



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Simposios

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

Zaragoza, 29-31 de mayo de 2013

Simposio 1: Nuevas perspectivas en la infección por *Clostridium difficile*

CLOSTRIDIUM DIFFICILE: MICROBIOLOGÍA Y MARCADORES EPIDEMIOLÓGICOS

J.L. Pérez

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Son Espases.
Palma de Mallorca.

Clostridium difficile constituye la causa principal de diarrea en pacientes hospitalizados con un factores de riesgo definidos, como la administración de antibióticos. Más recientemente, se ha visto implicado en casos de diarrea en pacientes de la comunidad sin esos factores de riesgo clásicos. Por eso, hoy en día, deberíamos pensar en *C. difficile* ante cualquier episodio diarreico persistente.

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de la epidemiología, patogenia y formas clínicas de las infecciones por esta bacteria, y se han sentado bases sólidas que nos explican su comportamiento en función de sus características microbiológicas. La generalización de herramientas diagnósticas y de tipificación molecular ha permitido expandir su investigación más allá de unos pocos centros especializados, como demuestra la abundante literatura o el papel que se le otorga en reuniones profesionales. Paradójicamente, este fuerte interés también ha llevado a que ciertos conceptos sólidamente establecidos sean motivo de matización o controversia.

Los principales factores de virulencia son la producción de las toxinas A y B, implicadas en el daño sobre la mucosa y en la respuesta inflamatoria correspondiente. Hasta hace unos años, se pensaba que era la toxina A –una enterotoxina- quien ocupaba el lugar central del proceso patógeno pero, más recientemente, algunos modelos animales sugieren que la citotoxina B es, probablemente, el elemento esencial de la virulencia. Existe una tercera toxina, la toxina binaria, muy frecuente entre las cepas denominadas “hipervirulentas”. A pesar de la atención prestada, no existe evidencia de que condicione poderosamente la virulencia, si es que tiene algún papel.

También ha habido avances en el conocimiento de la ecología bacteriana y sus implicaciones epidemiológicas. *Clostridium difficile* se ha aislado en el tubo digestivo de un amplio espectro de mamíferos y aves, planteando un posible origen zoonótico. No sorprende que se aísle en alimentos, especialmente, en los de origen animal, a veces

con frecuencia notable. Aunque existen diferencias entre las cepas humanas y las animales, probablemente reflejo de que los estudios veterinarios son menos extensos, se ha demostrado que muchos de los tipos humanos se detectan también en animales. Son ilustrativos los estudios de filogenia de las cepas humanas y porcinas del ribotipo 078. La hipótesis de un reservorio animal y la trasmisión por los alimentos o el agua parece verosímil, aunque queda mucho por investigar.

Las herramientas de tipificación molecular, en especial el ribotipado, han permitido grandes avances en la epidemiología humana de esta infección. Aunque hay cierto grado de coincidencia, existen también fenómenos locales en la distribución geográfica de los tipos y en su preponderancia. En Europa, los ribotipos más frecuentes son el 014/020, 001 y 078, los cuales también son los más frecuentes en nuestro país. El ribotipo 027, asociado a los extensos brotes en Norteamérica y en Europa, está perdiendo protagonismo en los últimos años. En los países del sur europeo sólo ha tenido un impacto marginal, mientras que el 078 está emergiendo en muchas áreas geográficas. Ambos se consideran ribotipos “hipervirulentos”, aunque estudios recientes sugieren que su detección no predice un mayor riesgo de infección grave.

En esta presentación se revisan los aspectos microbiológicos más novedosos, especialmente si han sido motivo reciente de controversia.

DIAGNÓSTICO. MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE TOXINAS. PCR

L. Alcalá

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

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es la primera causa conocida de diarrea nosocomial en países desarrollados y una de las más frecuentes de origen comunitario. La infección se produce por la acción de las toxinas A y B que están presentes en aproximadamente 90% de las cepas de *C. difficile*. El enorme impacto tanto sanitario como económico que la ICD tiene ha dado lugar a un creciente interés por esta enfermedad en los últimos años. Entre los factores que pueden influir en el control de la ICD cabe destacar una alta sospecha clínica, un rápido y efectivo diagnóstico de laboratorio y una rápida intervención para evitar la transmisión de la enfermedad. En un corte de prevalencia realizado en más de 100 hospitales españoles en

2008 se comprobó que uno de cada dos episodios de ICD no fue diagnosticado en los laboratorios participantes debido a una falta de sospecha clínica mientras que casi el 20% de los episodios no se detectaron debido al uso de métodos diagnósticos poco sensibles. La baja sospecha clínica deriva fundamentalmente de la falsa creencia entre muchos profesionales sanitarios de que la ICD se produce exclusivamente en pacientes hospitalizados, preferiblemente de edad avanzada, y que hayan recibido en las últimas semanas un tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro. Sin embargo, se ha demostrado que esta infección afecta significativamente a otros grupos de población incluidos personas jóvenes, pacientes no hospitalizados o que no han recibido tratamiento antibiótico en las últimas semanas. El corte de prevalencia nacional puso de manifiesto que los episodios de ICD adquiridos en la comunidad o que afectan a pacientes menores de 65 años tenían una probabilidad casi 3 veces mayor de no ser diagnosticados por falta de sospecha clínica que los episodios nosocomiales o los producidos en mayores de 65 años. Por otra parte, hasta hace pocos años, más del 90% de los laboratorios utilizaban como único método diagnóstico de la ICD la detección de las toxinas A y B mediante enzimoimmunoensayos (EIE). La escasa sensibilidad de estas técnicas (40-60%) junto con una especificidad cercana al 95% hace que en un laboratorio convencional, donde el porcentaje de positividad de *C. difficile* toxigénico se sitúa en el 5-10%, el valor predictivo positivo de estas pruebas no sea mayor del 60%. Esta falta de validez diagnóstica ha dado lugar al desarrollo en los últimos años de algoritmos diagnósticos basados en un cribado inicial mediante la detección de la enzima glutamato deshidrogenasa por EIE seguido de una detección de los genes de la toxina A o B mediante PCR como técnica rápida confirmatoria de los resultados positivos. La inclusión de una técnica confirmatoria intermedia basada en la detección de las toxinas A y B mediante EIE puede reducir el número de determinaciones a confirmar mediante PCR y disminuir gastos. Los más que aceptables valores de validez de estos algoritmos (sensibilidad del 85-90% y especificidad cercana al 100%) ha dado lugar a que las principales guías internacionales lo recomiendan como sistema de diagnóstico rápido de la ICD. Por otra parte, es recomendable el uso del cultivo toxigénico para poder recuperar el 10-15% restante de episodios de ICD no diagnosticados por el algoritmo propuesto además de permitir disponer de los aislados para estudios epidemiológicos o de sensibilidad antibiótica.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN POBLACIONES ESPECIALES: TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO, ONCOHEMATOLOGÍA

D. Rodríguez-Pardo

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

La incidencia de la infección por *C. difficile* (CD) ha aumentado en la última década y actualmente constituye la principal causa de diarrea en pacientes adultos hospitalizados, ocasionando una importante morbilidad y mortalidad. Los pacientes inmunodeprimidos, entre los que se encuentran los receptores de un trasplante de órgano sólido (TOS) y los pacientes afectos de enfermedades onco-hematológicas, poseen un alto riesgo de sufrir la infección debido a su estado de inmunosupresión, estancias hospitalarias prolongadas y el elevado consumo de antibióticos. En el caso de los pacientes receptores de un TOS, la incidencia de la enfermedad oscila, según las series y el órgano transplantado, entre un 3-7% en los receptores de un trasplante hepático y hasta un 31% en los receptores de un trasplante de pulmón. En aproximadamente la mitad de los casos, la enfermedad se diagnostica en los primeros 3 meses pos-trasplante, especialmente en los primeros 10 días posteriores al procedimiento. Los receptores de un TOS afectos de diarrea asociada a CD (Dacd) son, en general, más jóvenes que la población no trasplantada con enfermedad por

CD y presentan una mayor comorbilidad basal. Pese a ello, el pronóstico de la DACD en el TOS es similar al observado en la población no trasplantada. Cabe destacar la asociación demostrada por algunos autores entre enfermedad por CD y el desarrollo de rechazo crónico y posterior pérdida del injerto, especialmente entre los receptores de un trasplante pulmonar.

Los pacientes afectos de neoplasias sólidas y hematológicas también tienen un riesgo elevado de presentar DACD al coincidir diferentes factores, como hospitalizaciones prolongadas, alteración de la inmunosupresión y tratamientos con quimioterapia y antibióticos de amplio espectro que alteran la mucosa intestinal. Un grupo particular lo constituyen los pacientes receptores de un trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), entre los que se estima una incidencia global de DACD del 5-30%. La incidencia es superior entre los pacientes sometidos a un trasplante alogénico respecto a los sometidos a trasplante autólogo (12% vs 6,5% respectivamente), lo que podría explicarse por requerir los primeros hospitalizaciones más prolongadas, mayor exposición a antibióticos y sufrir mayor alteración de la inmunidad. La DACD se presenta más tarde en los pacientes sometidos a un trasplante alogénico (33 vs 6,5 días pos trasplante) y los marcadores tradicionalmente asociados a gravedad de la DACD, como son la presencia de leucocitosis o hipoalbuminemia, suelen estar ausentes. Este hecho podría explicarse por una menor respuesta inflamatoria local debido al estado de inmunosupresión. En los receptores de un trasplante alogénico, la DACD se ha asociado al desarrollo posterior de enfermedad del injerto contra el huésped a nivel intestinal.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE (CD): CRITERIOS DE GRAVEDAD Y NUEVOS MEDICAMENTOS

J. Gálvez-Acebal

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

El tratamiento de la ICD se basa no solo en el uso de antimicrobianos sino también en la recuperación de la respuesta inmune y de la microbiota intestinal. Así mismo es importante corregir todos los factores que favorezcan recidivas como el uso innecesario de antimicrobianos e inhibidores de la bomba de protones además de otras medidas coadyuvantes como la hidratación y nutrición adecuadas. Metronidazol y vancomicina han sido los antimicrobianos más utilizados en los últimos años, pero el número progresivo de fracasos y recidivas especialmente en cepas BI/NAP1/027 ha motivado la búsqueda de otros tratamientos más eficaces. Recientemente varios ensayos clínicos han puesto de manifiesto la no inferioridad de fidaxomicina frente a vancomicina, en tasas de curación, siendo más eficaz en la prevención de recidivas, excepto en ribotipo 027. Otros antimicrobianos como teicoplanina, telovamer, rifaximina o tigeciclina también han sido eficaces, pero la experiencia es más limitada y están en marcha ensayos clínicos con nuevos fármacos como cadazolida.

La restauración de la microbiota intestinal se considera hoy día un punto clave y se ha llevado a cabo por diferentes métodos de los que el trasplante fecal a partir de donantes sanos es el más prometedor, con una eficacia cercana al 90% en estudios observacionales y en un reciente ensayo clínico, sin apenas efectos secundarios y aceptación por parte de los pacientes. Otros métodos consisten en la administración de probióticos pero sus resultados son controvertidos, así como la administración de cepas de *C. difficile* no toxigénicas que compitan con la del paciente.

Por otra parte la demostración de una respuesta inmune defectuosa en pacientes con evolución desfavorable, ha llevado a la administración de inmunoglobulinas con resultados dispares en series cortas de casos generalmente graves, refractarios y recurrentes. En cambio

la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la toxina demostró un claro beneficio frente al placebo, en la preventión de recidivas incluso en formas graves. La administración de vacunas es otro método utilizado para estimular la respuesta inmune aunque hasta el momento no existen resultados concluyentes.

Alrededor del 10% de los casos presentan una forma grave caracterizada por una intensa colitis que suele cursar con abundantes deposiciones, dolor abdominal, generalmente formación de pseudomembranas, megacolon e ileo y repercusión sistémica con fiebre, marcada leucocitosis e hipoproteinemia; sin embargo la definición de estas formas graves es necesario precisarla mejor. Con frecuencia estos pacientes no forman parte de los ensayos clínicos con nuevos fármacos, por lo que se siguen utilizando pautas clásicas como metronidazol intravenoso y vancomicina en enemas, dado que no es posible la administración por vía oral. Por ello en muchos casos es preciso recurrir al tratamiento quirúrgico, practicando colectomía total en casos refractarios aunque esto no ha evitado la recidiva de la enfermedad sobre el muñón cólico. Recientemente se han descrito mejores resultados con la realización de ileostomía de descarga y lavados del colon.

la de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) ha establecido en 2012 el que se ha denominado Comité Español del Antibiograma (Coesant).

Los objetivos claves de Coesant incluyen (i) la Promoción de la implementación de la normativa de EUCAST en los Servicios y Unidades de Microbiología Clínica en España, (ii) el estímulo de la implicación de las autoridades españolas en el proceso de implantación de EUCAST en nuestro país, (iii) la revisión de los documentos científicos SEIMC sobre antibiograma y el ajuste de su contenido a la normativa de EUCAST, (iv) el desarrollo de un programa de educación en antibiograma, (v) la revisión crítica de los documentos y de las propuestas de EUCAST, (vi) la realización de trabajos de campo en el contexto de las actividades de EUCAST, (vii) la elaboración de propuestas sobre documentos para su presentación a EUCAST y (viii) la traducción al español de los documentos más relevantes de EUCAST. Los miembros del comité son nombrados por la Junta Directiva de SEIMC y, buscando una composición multidisciplinar, sus integrantes incluyen representantes de: microbiología clínica (incluyendo micología), infectología, farmacología clínica y representantes de instituciones oficiales. Los nombramientos de los miembros de Coesant lo serán por períodos definidos, de modo que cada cuatro años se proceda a la renovación de la mitad de sus miembros. Las reuniones de Coesant podrán ser presenciales (dos veces al año) o telemáticas (al menos una vez al año) y quedarán actas que recojan los temas abordados en dichas reuniones. La financiación del comité corre a cargo de la SEIMC, pudiendo contar con ayudas de instituciones públicas, pero en todo caso la industria farmacéutica o diagnóstica o cualquier otra entidad con ánimo de lucro no podrá subvencionar las actividades del comité, cuyos miembros realizarán una declaración anual de conflicto de intereses.

Simposio 2:

Estandarización del antibiograma en España y resto de Europa.

Aspectos microbiológicos e impacto clínico

EUCAST V CLSI

D.F.J. Brown

EUCAST Scientific Secretary.

Both EUCAST and CLSI set clinical MIC breakpoints and define disk diffusion susceptibility testing methods calibrated to MIC breakpoints. Historically, CLSI breakpoints and methods were widely used in Europe but in recent years there has been a very significant trend away from CLSI to use of EUCAST breakpoints. Over 60% of laboratories in 30 countries used EUCAST breakpoints in EARS-Net 2012 and a recent EUCAST survey indicates that EUCAST breakpoints have been adopted or are being adopted in a large majority of European countries and some beyond Europe. There are significant differences between EUCAST and CLSI in organisation, decision making, relationship to regulatory authorities, breakpoint setting and review processes, funding, availability of documents and website resources. Differences in MIC breakpoints between EUCAST and CLSI probably have small effects on resistance rates for most organism-agent combinations but some differences are more significant depending on the geographic area (e.g. prevalence of particular ESBLs in different areas). Contrary to CLSI, in recent years EUCAST has reviewed breakpoints for all commonly used agents using modern PK/PD approaches and clinical data.

ESTANDARIZACIÓN DEL ANTIBIOMGRAMA. LA SITUACIÓN EN ESPAÑA: COMITÉ ESPAÑOL DE ANTIBIOMGRAMA (COESANT)

L. Martínez Martínez

Departamento de Biología Molecular. Universidad de Cantabria.

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

EUCAST recomienda que los distintos países que deseen implementar sus criterios en la práctica clínica organicen un Comité Nacional del Antibiograma. Considerando esta sugerencia la Sociedad Españo-

PUNTOS DE CORTE Y DEFINICIÓN DE MULTIRRESISTENCIA EN PSEUDOMONAS AERUGINOSA

A. Oliver

Servicio de Microbiología. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca.

La multirresistencia a los antibióticos en *Pseudomonas aeruginosa* es un problema creciente y complejo, determinado por la elevada resistencia intrínseca de este patógeno, su gran capacidad para ampliarla a prácticamente todos los antibióticos disponibles mediante mutaciones cromosómicas, la cada vez más frecuente presencia de mecanismos de resistencia transferibles (particularmente β-lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas) y su asociación con los denominados clones de alto riesgo, caracterizados por su capacidad de diseminación a nivel global. La complejidad y diversidad de los mecanismos de resistencia frecuentes en *P. aeruginosa* dificulta enormemente la interpretación del antibiograma, hecho patente en los resultados de un reciente estudio multicéntrico para determinar la capacidad de los laboratorios españoles de identificar fenotipos de resistencia a β-lactámicos en *P. aeruginosa*. Este estudio pone de manifiesto además que una de las principales causas de las importantes discrepancias en los resultados de sensibilidad emitidos por los diferentes laboratorios radica en los puntos de corte utilizados, CLSI o EUCAST. En el momento de realización del estudio (2011) el 86% de los laboratorios utilizaba los puntos de corte del CLSI frente al 14% que utilizaba EUCAST; el principal cometido del Coesant es que esta tendencia se invierta en los próximos años. Sin duda, la utilización de unos u otros puntos de corte tiene un impacto notable. En el caso de *P. aeruginosa*, los puntos de corte del CLSI y EUCAST discrepan en 2 de cada 3 casos, con una clara tendencia a puntos de corte más bajos en EUCAST. Además, el análisis de cepas isogénicas con los diferentes mecanismos de resistencia muestra que las CMI se sitúan frecuentemente en valores límitrofes con los puntos de corte, resultando en muchos casos en interpreta-

ciones discrepantes según se utilicen los puntos de corte de CLSI y EUCAST. En general, los puntos de corte más bajos de EUCAST tienen mayor tendencia a evitar informar como sensibles cepas que expresan los principales mecanismos de resistencia. Las importantes discrepancias entre CLSI y EUCAST quedan también manifiestas en los datos de prevalencia de resistencia a los diferentes antibióticos, como muestran los resultados de un reciente estudio multicéntrico nacional de bacteriemia por *P. aeruginosa*, con una clara tendencia a mayores tasas de resistencia con los puntos de corte de EUCAST. Recientemente se ha publicado un documento de consenso con los criterios para definir la multirresistencia (MDR) y la resistencia extrema o extensiva (XDR). La MDR contempla la no sensibilidad a al menos 1 antibiótico en ≥ 3 clases (penicilinas-inhibidores de β -lactamasas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenemas, fluoroquinolonas, aminoglicósidos, polimixinas, y *A. fosfónicos*) y la XDR la no sensibilidad a al menos 1 antibiótico en todas menos 1 o 2 de las clases. Una vez más, un estudio multicéntrico reciente español pone de manifiesto las enormes diferencias en prevalencia, según se usen los puntos de corte de CLSI o EUCAST, de cepas MDR (33 vs 48%) y XDR (13% vs 16%). Entre los principales determinantes de las discrepancias se encuentra el aztreonam, ya que el EUCAST considera que *P. aeruginosa* presenta resistencia intrínseca a este antibiótico. Finalmente, estudios moleculares indican que de acuerdo a estas nuevas definiciones, las cepas XDR coinciden con los denominados clones epidémicos internacionales de alto riesgo (ST-175, ST-111 o ST-235) mientras que la diversidad clonal es mucho mayor entre las cepas MDR, incluyendo sobre todo clones esporádicos (no epidémicos).

PUNTOS DE CORTE Y RESPUESTA CLÍNICA: ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE

J. Rodríguez Baño

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Los puntos de corte de sensibilidad tienen un gran impacto en la vigilancia epidemiológica de las resistencias y en el uso de antibióticos. Un aspecto controvertido en el establecimiento de estos puntos de corte radica en si se debe considerar solo el valor de concentración inhibitoria mínima (CIM) o si por el contrario debe tenerse en cuenta la producción de determinados mecanismos de resistencia. En 2009, tanto EUCAST como CLSI modificaron sus recomendaciones sobre la interpretación de sensibilidad a cefalosporinas en enterobacterias productoras de BLEE, pasando de considerarlas resistentes sistemáticamente a recomendar no modificar la interpretación en función de la producción de BLEE. El cambio se debe a los resultados de estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos (PC/PD) que sugerían que la actividad del antibiótico dependía de que se alcanzara el parámetro PC/PD predictor de eficacia y no de la producción de BLEE, así como a algunos estudios clínicos con números limitados de pacientes. En contra de esta decisión se ha argumentado la falta de estudios clínicos más consistentes, las potenciales consecuencias de la hiperproducción in vivo de la enzima ó la existencia de efecto inóculo. Recientemente se han publicado dos trabajos que pondrían en duda los puntos de corte de CLSI en cepas productoras de BLEE (los de EUCAST son más bajos para ceftazidima y cefepima). De la misma manera, la mayor mortalidad encontrada en algunos estudios en pacientes tratados con quinolonas o piperacilina-tazobactam puede en realidad reflejar que la CIM de estos antibióticos frente a enterobacterias productoras de BLEE es frecuentemente más elevada (aunque en el rango de lo sensible), lo que podrían sugerir que los puntos de corte son demasiado altos. Son necesarios estudios clínicos bien diseñados que ayuden al establecimiento de puntos de corte.

Simposio 3:

*Globalización de la resistencia a los antimicrobianos.
Transferencias entre los ecosistemas humano,
animal y el medio ambiente*

RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS EN ANIMALES DE VIDA LIBRE Y DE ABASTO Y EN EL MEDIO AMBIENTE. ¿SON VERDADERAMENTE CULPABLES?

C. Torres Manrique

Área de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de La Rioja. Logroño.

En los últimos años existe una gran preocupación por el alarmante incremento de la resistencia a los antibióticos en el ámbito comunitario y hospitalario, que complica el tratamiento de las infecciones. Sin embargo, este problema no solo afecta a las cepas clínicas procedentes de patología humana y animal. En los últimos años existe una evidencia creciente de que las bacterias comensales de la microbiota intestinal o también de la nasal de animales pueden ser un reservorio importante de mecanismos de resistencia de gran importancia en medicina humana. Un ejemplo es *Escherichia coli* productor de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs), especialmente de la clase CTX-M, que ha sido detectada con una frecuencia elevada en heces de muy diversos animales, tanto de granja, como domésticos o incluso en animales de vida libre (jabalíes, zorros, aves rapaces, peces, etc.). Numerosos trabajos reportan asimismo la diseminación de esta resistencia en cepas de *E. coli* de muestras ambientales o en alimentos de origen animal o vegetal. Otro ejemplo de interés es la evolución de la resistencia a la vancomicina en cepas de *Enterococcus* de diversos orígenes (humanos, animales, alimentos o muestras ambientales), que demuestra el flujo de estas bacterias en los diferentes ecosistemas. Muy recientemente ha surgido la preocupación por la emergencia de una línea genética de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) denominada ST398, asociada inicialmente a animales de granja (especialmente a ganado porcino, aunque también se ha detectado en vacuno, aves o caballos, entre otros), y que se está detectando cada vez con más frecuencia en muestras de alimentos de origen animal (especialmente carne y leche). Por otro lado, SARM de la línea genética ST398 se detecta frecuentemente en personas con contacto profesional con animales de granja (colonización o infección) y cada vez es más frecuente su detección en muestras clínicas, especialmente de personas en contacto con animales, pero también en personas sin contacto con los mismos. Los estudios de epidemiología molecular de las líneas genéticas y de los plásmidos que pueden portar algunos de estos genes de resistencia aportan datos de interés para conocer el flujo de dichos microorganismos en los diferentes ecosistemas. El origen de muchos de los genes de resistencia que nos preocupan a nivel clínico se encuentra en el genoma de bacterias ambientales y que a través de procesos evolutivos y de movilización han podido incorporarse en el material genético de bacterias patógenas humanas (como es el caso de los genes qnr, bla_{CTX-M}, o bla_{CMY}, entre otros). Surgen muchas preguntas, ¿las bacterias comensales de animales o del ambiente son realmente culpables del grave problema clínico relacionado con la resistencia? ¿o realmente el ambiente es reservorio y víctima de los flujos de bacterias resistentes en los diferentes ecosistemas?. Por otro lado, los factores que contribuyen a la selección de las bacterias multiresistentes en los distintos ecosistemas son complejos y es posible que además del uso de los antibióticos en humanos y en animales, otros factores también contribuyan en estos procesos de selección.

DISEMINACIÓN MUNDIAL DE CLONES DE ALTO RIESGO Y ELEMENTOS DE TRANSFERENCIA: HACIA LA GLOBALIZACIÓN Y LA PANRESISTENCIA

A. Novais

REQUIMTE. Facultad de Farmacia. Universidad de Oporto. Portugal.

En la última década, el aumento de bacterias resistentes a múltiples antibióticos se ha convertido en un problema de dimensión global con graves consecuencias en el tratamiento y control de infecciones humanas a distintos niveles (nosocomial y comunitario). La caracterización de las poblaciones resistentes por métodos genéticos, y por multi-locus sequence typing (MLST) en particular, ha revelado que la diseminación mundial de algunos genes de resistencia se ha debido a la amplificación de una relativamente pequeña diversidad de clones o complejos clonales con elevada capacidad de colonización, transmisión y persistencia. Estos clones de alto riesgo constituyen vehículos extremadamente eficaces para el mantenimiento y dispersión de genes o de sus plataformas genéticas en una determinada población y han cambiado la epidemiología de las infecciones humanas, en lo que respecta a los microorganismos a tratar, los comportamientos a controlar o las políticas de control de infecciones. Uno de los ejemplos más representativos de esta problemática es la diseminación de clones de *E. coli*, o *K. pneumoniae* productores de beta-lactamasas de espectro ampliado (BLEA) y/o carbapenemas, resistentes simultáneamente a otras clases de antibióticos (principalmente fluoroquinolonas o amionglicósidos). La localización de los correspondientes genes de resistencia en elementos de transferencia horizontal (ETH, esencialmente plásmidos conjugativos) con gran capacidad de transferencia y/o adaptación a diferentes huéspedes maximiza las posibilidades de expansión. De hecho, los estudios epidemiológicos indican una distribución de estos elementos (clones y ETH) en amplias regiones geográficas y en diferentes nichos, sugiriendo una globalización de las plataformas genéticas de resistencia que parece ser ya difícil de controlar. La detección rápida de estos clones y elementos de resistencia a través de metodologías de alto rendimiento que sean eficientes, rápidas y que puedan ser aplicadas a larga escala constituyen un área promisor con un impacto importante en el contexto clínico (diagnóstico, terapéutica y control de infecciones) y epidemiológico (vigilancia).

IMPORTANCIA CRECIENTE DEL COMPARTIMENTO HOSPITALARIO COMO RESERVORIO DE MULTIRRESISTENCIA. ¿PIEZA CLAVE EN EL CONTROL DE INFECCIONES?

M. Montero

Servicio de Medicina Interna-Infecciosas. Hospital del Mar. Barcelona.

Durante las últimas décadas se ha producido un desarrollo creciente de la resistencia antimicrobiana en todo el mundo, con la aparición de nuevos mecanismos de resistencia y la diseminación de bacterias cada vez más resistentes. Esta situación está comprometiendo nuestras posibilidades terapéuticas, por lo que podríamos hablar de una vuelta a la "era pre-antibiótica".

En esta situación, cobra una especial relevancia evitar la diseminación de estos microorganismos; el ámbito hospitalario tiene una gran importancia como reservorio de gérmenes multirresistentes. Algunos pacientes que ingresan en el hospital son tratados con antibióticos. Un efecto colateral de la terapia antimicrobiana es la selección de flora resistente. La flora alterada de los pacientes contamina el ambiente hospitalario y de allí puede alcanzar a otros pacientes y a las superficies, a través de la transmisión cruzada, principalmente por las manos del personal sanitario. En algunos casos, la transmisión de paciente a paciente es directamente proporcional al nivel de contaminación ambiental. La limpieza y la higiene ambiental insuficiente contribuyen a mantener esta flora en el medio ambiente. En

este escenario, un uso inadecuado y excesivo de antimicrobianos contribuye a las altas tasas de resistencia de las bacterias persisten en el medio hospitalario. Además, el control de infecciones inadecuado contribuye a propagar las cepas resistentes, y puede dar lugar a algunos brotes epidémicos y endémicos.

En estudios previos para controlar o erradicar microorganismos multirresistentes a nivel del ámbito hospitalario se han empleado medidas de diferentes categorías como medidas de vigilancia (mediante cultivos clínicos- o incrementada –a través de cultivos de vigilancia activa de portadores), precauciones estándar (especialmente la higiene de manos) y de contacto, aumento y mejora de la limpieza ambiental, educación del personal sanitario y el apoyo administrativo junto al uso juicioso de los antimicrobianos. La mayoría de las situaciones en donde se ha conseguido el control de microorganismos multirresistentes ha sido implementado e intensificando varias de estas medidas de forma simultánea o consecutiva (aplicación de paquetes o bundles de medidas de control de infecciones).

PROGRAMAS DE CONTENCIÓN EN LA DISEMINACIÓN DE BACTERIAS MULTIRRESISTENTES.

¿PODEMOS HACER ALGO MÁS?

B. Padilla

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

La multirresistencia bacteriana es un problema creciente y de ámbito mundial. Desde 1946 en que aparece la penicilina, la creación de nuevas moléculas ha ido en aumento y de la misma manera ha ido en aumento la generación de resistencias antibacterianas. En el momento actual de gran crisis económica y social, también existe una crisis en la producción de nuevas moléculas que ayuden al tratamiento de las bacterias multirresistentes, por lo que cada vez se da mayor importancia a la prevención de la multirresistencia y a evitar su diseminación.

A nivel de la prevención debemos establecer programas de control y vigilancia de los microorganismos multirresistentes. Estos programas tienen el objetivo de conocer los microorganismos y sus mecanismos de resistencia a nivel básico, con servicios de microbiología que permitan tener datos locales con mapas de resistencias hospitalarias y datos nacionales. Este aspecto es muy importante ya que se deben establecer sistemas de información y comunicación entre diferentes centros sanitarios. También se necesita tener bien desarrolladas las técnicas de biología molecular que permitan conocer el hábitat y entender la diseminación de estos microorganismos. Además de actuar sobre los microorganismos estos equipos deben establecer las medidas para evitar la transmisión de los microorganismos multirresistentes actuando en el paciente y en el ambiente.

Otro aspecto importante es establecer documentos de consenso o programas de optimización del uso de antimicrobianos, llamados PROA, que permitan mejoras los resultados clínicos de los pacientes con infección, minimizar los efectos adversos incluyendo la generación de resistencias y garantizando tratamientos coste-eficaces.

Todos estos programas tanto a nivel de prevención como de optimización del uso de antimicrobianos precisan de la creación de equipos multidisciplinares donde estén implicados diferentes estamentos sanitarios y diferentes especialidades contando siempre con los servicios implicados.

No nos podemos olvidar que al ser este un problema globalizado a nivel mundial debemos conocer bien la multirresistencia existente en cada país, para poder establecer las medidas preventivas ante pacientes que vengan de zonas endémicas y adelantarnos a la diseminación de nuevos mecanismos de resistencia en los centros sanitarios.

Estos equipos y programas deberían ser institucionales y estar incluidos en programas nacionales dirigidos a la mejora de la calidad asis-

tencial, incluyendo objetivos específicos y cuantificables en base a indicadores.

La única manera de que este complejo entramado tenga resultado es implicando a la administración en la creación de equipos multidisciplinares y tener marcadores útiles que puedan ser usados y conocidos entre los diferentes centros sanitarios y así poder fijar elementos de mejora de la calidad asistencial.

marcha iniciativas para coordinar mejor el manejo de la sepsis, como por ejemplo la introducción del Código Sepsis, Unidades Multidisciplinares de Sepsis o Equipos de Respuesta Rápida especialmente focalizados en la sepsis. Estas iniciativas conllevan un cambio de paradigma donde el abordaje del paciente es multidisciplinar y el liderazgo se ejerce por el intensivista, el urgenciólogo o el especialista en enfermedades infecciosas, según la organización de cada centro.

Creemos que sólo a través del esfuerzo continuo y coordinado podremos disminuir la mortalidad de la sepsis y mejorar la calidad de vida de nuestra población. Hemos hecho mucho, pero aún falta mucho por hacer.

Simposio 4:

Código Sepsis: el abordaje multidisciplinar del paciente con sepsis grave

SEPSIS GRAVE/SHOCK SÉPTICO EN ESPAÑA: INCIDENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS

R. Ferrer

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari Mutua de Terrassa.

En la última década la sepsis grave y el shock séptico han sido objeto de intenso estudio, y la multiplicación de la evidencia científica nos ha permitido mejorar y profundizar en el conocimiento de esta patología. La sepsis grave es una patología con elevada mortalidad, especialmente cuando se asocia a shock. Además, varios estudios epidemiológicos han mostrado un aumento de la incidencia de sepsis grave (Dombrovskiy et al. Crit Care Med. 2007;35:1244-50; Harrison et al. Crit Care. 2006;10:R42). En España, la incidencia de sepsis grave es de 104 casos por 100.000 habitantes/año y la incidencia de shock séptico es de 31 casos por 100.000 habitantes/año (Esteban et al. Crit Care Med. 2007;35:1284-9). En un importante esfuerzo por comprender y tratar adecuadamente la sepsis grave y el shock séptico, en el año 2002 surgió la Surviving Sepsis Campaign (SSC). Se trata de una iniciativa internacional, sostenida por varias Sociedades Científicas de cuidados críticos del mundo, que tiene por objetivo de disminuir la mortalidad de esta patología por medio de la elaboración e implementación de guías de práctica clínica (Dellinger et al. Int Care Med. 2008;34:17-60). Una de las aportaciones más relevantes de la SSC ha sido el concepto de "tiempo-dependencia". De tal manera que, como ocurre en otras patologías agudas, cuanto menos tiempo transcurra desde el inicio del insulto hasta la implementación de las medidas terapéuticas, habrá menos disfunciones orgánicas y, en consecuencia, menor mortalidad. Resumido en forma de eslogan: "Tiempo es tejido". Consecuentemente, la SSC incluyó en su guía una recomendación para que los tratamientos se administraran con el mínimo retraso desde el diagnóstico.

Es bien sabido que el desarrollo de guías de tratamiento por sí sólo no conlleva un cambio en la práctica diaria de la medicina (Cabana et al. JAMA. 1999;282:1458-6). En consecuencia, la fase III de la SSC implicó el desarrollo de programas multimodales de educación continua para que el conocimiento actualizado se transfiriera oportunamente al tratamiento del día a día de los pacientes sépticos. Estos programas incorporaron los "paquetes de medidas" o "bundles" que permitían evaluar de forma objetiva el seguimiento de las guías de tratamiento.

El estudio Edusepsis, llevado a cabo en 59 Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) españolas, demostró que la aplicación de un programa de educación dirigido a mejorar el seguimiento de las guías de la SSC produce un incremento del cumplimiento de los "bundles" de tratamiento y una disminución de la mortalidad de la sepsis grave/shock séptico (Ferrer et al. JAM.A 2008;299:2294-303). Dicho proyecto también contribuyó a que las UCIs participantes mejoraran la evaluación de su propia práctica clínica. En la actualidad, se están poniendo en

APORTACIÓN DEL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO RÁPIDO EN EL MANEJO DE LA SEPSIS GRAVE/SHOCK SÉPTICO

N. Larrosa Escartín

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

En la época actual, momento de un rápido y gran desarrollo tecnológico, el diagnóstico microbiológico tendrá que apoyarse en todos los avances disponibles para luchar contra su principal enemigo, el tiempo de emisión de resultados. Así, los laboratorios deben ser capaces de adaptarse rápidamente a los nuevos avances y la dirección de los hospitales debe ser capaz, también, de ver la necesidad de optimizar recursos, es decir, de valorar la posibilidad de invertir más en el diagnóstico con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes y de disminuir la estancia hospitalaria y las complicaciones derivadas de la misma. Esto es especialmente importante en aquellas patologías graves como la sepsis en las que hoy se acepta de forma inequívoca que el pronóstico depende directamente del tiempo que se tarda en instaurar un tratamiento correcto, debiendo administrarse este en la primera hora tras la aparición de los síntomas o cuando menos, antes de las seis primeras horas. Los microbiólogos hemos de conseguir primero, disminuir el tercio de pacientes con sepsis en los que no podemos orientar el diagnóstico y en segundo lugar, hemos de tratar de realizar una correcta orientación diagnóstica y terapéutica antes de que se administre la segunda-tercera dosis de antimicrobiano. Esta ponencia tratará de hacer un repaso de las técnicas disponibles a partir del hemocultivo, todavía hoy el referente diagnóstico, para adelantar el resultado. Se abordarán técnicas modestas y disponibles en todos los laboratorios como la combinación de la orientación que nos proporciona la tinción de Gram con las técnicas de sensibilidad automatizadas que disponen de paneles rápidos, realizadas de forma directa a partir del caldo del hemocultivo positivo. En cuanto a las técnicas más sofisticadas, se analizará la repercusión de las nuevas técnicas de biología molecular basadas en diferentes modalidades de PCR (PCR en tiempo real, PCR múltiple o PCR y posterior hibridación o combinación con técnicas de microarrays) cuyo principal obstáculo es la imposibilidad de aplicación en la sangre directamente, sin la necesidad de una incubación previa, dado el bajo número inicial de bacterias circulantes, así como el amplio número de agentes causales posibles y la existencia de sustancias inhibidoras. No obstante los resultados observados en los laboratorios ofrecen datos prometedores en cuanto a los agentes causales de sepsis más frecuentes y en algunos mecanismos de resistencia como la presencia del gen *mecA* en *S. aureus*. Finalmente se describirá la repercusión del uso generalizado de la espectrometría de masas (MALDI-TOF) sobre todo para identificar el agente etiológico, técnica esta última que ha contribuido notablemente a cambiar la dinámica de trabajo en los laboratorios que ya disponen del aparataje, puesto que proporciona una identificación del agente causal en las primeras 4 horas tras la positivización del hemocultivo. Se tratará pues de abordar el diagnóstico microbiológico de la sepsis desde un aspecto práctico intentando establecer las indicaciones concretas para aplicar una u otra técnica siendo el objetivo fundamental de la

presentación fomentar la discusión para llegar a un consenso de algoritmos de actuación.

PUESTA EN MARCHA DE UN CÓDIGO SEPSIS EN UN HOSPITAL (I): VISIÓN DESDE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

J. Cobo Reinoso

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

La demostración de la reducción de la mortalidad en la sepsis grave (SG) y el shock séptico (SS) mediante el tratamiento basado en objetivos ha motivado la puesta en marcha de programas “sobrevivir a la sepsis” o “código sepsis” (CS) centrados en la consecución de grupos de acciones, denominados *bundles*, en las primeras horas. La implementación de un CS se asocia con reducción de la mortalidad, pero su puesta en marcha resulta compleja y más difícil de lo que podría suponerse. Son muchas las dificultades a superar. A diferencia de otras situaciones cuya atención urgente produce mejoras para la supervivencia como el infarto de miocardio (IAM), la identificación del paciente resulta más difícil y no reside en una prueba objetiva. El paciente con SG puede no generar la misma sensación de gravedad que un paciente con un IAM y, además, no ha transcurrido un tiempo suficiente para que la importancia de la actuación rápida y precoz en la SG y el SS esté tan interiorizada en los trabajadores sanitarios como en el IAM. La implementación de un CS implica a todos los servicios del hospital, pero especialmente al de Urgencias. Los médicos residentes y la enfermería deben ser las dianas principales de la formación. La masificación de los servicios de Urgencias y su organización asistencial dificultan la puesta en marcha de un CS.

La implementación de un CS requiere de la formación de un equipo, generalmente liderado por un intensivista, y de recursos que permitan el mantenimiento y explotación de los datos generados. En la implementación de un CS es esencial medir el grado de consecución de los *bundles*, pero esa información es difícil de obtener de manera retrospectiva. En nuestra experiencia, la solicitud de una recogida de datos por el médico que introduce al paciente en CS supone una importante barrera real para la cooperación con el CS. Cualquier programa de mejora de la práctica médica requiere de estrategias de refuerzo que lo mantengan activo. Resulta, por ello, esencial analizar y difundir los resultados del programa.

Dado que uno de los puntos críticos de un CS consiste en la administración precoz de un tratamiento antibiótico apropiado y que, tanto en la SG como en el SS, resulta clave el “control del foco”, la evaluación de los pacientes por especialistas en Enfermedades Infecciosas (EEII) resulta beneficiosa, tal como se ha demostrado en diferentes estudios. Si se dispone de atención continuada en EEII, el infectólogo debería valorar a los pacientes en el momento de su inclusión en el CS. En caso de no ser posible, un infectólogo debería reevaluar el tratamiento de los pacientes lo antes posible y ser, en el contexto de un programa de optimización del empleo de antibióticos, el responsable del diseño de guías que ayuden a la selección del tratamiento empírico adecuado y a su dosificación optimizada, así como de la generación de indicadores, como el tiempo hasta la administración del antibiótico y la proporción de tratamientos adecuados en los pacientes en CS.

PUESTA EN MARCHA DE UN CÓDIGO SEPSIS EN UN HOSPITAL (II): VISIÓN DESDE CUIDADOS INTENSIVOS

A. Castellanos Ortega

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

La sepsis es una causa importante de morbilidad que afecta al 5%-10% de los pacientes hospitalizados y que conlleva un incremento sustancial de los costes sanitarios. Los estudios epidemiológicos más recientes refieren una incidencia creciente, y además, la gravedad es mayor. En un estudio americano, la proporción de pacientes con sepsis que presentaban algún fallo orgánico aumentó de forma continua desde el 26% en 1993 al 44% en 2003. En un estudio recientemente realizado en 198 Unidades de Cuidados Intensivos de 24 países europeos, el 25% de los pacientes ingresados tenían sepsis al ingreso y la mortalidad fue del 54% en aquellos que evolucionaron a shock séptico.

Actualmente, las claves para reducir la mortalidad son el reconocimiento precoz y el tratamiento rápido de los pacientes con sepsis grave. Varios estudios sugieren fuertemente que la implementación en todo el hospital de programas de mejora de la calidad asistencial basados en la aplicación de las guías clínicas de la “campaña sobrevivir a la sepsis” (CSS), puede tener efectos beneficiosos con disminuciones significativas de la mortalidad hospitalaria a corto y medio plazo. Sin embargo, el cumplimiento del protocolo sigue siendo subóptimo, especialmente en los pacientes procedentes de plantas de hospitalización, que conforman un grupo de riesgo elevado de muerte debido a que el reconocimiento de la sepsis suele ser más tardío en esas áreas. La evolución de sepsis a sepsis grave y shock séptico se asocia con un aumento muy significativo del riesgo de muerte y suele producirse durante las primeras 24 horas del ingreso en el hospital. Con frecuencia el reconocimiento de esa transición es difícil debido a la falta de especificidad de los signos del SIRS y al deterioro silencioso de la función cardiovascular y de otros órganos que suele acompañar a la sepsis grave.

Recientemente, algunos investigadores han encontrado un aumento del cumplimiento de las guías clínicas y una disminución del riesgo de muerte con la intervención de los denominados “equipos de respuesta inmediata”. Estos profesionales, habitualmente intensivistas poseen habilidad clínica para detectar la disfunción orgánica incipiente, entrenamiento en reanimación cardiovascular cuantitativa y disponibilidad inmediata para acudir a las llamadas del personal de la planta o de urgencias tras la detección de signos de deterioro clínico y fisiológico en el paciente, en otros casos será la alarma electrónica de esas alteraciones el modo de activación del denominado “código sepsis” que conducirá a la aplicación inmediata de las medidas básicas del tratamiento de la sepsis grave: antibioterapia precoz apropiada, reanimación del sistema cardiovascular, control del foco infeccioso y ubicación del paciente en el lugar más apropiado para la continuidad de su tratamiento.

La implementación de un programa educativo amplio y la puesta en marcha de un equipo de respuesta rápida denominado “Servicio Extendido de Cuidados Intensivos” en nuestro hospital ha conseguido una reducción de la mortalidad por shock séptico desde el 57% en 2004 hasta el 28% en 2011.