



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Mesas Redondas

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

Barcelona, 26-28 de mayo de 2016

Mesa Redonda 1:

Biomarcadores y riesgo de infección en pacientes trasplantados

MARCADORES INMUNOLÓGICOS COMO PREDICTORES DEL RIESGO DE INFECCIÓN EN EL TRASPLANTE

M. Fernández Ruiz

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12). Madrid.

La aplicación de estrategias de monitorización inmunológica basadas en biomarcadores no patógeno-específicos en receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) ofrece la posibilidad de individualizar el riesgo de complicación infecciosa post-trasplante y de optimizar así los resultados a largo plazo de este procedimiento. Entre los marcadores explorados hasta la fecha se encuentran los niveles séricos de inmunoglobulinas y de factores de complemento (C3, C4 y MBL), el recuento de subpoblaciones periféricas en sangre periférica, los niveles séricos de la forma soluble de CD30 (CD30s), y la viremia de ciertos virus que producen infección latente en el huésped y en cuyo control está fundamentalmente implicada la inmunidad celular adaptativa (virus de Epstein-Barr y anellovirus). Si bien se han realizado prometedores avances en este sentido a lo largo de los últimos años, la experiencia clínica basada en estudios de intervención es hasta el momento muy limitada. Los mecanismos moleculares y celulares implicados en la respuesta inmune frente a la infección son complejos y con frecuencia redundantes. Por ello el diseño de cualquier estrategia de monitorización debe ponderar la sensibilidad y especificidad del parámetro empleado, por un lado, y su sencillez técnica y aplicabilidad, por otro. La elaboración de un score multidimensional que incorpore varios de estos biomarcadores y que permita asignar un riesgo concreto de infección a cada receptor de TOS podría facilitar de forma notable el proceso de decisión clínica.

MARCADORES GENÉTICOS E INFECCIÓN POR CMV EN EL TRASPLANTE

D. Navarro

Servicio de Microbiología. Hospital Clínico. Valencia.

La infección por el CMV continúa siendo una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en el paciente receptor de un trasplante

de órgano sólido (TOS) o hematopoyético alogénico (Alo-TPH). Predecir con precisión el riesgo de complicaciones relacionadas con la replicación por el CMV mejoraría el manejo clínico-terapéutico de la infección por el CMV en estos pacientes. En este sentido, existen datos que indican que el análisis genotípico de los receptores de trasplante de órgano sólido y de los donantes de precursores hematopoyéticos ayuda a determinar el riesgo de viremia y enfermedad invasiva por el CMV. En efecto, determinados polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en genes que codifican moléculas de reconocimiento de patrones microbianos (lectina de unión a manosa, ficolina-2, receptores Toll-like 2, 4 y 9), receptores de quimiocinas (CCR5), citocinas y quimiocinas (interleucina-12, interleucina-10, interferón- γ , interferón- λ 3 -IL28B- y la proteína quimiotáctica de monocitos 1), y proteínas reguladores de membrana (PD1) parecen estar asociados con un mayor riesgo de desarrollar una infección activa sistémica/enfermedad orgánica por CMV en TOS y TPH.

Mesa Redonda 3:

Presente y futuro del trasplante fecal

EL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EN LA INFECCIÓN POR *C. DIFFICILE*

R. del Campo

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

El trasplante o transferencia de microbiota fecal (TMF) ha demostrado ser de gran utilidad para tratar la diarrea causada por *Clostridium difficile*, alcanzando tasas de curación del 90% con escasos o incluso nulos efectos adversos. Con esta técnica se reintroduce un ecosistema microbiano complejo para repoblar un colon con sobrecrecimiento únicamente de *C. difficile* productor de toxina que es la que causa la diarrea. Las indicaciones con suficiente evidencia científica para el TMF en diarrea por *C. difficile* son una tercera recurrencia con episodios moderados, la ausencia de respuesta al tratamiento antibiótico o un episodio fulminante. En los

últimos años se han realizado diferentes meta-análisis que nos han permitido conocer que la mejor vía de administración es la colonoscopia, aunque también se ha demostrado una buena eficacia en la ingesta de cápsulas de heces liofilizadas por vía oral. El donante debe ser alguien emparentado con el paciente, y su elección suele estar justificada por su salud gastrointestinal global. En los donantes se realiza un protocolo de cribado similar al de los trasplantes de órgano sólido, descartando la infección por virus o parásitos y sobre todo la colonización intestinal por entero-patógenos. La mejoría clínica es casi inmediata y el paciente recupera el ritmo intestinal de inmediato, y en muy pocas ocasiones se requiere de un re-trasplante para alcanzar la curación completa. Mediante secuenciación masiva se ha comprobado la recolonización colónica bacteriana por la microbiota del donante y el mantenimiento de la biodiversidad tras el TMF. Se han descrito efectos secundarios adversos del TMF no relacionados con el sistema gastrointestinal como es el desarrollo de obesidad por una paciente delgada tras serle trasferta una microbiota de una donante obesa. No podemos descartar efectos secundarios a largo plazo debido a la escasez de series con largos periodos de tiempo. Otro de los efectos colaterales que se ha observado, ha sido la erradicación de la colonización intestinal por bacterias multirresistentes como *Enterococcus* resistentes a vancomicina y *Staphylococcus* resistentes a meticilina. En nuestro grupo hemos podido documentar la erradicación de la colonización por *Klebsiella oxytoca* productora de VIM-1 después del TMF para *C. difficile*. En el Hospital Universitario Ramón y Cajal llevamos un año de experiencia con esta técnica que hemos realizado en 8 pacientes todas ellas mujeres de edad avanzada y con diferentes co-morbilidades. La experiencia ha sido muy satisfactoria, sin ningún efecto adverso y en todas ellas se ha alcanzado la curación de la diarrea, aunque en un caso se requirió un segundo re-trasplante. También hemos realizado un seguimiento clínico y microbiológico de las pacientes, corroborando la recuperación del ritmo intestinal y la restauración de la diversidad bacteriana en el colon.

USOS EMERGENTES DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

S. Serrano Villar

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

En los últimos 50 años se han comunicado esporádicamente experiencias de trasplante de microbiota fecal en el contexto de colitis por *Clostridium difficile*. Paralelamente al aumento en la incidencia de este problema y al número creciente de trasplantes de microbiota tanto en estudios de investigación como en la práctica clínica, el progreso en las técnicas de secuenciación masiva en los últimos años ha permitido avanzar en el conocimiento de los efectos de las bacterias intestinales sobre la salud y la fisiología del hospedador. El microbioma humano y, en particular, la microbiota intestinal, se contemplan hoy como un componente esencial de la fisiología, con especial implicación en aspectos relacionados con la inmunidad y el metabolismo energético. Nos encontramos en los albores de un nuevo campo, y cada vez más datos apuntan a que numerosas enfermedades podrían estar originadas o, al menos favorecidas, por alteraciones en las interacciones entre microbiota y hospedador. Aunque serán necesarios más estudios para definir las indicaciones del trasplante de microbiota fecal, la evidencia actual invita a revisar las aplicaciones potenciales del trasplante de microbiota fuera de la colitis por *Clostridium difficile*, como, por ejemplo, en algunas enfermedades intestinales (enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable) o con afectación intestinal (infección por VIH), la colonización por bacterias multirresistentes, enfermedades auto-

inmunes, alergias, el síndrome metabólico y trastornos neurológicos.

Mesa Redonda 4:

Microbioma y enfermedades infecciosas

MICROBIOMA BUCAL Y LA LUCHA CONTRA LA CARIES

A. Mira

Área de Genómica y Salud. Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunidad Valenciana (FISABIO). Valencia.

Aunque el cultivo ha sido la herramienta tradicional de trabajo en microbiología en general, se estima que el 50% de los microorganismos presentes en la cavidad oral no han sido cultivados. Ello ha hecho necesario nuevas aproximaciones para su estudio, que han sufrido una revolución en los últimos años con el desarrollo de la secuenciación masiva, las técnicas metagenómicas y la microfluidica. La secuenciación masiva del gen 16S amplificado por PCR permite obtener cientos de miles de secuencias de ADN, describiendo la diversidad total de especies presentes en una muestra oral. Esta misma aproximación se puede realizar a partir de ARN, lo cual puede identificar las especies activas en una muestra clínica, aumentando la probabilidad de identificar al agente patógeno involucrado en la infección. Tras aplicar estas técnicas a muestras de placa dental y lesiones de caries, hemos determinado que *Streptococcus mutans* (la bacteria considerada como el agente etiológico principal de la enfermedad) sólo representa el 0,7% del total de la comunidad microbiana, que es altamente compleja, apoyando la idea de que la caries es una enfermedad poli-microbiana. Asimismo, las caries de esmalte y de dentina contienen poblaciones bacterianas diferenciadas con unas funciones también distintas, tal como revela su metagenoma (el estudio del ADN global de las poblaciones microbianas de estas muestras). Esto indica que la etiología de la enfermedad es tejido-dependiente. Los datos también muestran que la saliva no es representativa de la diversidad bacteriana que habita la placa dental, sugiriendo que no es una buena muestra para estudios etiológicos o epidemiológicos, ni para el diagnóstico clínico. Nuestros estudios metagenómicos en individuos sin caries han identificado una bacteria que inhibe el crecimiento de estreptococos del grupo mutans y de otros patógenos orales, bautizada con el nombre *Streptococcus dentisani*, y que además es capaz de regular el pH oral neutralizando los ácidos responsables de la caries mediante la producción de amonio a partir de arginina. Esta doble función anti-caries (antimicrobiana y antiácido) hace que actualmente la bacteria esté siendo desarrollada como probiótico anti-caries en un ensayo clínico. Finalmente, la separación de bacterias opsonizadas por anticuerpos salivares mediante citometría de flujo nos ha permitido determinar aquellos organismos que escapan al sistema inmune en pacientes con y sin caries, abriendo la posibilidad de aplicaciones preventivas de medicina personalizada.

METABOLÓMICA COMPARATIVA DE DIFERENTES PATOLOGÍAS INFECCIOSAS Y AUTOINMUNES

M. Ferrer

Instituto de Catálisis. CSIC. Madrid.

La presente ponencia parte del hecho de que la microbiota intestinal no es un conjunto de bacterias, genes, enzimas y especies químicas (metabolitos) descoordinados, sino que todos estos elementos conforman una red compleja que debe estudiarse de manera global para

entender su funcionamiento. Este reto, inabordable en fechas anteriores al principio del siglo XXI, se inició por el interés de varios grupos pioneros en obtener datos sobre los diferentes componentes biológicos (microorganismos, genes y enzimas) y químicos (moléculas procedentes de la acción de las enzimas) que componen el tracto gastrointestinal e integrarlos en el marco de diferentes patologías. En esta ponencia se resumen una serie de trabajos en los que se ha incorporado una visión química al estudio de microbiota intestinal en pacientes con una serie de patologías, tales como diarrea infecciosa, inmunodeficiencias, obesidad y VIH. En particular, recientemente hemos encontrado que diferentes patologías pueden segregarse en base a los agentes moleculares (proteínas y metabolitos) asociados a la actividad de las bacterias intestinales. Los resultados que se presentan son el fruto de un esfuerzo multidisciplinar de investigadores de diferentes disciplinas y de diversos centros de investigación y hospitales.

LA MICROBIOTA INTESTINAL NEONATAL COMO BASE DE LA SALUD DEL INDIVIDUO: FACTORES QUE DETERMINAN SU DESARROLLO Y ESTRATEGIAS PARA SU MODULACIÓN

M. Gueimonde

Instituto de Productos Lácteos de Asturias. CSIC. Villaviciosa. Asturias.

La colonización microbiana del intestino del recién-nacido resulta esencial para el desarrollo del intestino, el sistema inmune y la futura salud del individuo. Desafortunadamente, nuestro conocimiento sobre los factores que determinan el establecimiento y posterior desarrollo de la microbiota intestinal en el neonato es limitado. Diversos estudios señalan alteraciones en el establecimiento de la microbiota intestinal relacionadas con la edad gestacional al nacer (prematuros vs. término), el tipo de parto (cesárea vs. vaginal) o el tipo de alimentación del recién-nacido (leche de fórmula vs. leche materna). Sin embargo, apenas sabemos nada del impacto sobre el microbioma de otros factores, incluyendo algunas prácticas relativamente habituales, como la administración intra-parto de profilaxis antimicrobiana, la administración de vacunas orales o la alimentación parenteral, entre otros.

Con el fin de profundizar en el conocimiento de efecto de los factores perinatales sobre el establecimiento de la microbiota se discutirán algunos de los estudios disponibles en este campo. Se presentarán, así mismo, algunos resultados aún no publicados relacionados con el desarrollo de la microbiota perinatal. En general, los resultados disponibles ponen de manifiesto que el proceso de establecimiento y desarrollo del microbioma intestinal es específico para cada individuo a nivel de composición microbiana, pero más similar entre individuos a nivel funcional. Además, numerosos factores presentes en la etapa perinatal pueden alterar el proceso de establecimiento de la microbiota durante las etapas iniciales de la vida. Estudios realizados en los últimos años han puesto de manifiesto la enorme influencia de esta microbiota temprana sobre la posterior salud del individuo. Tanto es así que se ha demostrado que la existencia de alteraciones en la microbiota en esas etapas iniciales de la vida, aunque posteriormente la microbiota se restablezca, podrían incrementar el riesgo de diversas enfermedades como alergias o síndrome metabólico. En este sentido, el desarrollo de la microbiota en la etapa neonatal constituye la base sobre la que se fundamenta la posterior salud por lo que constituye un momento clave para la modulación beneficiosa de la microbiota.

En definitiva, son numerosos los factores que pueden alterar el desarrollo de la microbiota intestinal en sus etapas tempranas, con importantes consecuencias para la posterior salud del individuo. Este hecho señala la necesidad de desarrollar estrategias de intervención dirigidas a favorecer el proceso de establecimiento de la microbiota intestinal en el neonato en aquellos casos en los que dicho proceso pueda verse afectado.

Mesa Redonda 5:

Importancia clínica de las biopelículas y su trascendencia en el tratamiento

¿ESTÁ JUSTIFICADO EL ESTUDIO DE LA FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS EN CEPAS CLÍNICAS Y LA PRÁCTICA DE UN ANTIBIOGRAMA ESPECÍFICO?

M.D. Macià

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

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

En conclusión, todavía es necesaria una mayor estandarización de los procedimientos, parámetros y puntos de corte para poder implementar protocolos de procesamiento de muestras y estudios de sensibilidad en *biofilm* compatible con la rutina del laboratorio de microbiología en paralelo a nuevos ensayos clínicos que evalúen el tratamiento dirigido por estos.

EFICACIA DE LOS ANTIMICROBIANOS FRENTE A BIOPELÍCULAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

J.L. del Pozo

Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.

The diversity of biofilm-associated infections is rising with time. The biofilm phenotype has been recognized recently in medical history but it has rapidly become clear that the development of many, if not the majority of bacterial infections depend upon the formation of biofilms. Moreover, as the adherence of microorganisms to tissues is part of the process of acute infection, the impact of biofilm formation in infection might be underestimated. Today we know that the development of bacterial biofilms on the surfaces of medical devices is the key to the pathogenesis of the associated infections. Although infection-related data are not available for all devices, it is estimated that rates of infection are approximately 2% for joint prostheses and breast implants, 4% for mechanical heart valves, pacemakers and defibrillators, 10% for ventricular shunts, and 40% for ventricular-assist devices. This peculiar form of development confers on the associated bacteria great resistance to conventional antimicrobial agents. This often leads to failure of antimicrobial treatment, and the need to remove the implanted device. Biofilm-associated infections contribute to patient morbidity and healthcare costs, as well as to the emergence and dissemination of antibiotic resistance in nosocomial settings. Inhibition and/or reversal of the biofilm phenotype have become the focus of research efforts to develop new therapeutic agents. Inhibition of biofilm formation or dispersal of established biofilms would result in the planktonic phenotype, which would be much more sensitive to antibiotics and to the immune defenses. Dispersal strategies are attractive because they hold the promise of efficacy in established infections. Recent studies have indicated that the disruption of the biofilm structure could be achieved via the degradation of individual biofilm compounds by various enzymes. Targeting quorum sensing is appealing because inhibition is generally not detrimental to growth, relieving selective pressure to acquire resistance. The combination of the ability to kill slow-growing or dormant cells, which predominate in biofilms, low rate of spontaneous resistance, and synergistic activity with certain antibiotics, makes antimicrobial peptides very attractive candidates for new approaches to biofilm therapy. Phage therapy has recently been proven to be effective in treating biofilm infections. It is essential to extend our knowledge about the mechanisms involved in biofilm antimicrobial resistance in order to develop new and effective diagnostic, treatment and prevention strategies for biofilm disease.

Mesa Redonda 6:

Nuevas vacunas (herpes zóster, meningococo y paludismo)

VACUNAS SOBRE HERPES

A. Gil de Miguel

Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid.

Más del 95% de los adultos tienen evidencia serológica de infección por el virus varicela-zóster, por lo que están expuestos a desarrollar HZ. Aproximadamente un 25% de las personas tendrán un HZ a lo largo de su vida y hasta un 50% de los que viven hasta los 85 años. Entre las personas con HZ, un 15-40% padecerán NPH, dolor crónico y recurrente que aparece después de que las lesiones cutáneas se hayan curado y persiste al cabo de 1-3 meses (a veces hasta años); la duración y la intensidad de NPH aumentan con la edad. Un 5-20% de los enfermos desarrollarán un HZ oftálmico, que afecta a la rama oftálmica del nervio trigémino y que puede provocar complicaciones graves como la ceguera.

La vacuna contra el HZ y la NPH, es una vacuna de virus vivos atenuados varicela-zóster (cepa Oka/Merck) con más de 19.400 UFP. La vacuna fue aprobada en EEUU por la Food and Drug Administration (FDA) en 2006 (Zostavax, Merck). En Europa está autorizada por la European Medicines Agency (EMA) e indicada para la prevenir el herpes zóster y la neuralgia post-herpética (NPH) en personas de 50 años de edad o mayores. En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizó la vacuna en junio de 2006, esperándose su comercialización en fechas próximas.

La vacuna redujo significativamente el riesgo de desarrollar HZ en un 51,3% (IC95%: 44,2-57,6) ($p < 0,001$), en comparación con el placebo. Se ha demostrado que incluso cuando no se evita el HZ, la vacuna disminuye la gravedad de la enfermedad, con una eficacia en la reducción de NPH, del 66,5% (IC95%: 47,5-79,2) ($p < 0,001$). La eficacia en la reducción de CdE, que refleja la incidencia, la gravedad y la duración del dolor fue del 61,1%.

La eficacia en la prevención del HZ es máxima en el grupo de edad más joven (50-70 años) pero la eficacia en la prevención de la gravedad del HZ, es decir, la incidencia de la NPH, es máxima en el grupo de mayor edad (≥ 70 años), por lo que el beneficio se obtiene en todos los grupos de edad: se previene el HZ en los más jóvenes y se atenúa la gravedad en los de mayor edad. La eficacia en la reducción de la NPH es del 66,5% en personas de 60 años o más. La duración de la protección vacunal no se ha establecido plenamente en los ensayos clínicos, hasta la fecha, no hay indicación ni recomendación de dosis de recuerdo. La vacuna tiene un buen perfil de tolerabilidad y seguridad según los datos de ensayos clínicos y bases de datos de seguridad de la vacuna. La vacuna puede contribuir a mejorar la calidad de vida de las personas ancianas. Desde un punto de vista de salud pública, la vacunación es más rentable en grupos de edad más avanzada y se podría proponer su inclusión en calendario del adulto para determinados grupos de riesgo.