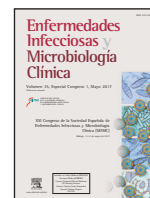




# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



Simposios

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

Málaga, 11-13 de mayo de 2017

### Simposio 1

*Herramientas para mejorar el diagnóstico microbiológico precoz y el uso adecuado de antibióticos*

#### EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR PARA EL CONTROL DE INFECCIONES: ¿HASTA DÓNDE DEBEMOS LLEGAR?

L. López-Cerero

*Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.*

Los métodos de tipado molecular para comparar aislados bacterianos se introdujeron como marcadores epidemiológicos estables, reemplazando a los métodos fenotípicos. En los años 80 y 90 la metodología basada en la separación de fragmentos de ADN permitió disponer de herramientas aplicables a la mayoría de las especies patógenas para el hombre, consiguiendo una discriminación entre aislados que permitía el estudio de la transmisión en brotes de duración variable. Más recientemente, el análisis mediante secuenciación masiva ha supuesto una nueva revolución en este campo, gracias en parte al desarrollo en instrumentos y métodos como a la creación de herramientas informáticas para el manejo de los resultados. La posibilidad de disponer de forma rápida información sobre la relación genética entre aislados se está utilizando actualmente en los equipos de control de infecciones para refutar o confirmar la existencia de un brote, pero también para estudiar las cadenas de transmisión y la búsqueda de reservorios. Conseguir aprovechar la información generada radica principalmente en la utilización ágil del tipado, constituyendo un elemento más dentro de los equipos multidisciplinares que facilita la generación de hipótesis y la planificación de medidas. Una aplicación adicional de los métodos moleculares, especialmente de los basados en secuenciación, es el estudio de la distribución poblacional y de la diseminación de determinantes de resistencia. Este aspecto deviene imprescindible y va más allá de la actividad de los equipos locales de control de infección. Requiere la coordinación de los agentes sanitarios, especialmente en el escenario actual de clones y elementos móviles exitosos, no sólo para su monitorización sino también para la creación de políticas de contención desde el nivel regional, nacional e internacional.

#### BIOMARCADORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON SEPSIS

L. Lorente

*Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife.*

La sepsis sigue representado en la actualidad una importante causa de morbilidad, mortalidad y costes económicos. Por lo tanto, es muy importante poder determinar que pacientes tienen mayor riesgo de fallecer para poder optimizar el uso de los recursos asistenciales (que son limitados) y el tratamiento de estos pacientes (ingreso en UCI, antibióticos de amplio espectro, nuevos agentes terapéuticos). En este sentido varios biomarcadores pronósticos se utilizan en la práctica clínica de forma habitual, en relación con la disfunción orgánica (niveles sanguíneos de creatinina, bilirrubina, plaquetas) o con la hipoperfusión tisular (niveles sanguíneos de ácido láctico). Los niveles sanguíneos de otros 2 biomarcadores en relación con la inflamación (muy utilizados para el diagnóstico de sepsis) se están posicionando también como potenciales biomarcadores pronósticos, la procalcitonina (PLoS One. 2015;10:e0129450; Shock. 2015;43:212-21) y la proteína C reactiva (PLoS One. 2015;10:e0132109; PLoS One. 2015;10:e0138150). Pero muchos otros biomarcadores pronósticos se han estudiado en la sepsis, y en una magnífica revisión publicada por Piekarras y Vincent en 2010 se reportaron 178 biomarcadores.

Posteriormente otros biomarcadores pronósticos en pacientes con sepsis se han explorado en relación con la función mitocondrial, apoptosis y oxidación. Se ha objetivado una mayor supervivencia en los pacientes sépticos que presentan: 1) Mayor función mitocondrial evaluada mediante la actividad del complejo respiratorio IV mitocondrial en plaquetas sanguíneas (Crit Care Med. 2011;39:1289-94; Crit Care. 2014;18:R136), 2) Haplogrupo JT del ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmt) (asociado con mayor actividad del complejo respiratorio IV mitocondrial en plaquetas sanguíneas) (PLoS One. 2013;8:e73320; J Crit Care. 2016;33:95-9), 3) Menores niveles séricos de citokeratina-18 (marcador del nivel de apoptosis) (PLoS One. 2014;9:e109618), 4) Menores niveles séricos de caspasa-3 (el principal ejecutor de la apoptosis) (J Crit Care. 2015;34:103-6), 5) Menores niveles séricos de malonaldehído (un producto final de la peroxidación lipídica) (PLoS One. 2013;8:e53741; Crit Care. 2013;17:R290), 6) Menores niveles séricos de capacidad total antioxidante (posiblemente debido a que los pacientes que fallecen presentan mayor oxidación y precisan mayor capacidad antioxidante total para intentar compensar el estado hiperoxidativo, aunque no consiguen ésta compensación y

finalmente fallecen) (J Crit Care. 2015;30:217.e7-12), 7) Menores niveles séricos de melatonina (posiblemente debido a que los pacientes que fallecen presentan mayor oxidación, apoptosis e inflamación y precisan mayores niveles de melatonina para intentar compensar esta situación clínica, aunque finalmente no lo consiguen y fallecen) (J Crit Care. 2015;30:860.e1-6). Además, se podría explorar la administración de agentes que mejoren la función mitocondrial, reduzcan la apoptosis o disminuyan la oxidación para intentar mejorar la supervivencia de los pacientes sépticos. Posiblemente la capacidad pronóstica de la combinación de varios biomarcadores sea mejor que el uso de biomarcadores de forma individual.

## Simposio 2

¿Cómo evolucionarán las resistencias microbianas en los próximos años?: Del mundo animal a la clínica humana

### IMPACTO DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN ANIMALES EN LA SELECCIÓN DE RESISTENCIAS DE TRASCENDENCIA EN HUMANOS

C. Muñoz

Miembro del CVMP, coordinación del Plan Nacional de Antibióticos PRAN, Departamentos de Medicamentos Veterinarios, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid.

**Objetivos:** analizar el uso de antimicrobianos en animales y cómo este puede afectar a la selección y diseminación de resistencias de interés clínico tanto en animales como en personas.

La resistencia a antibióticos supone una de las amenazas más importantes en salud pública, habiéndose calculado que más 25.000 personas mueren al año en la unión Europea como consecuencia de infecciones causadas por bacterias resistentes. El uso de antibióticos, especialmente el uso inadecuado, supone un mecanismo de selección de resistencias a antimicrobianos, tanto en personas como en animales.

Aunque el primer problema de las resistencias radica en el fallo terapéutico del individuo infectado, en el entorno veterinario hemos de considerar además la responsabilidad derivada de la protección de la salud pública. Muchos de los microorganismos comensales y patógenos para el hombre son capaces de colonizar e infectar animales, constituyendo las bacterias resistentes de origen animal un reservorio de bacterias resistentes para el hombre. Así, las bacterias resistentes de los animales pueden diseminarse al entorno humano i) a través del consumo de alimentos de origen animal, ii) por contacto directo con animales (especialmente animales de compañía, pero también debido a la actividad profesional), o iii) indirectamente a través de la contaminación del medio ambiente.

Los programas de vigilancia de uso de antibióticos en animales y los programas de vigilancia de resistencia a antibióticos en bacterias comensales y productoras de zoonosis en animales de abasto revelan que España es uno de los países con los datos más elevados en la Unión Europea. Desde el Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN) se está trabajando en diferentes medidas que, englobadas en las líneas estratégicas del PRAN (Vigilancia, Control, Prevención, Investigación, Formación y Comunicación), pretenden favorecer un mejor uso de los antibióticos. En el ámbito veterinario, destaca la categorización de antibióticos en función de la importancia que tienen para humana, la revisión de autorizaciones de medicamentos autorizados y sus condiciones de uso y la puesta en marcha de un plan voluntario de reducción de antibióticos críticos. Además, se está trabajando en una herramienta de prescripción *online*, programas de prevención de infecciones bacterianas en granjas, mejora de las herramientas de diagnóstico y actividades de formación e información tanto para los profesionales como para el público en general.

El objetivo final del Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN) es reducir el impacto del uso de antimicrobianos en las resistencias a antibióticos y preservar el arsenal terapéutico existente el máximo tiempo posible.

### RESISTENCIA A LA METICILINA EN EL *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: DISEMINACIÓN DE CLONES ENTRE HUMANOS Y ANIMALES

M. Zarazaga

Departamento de Agricultura y Alimentación, Universidad La Rioja, Logroño.

El gran potencial de transmisión de determinadas líneas genéticas emergentes de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) entre animales y humanos constituye un desafío para la salud pública. Su compleja epidemiología debe ser abordada en el contexto "One-Health".

En 2005 se publicaron los primeros trabajos refiriendo una alta prevalencia, en Europa central, de cerdos portadores de una nueva variante SARM secuencia-tipo ST398 (complejo clonal CC398) con spa tipo t108 (también t011, t034, entre otros) y resistentes a tetraciclina. Estas primeras detecciones alertaban del riesgo de colonización e infección en personas en contacto con animales. Esta variante ha sido posteriormente detectada en otros países de distintos continentes y en otros animales de producción (también animales de compañía y de vida libre) y se denomina Livestock-Associated (LA SARM). Se han descrito numerosos casos clínicos, especialmente en personas relacionadas con animales, en su mayoría son lesiones cutáneas, pero también existen casos de mayor gravedad. En zonas con alta densidad de ganado, LA SARM-CC398 puede representar una proporción significativa de SARM en humanos.

Estudios de genómica comparativa sugieren que LA-SARM-CC398 proviene de *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) de origen humano. ST398 es un excelente ejemplo que ilustra la gran capacidad de adaptación al huésped de las bacterias en la interfaz animal-hombre. Cepas SASM-CC398 humanas "saltaron" al cerdo y adquirieron la resistencia a tetraciclina (ampliamente utilizada en producción animal) y a meticilina. Este salto debió suceder perdiendo algún gen relacionado con la capacidad de invasión en humanos (scn del IEC). Esto explicaría la menor adaptación de esta línea al humano, la frecuente desaparición del estado de portador cuando cesa el contacto con animales y la aparentemente menor capacidad de transmisión humano-humano de esta línea con respecto a otras líneas SARM. Sin embargo, en los últimos años están detectándose cada vez más casos de colonizaciones y/o infecciones en personas sin contacto con animales. La posibilidad de que esta línea LA-SARM-CC398 se adapte al humano e incremente su capacidad de transmisión humano-humano es un asunto de especial preocupación. Aunque todavía escasas, se han detectado cepas LA SARM-CC398 portadoras del gen scn en animales y en humanos, lo que significaría un nuevo "salto" de huésped y una re-adaptación al humano. Otras cuestiones emergentes son la posible adquisición de determinantes de virulencia, especialmente PVL, y el papel de la cadena alimentaria en la diseminación de estas cepas.

En 2011 se describe el nuevo gen mecC en cepas SARM clínicas humanas y de vacuno pertenecientes al CC130 que agrupa líneas genéticas conocidas como adaptadas a rumiantes, sugiriendo un origen zoonótico de este gen. La ausencia del gen scn en la mayoría de estas cepas apoyaría esta hipótesis. Pero todavía quedan muchas incógnitas por resolver acerca del origen y epidemiología de SARM-mecC, detectado en muchas especies animales de vida libre. Últimamente se están describiendo casos clínicos humanos de distinta gravedad por esta variante.

Existen otras líneas genéticas de distintos CC asociados a animales (CC9, CC97) que han emergido en los últimos años. Es imprescindible conocer los reservorios y rutas de transmisión de estos clones emergentes.

## MULTIRRESISTENCIA A BETA-LACTÁMICOS DE AMPLIO ESPECTRO: CLONES COMUNES EN HUMANOS Y ANIMALES

F. Navarro

Servicio de Microbiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

La presencia de enterobacterias portadoras de genes de resistencia a cefalosporinas (GRC), incluyendo genes que codifican betalactamasas de espectro extendido (BLEE), betalactamasas de clase C adquiridas, (AmpCa), o carbapenemasas en animales salvajes (aves de rapaña, búhos, gaviotas, patos, ciervos, jabalíes, etc.) y de granja se conoce desde hace más de 10 años, aunque en prevalencias muy variables. Cada vez es más evidente la relación existente entre la microbiota humana y la de otros hábitats incluidos los animales, tanto domésticos como salvajes.

El flujo de cepas portadoras de GRC entre el hábitat humano y el animal se puede analizar desde diferentes perspectivas. Por un lado, tenemos la evidente difusión de determinados clones entre los dos hábitats. En las enterobacterias, se ha documentado la existencia de clones (también denominados clones de alto riesgo) que se han adaptado y se han expandido en diferentes ecosistemas de forma rápida y eficiente. Ejemplo de ello es el clon de *Escherichia coli* O25b:H4-ST131 del filogrupo B2 y el clon de *E. coli* ST648 del filogrupo D, o el clon de *Klebsiella pneumoniae* ST15 todos ellos portadores de la BLEE CTX-M-15. Estos clones pueden representar genotipos que combinan multirresistencia, virulencia y cierto potencial zoonótico. Algunos de estos clones proceden de linajes muy antiguos que han colonizado los dos hábitats adquiriendo determinados factores adaptativos y de patogenicidad, así como genes de resistencia, que les han permitido una mayor dispersión. Estos clones mejor adaptados se han expandido quizás también favorecidos por una presión antibiótica.

Por otro lado, debemos tener en consideración los genes de resistencia implicados y los diferentes elementos móviles que se han relacionado con su diseminación. Así, la prevalencia y variedad de BLEE, AmpCa y carbapenemasas es algo menor en animales. Esto se podría deber al menor número de estudios realizado en animales, pero también a que, si esta resistencia se hubiera desarrollado inicialmente en humanos, quizás solo algunos de los clones resistentes podrían adaptarse al ecosistema animal, como por ejemplo los mencionados anteriormente. Finalmente, en la difusión de estos genes de resistencia tienen un papel importante los diferentes elementos genéticos implicados en su movilidad como plásmidos, transposones, secuencias de inserción o integrones. La adquisición de los genes de resistencia parece ocurrir preferentemente por determinados elementos móviles que posteriormente pueden ser potenciados por el uso de los antibióticos. Los plásmidos implicados en la difusión de estos genes de resistencia y de estos elementos móviles, presentan a menudo estructuras mosaico que reflejan esta evolución y adaptación a los diferentes microorganismos y hábitats como por ejemplo los plásmidos IncP.

La red de transferencia de los distintos elementos móviles y las fuerzas que impulsan esta transferencia entre las bacterias de diferentes hábitats son en gran parte desconocidas. El análisis de cerca de 23.500 genomas bacterianos sugiere que la filogenia y la ecología son complementarias.

## RESERVORIO ANIMAL EN LA RESISTENCIA A POLIMIXINAS Y SU TRASCENDENCIA EN PATOLOGÍA HUMANA

M.D. Pérez Vázquez

Laboratorio de Referencia e Investigación en Resistencia a Antibióticos e Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria, Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid.

Las polimixinas se consideran en la práctica clínica uno de los últimos agentes efectivos para el tratamiento de las infecciones debidas a

patógenos Gram-negativos resistentes a múltiples antibióticos. Hasta noviembre de 2015, el mecanismo de resistencia a la polimixina descrito en la literatura son mutaciones cromosómicas en genes y/o operones implicados en la modificación del LPS (pmrC, pmrE, pmrHFIJKLM y sistemas reguladores de dos componentes, principalmente pmrAB, phoPQ y ccrAB). La reciente descripción de los genes de resistencia a colistina mcr-1 y mcr-2 localizados en plásmidos y su detección en aislamientos de animales y seres humanos ha generado alertas en diferentes Agencias de Salud Internacionales (CDCs <https://emergency.cdc.gov/han/han00390.asp>). El gen mcr-1 codifica una enzima de la familia de la fosfoetanolamina transferasa que modifica el lípido A generando un LPS más catiónico con afinidad reducida a las polimixinas. La mayoría de los plásmidos que albergan el gen mcr-1 pertenecen a los grupos de incompatibilidad IncI2, IncHI2, IncP, IncX4, IncFI e IncFIB y tienen diferentes tamaños (58 a 251 kb). El análisis del entorno genético del mcr-1 ha demostrado que este gen suele estar localizado en un trasposón con dos copias de la secuencia de inserción ISAp11 ("mcr-1 cassette"). El gen mcr-2 se ha descrito en un plásmido del tipo IncX4 con una secuencia de inserción de la superfamilia IS 1595 situada delante del gen. Este mecanismo de resistencia se ha descrito en diferentes géneros de enterobacterias (*Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Chronobacter*, *Salmonella*, *Shigella* y *Kluyvera*) tanto de origen ambiental como aisladas en animales y seres humanos. Se cree que el origen del mcr-1 es el mundo animal porque muchos aislados de *E. coli* que producen este gen se han identificado en animales (cerdos, ganado y aves de corral) y además el hecho de que el gen mcr-1 se asocie al ISAp11 cuyo origen es *Pasteurella multocida*, patógeno animal muy común soporta esta teoría, a todo esto debemos añadir el uso extendido de polimixinas en medicina veterinaria.

Otro aspecto preocupante, es que el gen mcr-1 se haya detectado en enterobacterias que albergan plásmidos que codifican carbapenemasas de diferentes tipos (NDM, KPC, OXA-48 y VIM) y en clones multiresistentes de alto riesgo diseminados en todo el mundo como *E. coli* ST131, lo que podría representar un paso exitoso hacia la pan-resistencia.

En el laboratorio existen dificultades para determinar la susceptibilidad a polimixinas, debidas a diferentes factores como la mala difusión del antibiótico, las propiedades catiónicas y la heteroresistencia en algunas especies, el EUCAST ha establecido unas recomendaciones muy recientes, pero los niveles de CMIs a la colistina en aislados con el gen mcr-1, a menudo no son muy altos (2-8 mg/L) y algunos casos podrían no detectarse con los actuales puntos de corte.

La identificación de la resistencia mediada por plásmidos a las polimixinas hace necesario el desarrollo de estudios epidemiológicos para evaluar el grado de diseminación de esta resistencia en enterobacterias así como la posible difusión a especies no fermentadoras tales como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

## Simposio 3

¿En qué ha cambiado la práctica clínica en el paciente con VIH?

## ¿CÓMO HAN CAMBIADO LOS PROBLEMAS DE NUESTROS PACIENTES?

R. Palacios

UGC Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

El inicio de la epidemia de la infección por el VIH se remonta a principios de los años ochenta. Desde entonces hasta la actualidad se han producido cambios considerables tanto en aspectos epidemiológicos como clínicos, diagnósticos y terapéuticos. La generalización del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR) se ha asociado a una drástica disminución de la morbimortalidad de los pacientes con in-



fección por el VIH la cual se ha convertido en una enfermedad crónica. Desde el punto de vista epidemiológico, la infección por el VIH fue, durante sus primeros años, una enfermedad relacionada con el uso de droga por vía parenteral, con las circunstancias y problemas relacionados con todo lo que supone la drogadicción (marginación social, familias desestructuradas, patología infecciosa y no infecciosa relacionada con la droga...). Actualmente, el perfil del paciente que se diagnostica de infección por el VIH en nuestro medio es el de un varón joven que tiene sexo con hombres, lo que se asocia a problemas de otra índole como el resurgir de infecciones de transmisión sexual (sífilis, gonococia, linfogranuloma venéreo, virus de la hepatitis C, patología relacionada con el VPH...), el chemsex, la profilaxis pre-exposición, la transmisión de cepas de VIH con resistencias, etc. En cuanto a los problemas clínicos, la neumocitosis, criptococosis y otros eventos oportunistas han dado paso a los eventos no definitorios de sida (enfermedad cardiovascular, hepatopatía, patología psiquiátrica, tumores no relacionados con el sida...), que emergen con el envejecimiento de nuestros pacientes debido al descenso de la morbimortalidad asociada al TAR. Por último también hemos asistido a grandes cambios en relación con el manejo terapéutico de los pacientes infectados por el VIH. Así, desde las mono- y biterapias subóptimas con análogos de nucleósidos, pasamos a la triple terapia del TAR, con el que la eficacia de las distintas pautas prácticamente dejó de ser un problema a costa de regímenes complejos e importantes toxicidades a corto y largo plazo. Hoy en día, la simplificación del TAR es una realidad, con pautas de una o dos pastillas en una sola toma diaria y con efectos adversos conocidos, asumibles y manejables. La polifarmacia relacionada con la emergencia de comorbilidades en una población que va cumpliendo años sí que podría ser un problema hoy en día por el riesgo de interacciones, si bien algunos de los antirretrovirales más modernos tienen muy buen perfil en este sentido. En resumen, los problemas de los pacientes con infección por el VIH han ido cambiando con el paso de los años tanto desde el punto de vista epidemiológico como clínico y terapéutico. En los países desarrollados estamos en un momento dulce de la epidemia si bien, más que problemas, yo diría que aún quedan grandes retos por conseguir e importantes cuestiones a las que dar respuesta.

## ¿CÓMO HA CAMBIADO Y CÓMO CAMBIARÁ EL TAR?

J. Troya

*Servicio de Medicina Interna, Hospital Infanta Leonor, Madrid.*

Desde la aparición del primer fármaco activo contra la infección por el VIH, la zidovudina, el tratamiento antirretroviral (TAR) ha pasado por diferentes etapas y ha afrontado diferentes retos que abarcan tanto la eficacia virológica como la tolerabilidad/seguridad y la comodidad de los fármacos. Así mismo, ha sido testigo principal de los sucesivos cambios en las recomendaciones de inicio de tratamiento hasta llegar en la actualidad a una indicación prácticamente universal del mismo. La utilización de tres fármacos activos frente a la infección, triple terapia, desde el año 1996, ha permitido el control inmunoviroológico de los pacientes y con ello la cronificación de la infección. El descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y el desarrollo de fármacos más potentes y eficaces han permitido alcanzar en pacientes naïve, tasas de eficacia, en muchos casos, en torno al 90%. Esta nueva situación terapéutica, ha propiciado la exploración de estrategias de inicio con menor número de fármacos activos (LPV/r+3TC, DRV/r+RGV y actualmente en estudio DGV+3TC), muy prometedoras.

De forma concomitante al reto de la eficacia, médicos y pacientes han tenido que enfrentarse a los problemas de toxicidad, tolerabilidad e interacciones inherentes al TAR, responsables en ocasiones de abandono y falta de adherencia al mismo. A pesar de la importante mejora de los nuevos fármacos en este sentido, la toxicidad continúa siendo una de las principales causas de cambio de tratamiento. Esta situación, ha llevado a explorar nuevas pautas en pacientes suprimidos virológica-

mente, en un intento de eliminar los fármacos responsables de dichas toxicidades (principalmente análogos de nucleósidos). Esto ha abarcado desde la monoterapia con inhibidores de la proteasa potenciados (IP/p), a las actuales biterapias de IP/p o inhibidores de la integrasa (INI) con lamivudina o no análogos de nucleósidos (ITINAN).

Otro aspecto de gran importancia en los últimos años, ha sido el de lograr pautas de una mayor comodidad posológica, que han contribuido a mejorar la adherencia y calidad de vida de los pacientes. Esto incluye tanto pautas de una sola toma al día (qd) como coformulaciones de fármacos en un solo comprimido, conocidas como STR (single tablet regimen). En este sentido, hoy en día, la gran mayoría de las pautas de inicio recomendadas, se basan en STR. En los próximos años veremos así mismo, pautas inyectables con INI e ITINAN de administración mensual o bimensual que permitirán a los pacientes evitar la toma diaria de medicación.

Por último, la universalización de TAR, recomendada actualmente por las principales Guías de manejo de pacientes VIH, con el aval de relevantes estudios clínicos como el START, tendrá un importante impacto clínico y epidemiológico futuro, al menos en países desarrollados. Esto se traducirá, no sólo en una reducción de la morbimortalidad asociada, derivada de un control temprano de la infección, sino también en el control poblacional de la misma.

En este largo camino, los fármacos disponibles actualmente junto con los de próxima aparición, muy eficaces, seguros y con fórmulas posológicas cada vez más favorables, se convertirán en el preludeo terapéutico hasta la llegada de la ansiada y esperada cura funcional y terapéutica.

## Simposio 4

*De las zoonosis olvidadas a las infecciones emergentes.  
¿Estamos preparados para atender una crisis sanitaria?*

### ENTEROVIRUS (SEROTIPOS NEUROTROPOS A71 Y D68)

C. Muñoz-Almagro

*Servicio de Microbiología, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.*

Los Enterovirus son virus RNA de la familia Picornaviridae. Existen más de 100 tipos reconocidos y son importantes patógenos para el hombre, causando una alta carga de enfermedad en la edad infantil. Los errores de la polimerasa del virus durante la replicación viral, así como la recombinación intra- o interespecie de enterovirus, hace que exista una gran diversidad genética y, además, que dentro de cada genotipo puedan aparecer diferentes subgenotipos con diferente virulencia. Ello, conjuntamente con la facilidad en la transmisibilidad del virus, ha condicionado la aparición de brotes importantes en diferentes regiones, destacando especialmente los brotes producidos por EV-D68 en norte-américa y el EV-A71 en sud-este asiático y recientemente en nuestra área geográfica.

El EV-D68 es causante de exacerbaciones respiratorias, principalmente en pacientes asmáticos. Algunos de los casos pueden llegar a ser muy graves, requiriendo soporte respiratorio invasivo, aunque la mayoría de los casos presentan una clínica respiratoria leve. Por otra parte, se han asociado brotes de parálisis flácida aguda con la circulación de este genotipo. Destaca un brote en Europa en 2010 (Holanda y Alemania principalmente, aunque también se detectaron casos en nuestro país y un brote en 2014 en Estados Unidos y Canadá.

El EV-A71 se asocia a manifestaciones cutáneas (enfermedad boca-mano-pie, principalmente), aunque diversos subgenotipos ocasionan con mayor frecuencia brotes de encefalitis de tronco, y encefalomielitosis con disautonomía grave, que en caso de presentarse, suele asociarse a graves secuelas y mortalidad. Desde finales de los 90 se han producido múltiples brotes en sud-este asiático, donde la infección se ha conver-

tido en una epidemia que cíclicamente afecta a países como China, Vietnam, Taiwán, Camboya, Australia o Singapur, entre otros. En esos países, la enfermedad se ha asociado a la circulación de los subgenotipos B4, B5 y C4. En Europa, recientemente han aparecido pequeños brotes en Alemania, Francia, sin embargo dichas manifestaciones, aun siendo similares a las descritas en sud-este asiático, no parecen asociarse a la importación de los genotipos circulantes en ese medio, sino asociadas predominantemente a subgenotipos C1 y C2.

En España la circulación de EV-A71 no es nueva y, entre 2010 y 2015 ya se describe la circulación de este genotipo, sin estar asociada a manifestaciones severas neurológicas como las observadas durante el brote de 2016 que afectó, predominantemente, en Catalunya.

Durante la primavera de 2016, en Catalunya se observaron más de 100 casos de encefalitis de tronco y encefalomiелitis. El brote afectó principalmente a niños menores de 2 años de edad, cuyas manifestaciones clínicas características eran: fiebre alta y aparición de irritabilidad y letargia en las primeras 48 horas, posterior aparición en 24-48 horas de mioclonías frecuentes durante el sueño y temblor intencional, y en torno al tercer día, aparición de ataxia troncular. En una minoría se observó parálisis bulbar y/o debilidad/paresia principalmente en cuello y cintura escapular. Dichas manifestaciones fueron similares a las descritas en brotes del sudeste asiático, aunque destacó la ausencia de manifestaciones cutáneas en la gran mayoría de los niños. En algunos casos la infección tuvo una evolución fatal.

## DE LAS ZONOSIS CLÁSICAS AL CONCEPTO ONE HEALTH

A.M. Palomar

*Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores, Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Pedro-CIBIR, Logroño.*

El término zoonosis fue acuñado en el siglo XIX para reflejar el vínculo existente entre las enfermedades humanas y veterinarias. Desde entonces, con este término se denomina a las enfermedades transmisibles de forma natural entre animales y el hombre. Las zoonosis suponen el 75% de las enfermedades infecciosas emergentes humanas, y el 60% de los agentes infecciosos (bacterias, virus, parásitos, hongos y priones) tienen un origen zoonótico. En el siglo XX se acuñó el concepto "una sola medicina" para enfatizar la conexión entre salud humana y animal, defendiendo que ambas disciplinas comparten paradigmas, y cada una puede contribuir al desarrollo de la otra en materia de prevención, control, diagnóstico y tratamiento. El principal factor de riesgo que se tenía en cuenta en el estudio de estas infecciones era el contacto con animales o sus productos. Además, en la epidemiología de las mismas se contemplaban otros aspectos del agente y los hospedadores, como el estudio de las vías de transmisión, reservorios, patogenicidad, etc., dejando a un lado las características del medio que pueden contribuir a la emergencia de un brote y/o epidemia. Los cambios ambientales, sociales y culturales, entre otros, ponen de manifiesto la necesidad de considerar la salud ambiental bajo la perspectiva de la Salud Pública humana y veterinaria. La globalización es responsable del movimiento cada vez más amplio y rápido de animales, personas y agentes infecciosos. El cambio climático puede favorecer la incidencia de enfermedades infecciosas. Así, las poblaciones de animales salvajes y vectores de agentes infecciosos dependen de factores climáticos como la temperatura y las precipitaciones. Los cambios en el uso del suelo y la gestión de espacios naturales (deforestación, intensificación de la agricultura, humanización de espacios naturales, importación-exportación de ganado...) también afectan a la distribución de patógenos y a la exposición de personas y animales frente a los mismos. Los cambios socio-económicos (crecimiento demográfico, crisis económicas, incremento de actividades al aire libre, aumento del comercio de mascotas exóticas, guerras, pobreza, inmigración y hacinamiento en campos de refugiados, intensificación de la ganadería, etc.) son otros factores

de riesgo a considerar en la epidemiología de las zoonosis. Estos hechos han puesto en boga otro concepto, no tan novedoso como parece pero que cada vez toma más fuerza, el concepto "una sola salud" (del inglés *One Health*). Así, se reconoce la conexión entre salud humana, animal y ambiental.

Para abordar de forma eficaz la prevención, control, diagnóstico y tratamiento de los agentes conocidos, y la detección y respuesta frente a nuevos agentes, es necesario el trabajo colaborativo gubernamental, institucional y profesional con una visión multidisciplinar (médicos, biólogos, veterinarios, científicos, y ecologistas, etc.) enfocada a salud humana, animal y ambiental.

## PREPARADOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y LA CRISIS SANITARIA: LA RE-LAB

C. Cañavate

*Subdirección General de Servicios Aplicados, Formación e Investigación, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.*

Ante una amenaza biológica es necesario disponer de sistemas de detección precoz y respuesta rápida que faciliten la prevención y control de los daños a la salud de la población ocasionados por la liberación accidental o intencionada de agentes biológicos.

En España, la Red de Laboratorios de Alerta Biológica (RE-LAB) es un importante elemento en la coordinación y respuesta frente a una amenaza terrorista de carácter biológico. La RE-LAB se creó en el año 2009 (Orden PRE/305/2009, de 10 de febrero, modificada por la Orden PRE/2565/2015, de 26 de noviembre) como una infraestructura científico-técnica, formada por una serie de laboratorios especializados, para dar apoyo operativo al Sistema de Seguridad Nacional ante riesgos y amenazas por agentes biológicos peligrosos, cuya superior dirección se encomendó al Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, a través del Instituto de Salud Carlos III.

La RE-LAB está constituida por ocho laboratorios de referencia especializados en las áreas de riesgo de salud humana, sanidad animal, seguridad alimentaria y sanidad ambiental, con la capacidad necesaria para hacer frente al diagnóstico de agentes altamente patógenos mediante protocolos validados que permiten confirmar o excluir este tipo de amenazas e implantar las medidas de salud pública y de manejo de los pacientes necesarios en cada caso. Recientemente se han incorporado cuatro nuevos laboratorios que amplían el ámbito geográfico y de actividad de la red que abarca así el área de riesgo de la sanidad vegetal.

El papel de esta red es fundamental en la mitigación de los riesgos que entrañaría tanto la dispersión intencionada de agentes biológicos por parte de actores no estatales como la liberación accidental de los mismos. La identificación rápida e inequívoca del microorganismo implicado, facilitará el tratamiento de los afectados interrumpiendo así la propagación del patógeno y la aparición de nuevos casos.

Los efectos de un ataque biológico serían similares a los causados por una epidemia o un brote comunitario de una infección poco frecuente, por tanto las áreas de intervención son fundamentalmente las mismas y se basan en un sistema de vigilancia epidemiológica bien establecido y en las mismas estrategias de salud pública que las utilizadas para el control de brotes de origen natural.

La probabilidad de éxito de un ataque bioterrorista no es muy alta, sobre todo teniendo en cuenta las dificultades técnicas que entraña y las mayores medidas de bioseguridad y biocustodia que se han implantado en las instalaciones donde se manejan patógenos de alto riesgo. Sin embargo, aunque el número de víctimas probablemente fuera reducido, el impacto en la población de un posible ataque bioterrorista seguiría siendo muy alto. De modo que todas las medidas destinadas a mejorar las capacidades de diagnóstico ante un incidente biológico, aumentarán la capacidad para combatir los brotes de enfermedades infecciosas naturales y por tanto, a ayudarán a minimizar los efectos de un eventual ataque bioterrorista.