



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Simposios

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

Sevilla, 28-30 de mayo de 2015

### Simposio 1:

*La enfermedad por el virus Ébola y la gestión de las crisis sanitarias*

#### **ATENCIÓN A PACIENTES CON ENFERMEDAD POR VIRUS ÉBOLA: UN DESAFÍO PARA LOS HOSPITALES**

M. Mora-Rillo

*Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario La Paz-Carlos III. Madrid.*

Desde diciembre de 2013 estamos viviendo la epidemia de enfermedad por virus ébola de "las primeras veces". La primera vez que el número de afectados es tan elevado. Desde la descripción de la enfermedad por el filovirus Ebolavirus, en 1976 en el antiguo Zaire (actual República Democrática del Congo) ninguno de los 20 brotes descritos ha superado los 500 infectados. Sin embargo desde diciembre de 2013 se contabilizan más de 24.000 infectados con 10.000 fallecidos de enfermedad de ébola en los países afectados de África Occidental, Guinea Conakry, Liberia y Sierra Leona.

La primera vez que la enfermedad sale de África, primero con la repatriación de más de 20 cooperantes extranjeros en el área a sus países de origen (EEUU y distintos países de Europa) y posteriormente con los primeros casos de contagios secundarios fuera de África, todos ellos entre trabajadores sanitarios.

La primera vez que se usan fármacos experimentales en un intento de reducir la elevada tasa de letalidad de la enfermedad, fármacos que hasta el momento no han superado los estándares de investigación a los que estamos acostumbrados en Medicina, los ensayos clínicos aleatorizados. Fármacos antivirales análogos de nucleósidos (favipiravir, brincidofovir o BCX 4430), inmunoterapia natural con plasma de convaleciente o mediante anticuerpos monoclonales como Zmabb, o moléculas de RNA interferente como el TKM-Ebola.

La primera vez que se valora la importancia del tratamiento de soporte como clave en la adecuada evolución de la enfermedad, llegando al debate de técnicas invasivas como la hemofiltración y el soporte respiratorio.

La primera vez que hablamos de ella en grandes congresos...

#### **ESTRATEGIA DEL CENTRO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA FRENTE AL ÉBOLA Y OTRAS CRISIS SANITARIAS**

M.P. Sánchez-Seco

*Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

La crisis ocasionada por la epidemia aún activa causada por el virus Ebola en Africa Occidental ha puesto a prueba la capacidad de respuesta del Centro Nacional de Microbiología (CNM), y de todo el Sistema Nacional de Salud (SNS).

El virus Ébola (VE) es un virus zoonótico que, salvo casos esporádicos, ha sido detectado siempre en África, por lo que la incidencia en nuestro medio era nula hasta la aparición de este brote. Las zoonosis causadas por virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) o por vector son claros ejemplos de virus emergentes. La emergencia y/o re-emergencia de enfermedades virales pueden causar la erupción en nuestro entorno de estas enfermedades de tan baja prevalencia. Es en estos casos cuando la respuesta del SNS debe ser contundente, rápida y acertada pues además de su papel en Salud Pública, estos agentes exóticos suelen causar gran preocupación en la población general. Uno de los primeros pasos, esencial para una correcta y rápida respuesta, es la detección e identificación del patógeno y para ello es necesario tener planes de acción listos evitando la improvisación a través de un buen trabajo de preparación. El CNM es, según el Real Decreto 1940/2004, el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) para zoonosis en España y lleva décadas trabajando para poder responder ante la eventual aparición de este tipo de patógenos en nuestro país. El Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades define cinco actividades a llevar a cabo por un LNR: 1. Diagnóstico de referencia; 2. Provisión de materiales de referencia; 3. Vigilancia, alerta y respuesta; 4. Asesoramiento científico, y 5. Colaboración e investigación.

En el caso del VE, en el CNM se ha estado trabajando, con las limitaciones que supone trabajar con un patógeno de clase 4 cuando sólo se tienen instalaciones de contención de clase 3, en la puesta a punto de técnicas y protocolos para el diagnóstico molecular en muestras de viajeros con sospecha de infección por este virus. Este trabajo ha consistido en la validación metodológica utilizando técnicas comerciales, publicadas por otros autores en revistas internacionales o

desarrolladas en el CNM utilizando para ello genoma viral proporcionado a través de contactos y/o redes internacionales expertos en esta materia y en el desarrollo de protocolos de trabajo siguiendo directrices adecuadas.

Estas situaciones de emergencia requieren además un sistema de respuesta rápida basado en una disponibilidad continua durante 24/7. La puesta en marcha de este sistema en el CNM, compuesto de personal formado en diferentes causas de alertas de salud pública, nos ha permitido responder de forma contundente, rápida y adecuada a la situación planteada tras la llegada del primer repatriado infectado por este virus a Europa, en agosto de 2014. Ha permitido también la confirmación del segundo caso repatriado infectado por Ébola, la exclusión de la presencia del virus en aproximadamente medio centenar de viajeros compatibles con posible infección por este virus y la detección del primer caso adquirido fuera de África, excluyendo además el contagio de los contactos del caso.

## GESTIÓN INTEGRAL DE LAS CRISIS SANITARIAS

C. Amela Heras

*Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES).  
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid.*

En los últimos 20 años han ocurrido epidemias explosivas de enfermedades emergentes y reemergentes que han cambiado la percepción de riesgo frente a las enfermedades infecciosas. Su repercusión ha trascendido la esfera sanitaria, así en unos casos se ha visto afectado el comercio y el turismo internacional, en ocasiones los servicios de salud se han saturado de pacientes y han sido necesarios utilizar recursos humanos y económicos extraordinarios para adecuar la respuesta. Una característica común a las recientes epidemias ha sido su gran repercusión en los medios de comunicación que en muchas ocasiones ha provocado alarma en la población.

En primer caso de gripe aviar A (H5N1) en humanos se reportó en Hong Kong en 1997, el brote se controló sacrificando masivamente a aves de corral y de granja.

China en febrero de 2003, notificó un brote de SARS que se extendió a 12 países. Se considerada la primera epidemia del siglo XXI y de la globalización. La enfermedad no presentó una elevada letalidad aunque provocó gran alarma social. Tuvo un coste para la economía mundial de 40.000 millones de dólares. La epidemia fue controlada y dejó enseñanzas que han servido de base para el desarrollo de las herramientas nacionales e internacionales para la gestión de crisis sanitarias. La globalización, ha generado retos en cuanto a la definición de políticas frente a las enfermedades infecciosas a nivel nacional e internacional, desde la perspectiva del agente infeccioso las fronteras nacionales ya no son importantes. El aumento en la cantidad y en la velocidad a que se mueve la población y las mercancías junto con los cambios demográficos, los cambios medioambientales, los cambios en el uso de la tierra y las modificaciones en la conducta humana hacen necesarias leyes internacionales para desarrollar mecanismos de cooperación internacional y así responder eficientemente a las amenazas para la salud pública. Con estas experiencias la Asamblea Mundial Organización Mundial de la Salud aprobó en 2005 el Reglamento Sanitario Internacional con el fin de prevenir la propagación internacional de enfermedades, proteger contra esa propagación, controlarla y darle una respuesta de salud pública proporcionada y restringida a los riesgos para la salud pública y evitando al mismo tiempo las interferencias innecesarias con el tráfico y el comercio internacionales.

El Parlamento Europeo en 2004 aprueba la creación del ECDC con el fin de aumentar la capacidad de la Comunidad Europea y los Estados miembros para proteger la salud humana mediante la prevención y el control de las enfermedades humanas.

En España, el Ministerio de Sanidad creó en 2004 el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), desde allí se tra-

baja en la coordinación de los niveles institucionales con competencia en la organización de la preparación y la respuesta ante los distintos riesgos como pueden ser las Comunidades Autónomas, otros Ministerios (Agricultura y Medioambiente, Ministerio del Interior-Protección Civil, Economía y Competitividad), Agencias. El CCAES actúa como punto focal para la comunicación internacional de alertas sanitarias con la Organización Mundial de la Salud y con la Comisión Europea.

## Simposio 2:

*La resistencia a los antibióticos: un problema nacional*

### PRESENTACIÓN DEL PLAN ESTRATÉGICO Y DE ACCIÓN PARA REDUCIR EL RIESGO DE SELECCIÓN Y DISEMINACIÓN DE RESISTENCIAS A LOS ANTIBIÓTICOS

A. López

*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Madrid.*

El problema de las resistencias a los antimicrobianos a nivel mundial ha llevado a que diversos organismos internacionales, tales como la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la OMS hayan publicado numerosos documentos y directrices destinadas a promover el uso prudente de los antibióticos, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria. El Consejo de la UE, el Parlamento Europeo, la Comisión y sus Agencias (EMA, ECDC y EFSA) han identificado la necesidad de una estrategia común europea para afrontar el problema. Ello se ha manifestado en diferentes documentos oficiales como son las conclusiones del Consejo de la Unión Europea del 22 de junio de 2012 sobre el impacto de las resistencias a los antimicrobianos donde se solicita a los Estados miembros que elaboren e implementen a nivel nacional, estrategias o planes de acción para contener el desarrollo de resistencias. Basados en este planteamiento, desde la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se impulsó la creación de un Grupo de Trabajo, con la intención de movilizar a todos los profesionales involucrados en la puesta en marcha de un plan para reducir el riesgo de resistencia a los antibióticos. El objetivo de este grupo es dar cumplimiento a un requerimiento de la Comisión Europea y desarrollar un «Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos». Es por tanto, la AEMPS, dependiente de la Secretaría General de Sanidad y Consumo, la coordinadora de este Plan de Acción.

El plan se estructura en seis áreas prioritarias o líneas estratégicas, comunes para sanidad humana y veterinaria, que incluyen vigilancia, control, prevención, investigación, comunicación y formación. Estas se subdividen en medidas, y estas en acciones concretas. Asimismo, las líneas estratégicas y las acciones que se propone desarrollar se han diseñado considerando el hecho de que la selección y diseminación de resistencias a los antimicrobianos son un problema complejo y multifactorial, con múltiples afectados. Debido a esta complejidad, la implantación de medidas aisladas o mal coordinadas no es eficaz, siendo imprescindible la instauración de programas a escala nacional, con respuestas multisectoriales, para poder afrontar con probabilidades de éxito el control del riesgo derivado de la aparición de resistencias. Por ello, la implicación de las todas las partes es esencial para su realización. En estos momentos, participan en el desarrollo del plan 6 Ministerios (Agricultura, Defensa, Economía, Educación, Interior y Sanidad) y todas las comunidades autónomas. Asimismo, es necesaria la participación de sociedades y profesionales que cubran todos los

ámbitos de la salud humana y de la salud animal, colaborando en estos momentos de forma activa un total de 190 expertos, representando en su mayoría a 61 sociedades y asociaciones científicas o profesionales. Todo ello con el objetivo general de reducir la contribución del uso de antibióticos en medicina humana y veterinaria a la resistencia bacteriana y sus consecuencias sobre la salud para Preservar de manera sostenible el arsenal terapéutico existente.

## HACIA UNA RED NACIONAL DE VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

J. Campos

*Centro Nacional de Microbiología (CNM). Madrid.*

Entre las 12 mediadas estratégicas del “Plan de Acción contra la amenaza creciente de las resistencias bacterianas” de la Comisión Europea (CE, Bruselas 15.11.2011), la acción nº 9 consiste en: Reforzar los sistemas de vigilancia de las resistencias bacterianas y del consumo de antibióticos en medicina. El documento especifica que: “*Con apoyo del ECDC, estudiar modos de mejorar el acceso a los datos sobre resistencias bacterianas a todos los niveles (regional, local y en los hospitales)*”. En un documento reciente de puesta al día del Plan y de esta medida en concreto (EC, 11.3.2015), la CE menciona las últimas mejoras tales como los estudios de las infecciones asociadas a los sistemas de salud en Europa y la resistencia antimicrobiana mediante cortes puntuales de prevalencia y a los resultados de la Red. Se menciona también el estudio europeo coordinado por el ECDC llamado “*European Survey on Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE)*”.

La visión integradora implica que la resistencia a antibióticos debe enfocarse como un problema de la llamada “*one health strategy*” y es cada vez más común en documentos oficiales y recomendaciones diversas. Sin embargo hay múltiples barreras y dificultades que dificultan alcanzar esta clase de objetivos tan globales, como han puesto de manifiesto la TATFAR (para unificar los sistemas de vigilancia entre los países Europeos y los USA) y el documento conjunto reciente de ECDC/EFSA/EMA (EFSA Journal 2015; 13: 4006), en animales y humanos.

La recolección de datos de Resistencia puede tener diversos objetivos, el primero de ellos clínico pero también otros muy importantes que tienen que ver con la microbiología de la salud pública como son alertar de posibles brotes o emergencias, sobre todo para bacterias resistentes que se diseminan muy rápidamente y para las cuales podrían existir pocas alternativas terapéuticas. Dado que los datos se suelen recoger a lo largo del tiempo, también sirven para análisis de tendencias. Sin embargo los datos de vigilancia también pueden presentar numerosas debilidades y problemas de calidad. La definición de indicadores apropiados es también importante, tanto del numerador como del denominador, este último a menudo se refiere a casos clínicos (cepas aisladas) pero no a la población general o a la población estratificada por riesgos. Normalmente se recogen los datos del primer aislado clínico para evitar incluir aislados resistentes del mismo paciente.

En la práctica, para organizar sistemas regionales, nacionales e internacionales de vigilancia hay que resolver distintas cuestiones importantes como son la armonización de los sistemas ya disponibles, la limitación de los recursos, la definición de las diferentes prioridades posibles, la coordinación y el uso de los datos. En el caso de las bacterias resistentes es cada vez más necesario introducir información acerca de la epidemiología y el tipado molecular para conocer la dinámica de la diseminación de clones multiresistentes y la posibilidad de brotes a distintos niveles. La vigilancia conjunta debería pues integrar otros sistemas ya disponibles así como aprovechar todo el conocimiento e infraestructuras ya en uso; los criterios de calidad y la armonización de los protocolos son también aspectos claves.

## PROGRAMAS NACIONALES PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL USO DE LOS ANTIMICROBIANOS (PROA)

J.P. Horcajada

*Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario del Mar. Barcelona.*

Desde 2014 el Ministerio de Sanidad y el de Agricultura a través de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios están desarrollando el Plan Nacional de Lucha contra las Resistencias Antibióticas (PNRAM). Este Plan comprende varias acciones, entre las que se encuentra “Diseñar y difundir herramientas para la promoción de las buenas prácticas de uso de antibióticos”, tanto a nivel hospitalario como en atención primaria. Esta acción implica el desarrollo de sistemas de vigilancia del consumo y de la calidad del uso de los antimicrobianos, la vigilancia de las resistencias a los antimicrobianos, y diversas intervenciones para optimizar el uso de antimicrobianos. Entre estas intervenciones se encuentran la definición de equipos de trabajo y referentes locales para el uso optimizado de antimicrobianos, el desarrollo de guías locales de antibioterapia, la realización de auditorías internas y asesoramiento del uso de los antimicrobianos y las actividades formativas. Es necesario el desarrollo de herramientas de trabajo para llevar a cabo dichas acciones. Habrá ciertas diferencias de desarrollo e implementación en atención hospitalaria y atención primaria, dadas las peculiaridades de cada área. Desde el punto de vista de gestión y ejecutivo se considera necesaria la participación de los representantes de las Comunidades Autónomas y la implicación de las Direcciones de los centros sanitarios.

La SEIMC está teniendo un papel importante en el Plan Nacional incluyendo la acción para la optimización del uso de antimicrobianos.

## INVESTIGACIÓN EN RESISTENCIAS MICROBIANAS EN ESPAÑA

J. Pachón

*Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla.*

Las resistencias microbianas (RM) son un problema de Salud Pública de alcance planetario, tal como la Organización Mundial de la Salud, el European Centre for Disease Control and Prevention y organismos nacionales han alertado recientemente. Aunque afectan a todo tipo de patógenos, en esta ponencia nos centraremos en las resistencias bacterianas, las cuales hacen complejo el tratamiento, para el que no se dispone siempre de opciones óptimas, y tienen consecuencias en términos de aumento de la morbilidad y mortalidad en infecciones graves, y en el aumento del coste sanitario. Las RM aparecen en cocos Gram-positivos, siendo de largo recorrido la investigación sobre las resistencias en *Streptococcus pneumoniae* y en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Entre los bacilos Gram-negativos, por su frecuencia como causantes de infecciones por cepas multiresistentes, cabe destacar a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, aunque otras *Enterobacteriaceae* como *Enterobacter* spp. deben ser reseñadas. Las RM aparecen mayormente entre los patógenos causantes de infecciones adquiridas en el hospital y las relacionadas con la asistencia sanitaria, pero no son privativas de estos ámbitos, apareciendo igualmente en la comunidad, siendo un ejemplo las resistencias en *E. coli*.

La investigación en RM en España ha incluido, entre otros, a todos estos patógenos, y desde grupos de investigación pertenecientes al Sistema Nacional de Salud, a las Universidades y al Consejo Superior de Investigaciones Científicas, entre otras instituciones, dirigida mayormente al ámbito de la salud humana pero también al de la salud veterinaria, con relaciones estrechas entre ambas y, a la vez, con el uso de antimicrobianos. Las áreas de estudio, en una relación no exhaustiva, han incluido: i) estudios epidemiológicos clínicos y moleculares para co-

nocer la diseminación de las resistencias, los factores de riesgo de su aparición, los cuadros clínicos y el impacto sobre sus desenlaces, como elementos para planificar estudios de intervención, para su control y su tratamiento; ii) el estudio de los mecanismos de resistencia y de las bases genéticas de los mismos, así como la interacción huésped-patógeno; iii) el análisis de la patogenicidad y la virulencia de las bacterias resistentes, con diversos fines, entre los que se encuentra la identificación de dianas para el diseño de nuevos antimicrobianos y de aproximaciones no antimicrobianas; iv) el diseño de métodos de diagnóstico rápido; v) ensayos clínicos independientes para definir las mejores opciones terapéuticas, basados, cuando ello es preciso en estudios preclínicos; vi) el diseño de vacunas; y vii) los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA).

Diversas iniciativas han propiciado la imprescindible investigación multidisciplinar de las RM. Entre otras, destacaremos los Grupos de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH) y de Mecanismos de Acción y de la Resistencia a los antimicrobianos (GEMARA) de la SEIMC, la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) del Instituto de Salud Carlos III, y las iniciativas de la Unión Europea, tales como proyectos financiados, la colaboración Academia/Industria en la Innovative Medicines Initiative (IMI), la JPI-AMR y la Infect-ERA.

### Simpósio 3:

PK/PD y puntos de corte: ¿Mejoramos el pronóstico?

#### PUNTOS DE CORTE: IMPACTO DE LA CMI EN LA RESPUESTA CLÍNICA

M.I. Morosini

Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

La determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) es una de las pruebas *in vitro* de mayor repercusión clínica dentro de las que se realizan en el laboratorio de Microbiología. Con las limitaciones ya conocidas, este valor cuantitativo, adecuadamente relacionado a los propiedades farmacológicas del antibiótico en estudio y a los valores de los puntos de corte (a cuya definición contribuye primariamente), permite una aproximación a la respuesta que se espera *in vivo* en las condiciones estándar de administración del antibiótico y de las características atribuibles al paciente y al tipo de infección. Su propia definición indica que se trata de la cuantificación de la actividad inhibitoria *in vitro* del antibiótico frente a una población bacteriana que, a su vez, aportará la probable variabilidad genética que pudiera estar presente en el inóculo utilizado. Asimismo, a partir de la CMI y según el método empleado, se podrá realizar posteriormente la determinación de la actividad bactericida *in vitro* de dicho compuesto (CBM).

Por tanto, según los valores de la CMI y en base a los puntos de corte clínicos definidos a partir de dichos valores, la población bacteriana se comportará como sensible, presentará una sensibilidad intermedia o será resistente al antibiótico y, mediante estos parámetros clínicos, se podrá realizar una aproximación al posible éxito o fracaso del tratamiento. Por otra parte, el valor de la CMI es un parámetro esencial para el cálculo de los denominados puntos de corte PK/PD (farmacocinéticos/farmacodinámicos) que indican los valores esperados para el logro de la eficacia clínica de los antibióticos. En ambas aproximaciones, la CMI adquiere trascendencia como herramienta de actuación a la hora de adecuar un tratamiento pasando éste de empírico a dirigido.

Un concepto complementario es el del valor de la CMI que define el punto de corte epidemiológico (*Epidemiological cut-off value, ECOFF*), introducido por el Comité Europeo para la Determinación de la Sensibilidad Antibiótica (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*), que define a aquella sub-población bacteriana

que no posee mecanismos de resistencia adquiridos (sub-población "salvaje"). El punto de corte epidemiológico también permite definir fenotípicamente a la población bacteriana que tiene mecanismos de resistencia, incluyendo los de bajo nivel de expresión.

La determinación de la CMI es una técnica cuya lectura se realiza "a tiempo final", desconociendo lo que ocurre en las etapas intermedias de incubación previas a la cuantificación definitiva; asimismo, como toda prueba *in vitro*, no permite valorar numerosos parámetros relacionados tanto con el paciente y su proceso infeccioso como con aquellos propios de la actividad *in vivo* del antibiótico. Aun así, este método constituye una herramienta útil y razonable a la hora de elegir, instaurar y/o mantener un tratamiento antibiótico si bien siempre persistirá, sobre todo entre los más escépticos, la pregunta de cuál es el valor predictivo clínico de las pruebas de sensibilidad *in vitro*.

#### OPTIMIZACIÓN DE LA DOSIFICACIÓN: APROXIMACIÓN INDIVIDUALIZADA

J.A. Martínez

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Barcelona.

Varias circunstancias otorgan una relevancia especial a la optimización individualizada de la farmacodinamia de los antibióticos. En primer lugar, es creciente la frecuencia de infecciones causadas por microbios frente a los cuales los antibióticos disponibles no son extremadamente activos ni determinan tras la administración de dosis tolerables exposiciones de fármaco libre particularmente elevadas. En segundo lugar, un número considerable de infecciones ocurren en individuos con graves trastornos de los sistemas de defensa, hecho que a menudo incrementa los mínimos farmacodinámicos determinantes de la eficacia clínica. En tercer lugar, cuando la sepsis es grave o acontece en individuos críticamente enfermos, concurren alteraciones significativas del volumen de agua extracelular y de la función renal que alejan considerablemente la cinética de los antibióticos de la observada en individuos sanos o menos graves. En cuarto lugar, algunas infecciones radican en lugares donde la farmacocinética del antibiótico difiere significativamente de la plasmática o la densidad y actividad metabólica de la población bacteriana discrepan de las prevalentes en las pruebas de sensibilidad *in vitro*. Por último, determinados mecanismos de resistencia pueden desvirtuar la previsible relación entre exposición, actividad *in vitro* y eficacia antimicrobiana. En la práctica, no es raro que concurren varias de estas circunstancias en un mismo paciente. Sin embargo, la optimización individualizada de los antibióticos tropieza con la habitual carencia de datos analíticos (concentraciones plasmáticas del fármaco, determinación exacta de la actividad *in vitro*) que haría factible el ajuste fino de la dosis en un marco temporal clínicamente relevante. A pesar de estas limitaciones, la consideración de la situación clínica del enfermo, de la función de sus órganos excretores y de la distribución de la sensibilidad a los antibióticos de los microbios en el entorno clínico concreto, junto con un mínimo conocimiento de las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas implicadas, hacen todavía posible el diseño de regímenes terapéuticos con una elevada probabilidad de maximizar la relación entre la exposición tolerable a un antibiótico determinado y su efecto antibacteriano. La evidencia acumulada sugiere que este abordaje mejora el pronóstico de los pacientes.

#### COLISTINA. PK/PD EN PACIENTES CRÍTICOS POR VÍA INTRAVENOSA Y/O INHALADA

S. Grau

Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Barcelona.

El aumento de la prevalencia de aislamientos de microorganismos gramnegativos multirresistentes en las UCIs ha generado la necesidad de recuperación de antibióticos olvidados como es el caso de colisti-

na<sup>1</sup>. La mortalidad observada en los estudios en los que se ha utilizado este antibiótico en monoterapia, destacando la neumonía incluyendo la relacionada con ventilación mecánica (NAV), como indicaciones más prevalentes, oscila entre un 20% y un 52%<sup>2</sup>. Algunos estudios, preferentemente de diseño retrospectivo, han demostrado que la administración de colistimetato sódico, profármaco de colistina, en aerosol se ha relacionado con una eficacia clínica entre un 57% y un 87,5%<sup>3</sup>.

Para la administración de este antibiótico, tanto por vía intravenosa como aerosolizada, se utiliza colistimetato sódico, un profármaco de colistina. Desde el punto de vista PK/PD es esencial conocer el comportamiento químico de ambos compuestos<sup>4</sup>. Colistimetato es un compuesto químico inestable que origina más de 32 derivados sulfometilados. Esta inestabilidad tiene unas implicaciones significativas en el manejo de las muestras preparadas para la monitorización de niveles de este fármaco en fluidos biológicos pudiéndose ocasionar, con frecuencia, sobreestimaciones de las concentraciones reales de colistina. Otro aspecto relacionado con modificaciones en los resultados de los parámetros pK/pD radica en las nuevas estrategias de dosificación de este antibiótico. Estudios recientes han demostrado que el patrón posológico ideal de colistina dista mucho del incluido en la ficha técnica del producto. Así, se dispone de experiencias en pacientes críticos en las que se han administrado dosis de carga de 9 MU seguidos de 4,5 MU/12h con tasas de curación elevadas y un bajo porcentaje de nefrotoxicidad<sup>5</sup>. Se han diseñado modelos PK/PD de dosificación en pacientes críticos atendiendo a la CMI de colistina para el microorganismo aislado y a determinadas características del paciente que incluyen la utilización de dosis de carga y que disminuyen el riesgo de exposición a concentraciones subóptimas de este antibiótico<sup>6</sup>. Una modelización pK/pD in vitro basada en la simulación en pacientes con insuficiencia renal o hepática demostró que colistina exhibe una rápida actividad bactericida inicial concentración dependiente cuando se expone frente a cepas de *P aeruginosa*<sup>7</sup>. Las curvas de letalidad mostraron resultados esperanzadores con exposiciones iniciales a concentraciones elevadas de colistina en un corto periodo de tiempo, para después disminuir dicha exposición y dar lugar a valores finales de fAUC inferiores a los observados con las estrategias de dosificación comparadas.

Colistina también ha sido utilizada por vía aerosolizada en pacientes críticos, principalmente en el tratamiento de la NAV. Un reciente metaanálisis que incluyó 16 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de este antibiótico en NAV demostró que colistina administrada en aerosol como terapia adyuvante se asocia a una mejor respuesta clínica cuando se compara a su uso únicamente por vía intravenosa<sup>8</sup>. Una modelización pK/pD basada en la administración de colistina en aerosol a pacientes críticos demostró una amplia variabilidad interpaciente en los niveles de este antibiótico en líquido de revestimiento epitelial aunque las concentraciones en este fluido fueron muy superiores a las observadas en plasma<sup>9</sup>.

## Bibliografía

- Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant gram-negative bacilli in critically ill patients. *Critical Care*. 2003; 7-R78-R83 (DOI 10.1191/002359).
- Falagas ME, Rafailidis PI, Ionnidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, et al. Colistin therapy for microbiology documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:194-9.
- Yahav D, Farbmán L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on old antibiotic. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:18-29.
- Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, Zhao M, Lee HJ, Nation R, Li J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of "old" polymixins: what is new?. *Diag Microbiol Infect Dis*. 2012;74:213-23.
- Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy?. A Preliminary study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1720-6.
- Garonzik SM, Thamlikitkul LV, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, Silveira FP. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3284-94.
- Rao G, Ly NS, Haas CE, Garonzik S, Forrest A, Bulitta JB, Kelchin PA, et al. New dosing strategies for an old antibiotic: pharmacodynamics of front-loaded regimens of colistin at simulated pharmacokinetics in patients with kidney or liver disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:1381-9.
- Valachis A, Samonis G, Kofleridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2015;43:527-3.
- Boisson M, Jacobs M, Gregoire N, Gobin P, Marchand S, Couet W, et al. Colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:7331-9.

## Simposio 4:

*Innovación tecnológica en enfermedades infecciosas*

### INNOVACIÓN EN VACUNAS EN LA PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

C. Martín

*CIBERES IIS-Aragón. Universidad de Zaragoza.*

La vacunación es una de las intervenciones médicas más eficaces para reducir la mortalidad y la morbilidad causadas por las enfermedades infecciosas. La mayoría de las infecciones virales y bacterianas que tradicionalmente afectados los niños se han reducido drásticamente gracias a los programas nacionales de inmunización. Un informe de la Organización Mundial de la Salud afirma que las vacunas actuales previenen 2,5 millones de muertes por año. La innovación en vacunas tiene el potencial de contribuir enormemente a la salud de la sociedad al no impedir únicamente las enfermedades transmisibles en todas las edades, sino también en el futuro enfermedades crónicas y cáncer. Las vacunas más eficaces hoy en uso confieren inmunidad humoral. Desde que a finales del siglo XX se construyera la primera vacuna recombinante contra la hepatitis B por ingeniería genética y se diseñaran las nuevas vacunas conjugadas contra polisacáridos, el aumento de nuevas formulaciones ha sido progresivo. Hoy el gran reto son las vacunas que necesitan una respuesta de inmunidad celular como en el SIDA, la tuberculosis y la malaria. Las nuevas tecnologías derivadas de los recientes avances en el campo de la inmunología, la biología estructural, la biología sintética y la genómica han supuesto una revolución en el campo de las vacunas. Las nuevas tecnologías permiten una mejor comprensión de los mecanismos de protección y la aplicación de enfoques innovadores en los ensayos clínicos que permitan acortar los estudios de eficacia y acelerar la disponibilidad de estas vacunas. A pesar de que actualmente existe una vacuna en uso contra la tuberculosis BCG, en 2013, la tuberculosis provocó la muerte de más de 1,5 millones de personas y más de 9 millones de casos. La aparición de cepas de tuberculosis multiresistentes a los fármacos, constituye una nueva amenaza para el control de la enfermedad por lo que una nueva vacuna que proteja contra las formas respiratorias de la enfermedad es esencial para combatir la enfermedad. Hoy más de una decena de candidatos de vacunas se encuentran en ensayos clínicos la mayoría de ellos tratan de mejorar la inmunidad de la presente vacuna BCG. El desarrollo de las técnicas de ingeniería genética en micobacterias y los estudios genéticos del bacilo hace posible construir cepas atenuadas de forma racional con una mayor atenuación y respuesta inmunológica que la actual BCG. Nuestro trabajo se centra en el desarrollo de una nueva vacuna contra la tuberculosis derivada de un aislamiento clínico que contiene los antígenos ausentes en BCG, una mejor secreción de antígenos y la inhibición de lípidos que permiten un mejor reconocimiento por el sistema inmune. La nueva vacuna experimental MTBVAC es producida por la biofarmacéutica gallega Biofabri y actualmente se encuentra en ensayos clínicos (NCT02013245), cofinanciados por Biofabri y la Iniciativa Europea de Vacuna contra la tuberculosis (TBVI).

## Bibliografía

1. Rappuoli et al. Vaccines, new opportunities for a new society. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;26;111(34):12288-93.
2. Delany et al. Vaccines for the 21<sup>st</sup> century. EMBO Mol Med. 2014;6(6):708-20.
3. Rappuoli & Aderem. A 2020 vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria. Nature. 2011;26;473(7348):463-9.
4. Arbués et al. Construction, characterization and preclinical evaluation of MTBVAC, the first live-attenuated M. tuberculosis-based vaccine to enter clinical trials. Vaccine. 2013;31(42):4867-73.
5. Solans et al. The PhoP-dependent ncRNA Mcr7 modulates the TAT secretion system in M. tuberculosis. PLoS Pathog. 2014;29;10(5):e1004183.  
http://www.vacunas.org. Asociación Española de Vacunología  
http://vacunasaep.org/. Asociación Española de Pediatría Comité Asesor de Vacunas  
http://www.historyofvaccines.org. Historia de las Vacunas (Colegio de médicos de Filadelfia)

## TRATAMIENTOS ANTIMICROBIANOS DIRIGIDOS. ¿ES POSIBLE LA NANOMEDICINA EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS?

E. Torrents

*Infecciones Bacterianas: Terapias Antimicrobianas. Instituto de Bioingeniería de Cataluña (IBEC). Barcelona.*

A lo largo del siglo XX, los avances en el desarrollo de los antibióticos han jugado un papel de gran importancia en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Sin embargo, el uso inadecuado de éstos está conduciendo a la aparición de resistencias a múltiples fármacos (*multidrug resistance*, MDR) en diversos patógenos. El gran costo y complejidad asociados al descubrimiento de nuevos fármacos agrava la situación, propiciando que un número muy reducido de nuevos antibióticos se haya descubierto en los últimos 40 años. Esta situación provocará, si no se toman acciones para evitarlo, un gran problema de salud pública global durante el siglo XXI.

En la última década se ha producido, en cambio, un gran avance en el campo de la nanotecnología, permitiendo el diseño de nanopartículas con propiedades fisicoquímicas deseables para su uso en microbiología. La escala de estas partículas ofrece un gran incremento en su relación superficie/volumen respecto a otras formas de liberación de fármacos, lo que ha permitido reconsiderar el uso de antiguas sustancias antimicrobianas, como la plata, el cobre o el zinc. Las nanopartículas se están así proyectando como una nueva línea de defensa contra los patógenos bacterianos, en especial los multirresistentes.

Se comentarán los avances recientes en el diseño de nanopartículas, demostrando el potencial de éstas en la lucha contra las infecciones bacterianas. Igualmente, se comentarán nuevas estrategias, como la combinación diferentes fármacos y/o antibióticos encapsulados en nanopartículas (nanoantibióticos). Por último, explicaremos nuestra propia experiencia en el uso de nanopartículas de PLGA, o ácido poli(láctico-co-glicólico) modificadas, para la lucha contra la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* creciendo en forma de biofilm.

## INNOVACIÓN EN LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE TRATAMIENTOS Y PROFILAXIS DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

F. Antoñanzas

*Departamento de Economía y Empresa. Universidad de La Rioja. Logroño.*

Los elementos económicos relacionados con los tratamientos de las enfermedades infecciosas han sido esencialmente de dos clases: análisis de los costes o repercusiones en los presupuestos sanitarios, y evaluaciones económicas. Los primeros calculan los costes de aplicar los tratamientos antibióticos a los enfermos de ciertas infecciones o la profilaxis para evitar los contagios, y sirven para atraer la atención social así como la gestión e investigación sanitarias hacia estas áreas terapéuticas. Aunque cuantifican los esfuerzos de los sistemas sanitarios para combatir estas enfermedades, no ayudan plenamente para adoptar decisiones acerca de cuáles han de ser las mejores o más

eficientes pautas de tratamiento. Para satisfacer esta finalidad, las evaluaciones económicas de los tratamientos comparan diversas opciones terapéuticas valorando tanto los costes como los resultados en salud derivados de su administración. Como conclusión, generan información sobre los costes por caso de curación, por caso tratado, por infección evitada, etc., e incluso ofrecen información sobre el coste por muerte evitada, por año de vida ganado corregido mediante la calidad de vida resultante. De esta forma, se puede mejorar la gestión de las infecciones eligiendo los tratamientos que resulten ser más eficientes.

Dado que las infecciones son transmisibles, los modelos en los que se basa la evaluación económica han de contar con los efectos indirectos (o de rebaño) del tratamiento en terceras personas, especialmente al evaluar las políticas profilácticas. Dichos modelos, apenas aplicados por su complejidad, requieren el empleo de ecuaciones diferenciales para medir los resultados sanitarios; sin embargo, abundan otros más sencillos del tipo árbol de decisión o más sofisticados como los de Markov o de simulación de eventos discretos, por lo que se pueden generar sesgos importantes en los resultados, según sea el modelo elegido.

Durante los últimos veinte años se han elaborado numerosas investigaciones de carácter económico relacionadas con los tratamientos de las infecciones. Especialmente, destacan los estudios económicos sobre la resistencia de las bacterias a los antimicrobianos, como es el caso del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). De nuevo, en esta clase de trabajos destaca la variedad en cuanto a los resultados de costes dependiendo de las enfermedades de base sobre las que se asienta la infección (quirúrgicas, pulmonares, etc.), los diseños de los estudios y los sistemas sanitarios donde son tratadas las infecciones. La eficiencia de la profilaxis no es un resultado unánime de los estudios, ya que es dependiente de la epidemiología de la infección, entre otras variables. Algo similar sucede con las terapias alternativas a la vancomicina, cuya mayor eficiencia no queda en ocasiones plenamente demostrada en los estudios. Sin embargo, donde las investigaciones muestran coincidencia en cuanto a su eficiencia es en la aplicación de las medidas de diagnóstico rápido, como aquellas basadas en la PCR. Finalmente, entre las lagunas detectadas en los trabajos de eficiencia realizados, cabe mencionar la escasez de estudios más enfocados a pacientes infectados en la comunidad así como el análisis económico relativo a nuevas situaciones epidemiológicas por SARM.

## LA INNOVACIÓN COMO EJE ESTRATÉGICO DE LAS POLÍTICAS DE LA UE Y SU ÉNFASIS EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

C. Segovia

*Evaluación y Fomento de la Investigación. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.*

La innovación está en el núcleo de la acción política de la Unión Europea. La Estrategia Europa 2020 es la estrategia de crecimiento de la Unión Europea (UE) para la próxima década, que define tres grandes objetivos: el crecimiento inteligente, el crecimiento sostenible y el crecimiento integrador.

Europa 2020  
Crecimiento inteligente  
Unión por la Innovación  
ERA (European Research Area)  
JPI AMR  
H2020  
Proyectos  
IMI  
Crecimiento sostenible  
Crecimiento integrador  
FEDER/Fondo de Cohesión Fondo Social  
Research and Innovation Strategies for Smart Specialisations (RIS3)

La Unión por la innovación es una de las siete iniciativas emblemáticas de Europa 2020. Además, el objetivo de crecimiento integrador implica a los programas estructurales de la UE, dotados con más de 366.000 millones de euros para el septenio 2014-2020, que priorizan también la investigación e innovación, y promueven la Especialización Inteligente (RI3).

La Unión por la innovación se centra en cinco grandes áreas, que involucran tanto a la CE como a los Estados Miembros (EEMM).

Para la primera de ellas la CE propone entre otras cosas elevar la inversión en investigación al 3% del producto nacional bruto de la Unión Europea, lo que requiere un millón de investigadores más. También propone completar el Espacio Europeo de Investigación (¡en 2014!). Y promover la colaboración entre las empresas y la academia.

El Espacio Europeo de Investigación (ERA) trata de crear un área unificada donde el conocimiento científico, las tecnologías y los investigadores circulan libremente. Aquí se enmarca la Iniciativa de Programación Conjunta en Resistencia Antimicrobiana (JPI AMR), responsabilidad de los EEMM.

El programa Horizon 2020 es el programa estrella de investigación de la Comisión y se enmarca en la Unión por la innovación. H2020 destina 17.000 millones de euros al liderazgo industrial. Además, las

acciones Marie Curie promueven la colaboración de la academia con la industria. Una búsqueda en Cordis (la web de búsqueda de la Comisión) con las palabras "infectious diseases" ofrece 268 proyectos desde 2007, repartidos en diferentes temas y programas. Dentro del tema Salud, H2020 define un área específica de enfermedades infecciosas.

Además, H2020 financia el 50% de IMI (Innovative Medicines Initiative), dotado con 3.300 millones (2014-2020) en total. IMI es el mayor programa de colaboración público privada en el campo de la salud del mundo, entre H2020 y las compañías de EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations).

La resistencia antimicrobiana es una de las 12 prioridades de IMI, en la que se han invertido 687 millones de euros.

En el plano de la política nacional y regional, la Especialización Inteligente exige el desarrollo de una visión, identificar las ventajas competitivas y prioridades estratégicas, y usar políticas inteligentes de desarrollo basado en el conocimiento. La Plataforma S3 sustentada en el IPTS (Institute for Prospective Technological Studies) de la CE, con sede en Sevilla, ofrece guía metodológica, evaluación por pares, encuentros, y aprendizaje mutuo transnacional. Todas las regiones españolas han presentado planes que incluyen el tema salud o biotecnología.