianos en Europa publicado en 2017 por el Centro Europeo para el Control y la Prevención de las Enfermedades muestra un aumento general de los microorganismos resistentes a antimicrobianos en toda Europa. El aumento de la resistencia a cefalosporinas y carbapenémicos es especialmente alarmante en enterobacterias, debido a la progresiva aparición y diseminación de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), betalactamasas de tipo AmpC plasmídica y carbapenemasas. En estos casos suele existir, además, corresistencia a otras familias de antimicrobianos. Esta situación dificulta seriamente las opciones terapéuticas disponibles para tratar las infecciones causadas por estos microorganismos.

A lo largo de los últimos años se han introducido en los laboratorios de microbiología nuevas técnicas que permiten acelerar la identificación de bacterias, así como la detección de su sensibilidad antibiótica o de los mecanismos de resistencia que éstas poseen. El uso de estas técnicas aplicadas al diagnóstico microbiológico de las infecciones producidas por bacterias multirresistentes es fundamental para adecuar de forma rápida y precisa el tratamiento antimicrobiano, por lo que su uso es trascendental como parte de los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). Por otro lado, el uso de este tipo de técnicas es de gran utilidad para establecer precozmente las medidas adecuadas de control y prevención de la transmisión y diseminación de estos microorganismos en los centros sanitarios. Para ello, es fundamental que exista una coordinación entre el microbiólogo, el consultor experto en enfermedades infecciosas, el equipo médico responsable del paciente, los equipos de control de la infección y todos aquellos profesionales del equipo PROA. En este sentido, resultan de gran utilidad los sistemas informáticos que integren los resultados microbiológicos y la comunicación en tiempo real con el profesional responsable del paciente con capacidad para poder modificar el tratamiento antimicrobiano.

En esta ponencia, además de los aspectos señalados anteriormente, se expondrán las técnicas tanto fenotípicas, genotípicas como proteómicas que actualmente están disponibles para el diagnóstico rápido de las infecciones producidas por enterobacterias multirresistentes, así como algunas de las técnicas que actualmente están en fase de desarrollo y validación, y que próximamente podrán ser introducidas en la práctica asistencial de los laboratorios de microbiología clínica.

### TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES GRAVES POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: ¿SON IMPRESCINDIBLES LOS CARBAPENÉMICOS?

B. Gutiérrez-Gutiérrez

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena e Instituto de Biomedicina de Sevilla, Universidad de Sevilla, Sevilla.

La aparición y propagación de las enterobacterias multirresistentes (MDR) y con resistencia extensa (XDR) se ha convertido en un pro-

blema de salud pública en las últimas décadas. Dado que las enterobacterias son patógenos comunes y causas habituales de diferentes tipos de infecciones comunitarias y nosocomiales, la resistencia a los antimicrobianos en estas bacterias tiene un impacto potencial significativo sobre el uso de antibióticos y el pronóstico de los pacientes. El tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias MDR y XDR es un reto, con limitados antimicrobianos disponibles y una evidencia limitada acerca de su eficacia.

En febrero de 2017 la OMS publicó la lista de microorganismos resistentes prioritarios en cuanto al riesgo para la salud humana y la priorización de acciones. Como prioridad 1 (crítica) se encuentran las enterobacterias resistentes a cefalosporinas (sobre todo productoras de betalactamasas de espectro extendido [BLEE]), además de las bacterias Gram-negativas *Acinetobacter baumannii* resistente a las carbapenemas, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenemas y enterobacterias resistentes a carbapenemas.

Los productores de BLEE son típicamente resistentes a algunas o a todas las cefalosporinas, son inhibidos por los inhibidores de betalactamasas y no hidrolizan cefamicinas.

Los carbapenémicos se han considerado tradicionalmente los fármacos de elección para las infecciones causadas por enterobacterias que producen enzimas BLEE debido a que no se ven afectados por estos mecanismos de resistencia.

No obstante, este hecho probablemente ha contribuido al significativo aumento mundial en el consumo de carbapenémicos, lo que puede estar relacionado en parte con la posterior propagación de la resistencia a los carbapenemas. Por lo tanto, es importante analizar con detenimiento las posibles opciones existentes actualmente para el tratamiento de estas infecciones.

Así, estas posibles alternativas a los carbapenemas abarcarían la combinación de  $\beta$ -lactámicos/ Inhibidores de  $\beta$ -lactamasas (BL/IBL) clásicos (entre los que se encuentran la piperacilina-tazobactam y la amoxicilina-clavulánico principalmente), los nuevos BL-IBL (ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam), las cefamicinas, la temocilina, los aminoglucósidos, la tigeciclina, la fosfomicina y las fluoroquinolonas.

La consideración de las características del paciente (inmunosupresión, función renal, etc.), de la gravedad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y del origen de la infección, son clave para la selección del régimen antimicrobiano a administrar (además del resultado del antibiograma) en las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE. En la mesa redonda titulada: "Novedades en el diagnóstico y tratamiento de enterobacterias multirresistentes" del XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica se repasarán estos posibles tratamientos alternativos para las infecciones graves por enterobacterias productoras de BLEE, incluyendo, en base a la literatura publicada, los puntos a favor y en contra para la utilización de cada uno de estos fármacos, tanto en el tratamiento empírico como en el dirigido.

### INFECCIONES POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS: PRONÓSTICO Y OPCIONES TERAPÉUTICAS

V. Pintado

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal (IRYCIS), Madrid.

Las enterobacterias productoras de carbapenemasa (EPC) son una causa relativamente frecuente de infecciones en nuestro medio, en las que las opciones terapéuticas son muy limitadas. Su patrón de resistencia depende de la especie y el tipo de carbapenemasa o BLEE asociada, así como de su expresión fenotípica, por lo que algunas cepas muestran CMIs dentro del rango de sensibilidad frente a carbapenemas y otros beta-lactámicos. En España se han descrito brotes de infección por EPC, siendo *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp. y *E. coli*

productoras de OXA-48, KPC o metalo-beta-lactamasa (MBL) tipo VIM las más habituales.

Las EPC producen un amplio espectro de infecciones como infección urinaria (ITU), abdominal, neumonía, bacteriemia primaria o asociada a catéter, celulitis o infección de herida quirúrgica. Su mortalidad es generalmente elevada aunque muy variable en función del origen, siendo superior en formas invasivas como bacteriemia o neumonía. El pronóstico depende de múltiples factores entre los que destaca la comorbilidad, la gravedad de la infección (sepsis grave o shock séptico), el patrón de resistencias y la adecuación del tratamiento antibiótico empírico o dirigido.

Una gran mayoría de EPC es sensible a colistina, aminoglucósidos y tigeciclina, que se suelen emplearse en terapia combinada con carbapenemes. Para su correcto manejo es fundamental la optimización de los parámetros farmacocinéticos (dosis, tiempos de infusión) y el control precoz del foco. Entre los antimicrobianos alternativos destaca ceftazidima-avibactam (activa frente a KPC y OXA-48) y meropenem-vaborbactam (frente a KPC). Algunas EPC no productoras de BLEE como MBL y OXA-48 pueden ser sensibles a aztreonam y ceftazidima, respectivamente. No existen ensayos clínicos sobre tratamiento de las EPC por lo que la mayoría de recomendaciones se basa en estudios observacionales realizados sobre diferentes tipos de pacientes e infecciones. En la práctica clínica la terapia debe individualizarse en función del antibiograma, el origen y la gravedad de la infección. Dado que las pautas de monoterapia se asocian a mayores tasas de fracaso, como norma general se recomienda terapia combinada en infecciones invasivas o graves. Los resultados del estudio INCREMENT han establecido un sistema de puntuación (INCREMENT *mortality score*) para clasificar el riesgo de mortalidad de las bacteriemias por EPC, habiéndose recomendado terapia combinada o monoterapia para las infecciones de alto o bajo riesgo, respectivamente.

La combinación que ha mostrado mejores resultados incluye un carbapenem (meropenem a dosis elevadas en cepas con CMI  $\leq 8$  mg/L) asociado a 1-2 fármacos activos como colistina, tigeciclina o aminoglucósidos (o bien fosfomicina si no existen otras alternativas). En cepas con CMI  $> 8$  se recomienda combinar 2 fármacos alternativos según la sensibilidad y el origen de la infección (colistina en neumonía, tigeciclina en infección abdominal y aminoglucósidos en ITU). Ceftazidima-avibactam y meropenem-vaborbactam se consideran alternativas adecuadas para cepas sensibles, estando pendiente de definir su papel en monoterapia o terapia combinada.

La terapia combinada sin carbapenem puede utilizarse en ITU y otras infecciones leve-moderadas, mientras que la monoterapia se reserva para infecciones leves, especialmente ITU o infecciones cutáneas cuando existen antibióticos activos. En EPC pan-resistentes se ha empleado con éxito la terapia de rescate con doble carbapenem (meropenem y ertapenem), quedando por definir en futuros ensayos clínicos el papel de los nuevos antibióticos como plazomicina o eravacilina.

## Mesa redonda 9:

MR9. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones de injertos protésicos vasculares y aneurismas micóticos

### ¿EXISTE ALGUNA NOVEDAD EN EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LAS INFECCIONES DE INJERTOS VASCULARES PROTÉSICOS Y ANEURISMAS MICÓTICOS?

M. Marín

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

La infección vascular en forma de aneurismas micóticos o asociada a distintos tipos de material protésico intravascular en general es poco

frecuente, pero constituye una complicación muy grave, que está asociada a una elevada morbimortalidad. El manejo de este tipo de infecciones está condicionado en gran medida, por la obtención de un diagnóstico etiológico rápido y preciso, que es imprescindible para instaurar un tratamiento antibiótico adecuado y precoz asociado al posible tratamiento quirúrgico.

En la presentación se revisará brevemente, la incidencia actual de este tipo de infecciones, su epidemiología y los mecanismos patogénicos que condicionan la infección del tejido vascular natural o de los injertos vasculares protésicos.

Además, se revisarán los métodos empleados tradicionalmente para el diagnóstico microbiológico de este tipo de infecciones y se comentará el rendimiento del hemocultivo, del cultivo del tejido vascular, las colecciones periimplante, la herida quirúrgica, etc. Se hará mención especial al estudio microbiológico de las prótesis vasculares, destacando la importancia del procesamiento mediante sonicación y el papel que pueden tener los métodos moleculares basados en PCR.

Durante la exposición también se revisará la bibliografía más reciente existente sobre este tema y se expondrán brevemente algunos casos clínico-microbiológicos.

### ¿CUÁNDO Y CÓMO INTERVENIR LOS INJERTOS VASCULARES PROTÉSICOS INFECTADOS?

J.F. Gutiérrez

Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Desde que en los años 50 del pasado siglo se extendió el uso de los injertos protésicos, la infección de los mismos continúa siendo el problema más complejo y de peor pronóstico de este tipo de cirugía. La incidencia oscila entre el 0,5 y el 3 % en el sector aortoiliaco a mayor del 6% en el sector infrainguinal.

Existe más consenso en el "cuándo" que en el "cómo". En general se pretende retirar todo el material protésico infectado lo antes posible, una vez que el paciente esté en las condiciones óptimas para ser intervenido. No existe evidencia de que el tratamiento antibiótico previo mejore los resultados, más allá de comenzar precozmente el tratamiento antibiótico empírico o específico.

El tratamiento persigue dos objetivos:

- Erradicar la infección y preservar la vida del paciente.
- Revascularizar y mantener las extremidades o los órganos afectados por la revascularización fallida.

Podemos definir los siguientes principios básicos de tratamiento:

1. Diagnóstico precoz.
2. Tratamiento antibiótico precoz y específico.
3. Desbridamiento y limpieza de todos los tejidos afectados, incluyendo la prótesis.
4. Utilización de materiales inertes.
5. Evitar cuando sea posible el paso de injertos por espacios contaminados o potencialmente contaminados.
6. Mantener en el paciente el mejor estado nutricional e inmunológico posible.

El tipo de procedimiento, el tipo de revascularización, el momento de la intervención y el tipo de injerto a utilizar dependerán de las características y situación de cada paciente.

Tipos de procedimientos posibles:

1. Extracción sin revascularización
2. Extracción total o parcial con revascularización
3. Preservación
4. Amputación

Tipos de revascularización:

1. Endovascular
2. Extraanatómico
3. *In situ*

Momento de la revascularización:

1. Previa
2. Simultánea
3. Posterior

Tipos de injertos:

1. Material autólogo
2. Homoinjertos
3. Material protésico tratado
4. Injertos biosintéticos

Recientemente hemos publicado nuestra experiencia sobre infección protésica nosocomial en un estudio prospectivo sobre 261 pacientes. Los predictores independientes de infección nosocomial fueron la infección activa en el momento de la cirugía de piel o tejido subcutáneo de extremidades inferiores, ventilación mecánica, anemia en el momento del ingreso o cirugía emergente. Los predictores de mortalidad encontrados fueron la infección activa en extremidades inferiores, hiperglucemia postoperatoria y complicaciones quirúrgicas no infecciosas.

Como resumen podemos concluir, que el tratamiento debe ser siempre individualizado, relacionando riesgos y beneficios de una posible intervención.

Como norma general siempre que sea posible retiramos todo el material protésico afectado por la infección. Si es necesaria la revascularización y esta puede ser demorada, se demora. Si como sucede en la mayor parte de los casos es precisa una revascularización inmediata en general preferimos no colocar injertos sobre la misma área infectada y realizar derivaciones extra anatómicas.

Respecto al tipo de injertos a utilizar preferimos el material autólogo si es posible (vena safena). Cuando no es posible y están disponibles los homoinjertos, y como tercera opción los injertos biosintéticos o impregnados en plata.

## Mesa redonda 10:

MR10. Infecciones de transmisión sexual: desafíos y respuestas

### URETRITIS: DEL MANEJO SINDRÓMICO A LA MEDICINA DE PRECISIÓN

M. Vall

Unidad de Infecciones de Transmisión Sexual, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

La uretritis se caracteriza por inflamación uretral que puede cursar con disuria, prurito y secreción uretral mucosa, mucopurulenta o

purulenta como síntomas más frecuentes, existiendo también casos asintomáticos. Es el síndrome más prevalente en las consultas de infecciones de transmisión sexual (ITS). A nivel microbiológico mediante la tinción de Gram se define por la presencia de al menos 5 leucocitos por campo, que además permite la visualización de diplococos Gram negativos. Las ITS son la causa más frecuente de uretritis estando principalmente implicadas las bacterias *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma genitalium*. Otros patógenos implicados con menor frecuencia son *Trichomonas vaginalis*, adenovirus, virus del herpes simple y *Ureaplasma urealyticum*. Agentes sexualmente transmisibles como *Haemophilus spp.* y *Neisseria meningitidis* también pueden causar uretritis. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) junto con el cultivo, especialmente importante en el caso del gonococo, son las pruebas diagnósticas para determinar el agente etiológico y realizar el antibiograma para el estudio de sensibilidad antibiótica frente a *N. gonorrhoea*.

El manejo sintomático de la uretritis ha sido el síndrome de las ITS con mejores resultados por su aparente simplicidad y sobre todo por su buena respuesta al tratamiento antibiótico, habitualmente en dosis única, efectivo frente a los patógenos considerados más prevalentes (*N. gonorrhoea* y *C. trachomatis*). Durante muchos años la combinación de ceftriaxona y azitromicina ha sido de elección. No obstante, dos factores de aparición más reciente están condicionando seriamente dicho manejo. Por un lado la emergencia de *M. genitalium* y por otro la aparición de resistencias antibióticas frente a *M. genitalium* y *N. gonorrhoea*. Dicho tratamiento combinado puede no ser efectivo frente a *M. genitalium* ya que alrededor de al menos un 30% de aislados son resistentes a la azitromicina. En relación al gonococo en los últimos años se ha observado un aumento de las CMI a cefalosporinas, en 2013 más del 5% de aislados presentaron sensibilidad disminuida a cefixima (CMI > 0,125 mg/L) y se han detectado aislados multiresistentes que presentaban una CMI a ceftriaxona de 1,5 mg/L. Esto ha derivado en la recomendación actual de tratamiento dual con ceftriaxona y azitromicina como de elección ante las infecciones gonocócicas. En este contexto ahora el tratamiento sintomático de un paciente con uretritis durante la primera visita está condicionado en gran medida por la resistencia antibiótica. Ante esta situación la combinación de pruebas rápidas en el punto de atención como la tinción de Gram y las TAAN para el diagnóstico etiológico y la sensibilidad antibiótica van a guiar de forma más precisa la elección terapéutica con el propósito de curar al paciente evitando la transmisión, la persistencia de síntomas y la aparición de resistencias antibióticas. En ausencia de estas pruebas el tratamiento dual recomendado es ceftriaxona y doxiciclina.