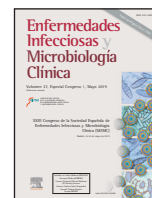




# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Abstracts

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

Madrid, 23-25 de mayo de 2019

### Sesión oral 01:

*Acción y resistencia a antimicrobianos y biocidas*  
Jueves, 23 de mayo de 2019 - Sala Auditorio - 13:00 h

#### 0001. ACTIVIDAD SINÉRGICA DE LA COMBINACIÓN COLISTINA/LINEZOLID SOBRE BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS MDR Y SU EFECTO EN LAS BOMBAS DE FLUJO

E. Armengol, I. Pérez-Guillén, M. Viñas y J.M. Sierra

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Campus Bellvitge, Universidad de Barcelona, Hospitalet de Llobregat.

**Introducción y objetivos:** En los últimos años se ha asistido a un incremento de resistencia a la colistina. Para minimizar sus efectos y su emergencia se ha propuesto la asociación de colistina con otros antimicrobianos. El objetivo de este estudio se centra en determinar el mecanismo que subyace en la actividad de la combinación colistina/linezolid.

**Material y métodos:** Se incluyeron un total de 24 aislamientos clínicos de diferentes orígenes: 9 *E. coli* MDR, 7 *A. baumannii* MDR y 7 *P. aeruginosa* MDR. Como cepas control se usaron: *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 y *A. baumannii* ATCC 17978. Se realizó un estudio de acumulación intracelular de naranja de acridina (NA): las cepas estudiadas se pusieron en contacto con NA durante 1 h de incubación en diferentes condiciones; 1) NA, 2) en presencia de 20 µg/ml PaβN (inhibidor de bombas de flujo) y 3) en presencia de diferentes concentraciones de colistina. Se determinó por fluorescencia y como controles negativos se utilizaron una suspensión bacteriana sin NA, una solución con las concentraciones utilizadas de colistina y una solución con PaβN. La susceptibilidad de linezolid frente a las cepas estudiadas (las bacterias Gram-negativas son intrínsecamente resistentes debido a la presencia de bombas de flujo) se determinó por microdilución. Las CMI de las cepas estudiadas se determinaron en presencia de concentraciones sub-inhedoras de colistina, y en presencia de 20 µg/ml PaβN. Se comprobó la viabilidad celular a las concentraciones de colistina utilizadas mediante un ensayo con la técnica de Live/Dead kit.

**Resultados:** Se consideró que la acumulación de NA que presentaban las cepas estudiadas en ausencia de colistina e inhibidor correspondía al 100%. En presencia del inhibidor PaβN se observó un aumento en la acumulación intracelular de NA hasta un 200% en *E. coli* y 170% en

*P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Se observó también un incremento de la concentración de NA intracelular cuando se incubaban las bacterias en presencia de una concentración sub-inhedoras de colistina (0,25 µg/ml), llegando a valores de un 160% en *E. coli*, 140% en *P. aeruginosa* y 125% en *A. baumannii*. Se observó un efecto concentración-dependiente, al aumentar la concentración de colistina aumentaba también la acumulación intracelular de NA. La CMI de linezolid obtenida en las tres especies fue de 512/256 µg/ml, con el inhibidor PaβN las CMI presentaban unos valores de 64 µg/ml. Finalmente en presencia de concentraciones sub-inhedoras de colistina las CMI obtenidas mostraban valores entre 16/32 µg/ml en *E. coli*, 32/64 µg/ml en *P. aeruginosa* y 8/16 µg/ml en *A. baumannii*. Las imágenes de fluorescencia con la técnica Live/Dead muestran que a 1h de incubación no ha habido muerte celular a ninguna de las concentraciones de colistina ensayadas.

**Conclusiones:** Los resultados sugieren que el mecanismo por el cual la colistina presenta sinergia con otros antimicrobianos puede ser debido, directa o indirectamente, a la inhibición de bombas de expulsión. Este mecanismo explicaría el incremento en la actividad (CMI) del linezolid en bacterias Gram-negativas en presencia de colistina.

#### 0002. EXPLORANDO EL FENÓMENO DEL ANTAGONISMO PLEIOTRÓPICO PARA PREDECIR COMBINACIONES DE ANTIBIÓTICOS SINÉRGICAS FRENTE A BACTERIAS PRODUCTORAS DE METALOBETALACTAMASAS

L. Martínez-García, M.C. Rodríguez, M.I. Morosini, R. Cantón y J.C. Galán

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

**Introducción y objetivos:** El fenómeno de la resistencia antagónica o antagonismo pleiotrópico es relativamente frecuente en relación a los antimicrobianos. Sin embargo, en pocas ocasiones se ha explotado como ventaja para el posible manejo de infecciones por microorganismos multirresistentes. Recientemente nuestro grupo ha descrito el antagonismo pleiotrópico entre ceftazidima (CAZ) y los carbapenems en las metalobetalactamasas, por el que las variantes VIM más evolucionadas aumentan su resistencia a CAZ, reduciendo simultáneamente su actividad frente a los carbapenems. El objetivo de este estudio es evaluar la actividad de CAZ o ceftolozano (TOL) en combinación con ertapenem (ERT) frente a cepas de *Escherichia coli* portadoras de diferentes variantes VIM.

**Material y métodos:** Se estudiaron un total de 16 variantes VIM: VIM-4, VIM-2 y variantes simples derivadas de las mismas. Todas ellas se clonaron en el plásmido pcR-BluntII-TOPO y se transformaron en *E. coli* TOP10. La actividad *in vitro* de CAZ, TOL y ERT se evaluó mediante microdilución en caldo. Para el estudio de las combinaciones CAZ-ERT y TOL-ERT se seleccionaron las 4 variantes del grupo VIM-4 con mejores actividades hidrolíticas frente a esos compuestos individualmente (VIM-1, VIM-28, VIM-54 y VIM-4). Las combinaciones se evaluaron mediante la técnica del tablero de ajedrez.

**Resultados:** Las CMI de CAZ y TOL fueron significativamente superiores en las cepas isogénicas expresando diferentes variantes VIM que en las de sus respectivos ancestros (VIM-4 y VIM-2). Sin embargo, mayoritariamente los valores de CMI de ERT disminuyeron, si bien en algún caso se mantuvieron inalterados. Las combinaciones CAZ-ERT y TOL-ERT demostraron efecto sinérgico en 3 de las 4 variantes estudiadas (excepto VIM-28), con valores de CIF (concentración inhibitoria fraccionada) iguales o por debajo de 0,5.

**Conclusiones:** A pesar de que las cefalosporinas seleccionadas no son una buena opción terapéutica para bacterias portadoras de metalo-betalactamasas, el fenómeno del antagonismo pleiotrópico justificaría su utilización en combinación con los carbapenems. El efecto sinérgico observado entre las cefalosporinas y los carbapenems facilitaría la persistencia de variantes VIM con mayor sensibilidad frente a carbapenems y posiblemente podría retrasar la emergencia de mecanismos que pudieran superar el antagonismo (como VIM-28). Esta estrategia permitiría la reutilización de antibióticos descartados para el manejo de las infecciones producidas por bacterias portadoras de metalobetalactamasas.

### 0003. EVALUACIÓN *IN VITRO* DE CEFTOLOZANO/TAZOBACAM Y COLISTINA SOLOS O EN COMBINACIÓN EN DIFERENTES CLONES DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EXTREMADAMENTE RESISTENTES (XDR)

M.M. Montero<sup>1</sup>, S. Domene Ochoa<sup>1</sup>, C. López-Causapé<sup>2</sup>, S. Luque<sup>1</sup>, L. Sorli<sup>1</sup>, N. Campillo<sup>1</sup>, E. Padilla<sup>3</sup>, N. Prim<sup>3</sup>, C. Segura<sup>3</sup>, V. Pomar<sup>4</sup>, A. Rivera<sup>4</sup>, S. Grau<sup>1</sup>, A. Oliver<sup>2</sup> y J.P. Horcajada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>3</sup>Laboratori de Referència de Catalunya, Barcelona. <sup>4</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** La emergencia de los clones de *Pseudomonas aeruginosa* MDR/XDR diseminados a nivel mundial se está convirtiendo en una preocupación creciente debido a las limitadas opciones terapéuticas. Durante años, la monoterapia con colistina ha sido el único tratamiento disponible, pero los resultados clínicos obtenidos hasta la fecha han sido subóptimos. Con el surgimiento de ceftolozano/tazobactam contamos con una nueva opción terapéutica antipseudomónica y cuyos estudios en combinación son escasos. El objetivo del estudio fue evaluar la actividad de ceftolozano/tazobactam y colistina en monoterapia y en combinación mediante curvas de letalidad, en una colección de 20 cepas de *P. aeruginosa* XDR procedentes de diferentes hospitales.

**Material y métodos:** Se seleccionaron 20 aislados clínicos de *P. aeruginosa* XDR obtenidos en un estudio multicéntrico realizado por nuestro grupo (estudio COLIMERO), en el cual 150 cepas de *P. aeruginosa* XDR de 9 hospitales españoles fueron analizadas. La Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) se determinó en caldo y se interpretó de acuerdo con el criterio EUCAST. Se realizaron curvas de letalidad dinámicas durante 24 h para cada aislado utilizado. Cada experimento se realizó por duplicado. Los antibióticos testados fueron ceftolozano/tazobactam y colistina, en monoterapia y combinados, a concentraciones clínicamente alcanzables de fármaco libre. Para determinar si había diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes condiciones experimentales (i.e, grupo control, colistina, ceftolozano/

tazobactam y combinación de colistina y ceftolozano/tazobactam) se comparó el promedio de las diferentes muestras a las 24 horas mediante la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis y se estudiaron las comparaciones múltiples aplicando la corrección de Tukey.

**Resultados:** Los clones de *P. aeruginosa* XDR seleccionados, su perfil de sensibilidad y mecanismos de resistencia se muestran en la tabla. Los mecanismos de resistencia representaron aquellos más prevalentes y relevantes, incluidas las mutaciones cromosómicas (hiperproducción de AmpC e inactivación de OprD), así como las enzimas adquiridas horizontalmente, incluidas varias metalo-β-lactamasas (MBL). En los estudios de letalidad, con 1,0 x 10<sup>7</sup> UFC/ml de inóculo inicial, la colistina en monoterapia no fue bactericida en un 85% y tampoco lo fue ceftolozano/tazobactam en monoterapia en un 90%. Sin embargo, el régimen de la combinación de ceftolozano/tazobactam más colistina fue sinérgico y aditivo en el 45% y el 90% de los aislados estudiados, respectivamente. No se observó antagonismo en ninguno de los aislados. Los resultados obtenidos con la prueba de Kruskal Wallis nos permiten ver que hay diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones estudiadas ( $\chi^2 = 57,52$ , gl = 3, p < 0,001). Las pruebas *post-hoc* nos permiten afirmar que  $\mu_A > (\mu_B = \mu_C) > \mu_D$ , por lo tanto podemos concluir que el tratamiento combinado de colistina y ceftolozano/tazobactam *in vitro* es más efectivo que los otros tratamientos.

**Conclusiones:** *In vitro*, la combinación ceftolozano/tazobactam con colistina consigue una muerte bacteriana mayor que la monoterapia frente a *P. aeruginosa* XDR. Estas interacciones se observaron en prácticamente todos los aislados (18 de 20 aislados diferentes de *P. aeruginosa* XDR), incluyendo cepas intermedias o resistentes al ceftolozano/tazobactam.

### 0004. COMPARACIÓN DE UMIC/COLISTINA Y SENSITITRE EN ACINETOBACTER MULTIRRESISTENTE

C.M. Pena Morcillo, A. Nieto Fernández, J.C.J. Méndez González, J.M. Manchón Castilla, R. Sánchez Silos, E. Garduño Eseverri, J.L. Sánchez Rivas, P. Martín Cordero y M. Fajardo Olivares

Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz.

**Introducción:** *Acinetobacter baumannii* ha pasado de ser considerado un microorganismo de poca relevancia clínica a constituirse como un paradigma de la infección nosocomial multiresistente. Dadas las limitadas opciones terapéuticas en los últimos años, se ha vuelto a utilizar la colistina, un antibiótico olvidado desde los años cincuenta. EUCAST recomienda realizar la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para colistina mediante el método de microdilución en caldo. Para ello en los laboratorios de microbiología clínica se suelen utilizar sistemas automatizados de microdilución, y como métodos alternativos existen otros sistemas como *Sensititre* o *Umic/Colistina*.

**Objetivos:** Debido al aumento de cepas multiresistentes de *A. baumannii* cobra gran importancia la correcta determinación de la CMI de colistina. Nuestro objetivo es comparar los resultados de tres métodos diferentes de microdilución: Umic/colistina, Sensititre y Microscan.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, recuperando del sistema informático de nuestro laboratorio los datos de sensibilidad obtenidos por el sistema MicroScan WalkAway (Beckman Coulter) de cepas de *A. baumannii*, seleccionando posteriormente aquellas con valores de CMI para colistina  $\geq 4$  mg/l. Se obtuvieron 30 cepas con estas características, que se conservaban congeladas, y se recuperaron en dos aislamientos consecutivos para comparar estos resultados con los obtenidos por los métodos de Umic/Colistina (Haim) y Sensititre (Thermo-Fisher). La comparativa se realizó enfrentando los resultados obtenidos por los diferentes métodos, considerando como significativa una diferencia de dos o más diluciones.

**Resultados:** Los resultados del estudio se muestran en las tablas.

N.º cepa	Umic	Sensititre	Microscan
1	0,25	1	< 4
2	0,25	1	4
3	1	1	< 4
4	0,25	0,5	< 4
5	0,5	0,5	4
6	1	0,5	4
7	0,5	0,5	4
8	0,5	0,5	4
9	0,5	0,5	< 4
10	0,25	0,5	4
11	0,25	0,5	4
12	1	0,5	< 4
13	1	1	< 4
14	0,5	0,5	< 4
15	0,5	1	< 4
16	0,25	0,5	< 4
17	0,5	1	4
18	0,5	1	4
19	1	1	4
20	0,5	1	4
21	0,5	1	< 4
22	0,25	1	4
23	0,25	1	4
24	0,5	1	< 4
25	0,25	1	< 4
26	0,5	1	4
27	0,5	1	< 4
28	0,25	1	< 4
29	0,5	1	4
30	0,5	1	4

Muestras con diferencias significativas	6
Porcentaje	20%

**Conclusiones:** Los resultados apoyan la idea, mostrada en otros estudios, de que el sistema Microscan sobreestima los valores de CMI de colistina, informando como resistentes cepas que son sensibles al analizarlas por los métodos Umic/colistina y Sensititre. Considerando exclusivamente los resultados obtenidos con Umic/colistina y Sensititre, en el 80% de los casos los resultados son coincidentes o muestran una sola dilución de diferencia. En el resto (cepas 1, 2, 22, 23, 25 y 28) la diferencia es de dos diluciones, lo que resulta significativo, ya que podría suponer un cambio de categoría clínica en el caso de tener cepas con CMIs más elevadas frente a colistina.

#### 0005. PREVALENCIA DE MECANISMOS PLASMÍDICOS DE RESISTENCIA A QUINOLONAS EN ENTEROBACTERIALES PRODUCTORES DE CARBAPENEMASAS EN ANDALUCÍA. PROYECTO PIRASOA

L. López-Cerero<sup>1</sup>, F. Fernández-Cuenca<sup>1</sup>, J. Machuca<sup>1</sup>, I. López-Hernández<sup>1</sup>, M. Delgado-Valverde<sup>1</sup> y Á. Pascual<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena. Facultad de Medicina de Sevilla, Sevilla.

**Introducción:** Los mecanismos de resistencia a quinolonas de codificación plasmídica (PMQR) como *qnr* y *aac(6')-Ib-cr* se han asociado a determinantes de resistencia a betalactámicos como betalactamasas de espectro extendido (BLEE), carbapenemasas y cefalosporinas plasmídicas del tipo *AmpC* (*pAmpC*). Recientemente, en un estudio multicéntrico de aislados recogidos en 2009 en 35 hospitales españoles, se observó que los genes *qnr* se detectaban en un 28,7% y *aac(6')-Ib-cr* en un 7% de los aislados productores de carbapenemasas y/o *pAmpC*. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de estos determinantes en aislados productores de carbapenemasas en Andalucía.

**Material y métodos:** De enero de 2017 a octubre de 2018 se recibieron 525 aislados de Enterobacteriales (87% pertenecían al género *Klebsiella*) para tipado en el laboratorio PIRASOA. Se tiparon mediante *Xba*I PFGE y se seleccionó un aislado de cada pulstipo o linaje para secuenciación masiva (NGS) (MiSeq, Illumina). Se consideró que un aislado pertenecía a un nuevo pulstipo cuando mostraba más de 2 bandas de diferencia con los perfiles históricos de Andalucía, para ello se utilizó 1% de tolerancia al generar los dendogramas con Fingerpringting (Biorad). Se ensamblaron las lecturas empleando CLC genomics y utilizaron las bases Resfinder y Comprehensive Antibiotic Resistance Database (CARD) para la búsqueda de determinantes de resistencia adquiridos.

**Resultados:** Se seleccionaron un total de 161 (31% del total de aislados estudiados) representantes de pulstipos para la caracterización mediante NGS. En 111 (69%) se detectó al menos una carbapenemasa (44% OXA-48, 42% metalobetalactamasas y 16% KPC) y 60 además coproducían una BLEE. La distribución por especies de los productores de carbapenemasas fue: 57 (20 clones) aislados de *Klebsiella pneumoniae*, 23 (13 clones) de *Enterobacter cloacae*, 17 (7 clones) de *Klebsiella oxytoca*, 7 (6 clones) de *Citrobacter freundii* y 7 (7 clones) de *Escherichia coli*. Se detectó algún PMFQR en 94 (85%) de los que producían carbapenemasas: un gen en 39 (41%), dos genes en 50 (53%) y 3 genes en 5 (5%). El PMQR más frecuente fue *aac(6')-Ib-cr* en 81 (86%) aislados y la combinación más frecuente fue *qnrB+aac(6')-Ib-cr* (39%) asociada con frecuencia a la presencia de *bla<sub>CTX-M-15</sub>* (70%). Los productores de metalobetalactamasas producción con más frecuencia *aac(6')-Ib-cr* que los productores de KPC y OXA-48 (89%, 78%, y 59%, respectivamente,  $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Una gran mayoría de los Enterobacteriales productores de carbapenemasas de los dos últimos años en Andalucía vehiculizan también genes PMQR. Esto supone un importante incremento respecto al último estudio multicéntrico nacional, principalmente debido al aumento de aislados con *aac(6')-Ib-cr*.

#### 0006. CONCENTRACIÓN PREVENTIVA DE MUTANTES A MEROPENEM EN *ESCHERICHIA COLI* Y *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORAS DE VIM-1: POSIBLES IMPLICACIONES EN EL TRATAMIENTO

M.C. Turrientes López<sup>1</sup>, R. Cantón Moreno<sup>1</sup>, L. Martínez<sup>1</sup>, M. García Castillo<sup>1</sup>, J. Brem<sup>2</sup> y F. Baquero Mochales<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid. <sup>2</sup>University of Oxford, Oxford.

**Introducción y objetivos:** La concentración preventiva de mutantes (CPM) representa un límite sobre el cual la aparición de mutantes resistentes a un antibiótico sería poco probable. El rango de concentraciones comprendido entre el valor de CMI y el de CPM (CMI-CPM) de una bacteria definiría una ventana de selección en la que un mutante resistente podría crecer. Es reducido el número de estudios de CPM en enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) a pesar del problema que representa su emergencia y diseminación. En este estudio se determinan los valores de CPM y CMI a meropenem en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de VIM-1.

**Material y métodos:** Se estudió la selección de mutantes de primer y segundo nivel resistentes a meropenem en las cepas *E. coli* ATCC25922 portadora del plásmido pCR<sup>®</sup>Blunt-II-TOPO<sup>®</sup> con el gen *bla<sub>VIM-1</sub>* (CMI 0,5 mg/l) y *K. pneumoniae* RYC14067860 portadora del gen *bla<sub>VIM-1</sub>* (CMI 8 mg/l). Se calculó la CPM en placas de Mueller-Hinton con concentraciones crecientes de meropenem (0,12-128 mg/l) con un inóculo de 10E+7 UFC/ml, tras incubación a 37 °C durante 24 h. El valor de CPM se correspondió con la primera concentración de meropenem que impidió la selección de mutantes resistentes en un único pase (mutantes de primer nivel). En un segundo paso se determinó un segundo valor de CPM en los mutantes de primer nivel

crecidos a la mayor concentración de selección de antibiótico (mutantes de segundo nivel). El valor de CMI se determinó por microdilución estándar en caldo interpretando los resultados con criterios de EUCAST (2018).

**Resultados:** Los mutantes de primer nivel de *E. coli* ATCC25922-VIM-1 presentaron los valores CPM 1 mg/l y CMI 1 mg/l (rango CMI-CPM 0,5-1 mg/l). Para los mutantes de primer nivel de *K. pneumoniae* RYC14067860-VIM-1 los valores obtenidos fueron CPM 16 mg/l y CMI 8 mg/l (rango CMI-CPM 8-16 mg/l). Las colonias consideradas "mutantes de segundo nivel" de *E. coli* ATCC25922-VIM-1 exhibieron valores de CPM de 16-32 mg/l y CMI de 0,5 mg/l, comprobándose que no eran verdaderos mutantes heredables al no crecer en pases sucesivos con meropenem a concentración superior a su CMI (0,5 mg/l). Los mutantes de segundo nivel de *K. pneumoniae* RYC14067860-VIM-1 presentaron valores de CPM de 64 mg/l y de CMI de 32 mg/l (rango CMI-CPM 8-64 mg/l) y fueron estable en pases sucesivos.

**Conclusiones:** El estudio de CPM podría ayudar a definir la dosis más adecuada de un antimicrobiano desde el punto de vista de la selección de mutantes, resultando de gran interés en cepas multirresistentes de difícil manejo terapéutico como las EPC. Así, en *E. coli* ATCC25922 portadora de VIM-1 la presión selectiva del meropenem elimina la posible aparición de mutantes estables de segundo nivel indicando la utilidad del antibiótico. Sin embargo, en *K. pneumoniae* RYC14067860 portadora de VIM-1 la ventana de selección sería muy amplia (8-64 mg/l) lo que alertaría de la posibilidad de selección de mutantes, comprometiendo el posible tratamiento con este antimicrobiano.

#### 0007. EFECTO DEL GLICEROL COMO INDUCTOR DEL TRANSPORTADOR GLPT EN LA SENSIBILIZACIÓN DE ESCHERICHIA COLI A FOSFOMICINA

M. Ortiz Padilla<sup>1</sup>, I. Portillo Calderón<sup>2</sup>, B. de Gregorio Iaria<sup>1</sup>, J. Rodríguez Baños<sup>1</sup>, J.M. Rodríguez Martínez<sup>3</sup>, F. Docobo Pérez<sup>3</sup> y Á. Pascual Hernández<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Macarena/Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla. <sup>3</sup>Universidad de Sevilla, Sevilla. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen de la Macarena/Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/Universidad de Sevilla, Sevilla.

**Introducción y objetivos:** Fosfomicina es un antibiótico bactericida que utiliza los transportadores UhpT y GlpT para llegar al citoplasma. UhpT es activado por la adición de glucosa-6-fosfato (G6P), empleado en los ensayos de sensibilidad. Se desconoce el papel de la inducción de GlpT en la actividad de fosfomicina. El objetivo de este trabajo es estudiar la sensibilidad a fosfomicina en presencia de inductores de GlpT (glicerol-3-fosfato [G3P] y glicerol [GLI]).

**Material y métodos:** Se utilizaron las cepas de *Escherichia coli* MG1655 (WT) y 5 mutantes isogénicos generados a partir de ésta ( $\Delta$ glpT,  $\Delta$ uhpT,  $\Delta$ glpT-uhpT,  $\Delta$ glpR y  $\Delta$ glpK) en el estudio. Se determinó la sensibilidad a fosfomicina mediante ensayo de disco difusión en placas de Mueller-Hinton Agar (MHA), +/-G3P (0,1%), +/-GLI (0,1%), +/-G6P (25 mg/l) y +/-GLI+G6P. La inducción de los transportadores se monitorizó con la cepa WT portando los plásmidos *reporter* (pUA66) con los promotores

de *glpT* (PglpT::gfpmut2) y *uhpT* (PuhpT::gfpmut2). Se analizó el coeficiente fluorescencia/densidad óptica (DO) (Infinite 200Pro [TECAN]) tras incubar las cepas en medio M9+Succinato (30 mM) y bajo las condiciones de inducción: 25 mg/l G6P, 0,1% G3P y 0,1% GLI. Se evaluó espectrofotométricamente la actividad de fosfomicina (0,25-256 mg/l) en M9+succinato (30mM)  $\pm$  25 mg/l G6P,  $\pm$  0,1% G3P y  $\pm$  0,1% GLI, durante 24 h.

**Resultados:** La adición de G3P redujo la sensibilidad a fosfomicina a pesar de inducir GlpT ( $\Delta$ Fluorescencia/DO = 2,29; respecto al control). Por otro lado, se observó un aumento de la inducción de GlpT ( $\Delta$ Fluorescencia/DO = 3) y la sensibilidad a fosfomicina en las cepas del estudio cuando se adicionó glicerol en el medio. No puede verse esta mejora en la sensibilidad cuando el glicerol es adicionado en el disco de difusión. Tampoco aumentó la sensibilidad en los mutantes  $\Delta$ glpT,  $\Delta$ glpT-uhpT,  $\Delta$ glpR y  $\Delta$ glpK, afectados en la expresión del transportador, su regulación o el metabolismo del glicerol, respectivamente (tabla). En general, no se observó mejora de la actividad de fosfomicina con la adición de G3P. Sin embargo, GLI aumentó la actividad de fosfomicina (p.ej. reducción de 4 diluciones en WT). La adición de G6P y GLI en combinación, no mejoró la sensibilidad a fosfomicina, respecto al GLI en WT, pero sí en el mutante  $\Delta$ uhpT.

**Conclusiones:** El uso G3P reduce la sensibilidad a fosfomicina, probablemente por la competición con fosfomicina por el transportador GlpT. Por otro lado, el uso de GLI permite aumentar la sensibilidad por la producción de G3P intracelular, que induciría *glpT* sin competir por el transportador. La adición de G6P no permite diferenciar al mutante  $\Delta$ glpT del WT, pero sí con la adición GLI en el medio.

#### 0008. EMERGENCIA DE RESISTENCIA A CEFTAROLINA EN STAPHYLOCOCCUS AUREUS Y OTRAS ESPECIES DE STAPHYLOCOCCUS EN UN HOSPITAL GENERAL

C. Veintimilla, M.I. Zamora-Cintas, A. Collazos, M. Marín y E. Cercenado

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

**Introducción y objetivos:** La ceftalorina, metabolito activo del fármaco ceftarolina-fosamil, es una cefalosporina de quinta generación con actividad frente a *Staphylococcus* spp, incluyendo las cepas resistentes a meticilina. Ceftarolina presenta variable actividad frente a los diferentes clonotipos de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) de los que existen variaciones geográficas en cuanto a su distribución. En este estudio evaluamos la actividad *in vitro* de ceftarolina frente a todas las cepas de *Staphylococcus* spp. aisladas en un hospital general durante un periodo de 2 años.

**Material y métodos:** Durante 2017 y 2018 se determinó la actividad de ceftarolina y comparadores (penicilina, cefoxitina, eritromicina (ERI), clindamicina (CLIN), gentamicina (GEN), tobramicina (TOB), ciprofloxacino (CIP), cotrimoxazol (SXT), vancomicina (VAN), teicoplanina (TEL), linezolid (LIN), y daptomicina (DAP)), frente a todas las cepas de *Staphylococcus* spp. mediante el método de microdilución en caldo utilizando paneles comercializados (Beckman Coulter, panel MIC 33). A todas las cepas con CMI de ceftarolina > 1 mg/l, se les determinó además la sensibilidad por gradiente de difusión (Etest, Biomérieux).

**Tabla.** Comunicación 0007

Sensibilidad a fosfomicina (mm). Fosfomicina (FOS). El mutante  $\Delta$ uhpT presentó doble halo.

Medio	MHA		MHA+G6P		MHA+GLI	MHA+G6P+GLI	MHB+G3P
	FOS+G6P	FOS+G6P+GLI	FOS	FOS+GLI	FOS+G6P	FOS	FOS+G6P
MG1555	34	36	40	40	44	46	28
$\Delta$ glpT	28	28	38	39	32	38	27
$\Delta$ uhpT	26	28	18-27	18-29	24-43	25-45	13-27
$\Delta$ glpT-uhpT	11	12	11	11	11	12	11
$\Delta$ glpR	43	43	45	45	46	37-48	22-32
$\Delta$ glpK	32	32	39	39	31	39	25-28

Tabla. Comunicación 0008

Microorganismos resistentes a ceftarolina	%Sensibilidad a:									
	ERI	CLIN	GEN	TOB	CIP	SXT	VAN	TEI	LIN	DAP
<i>S. aureus</i> (n = 12)	17	42	42	17	0	100	100	100	100	100
<i>S. haemolyticus</i> (n = 70)	0	39	1	1	0	6	100	100	100	99
<i>S. epidermidis</i> (n = 10)	20	50	20	0	0	20	100	90	100	100
<i>S. hominis</i> (n = 4)	25	25	50	25	25	25	100	75	100	100

Se consideraron sensibles las cepas con CMI de ceftarolina  $\leq 1$  mg/l (EUCAST). *S. aureus* ATCC 29213 y *E. faecalis* ATCC 29212 se utilizaron como cepas control. En cepas seleccionadas de *S. aureus* se realizó el tipado molecular mediante determinación del tipo de *spa*.

**Resultados:** Se estudiaron 8.268 cepas de estafilococos, de los cuales 5.804 eran *S. aureus*. Se encontró resistencia a ceftarolina en 96 aislados (1,16%): *S. aureus* (12 cepas (0,20%); rango de CMIs 1,5-3 mg/l), *S. epidermidis* (10 cepas de 3437 (0,29%); rango de CMIs 1,5-2 mg/l), *S. hominis* (4 cepas de 187 (2,13%); todas CMI 1,5 mg/l) y *S. haemolyticus* (70 cepas de 172 (40,69%); rango de CMIs 1,5-4 mg/l). Todos los aislados resistentes a ceftarolina eran resistentes a meticilina y sensibles a vancomicina y a linezolid. Los porcentajes de sensibilidad a otros antimicrobianos se indican en la tabla. El origen de los aislados era: sangre (n = 32; 33,3%), orina (n = 13; 13,5%), tracto respiratorio inferior (n = 15; 15,6%), heridas/abscesos (n = 26; 27,1%), otros (n = 10; 10,4%). Las 3 únicas cepas de SARM productoras de bacteriemia (tipos de *spa* t002 y t067) no pertenecían a los clones en los que se ha descrito una mayor prevalencia de resistencia a ceftarolina.

**Conclusiones:** este estudio demuestra en general una buena actividad de ceftarolina en todas las cepas de *Staphylococcus* spp. recientes (98,84% sensibilidad), sin embargo, la resistencia a ceftarolina es frecuente en *Staphylococcus haemolyticus* (40,69%) y empieza a emerger en cepas de SARM productoras de bacteriemia.

### 0009. RESISTENCIA INTRÍNSECA A FLUOROQUINOLONAS EN NOCARDIA SPP.: ESTUDIO DE LAS QRDRS DE GYRA/GYRB

S. Valdezate Ramos<sup>1</sup>, S. Monzón Fernández<sup>2</sup>, N. Garrido Castrillo<sup>1</sup>, G. Carrasco Díaz<sup>1</sup>, A. Zaballos Sanz<sup>1</sup> e I. Cuesta de la Plaza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda. <sup>2</sup>Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda.

**Introducción y objetivos:** Las fluoroquinolonas (FQ) constituyen una opción terapéutica en el tratamiento de algunas nocardiosis. De forma intrínseca, *Nocardia* spp. presenta baja sensibilidad a FQ, difiriendo según la especie. La ADN-Girasa (GyrA/GyrB) sería la única diana para FQ, al no identificarse topoisomerasa IV en el género *Nocardia*. La interacción ADN-Girasa/FQ implica a regiones conservadas QRDR "quinolone-resistant-regions", y sustituciones en posiciones específicas [*Escherichia coli*, GyrA (83/87) y GyrB (426/447/464)], produciendo resistencia adquirida. El objetivo fue la identificación de estas sustituciones en diferentes especies de *Nocardia*.

Tabla. Comunicación 0009

<i>Nocardia</i> spp.	Patrón-tipo	N.º cepas	GyrA QRDR (67-106aa)								GyrB QRDR (426-464aa)						
			Residuos <sup>b</sup>								Residuos <sup>b</sup>						
(CIP-resistencia)	R-I-S <sup>a</sup>	72	83	84	87	88	97	98	103	105	426	446	447	455	456	460	464
<i>N. abscessus</i> , I (Si)	1-0-0	Glu	Ala	Ser	Asp	Thr	Ser	Leu	Val	Gly	Asp	Leu	Arg	Lys	Ala	Lys	Asn
<i>N. brasiliensis</i> , NA (Si)	1-0-0	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	Arg	Thr	Arg	.
<i>N. cyriacigeorgica</i> , VI (Si)	4-0-2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>N. farcinica</i> , V (No)	4-1-4	Asp	Ser	Ala	.	.	Ala	Met	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>N. nova</i> , III (-)	1-0-0	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	Arg	.
<i>N. otitidiscaviarum</i> , NA (Si)	0-1-1	Asp	Thr	Ala	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	Ser	.	.
<i>N. veterana</i> , III (-)	1-0-0	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
<i>N. wallacei</i> , IV (No) <sup>c</sup>	0-2-8	.	Ser	Ala	.	.	.	Met	Ile	Pro	*/Asn	Ile	.	.	Ser	.	.
<i>Nocardia</i> spp.-	0-1-0	.	Ser	Ala	.	Ala	.	Met	.	.	.	.	.	.	.	Arg	.

<sup>a</sup>R-I-S, resistente-intermedio-susceptible; <sup>b</sup>Numeración según *E. coli*; <sup>c</sup>complejo *N. transvalensis*.

**Material y métodos:** 32 cepas clínicas de *Nocardia* spp. fueron seleccionadas en base a su asignación a diferentes especies [16S rDNA ( $\geq 99,6\%$ )/*hsp65*], patrón-tipo y susceptibilidad a ciprofloxacina (CIP) [microdilución; criterio CLSI-M24:  $\leq 1$   $\mu$ g/ml, susceptible; 2  $\mu$ g/ml, intermedio;  $\geq 4$   $\mu$ g/ml, resistente], para su estudio mediante secuenciación masiva (Illumina, NextSeq500, 2  $\times$  150). El análisis de calidad de las lecturas se realizó con fastQC, el preprocesamiento con Trimmomatic, el ensamblado *de novo* mediante SPAdes, y anotación con Prokka.

**Resultados:** Las características y los residuos incluidos en los QRDRs de GyrA y GyrB de las especies estudiadas se indican en la tabla.

**Conclusiones:** La resistencia intrínseca a FQ en los diferentes patrón-tipo de las especies de *Nocardia* se correlaciona con la presencia del residuo Ala-83 en GyrA, que difiere del residuo Ser-83 en las especies sensibles (*N. farcinica* y *N. wallacei*), no afectando Arg-447/Asn-464 en GyrB. Las zonas QRDRs de GyrA/GyrB para cepas CIP-sensibles y CIP-resistentes pertenecientes a una misma especie no varían.

### 0010. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA ACTIVIDAD IN VITRO DE LINEZOLID Y TEDIZOLID FRENTE A CEPAS DE MYCOBACTERIUM AVIUM COMPLEX

E. Marfil Pérez, P. Ruiz Martínez, L. Martínez Martínez, M. Casal y M. Causse del Río

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

**Introducción:** *Mycobacterium avium* complex (MAC) tienen una incidencia cada vez mayor dentro de la patología infecciosa. La aparición de linezolid, la primera oxazolidinona aprobada para este género, mejoró el manejo de las infecciones causadas por MAC resistentes al tratamiento de primera línea. La mielotoxicidad derivada de la prolongada duración del tratamiento y la aparición de cepas con mayores valores de CMI han provocado que se busquen nuevas alternativas de tratamiento. Tedizolid es una oxazolidinona de última generación, que presenta mejor farmacocinética y perfil de seguridad que linezolid. Nuestro objetivo fue comparar las CMIs de diferentes aislados de MAC entre linezolid y tedizolid mediante microdilución en caldo siguiendo las recomendaciones de CLSI.

**Material y métodos:** Estudiamos la sensibilidad *in vitro* a tedizolid y linezolid en 19 cepas de *Mycobacterium avium* complex procedentes de diversos orígenes geográficos recibidas en el Centro de Referencia de Micobacterias de la Facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba. La identificación se realizó mediante Genotype CM (Bruker-Hain Diag-

nostic) y Maldi-Tof y la sensibilidad a antimicrobianos fue realizada mediante microdilución en caldo con placas de poliestireno (Thermo Fisher® Scientific) utilizando polvo de linezolid (Sigma-Aldrich) y tedizolid (Merk Sharp Dohne). El rango de concentraciones utilizado fue desde 64 hasta 0,03 mg/l tanto para tedizolid como para linezolid. Se utilizaron los puntos de corte ofrecidos por CLSI para el complejo *Mycobacterium avium*, definiendo resistente, intermedio y sensible para aislados con CMI > 16 mg/l, igual a 16 mg/l y < 16 mg/l, respectivamente. **Resultados:** De las 19 cepas estudiadas, 17 presentaron una CMI a linezolid mayor o igual a tres diluciones dobles que la CMI a tedizolid. Dos cepas presentaron una CMI con una y dos diluciones de diferencia respectivamente entre ambos antibióticos. La CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> de linezolid y tedizolid fue de 16 mg/l y 32 mg/l y 1 mg/l y 4 mg/l, respectivamente. Los rangos de valores obtenidos de CMI para linezolid y tedizolid fueron de 4 a 32 mg/l y 0,125 a 4 mg/l, respectivamente. Tomando como referencia los puntos de corte de CLSI tanto para linezolid como para tedizolid, solo el 47,3% de los aislados presentó sensibilidad a linezolid (CMI < 16 mg/l), mientras que el 100% de los aislados fue sensible a tedizolid.

**Conclusiones:** Presentamos a tedizolid como un fármaco con mejor actividad *in vitro* que linezolid frente a *Mycobacterium avium complex*, lo que añadido a sus ventajas farmacocinéticas y de seguridad a largo plazo podría suponer una alternativa en el tratamiento de las infecciones causadas por este grupo de micobacterias.

## Sesión oral 02:

*Métodos fenotípicos y moleculares de diagnóstico en microbiología y de determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos I*  
Jueves, 23 de mayo de 2019 - Sala Madrid - 13:00 h

### 0011. UTILIDAD CLÍNICA DEL SISTEMA SEPSIS FLOW CHIP EN EL DIAGNÓSTICO RÁPIDO DE LAS BACTERIEMIAS POR BACILOS GRAM NEGATIVOS: ESTUDIO MULTICÉNTRICO

A. Gimeno<sup>1</sup>, M.D.R. Guna<sup>2</sup>, A. Galiana<sup>2</sup>, J. Coy<sup>1</sup>, M. Ventero<sup>1</sup>, B. Fuster<sup>2</sup>, M. Belda<sup>2</sup>, M. Torrecillas<sup>2</sup>, V. Boix<sup>3</sup>, J.C. Rodríguez<sup>1</sup>, C. Gimeno<sup>2</sup> y E. Merino<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología-Hospital General Universitario de Alicante (ISABIAL), Alicante. <sup>2</sup>Servicio de Microbiología-Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. <sup>3</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas-Hospital General Universitario de Alicante (ISABIAL), Alicante.

**Introducción y objetivos:** En las bacteriemias por bacilos Gram negativos, la implementación de técnicas de diagnóstico rápido que permitan establecer un tratamiento dirigido óptimo, acortando así el tratamiento empírico, es fundamental para mejorar su pronóstico. En este estudio evaluamos la concordancia entre el sistema Sepsis Flow chip (Vitro, España) con los métodos clásicos de diagnóstico microbiológico.

**Material y métodos:** Pacientes: se incluyeron de forma retrospectiva 160 casos consecutivos de bacteriemias clínicamente significativas por bacilos Gram negativos de dos hospitales de la Comunidad Valenciana. Se recogieron los datos clínicos: comorbilidad, antecedentes médico-quirúrgicos y epidemiológicos, alergias, factores de riesgo de multirresistentes, síndrome clínico, gravedad, y datos de laboratorio. Técnicas microbiológicas: tras positividad de los hemocultivos incubados en sistema automatizado Bactec FX (BD), se realizó la tinción de Gram, la identificación mediante espectrofotometría de masas MALDI-TOF (Bruker) y la detección de patógenos y mecanismos de resistencia mediante el sistema Sepsis Flow Chip assay (SFC), que detecta la presencia de los principales patógenos, betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas, basado en una técnica de multiplex PCR y detección

mediante arrays. La significación clínica de los procesos se confirmó mediante el análisis de los datos clínicos de los pacientes.

**Resultados:** La etiología ha sido: *Escherichia coli* (78), *Klebsiella* spp (32), *Pseudomonas* spp (8), *Enterobacter* spp (7), *Proteus* spp. (4), *Morganella* spp. (4), otras enterobacterias (6), anaerobios (4), otros BGN (5), infecciones mixtas (12). En relación con las resistencias bacterianas, había aislados resistentes a cefalosporinas de 3.<sup>a</sup>: (32/160, 20%) y a carbapenems (3/160, 1,9%). En relación con la etiología del proceso, en 22 casos (13,7%) no se obtuvo resultado válido por inhibición de la técnica o por ausencia de la sonda específica del microorganismo en el sistema; de los resultados válidos, hubo concordancia total con los resultados de identificación obtenidos por los métodos clásicos en 113 casos (70,6%) y en 17 casos (10,6%) se obtuvo una identificación parcial (se identifica la presencia de enterobacterias pero no se logra establecer la especie). El sistema muestra resultados erróneos en 8 casos (5,0%). En relación con la detección de la resistencia a cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> generación, detecta la presencia de betalactamasas de espectro extendido en 17 casos pero no logra detectar la resistencia a estos fármacos si se asocian a otros mecanismos (9 casos). Los tres casos de resistencia a carbapenems, asociados a la carbapenemasa VIM, son detectados por el sistema. **Conclusiones:** La técnica evaluada muestra gran utilidad en el diagnóstico de este proceso como complemento de los métodos clásicos siendo especialmente útil en la detección de carbapenemasas tanto en enterobacterias como en *Pseudomonas* spp, así como en la detección de resistencia a cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> generación en enterobacterias, principalmente *Escherichia coli*.

### 0012. MEJORA EN LA DETECCIÓN DE PATÓGENOS GASTROINTESTINALES MEDIANTE LA UTILIZACIÓN RÁPIDA Y SENCILLA DE UN ARRAY MOLECULAR

M. Castany-Feixas, S. García-García, M. Lanaspá, S. Simó, G. Ludwig, A. Gene, P. Brotons y C. Muñoz Almagro

Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat.

**Introducción y objetivos:** Las infecciones gastrointestinales pueden ser producidas por bacterias, virus y parásitos. Las técnicas moleculares *Point of Care* proporcionan un diagnóstico etiológico preciso y rápido de la infección. El objetivo de este estudio es comparar el rendimiento diagnóstico del panel *FilmArray* Gastrointestinal con métodos de diagnóstico microbiológico convencionales, incluyendo el cultivo, pruebas de antígeno y microscopía.

**Material y métodos:** Estudio observacional transversal en muestras de heces de pacientes pediátricos menores de 18 años con clínica de gastroenteritis atendidos en el Hospital Sant Joan de Déu Barcelona desde febrero de 2016 a enero de 2019. Las muestras de heces fueron procesadas de acuerdo a las pruebas solicitadas por el pediatra según sospecha clínica: identificación bacteriana mediante cultivo con placas de agar selectivas, visualización de parásitos por microscopía, detección de antígenos por inmunocromatografía de adenovirus y rotavirus y estudio secuencial de antígenos y PCR para detección de *Clostridium* toxigénico. En el paciente hospitalizado y tras interconsulta a infectología se podía solicitar el panel *FilmArray* Gastrointestinal. Esta prueba analiza simultáneamente 22 patógenos: *Campylobacter* spp, *Clostridium difficile* (toxin A/B), *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella* spp, *Vibrio* spp, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, enteroagregative *E. coli*, enteropatógeno *E. coli*, enterotoxigénico *E. coli*, Shiga-like toxin-producing *E. coli*/Shigella (incluyendo *E. coli* O157), enteroinvasivo *E. coli*/Shigella, *Cryptosporidium* spp, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, adenovirus F40/41, astrovirus, norovirus GI/GII, rotavirus A, and sapovirus. El sistema integra la extracción del ácido nucleico, amplificación, detección y análisis en 1 hora. Los resultados del *FilmArray* fueron comparados con los obtenidos por las técnicas convencionales. **Resultados:** Un total de 212 muestras de heces de 93 pacientes diferentes fueron procesadas por *FilmArray*, de las cuales 147 se analizaron

también por métodos convencionales (128 por cultivo bacteriano, 32 por estudio de parásitos, 98 detección de rotavirus/adenovirus y 71 detección de *Clostridium toxigénico*). El conjunto de técnicas convencionales identificó patógenos gastrointestinales en 16 de las 147 muestras (10,9%): bacterias 4 de 128 (3,1%), virus 6 de 98 (6,12%), parásitos 2 de 32 muestras (6,25%) y *Clostridium toxigénico* 4 de 71 (5,6%). Los microorganismos más frecuentemente identificados por métodos convencionales fueron rotavirus (n = 6), *Campylobacter* spp. (n = 4) y *C. difficile* (n = 4). *FilmArray* detectó uno o más patógenos en 97 de las 212 muestras (45,8%): bacterias 24,5% (p < 0,001), virus 21,7% (p < 0,001), parásitos 6,1% (p = 0,73) y *Clostridium toxigénico* 5,6% (p = 0,99). Los microorganismos identificados con mayor frecuencia fueron norovirus (n = 23), enteropathogenic *E. coli* (n = 22), *Campylobacter* spp. (n = 16), *C. difficile* (n = 12). Los parásitos más comunes fueron *Cryptosporidium* spp (n = 8) y *Giardia lamblia* (n = 5). La proporción de resultados positivos detectados por *FilmArray* fue significativamente más alta que la obtenida por los diferentes métodos convencionales (45,8 frente a 10,9%, < 0,001). Ninguna coinfección fue detectada por métodos convencionales mientras que por *FilmArray* se detectaron 22. Todos los patógenos detectados por métodos convencionales se detectaron correctamente por *FilmArray*.

**Conclusiones:** El *FilmArray* es un test diagnóstico rápido y sencillo que mejora significativamente la identificación etiológica de la infección gastrointestinal en comparación con los métodos tradicionales.

### 0013. IMPACTO CLÍNICO DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UNA TÉCNICA RÁPIDA DE PCR MULTIPLEX EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

C. Navarro San Francisco, M. Rodríguez, P. Ruiz Garbajosa, B. Romero Hernández, R. Cantón y J.C. Galán

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

**Introducción y objetivos:** La gravedad, secuelas y mortalidad de las infecciones del SNC asociadas al retraso del tratamiento hacen que exija un diagnóstico especialmente rápido y fiable. Plataformas de PCR multiplex como *Filmarray*<sup>®</sup> permiten la detección rápida de los patógenos más frecuentes en este tipo de infecciones. El objetivo de este trabajo es describir el impacto de la implementación de una técnica rápida de PCR multiplex en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) con sospecha de infección.

**Material y métodos:** Se recogieron los datos clínicos, analíticos y microbiológicos de todas aquellas muestras de LCR recibidas en el Servicio de Microbiología de un hospital terciario de la comunidad de Madrid a las que se realizó un panel *Filmarray*<sup>®</sup>ME (detecta *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, Citomegalovirus [CMV], Enterovirus [EV], Herpes simplex virus 1 [HSV-1], Herpes simplex virus 2 [HSV-2], Human herpes virus 6 [HHV-6], Human parechovirus [HPeV], virus varicela-zoster [VZV], y *Cryptococcus neoformans*/C. gattii). Todas las muestras se procesaron además mediante técnicas de rutina (cultivo/PCR CLART<sup>®</sup> ENTHERPEX Genómica).

**Resultados:** Se evaluaron 50 muestras de LCR de 50 pacientes [12% (6/50) pediátricos; 88% adultos (44/50)] en las que se realizó *Filmarray*<sup>®</sup>ME. En 15 de ellas se detectó alguno de los patógenos incluidos en el panel (4 *S. pneumoniae*, 4 VZV, 3 EV, 2 *L. monocytogenes*, 1 *H. influenzae* y 1 HSV-1), confirmándose en la correspondiente técnica de rutina en 13/15 (86,6%), excepto un *S. pneumoniae* y una *L. monocytogenes* que no fueron recuperados en el cultivo. En población pediátrica se detectaron 2/6 casos EV con *Filmarray*<sup>®</sup>ME y otros 2/6 casos de coinfección Herpesvirus-7 y virus Epstein Barr (VEB) detectados en rutina. Cuando *Filmarray*<sup>®</sup>ME es negativo y los resultados de rutina detectan algún patógeno (31,4%; 11/35); éste, o bien no está incluido en el panel diagnóstico (5 Herpesvirus-7), o bien se trata de patógenos infrecuentes

en la infección comunitaria (2 *Staphylococcus epidermidis*, 1 *Staphylococcus aureus*, 1 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *Capnocytophaga canimorsus*). El resultado de *Filmarray*<sup>®</sup>ME permitió modificar la actitud en el 28% (14/50) de los casos: suspendiendo el tratamiento antibiótico/antiviral en el 28,6% (4/14), reduciendo el espectro en el 14,3% (2/14) y dirigiendo el tratamiento en el 57,1% (8/14). La modificación se llevó a cabo en el 60% (9/15) de los que el resultado fue positivo y solo en el 2,8% (5/35) de los que fue negativo. En los LCR con recuentos leucocitarios < 5 cel/mm<sup>3</sup> el resultado de *Filmarray*<sup>®</sup>ME y de las pruebas de rutina fueron negativos, siendo el diagnóstico final patología del SNC no infecciosa.

**Conclusiones:** En nuestro centro, el impacto del resultado de *Filmarray*<sup>®</sup>ME sobre el tratamiento empírico de la meningitis/encefalitis es aún limitado. Esta técnica no sustituye al cultivo ni a otras técnicas moleculares que permiten el diagnóstico de patógenos no incluidos en el panel y/o la realización de estudios de sensibilidad. Cuando se modificó la actitud el resultado permitió dirigir el tratamiento empírico y en un menor número de casos suspenderlo de forma precoz. Esta técnica debe limitarse a sospechas de infección comunitaria y LCR con recuentos leucocitarios > 5 cel/mm<sup>3</sup>.

### 0014. ¿ES POSIBLE ACORTAR EL TIEMPO DE COMUNICACIÓN DEL MECANISMO DE RESISTENCIA EN HEMOCULTIVOS POSITIVOS POR ENTEROBACTERIALES Y STAPHYLOCOCCUS AUREUS?

V. Cerrudo, J.L. Cortés, A.M. Sánchez, M. Hernández, I. Merino, R. Escudero, M.I. Morosini, M.I. Moya, R. Cantón y S. García

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

**Introducción y objetivos:** Disminuir el tiempo de comunicación de los resultados de sensibilidad antibiótica representa un desafío en el laboratorio y permite adoptar un tratamiento dirigido adecuado de manera temprana. Existen varias estrategias que acortan el tiempo de respuesta, pero muchas son costosas y no están disponibles en todos los centros. El antibiograma por difusión con discos (ADC) es un método sencillo, económico y ampliamente utilizado a partir del cual pueden inferirse algunos mecanismos de resistencia. Nuestro objetivo fue evaluar la detección precoz de mecanismos de resistencia a las 6-8 h a partir de hemocultivos positivos para Enterobacterales y *Staphylococcus aureus*.

**Material y métodos:** Previamente a la realización de los antibiogramas directos, se estimaron los recuentos bacterianos medios presentes, habitualmente, en las botellas de hemocultivos positivos (BACTEC-BD, EEUU) por Enterobacterales y *S. aureus*. En base a los resultados obtenidos, para realizar el ADC se utilizó un inóculo de 1,2 × 10<sup>8</sup> UFC/ml ≈ 4 MacFarland para Enterobacterales y de 1,5 × 10<sup>8</sup> UFC/ml ≈ 0,5 MacFarland, para *S. aureus*. Los antibióticos incluidos fueron amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam, cefoxitina, ceftazidima, cefotaxima, cefepima, aztreonam, ertapenem, imipenem y meropenem. Se incluyeron 64 aislados con mecanismos de resistencia a betalactámicos previamente caracterizados [49 Enterobacterales (23 BLEE, 21 carbapenemasas, 5 BLEE+carbapenemasa) y 15 *S. aureus* (11 MRSA, 4 VISA-hVISA)] y 19 con fenotipo salvaje (18 Enterobacterales, 1 *S. aureus*). Se realizó la lectura interpretada del antibiograma a las 6 h (Enterobacterales) y 8 h (*S. aureus*) y se utilizaron los puntos de corte convencionales y puntos de corte rápidos rAST, ambos de EUCAST.

**Resultados:** Mediante la sinergia de doble disco convencional, a las 6 h se observó la producción de BLEE en el 66,6% de *Klebsiella* spp. y en el 50% de las cepas de *E. coli*. Sin embargo, en estas mismas especies, la inferencia de producción de BLEE, combinando la resistencia/sensibilidad intermedia a cefepima junto con la sensibilidad a cefoxitina, permitió identificar la producción de BLEE en el 100% de *Klebsiella* spp. (9/9) y en el 87,5% de *E. coli* (7/8). De igual forma, la detección de los aislados con carbapenemasa o BLEE+carbapenemasa pudo inferirse en el 100% de los casos (7/7 *E. coli*, 9/9 *Klebsiella* spp, 4/4 *Citrobacter* spp, 5/5 *E. cloacae* y 1/1 *Serratia marcescens*) a partir de la resistencia a er-

tapenem, meropenem y resistencia/sensibilidad intermedia a cefepime (puntos de corte convencionales). La detección de la producción de BLEE o carbapenemasa no fue posible utilizando los puntos de corte rAST. La resistencia a meticilina en *S. aureus* se pudo detectar en el 100% de los casos a las 8 h utilizando los puntos de corte convencionales y en el 86,7% utilizando los rAST. Ningún aislado con fenotipo salvaje se clasificó como resistente (EUCAST o rAST).

**Conclusiones:** Es posible la detección temprana (6-8 h) de mecanismos de resistencia a betalactámicos a partir de los inóculos directos de los hemocultivos positivos utilizando los puntos de corte tradicionales de EUCAST y empleando en la ADC combinaciones de determinados discos. Esta aproximación es fácilmente abordable para los servicios de Microbiología, pudiendo comunicar tempranamente el mecanismo de resistencia de aislados de hemocultivos positivos.

#### 0015. MECANISMOS DE RESISTENCIA A CARBAPENEMS EN CEPAS DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AISLADAS EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ELCHE-HOSPITAL GENERAL. ¿TENEMOS O NO CARBAPENEMASAS?

M. Abreu di Berardino, A. Galiana Cabrera, A. de la Rica Martínez, C. Pérez Pardo, J. García Durá, M.M. Ruiz García y N. Gonzalo Jiménez

Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario de Elche, Elche.

**Introducción:** *Pseudomonas aeruginosa* (PA) presenta elevado nivel de resistencias cromosómicas desarrolladas a partir de mutaciones. Entre estos mecanismos destaca la hiperproducción de AmpC, la expresión de bombas de expulsión y la represión de la porina OprD. Además, PA es capaz de adquirir determinantes de resistencia de forma horizontal como, betalactamasas de espectro ampliado y carbapenemasas, sobre todo del grupo B (metalobetalactamasas). El aumento de estas últimas en la actualidad requiere procedimientos de detección desde el laboratorio para poder reducir su expansión.

**Objetivos:** Detectar y describir la presencia de genes de resistencia en cepas de PA y comparar con el fenotipo de resistencia correspondiente.

**Material y métodos:** Se seleccionaron 30 cepas de PA resistentes a imipenem y/o meropenem, determinadas por microdilución a través de MicroScanWalkway® y por Etest®. Las cepas se analizaron mediante el sistema AMR DIRECT FLOW CHIP®, kit de diagnóstico *in vitro* basado en PCR multiplex e hibridación reversa destinado a la detección de los principales genes de resistencia tanto en grampositivos como en gramnegativos: *mecA*; *vanA* y *vanB*; Beta lactamasas: CTX-M y SHV; Carbapenemasas de clase A: KPC, GES, NMC, SME; clase B: VIM, IMP, NDM, GIM, SPM, SIM y clase D: OXA 23, OXA 24, OXA 48, OXA 51, OXA 58.

**Resultados:** De las 30 cepas analizadas 5 resultaron positivas para VIM, carbapenemasa de clase B y en las 25 cepas restantes no se detectaron genes de resistencia de los analizados por este método. Los diferentes fenotipos de resistencias se muestran en la tabla.

**Conclusiones:** La resistencia a carbapenems, en los aislamientos de PA estudiados, es mayoritariamente debida a la combinación de mecanismos cromosómicos, hecho que coincide con lo comunicado en la literatura. Sin embargo, existe un porcentaje no despreciable de carbapenemasas, dato que es importante detectar por los posibles problemas de diseminación horizontal ocasionados, dada su codificación plasmídica. En nuestro trabajo, la única diferencia encontrada entre los fenotipos de resistencia, según sean cepas VIM positivas o

no portadoras de carbapenemasa, es la sensibilidad de CAZ/AVI y CTZ/TZP en las cepas con mecanismo cromosómico. En aislamientos de PA resistentes a carbapenems, la sensibilidad a aztreonam podría predecir la producción de carbapenemasas de tipo B (metalobetalactamasas), sin embargo, su resistencia no descarta la producción de esta enzima, ya que podría deberse a otros mecanismos. Es recomendable constatar la presencia de carbapenemasas en aquellas cepas de PA resistentes a imipenem y/o meropenem con la finalidad de adoptar medidas que frenen su expansión. Para ello son de gran utilidad técnicas moleculares novedosas como es AMR DIRECT FLOW CHIP®.

#### 0016. ANÁLISIS MEDIANTE ESPECTROMETRÍA DE MASAS MALDI-TOF DE PICOS ESPECÍFICOS PARA LA DIFERENCIACIÓN DE *SHIGELLA* SPP. Y *ESCHERICHIA COLI*

M. Ercibengoa Arana, M. Alkorta Gurrutxaga, M. Alonso Asencor, G. Cilla Eguiluz y J.M. Marimón Ortiz de Zárate

Hospital Universitario Donostia-Instituto Biodonostia, Donostia.

**Introducción:** *Shigella* spp. y *E. coli* comparten más del 93% de sus genomas, siendo muy difícil su diferenciación mediante técnicas moleculares. El sistema MALDI Biotyper 3.1.66 software (Bruker, Daltonics, Alemania) tampoco permite su identificación, al no existir ningún aislamiento de *Shigella* spp. en su base de datos siendo identificada como *E. coli*. Una herramienta que permite la identificación entre las especies de gran similitud y compleja diferenciación es la descripción de picos discriminatorios dentro del espectro de masas.

**Objetivos:** Obtener picos discriminatorios a partir de cepas de *E. coli* y *Shigella* spp. que permitan su diferenciación y confirmar los resultados obtenidos con la identificación previa obtenida mediante pruebas bioquímicas y serológicas. Estudiar la efectividad de los picos discriminatorios descritos en la literatura para la correcta identificación de las distintas especies. (Khot PD. J Clin Microbiol. 2013; Christner M. PLOS ONE. 2014; Dallagassa CB. Genetics and Molecular Research. 2014).

Pico (m/z)	<i>E. coli</i> (n = 15)	<i>S. boydii</i> (n = 5)	<i>S. dysenteriae</i> (n = 2)	<i>S. flexneri</i> (n = 11)	<i>S. sonnei</i> (n = 13)
3577 <sup>c</sup>	4	0	0	0	0
3673 <sup>s</sup>	0	2	0	0	0
5120 <sup>s</sup>	0	0	0	0	0
5326 <sup>s</sup>	0	0	0	0	0
6507 <sup>s</sup>	0	0	0	0	3
6668 <sup>s</sup>	0	0	0	0	0
6825 <sup>s</sup>	0	0	0	0	0
6857 <sup>s</sup>	1	2	0	0	1
7157 <sup>c</sup>	1	0	0	0	2
8349 <sup>s</sup>	0	0	0	0	0
9223 <sup>c</sup>	1	1	0	0	0
9264 <sup>s</sup>	0	0	0	0	0
9448 <sup>s</sup>	0	0	0	0	0
11706 <sup>c</sup>	1	0	0	0	0

s: *Shigella* spp.; c: *E. coli*.

**Material y métodos:** Para determinar los picos específicos de especie se emplearon 40 cepas (4 *S. boydii*, 1 *S. dysenteriae*, 10 *S. flexneri*, 11 *S. sonnei*, 14 *E. coli*) obtenidas a partir de muestras clínicas y cinco cepas de referencia de *Shigella* (CECT 583 *S. boydii*, CECT 584 *S. dysenteriae*, CECT 4804 *S. flexneri*, CECT 457 *S. sonnei* y CECT 4887 *S. sonnei*) y *E. coli* ATCC25922. Para la evaluación de los espectros se utilizó el software

Tabla. Comunicación 0015

Genotipo	TZP	CAZ	CEP	IPM	MEM	DOR	AMK	GEN TOB	CIP LEV	AZT	COL	CAZ/AVI	CTZ/TZ
VIM +	S/R	R	R	R	R	R	S/R	R	R	I/R	S	R	R
No detectado	S/R	S/R	S/R	I/R	S/I/R	R	S/I/R	S/R	S/R	I/R	S	S	S

TZP: piperacilina/tazobactam, CAZ: ceftazidima, CEP: cefepime, IPM: imipenem, MEM: meropenem, DOR: doripenem, AMK: amikacina, GEN: gentamicina, TOB: tobramicina, CIP: ciprofloxacino, LEV: levofloxacino, AZT: aztreonam, COL: colistina, AVI: avibactam, CTZ/TZ: ceftalozane/tazobactam, S: sensible, R: resistente, I: intermedio.



de espectrometría de masas Mass-Up (<http://www.sing-group.org/mass-up/>). Los espectros obtenidos fueron introducidos en el software Mass-Up, el espectro consenso obtenido para cada muestra incluyó aquellos picos que estaban presentes en el 75% de las réplicas (3 réplicas por aislamiento) con una tolerancia de 0,002 m/z.

**Resultados:** El análisis automático mediante la plataforma Mass-Up no permitió la definición de ningún pico especie específico para la diferenciación entre *Shigella* y *E. coli*. La presencia o no de los picos descritos en la literatura para la diferenciación de las especies se muestra en la tabla.

**Conclusiones:** La identificación mediante espectrometría de masas MALDI-TOF y análisis de picos discriminatorios no resultó útil para diferenciar *Shigella* spp. de *E. coli* ya que no se encontraron picos específicos y los descritos en la literatura estaban representados en  $\leq 33\%$  de las cepas estudiadas.

#### 0017. MICROCALORIMETRÍA ISOTÉRMICA APLICADA A LA DETERMINACIÓN DE LA SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA EN AISLADOS MULTIRRESISTENTES DE *ESCHERICHIA COLI* Y *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

D. Gijón Cordero<sup>1</sup>, A. Maruri Aransolo<sup>1</sup>, C. Tellapragada<sup>2</sup>, B. Hasan<sup>2</sup>, C. Giske<sup>2</sup>, A. Antonelli<sup>3</sup>, M. Coppi<sup>3</sup>, G.M. Rossolini<sup>3</sup>, C. de Vogel<sup>4</sup>, W. Van Wamel<sup>4</sup>, A. Verbon<sup>4</sup> y R. Cantón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>2</sup>Karolinska Institute, Solna. <sup>3</sup>AUC University, Florencia. <sup>4</sup>Erasmus University Medical Center, Rotterdam.

**Introducción:** La monitorización de la energía liberada durante los procesos fisiológicos bacterianos proporciona nuevos conocimientos sobre su dinámica de crecimiento. La exposición de las bacterias a los agentes antimicrobianos influye en su fisiología y metabolismo. Estos cambios pueden ser medidos mediante la microcalorimetría isotérmica (MCI) monitorizando la energía liberada durante los procesos metabólicos en tiempo real. El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad de la MCI en la determinación de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de varios antimicrobianos en aislados clínicos de *E. coli* y *K. pneumoniae*.

**Material y métodos:** Se estudiaron un total de 158 aislados clínicos de *E. coli* y *K. pneumoniae* incluyendo 28 aislados productores de carbapenemasas (*bla*<sub>OXA-48</sub>, *bla*<sub>NDM</sub>, *bla*<sub>KPC</sub> y *bla*<sub>VIM</sub>) y 22 productores de BLEEs (*bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>CTX-M</sub> y *bla*<sub>PER</sub>), recogidos en España, Suecia, Italia y Países Bajos entre febrero 2018 y noviembre 2018 (Proyecto H2020: BADGER-784514). El 37% (58/158) de los aislados fueron resistentes a piperacilina-tazobactam (PTZ), 45% (71/158) a cefotaxima (CTX), 14% (22/158) a meropenem (MER), 8% (13/158) a amikacina (AMK) y 47% (74/158) a ciprofloxacino (CIP). Las CMIs se determinaron con el método de referencia utilizando criterios de EUCAST (2018) y los resultados se compararon con la curva de energía liberada durante la exposición del microorganismo a diferentes concentraciones de antimicrobianos mediante el calorímetro calScreener® (SymcelAB, Estocolmo, Suecia), infiriendo en este caso el valor de la CMI. Para cada antimicrobiano se determinaron los siguientes parámetros: acuerdo esencial (AE), acuerdo de categoría (AC) y los errores graves (EG), mayores (EM) y menores (EMi).

**Resultados:** El AE del método calorimétrico para PTZ, CTX, MER, AMK y CIP fue 100, 98,3, 99,3, 98,7 y 98,7%, respectivamente. Se obtuvo un AC para PTZ, CTX, MER, AMK y CIP de 99,3, 98,1, 97,5, 94,9 y 97,5%, respectivamente. El rango de errores menores obtenidos fue de 0,6% (PTZ) a 3,8% (AMK). No se detectaron EG y EM.

**Conclusiones:** La MCI puede determinar con precisión la CMI de los antimicrobianos en *E. coli* y *K. pneumoniae*, incluyendo aislados multirresistentes. Además, el registro continuo de la actividad metabólica durante la exposición a los antimicrobianos proporciona una herramienta única para estudiar la resistencia fenotípica a los antimicrobianos. Esta técnica debería ser evaluada en profundidad para determinar sus

posibles limitaciones a la hora de introducirla en el entorno clínico. Este trabajo supone el primer estudio a gran escala que aplica la MCI al estudio de sensibilidad a los antimicrobianos en microbiología clínica.

#### 0018. PIKAVIRUS: UNA HERRAMIENTA DE ANÁLISIS METAGENÓMICO APLICADA AL DIAGNÓSTICO VIRAL

M. Juliá Molina<sup>1</sup>, S. Monzón<sup>1</sup>, A. Rubio<sup>2</sup>, U. Pérez<sup>3</sup>, M. de la Montaña<sup>1</sup>, P.J. Sola-Campoy<sup>1</sup>, P. Pozo<sup>1</sup>, I. Casas<sup>1</sup> e I. Cuesta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ISCIII, Majadahonda. <sup>2</sup>CNIC, Madrid. <sup>3</sup>U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Frederick.

**Introducción y objetivos:** La aplicación de las técnicas de secuenciación masiva al campo de la microbiología, y en especial la metagenómica, representa una gran promesa para la mejora del diagnóstico clínico dado su potencial para identificar y describir especies, genes de resistencias, brotes y eventos de transmisión de forma rápida y precisa. Con el fin de facilitar el análisis e interpretación de los datos generados por esta tecnología ómica se ha desarrollado PikaVirus, una herramienta que permite la identificación de los virus presentes en una muestra metagenómica a nivel de especie a partir de la cobertura genómica secuenciada.

**Material y métodos:** PikaVirus se ha desarrollado en bash, R y python, y para su visualización web se ha usado JavaScript, CSS3 y HTML5. Para asegurar la reproducibilidad, portabilidad y escalabilidad de los análisis se ha implementado este desarrollo en Nextflow y Singularity. Toda la información de la herramienta está disponible en <https://github.com/BU-ISCIII/PikaVirus>, incluyendo una wiki para su mejor seguimiento e instalación. La herramienta se ha validado mediante el análisis de muestras respiratorias secuenciadas con la plataforma Illumina, y con un set de datos simulados generados *in silico*.

**Resultados:** PikaVirus realiza análisis de calidad, eliminación de secuencias de hospedador, mapado de las lecturas frente a genomas virales de referencia, ensamblado y búsqueda de homología de los contigs obtenidos. El resultado se visualiza en formato html para ayudar en su interpretación. Se muestran los resultados obtenidos en conjunto y por muestra analizada. Para cada muestra se presenta los genomas virales identificados, ordenados por su porcentaje de genoma secuenciado o cobertura genómica obtenida. Para la evaluación de la herramienta se han comparado los resultados obtenidos con PikaVirus con los obtenidos con otras herramientas similares como Pathosphere cuyo análisis se basa en una aproximación de ensamblado, y se observa que añadir mapado y cálculo de cobertura genómica, a las fases de análisis, aumenta la especificidad y facilita la identificación del genoma viral presente en la muestra.

**Conclusiones:** PikaVirus es una herramienta de análisis de datos metagenómicos orientada al diagnóstico viral que combina datos de mapado y ensamblado presentando un informe interactivo en html. La información de cobertura genómica viral facilita la identificación del patógeno presente en la muestra.

#### 0019. UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE UNA PRUEBA MOLECULAR DE AMPLIFICACIÓN ISOTÉRMICA MEDIADA POR BUCLE (LAMP) PARA DETECTAR VIRUS RESPIRATORIO SINICIAL EN HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD DE COLOMBIA

A. Bettin<sup>1</sup>, J. Villarreal<sup>2</sup>, J. Barbosa<sup>3</sup>, D. Viasus<sup>4</sup> y H. San Juan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Postgrado, Universidad Metropolitana, Universidad del Norte, Barranquilla. <sup>2</sup>Departamento de Medicina, Universidad Libre, Barranquilla. <sup>3</sup>Grupo de Virología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá. <sup>4</sup>Departamento de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla.

**Introducción y objetivos:** El virus respiratorio sincitial (VRS) es una causa frecuente de infección respiratoria aguda del tracto respirato-

**Tabla.** Comunicación 0019  
Desempeño diagnóstico de las pruebas para la detección del VRS

Prueba	Resultado	RT-PCR anidada		Sensibilidad% (IC95%)	Especificidad% (IC95%)	LR positivo (IC95%)	LR negativo (IC95%)
		Positivo	Negativo				
LAMP	Positivo	73	16	93,5 (87,5-99,6)	92,9 (89,3-96,4)	13,2 (8,2-21,2)	0,07 (0,03-0,1)
	Negativo	5	210				
qPCR	Positivo	64	20	82 (72,8-91,2)	91,1 (87,2-95)	9,2 (6 -14,2)	0,2 (0,1-0,3)
	Negativo	14	206				

LR: razón de verosimilitudes; qPCR: PCR en Tiempo Real; RT-PCR anidada: reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa anidada múltiple; LAMP: *Loop-mediated isothermal amplification*; VRS: virus respiratorio sincitial.

rio inferior en niños menores de cinco años y adultos. El desarrollo de técnicas moleculares rápidas y de bajo costo para identificar VRS es uno de los retos actuales de la investigación clínica. En este estudio evaluamos la eficacia de la LAMP (*Loop-mediated isothermal amplification*) para la detección rápida del VRS en niños con infección respiratoria aguda comparado con otras técnicas moleculares de referencia.

**Material y métodos:** Se tomaron 304 muestras de hisopados nasofaríngeos en niños con signos y síntomas de infección respiratoria aguda que consultaron el servicio de urgencias/consulta externa de un Hospital de alta complejidad de Barranquilla – Colombia (abril del 2016 a julio del 2017). Se evaluó la utilidad diagnóstica del ensayo LAMP y un estuche comercial de PCR en Tiempo Real (qPCR) para la detección rápida de VRS-A y VRS-B contra técnicas moleculares como reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa anidada múltiple (RT-PCR anidada) utilizada como estándar por el Instituto Nacional de Salud de Colombia.

**Resultados:** El tiempo promedio total para obtener un resultado positivo por LAMP fue 19,4 min (desviación estándar  $\pm$  0,95), comparado con duración promedio de 65 minutos empleados por el qPCR o comparados con los 300 minutos que se necesitaron para la RT-PCR anidada, el método de referencia. Respecto al desempeño diagnóstico frente a la RT-PCR anidada (tabla), LAMP obtuvo una sensibilidad de 93,5%, especificidad de 92,9% y concordancia de 0,83 (desviación estándar  $\pm$  0,036). La razón de verosimilitud (LR) positiva se consideró muy buena ( $> 10$ ), demostrando una excelente capacidad para confirmar la infección en caso de sospecha clínica. También se obtuvo una LR negativa de 0,07, demostrando que un resultado negativo podría descartar una infección por el VRS. El kit comercial de qPCR presentó una menor sensibilidad que la prueba LAMP para detectar VRS.

**Conclusiones:** Comparado con RT-PCR anidada, LAMP requirió un menor tiempo para obtener resultados y presentó una excelente sensibilidad y especificidad para detección de VRS en niños con infección respiratoria. LAMP puede ser considerada como una herramienta útil en la práctica clínica.

## 0020. UTILIDAD DE MALDI-TOF EN LA IDENTIFICACIÓN DE AISLAMIENTOS CLÍNICOS DE MYCOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ELCHE-HOSPITAL GENERAL

M. Abreu di Berardino, A. Galiana Cabrera, A. de la Rica Martínez, C. Pérez Pardo, M. Pellicer Más, J. García Durá, V. Monedero Ruiz, C. Sola Grech, M.M. Ruiz García y N. Gonzalo Jiménez

*Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Elche, Elche.*

**Introducción:** Las micobacterias no tuberculosas (MNT) se distribuyen ampliamente en la naturaleza. Su hallazgo en clínica suele relacionarse con contaminación, pero en muchas ocasiones pueden ser patógenos oportunistas con importancia en inmunodeprimidos. Existen diferencias en el tratamiento según especie. Es muy importante su identificación correcta para el manejo clínico adecuado y el trata-

miento específico. MALDI-TOF en los laboratorios de microbiología puede ayudar a identificar más especies y con más rapidez.

**Objetivos:** Comparar la identificación de MNT por MALDI-TOF con la obtenida mediante secuenciación de 16S rRNA.

**Material y métodos:** Aislamientos: 75 cepas de MNT, 63 de muestras clínicas y 12 del Programa de Control de Calidad SEIMC. Se trabajó a partir de Lowenstein-Jensen siguiendo el protocolo de extracción proteica de BrukerDaltonics, inactivando previamente las cepas con calor. La versión utilizada de la librería fue la 4.0. Consideramos como válida la identificación con un score  $\geq 1,4$ . La identificación con MALDI-TOF se comparó con la obtenida mediante secuenciación de 16S rRNA. Se calcularon los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) para cada identificación obtenida mediante MALDI-TOF.

**Resultados:** *Mycobacterium avium* (n = 8), *M. kansasii* (n = 6), *M. fortuitum* (n = 12), *M. lentiflavum* (n = 3), *M. peregrinum* (n = 2), *M. szulgai* (n = 2), *M. smegmatis* (n = 2), *M. mageritense* (n = 1), *M. colombiense* (n = 1), *M. simiae* (n = 1), *M. marinum* (n = 1), *M. europaeum* (n = 1), *M. chelonae* (n = 1), *M. thermoresistible* (n = 1), *M. chimaera* (n = 1). La identificación por MALDI-TOF coincidió con la secuenciación. VPP y VPN 100%. *Mycobacterium abscessus* (n = 12): VPP 100% y VPN 95%. Las 3 cepas no coincidentes fueron identificadas por MALDI-TOF como *Mycobacterium chelonae* (1) y como *Mycobacterium malmoense* (2). *Mycobacterium gordonae* (n = 6): VPP 100% y VPN 95%. 1 cepa fue identificada como *M. fortuitum* y 3 como *M. paragordoniae*. *Mycobacterium arupense* (n = 4), *Mycobacterium heraklionense* (n = 2): VPP 100% y VPN 99%. *Mycobacterium intracellulare* (n = 5): VPP 100% y VPN 95%. 3 cepas identificadas como *Mycobacterium chimaera intracellulare*. 7 aislamientos se identificaron como *Mycobacterium malmoense* por MALDI-TOF, solo 1 coincidía con la secuenciación (score 2,3). El resto eran: 2 *M. abscessus* (1,4 y 1,5), 1 *M. heraklionense* (1,7), 1 *M. intracellulare* (1,7) 2 *M. marseillense* (2 y 1,4). VPP: 14,28% VPN: 100%.

Identificación por MALDI-TOF de cepas Control de Calidad de la SEIMC

Identificación real	Cepas	Resultado MALDI-TOF
<i>Mycobacterium avium</i>	1	<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>	2	<i>Mycobacterium kansasii</i>
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	1	<i>Mycobacterium fortuitum</i>
<i>Mycobacterium lentiflavum</i>	1	<i>Mycobacterium lentiflavum</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>	2	<i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>Mycobacterium marinum</i>	1	<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	2	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Mycobacterium gordonae</i>	2	<i>Mycobacterium paragordoniae</i>

**Conclusiones:** La identificación mediante MALDI-TOF de MNT es fiable, rápida y más barata que la secuenciación, pero no discrimina todas las especies con la misma precisión. En nuestro trabajo, pudimos identificar correctamente micobacterias de crecimiento rápido y crecimiento lento. Una limitación de MALDI-TOF es que no asigna correctamente la especie cuando la similitud genética es importante (*M. gordonae* y *M. paragordoniae* (similitud 99%)) (complejo *Mycobacterium chimaera intracellulare*). Cuando MALDI-TOF identifica como *M. malmoense*, el VPP es bajo, por tanto, esta identificación mediante MALDI-TOF no se puede considerar correcta. Estas limitaciones se podrían solucionar con la ampliación de espectros asociados a cada especie.

## Sesión oral 03:

Programa optimización de uso de antimicrobianos  
Jueves, 23 de mayo de 2019 - Sala Roma- 13:00 h

### 0021. IMPACTO DE UN PROGRAMA DE OPTIMIZACIÓN DE ANTIMICROBIANOS (PRIOAM) EN LA CANDIDEMIA NOSOCOMIAL

G. Martín Gutiérrez, M. Ruiz Pérez de Pipaón, M. Aguilar Guisado, G. Peñalva, M.V. Gil Navarro, J.L. Pérez Blanco, M.A. Pérez Moreno, J. Molina y J.M. Cisneros

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Objetivos:** Conocer si la reducción intensa y sostenida de la presión antibiótica y antifúngica producida por el PRIOAM tiene impacto en la evolución de la incidencia de las candidemias nosocomiales, en su distribución por especies y en la mortalidad.

**Material y métodos:** Estudio de intervención cuasi-experimental de series temporales, desarrollado desde enero de 2009 hasta diciembre de 2017 en pacientes adultos del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Intervención: desde 2011 hasta 2017, el programa PRIOAM. Indicadores: consumo de antifúngicos: DDDs/1.000 días de estancia (DE); densidad de incidencia (DI) de candidemias nosocomiales: n.º episodios/1.000 DE, totales y por especie; mortalidad cruda a los 14 días del diagnóstico: DI de muertes/1.000 DE y tasa de mortalidad. Para conocer la influencia de otros factores de riesgo, analizamos la evolución anual del número de: hemocultivos/1.000 pacientes, trasplantes de órgano sólido, trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH), TPH alogénicos, días de nutrición parenteral, procedimientos quirúrgicos, camas en UCI e índice case-mix. La sensibilidad a fluconazol se determinó con el sistema Sensititre Yeast-One®. Se realizó un análisis estadístico de tendencias segmentadas utilizando el paquete segmented en R.

**Resultados:** El uso de antimicrobianos descendió de 1.109,8 a 744,4 DDDs/1.000 DE tras la implantación del PRIOAM. El consumo de antifúngicos, creciente en los ocho trimestres previos a la intervención (+4,4% trimestral; IC95% -0,65 a 9,8; p = 0,086), descendió un -1,05% trimestral (IC95% -1,65 a -0,46; p = 0,001) posimplantación, con una disminución mediana de 20,6 DDDs/1.000 DE (-38%) al final del estudio. La mayor reducción fue del consumo de fluconazol, con una reducción mediana final de 16,5 DDDs/1000 DE (-45%) y mantenida en el tiempo (-1,37% trimestral; IC95% -0,96 a -0,78%; p < 0,001). El consumo de voriconazol y anfotericina B se mantuvo estable. Por el contrario, aumentó el de equinocandinas (+2,61% trimestral; IC95% 0,80-4,45; p = 0,006). Durante todo el periodo de estudio se produjo una reducción significativa de las candidemias nosocomiales (n.º total episodios 300), con un descenso anual de la DI de -5,06% de casos (IC95% -8,23 a -1,77, p = 0,009). La distribución por especies fue la siguiente: *C. albicans* (131, 43,7%); *C. parapsilosis* (59, 19,7%); *C. glabrata* (54, 18,3%); *C. tropicalis* (39, 13%); *C. krusei* (8, 2,7%); *C. orthopsilosis* (3, 1%); *C. lusitaniae* (2, 0,7%); *C. nivariensis* (1, 0,3%); *C. famata* (1, 0,3%); y *C. inconspicua* (1, 0,3%). El número de candidemias resistentes a fluconazol fue de 14 (4,7%), y se mantuvo estable durante todo el estudio. La tasa de mortalidad de la candidemia fue del 26,2% (79 muertes/300 episodios). La DI de mortalidad disminuyó de 0,044 a 0,017 muertes/1.000 DE, con un descenso sostenido de -6,36% de muertes por 1.000 estancias (IC95%, -13,45 a -1,31, p = 0,09). De los factores de riesgo de candidemia analizados durante el periodo de estudio, siete de ellos aumentaron, mientras que uno (número de camas en UCI) se mantuvo estable.

**Conclusiones:** La reducción y optimización del consumo de antimicrobianos, incluidos los antifúngicos conseguida por el PRIOAM, reduce la incidencia de candidemia nosocomial y la mortalidad secundaria.

### 0022. IMPACTO DE UN PROA EN LA INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

M.J. Rodríguez Hernández, C. Infante Domínguez, G. Peñalva, M. Ruiz Pérez de Pipaón, C. Martín Gandul, M.V. Gil-Navarro, M.A. Pérez Moreno, C. Ferrándiz, R. Amaya, R. Valencia, J.A. Lepe, J. Molina, J.M. Cisneros y Equipo PRIOAM

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Objetivos:** Conocer si la optimización del tratamiento antimicrobiano conseguida en el marco del programa PRIOAM tiene impacto en la evolución de la incidencia de la infección por *Clostridium difficile* (ICD).

**Material y métodos:** Se incluyeron todos los pacientes mayores de 14 años en seguimiento ambulatorio u hospitalario en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, con diagnóstico de ICD siguiendo criterios diagnósticos aceptados por la ESCMID, desde enero 2015 a diciembre 2018. Se contabilizaron todas las solicitudes de determinación de *C. difficile* en heces, y el consumo de antibióticos mediante la determinación de las dosis definidas día (DDD)/1.000 estancias hospitalarias de antibióticos consumidos en el hospital en pacientes mayores de 14 años en el mismo periodo de tiempo. Para la determinación de toxinas y GDH se utilizaron el Quik Chek Complete (Abbott) y CerTest (Biotec); y la detección de ADN se realizó mediante PCR (Abbott). Variables de estudio: densidad de incidencia (DI) de infecciones por CD (número de caso/1.000 estancias día), consumo de antibióticos (ATC J01) medido en DDD por 1.000 estancias. Análisis de tendencias y puntos de cambio de series temporales mensuales (48 series) y trimestrales (16 series), mediante *Joinpoint Regression program*. Análisis de estacionalidad, correlaciones cruzadas y correlación de Spearman mediante SPSS.

**Resultados:** El análisis de series mensuales muestra que la DI de infección por *C. difficile* presentó una tendencia decreciente significativa a lo largo del periodo de estudio (de 0,471 casos/1.000 estancias en el primer mes, a 0,248/1.000 estancias en el último mes), con un porcentaje medio de cambio mensual (PMCM) de -0,83% (IC95%, -1,44 a -0,22; p = 0,009), mientras que las peticiones se mantuvieron estables (PMCM = -0,10% [-0,39 a 0,19; p = 0,49]). Al mismo tiempo las DDD/1.000 estancias de antibióticos mostraron un cambio de tendencia significativo a partir del tercer trimestre de 2017 (IC95%, 1T2017 a 4T2018; p < 0,05), con un descenso continuado de -2,82% trimestral (p = 0,006). Al comparar la evolución de ambas variables se encontró relación directa significativa entre la reducción de la DI de infección por *C. difficile* y la del consumo total de antibióticos, con un coeficiente de correlación de 0,72 (p = 0,002). De manera similar, la DI de infección por *C. difficile* mostró un cambio significativo a partir del cuarto trimestre de 2016 (IC95%, 2T2016 a 2T2018; p < 0,05), pasando a una tendencia decreciente de -7,43% trimestral (p = 0,009), hasta el final del periodo de estudio. El comportamiento estacional del uso de antibióticos y de la incidencia de *C. difficile* fueron coincidentes, mostrando mayores valores en los meses de verano e invierno de cada año, mientras que la incidencia de peticiones muestra estacionalidad positiva únicamente en los meses de verano de cada año.

**Conclusiones:** La optimización del tratamiento antimicrobiano intensa y sostenida gracias a un PROA produce una reducción de la incidencia de infección por *Clostridium difficile*.

### 0023. EVALUACIÓN DE IMPACTO DEL PROGRAMA DE ASESORAMIENTO ANTIMICROBIANO EN EL MOMENTO DE DESABASTECIMIENTO DE PIPERACILINA-TAZOBACTAM EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

F.J. González Gasca, C. Colmenarejo Serrano, R. Pérez Serrano, M.L. Porras Leal, H. Abdel-Hadi Álvarez, M.V. Caballero Martínez, S. Illescas Sánchez Bermejo, J.C. González Rodríguez y J.A. Gijón Rodríguez

Hospital General, Ciudad Real.

**Objetivos:** Conocer el impacto de la evaluación de indicación de piperacilina-tazobactam en el marco del Programa de Asesoramiento

de Antimicrobianos (PASA) del Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR) durante el periodo de desabastecimiento de 2018.

**Material y métodos:** Se analizaron de manera prospectiva las intervenciones efectuadas en pacientes de Cuidados Intensivos, Reanimación, Urgencias y hospitalización salvo Pediatría, durante dos periodos de desabastecimiento de piperacilina-tazobactam: del 2 de abril al 18 de junio y del 10 al 17 de agosto de 2018. Se evaluó la indicación al inicio del tratamiento siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad. Se recogieron variables demográficas, clínicas, antibiografía previa, antecedente de microorganismos multirresistentes, solicitud de cultivo adecuado, foco de infección, indicación adecuada de piperacilina-tazobactam (elección y posología del antimicrobiano para obtenerlos mejores resultados clínicos, con mínima toxicidad para el paciente y menor impacto en la aparición de resistencias), recomendación realizada, tratamiento propuesto, aceptación, curación, mortalidad bruta 30 días. Asimismo, se evaluó el impacto en consumo, (DDD/100 estancias), y coste de piperacilina-tazobactam y carbapenémicos, comparado con el mismo periodo del año anterior.

**Resultados:** Se evaluaron un total de 126 pacientes, perteneciendo a Cuidados Críticos el 29% (n = 37). La mediana diaria de tratamientos nuevos de piperacilina-tazobactam evaluados fue de 2 (rango 0-6). El 75% (n = 86) había recibido antibiografía en el mes previo, el 16% (n = 20) tenía antecedente de microorganismos multirresistentes y el 35% (n = 44) presentaban una comorbilidad alta (Charlson abreviado  $\geq 3$ ). La indicación fue empírica en el 76% (n = 96) y solo se había obtenido muestra de cultivo adecuados al foco de sospecha en el 75% (n = 95) de los pacientes en el momento de la prescripción. Los focos más frecuentes fueron el abdominal (34%; n = 42) y el respiratorio (31%; n = 38). Se consideró que el tratamiento fue adecuado en el 55,6% (n = 70) de los pacientes, donde se recomendó su mantenimiento. El resto de recomendaciones fueron: 29% (n = 37) desescalada (aceptación 81%); 8% (n = 10) ajuste de posología (aceptación 90%); 4% (n = 5) suspensión de antibiografía (aceptación 40%); 1,6% (n = 2) escalada (aceptación 100%), siendo su aceptación global del 91% (n = 115). Los antibióticos con los que se sustituyó piperacilina-tazobactam fueron: 60% cefalosporina acompañada o no de anaeróbica (33% (n = 6) ceftriaxona, 16% (n = 6) ceftazidima y 11% (n = 4) cefepime) y 8% (n = 3) amoxicilina-clavulánico. La curación clínica fue del 85% (n = 103) y la mortalidad a 30 días del 21% (n = 27). Entre los pacientes cuyos facultativos aceptaron o rechazaron las recomendaciones de modificación de tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en curación clínica (86% (30/35) frente a 56% (5/9); p = 0,068) y mortalidad a 30 días (22% (8/36) frente a 30% (3/10); p = 0,68). El consumo de piperacilina-tazobactam, se redujo un 58,6% (7,24 frente a 3 DDD/100 estancias), con un ahorro estimado superior a 200.000 € en los 4 meses de seguimiento. El consumo de carbapenémicos aumentó un 6,1% (2,61 frente a 2,77 DDD/100 estancias) en el mismo periodo.

**Conclusiones:** La intervención del grupo PASA sobre la prescripción de piperacilina-tazobactam ha sido mayoritariamente aceptada, eficiente, neutra en los resultados clínicos (curación y mortalidad) y mínimo desplazamiento a carbapenémicos.

#### 0024. IMPACTO DE UNA INTERVENCIÓN PROA MULTIMODAL EN UN ÁREA SANITARIA: ESTUDIO CUASI EXPERIMENTAL

P. March López, R. Madrideo Mora, R. Tomas Sanz, L.M. Martínez López, P. Arcenillas Quevedo, E. Padilla, E. Mora, L. Gómez, M. Xercavins, M. Riera, R. Hernández, I. Falcón, N. Barriendos, F. Molina, X. Martínez, T. Pérez, D. Ruiz, J. Pardo Pastor, J. Nicolás Picó y E. Calbo

Mutua Terrassa, Terrassa.

**Introducción:** Aproximadamente entre el 80% y 90% de antibióticos se prescriben en la Atención Primaria. A pesar de ello son escasas las intervenciones PROA en dicho ámbito.

**Objetivos:** 1) Medir el impacto de una intervención multimodal sobre el consumo global de antibióticos en un área sanitaria en Dosis Diaria Definidas/1.000 habitantes y día (DHD). 2) Analizar el consumo de los antibióticos más prevalentes en DHD 3) Analizar el porcentaje de población que ha recibido al menos un tratamiento antibiótico durante el periodo de estudio. 4) Evaluar el impacto económico de la intervención en el consumo de antimicrobianos.

**Material y métodos:** Estudio cuasiexperimental de 36 meses de duración. La recogida de datos se dividió en 3 periodos: Preintervención (Pre-I) (enero-diciembre 2016), Intervención (enero-diciembre 2017) y posintervención (enero-diciembre 2018) en un ABS con 260.657 habitantes, 9 centros de salud, 18 residencias geriátricas y un Hospital Universitario de 400 camas. La información fue extraída de las recetas médicas de los pacientes. Intervención: A) Médicos: el programa se desarrolló siguiendo las guías del CDC. Se presentó el proyecto a: jefe de servicios médicos, directores de centros de atención primaria, médicos de emergencia (19 facultativos), pediatras (41) y médicos de atención primaria (130) de salud a través de sesiones presenciales. Se colocaron carteles recordatorios del proyecto en cada consulta médica y en los Servicios de Emergencias. Se diseñó una guía de administración de antimicrobianos con recomendaciones de tratamiento empírico para adultos y pacientes pediátricos. Todos los médicos recibieron datos sobre su consumo global de antimicrobianos y su prescripción asociada con patologías específicas incluyendo comparativas entre médicos y el promedio del centro. Se realizaron sesiones clínicas interactivas sobre infecciones en vía respiratoria alta, enfermedad pulmonar obstructiva, infecciones urinarias, parásitos e infección de piel y tejidos blandos. 136 de los 205 médicos (66%) participaron en las sesiones. El 100% de los médicos participantes recibió el material educativo por correo electrónico. B) Pacientes: se distribuyeron carteles y folletos educativos en salas de espera y consultas médicas.

**Resultados:** Las DHD globales de antibióticos descendieron de 16,01 a 13,31, (descenso absoluto 16,85%) en el periodo pre intervención al posintervención. Se observó una disminución en el consumo de las principales familias de antibióticos: amoxicilina de 4,75 a 4,08 DHD (descenso absoluto 14,12%), amoxicilina/clavulánico de 6,04 a 4,72 DHD (descenso absoluto 21,88%), macrólidos de 1,73 a 1,43 DHD (descenso absoluto 17,18% y quinolonas de 1,64 a 1,23 DHD (descenso absoluto 25,06%). El porcentaje de la población prescrita con antibióticos descendió del 26,99% al 22,41% (descenso absoluto 4,57%). La intervención resultó en un ahorro de costos de 72.673 euros.

**Conclusiones:** La estrategia diseñada para mejorar el uso de antibióticos en el ABS condujo a una disminución del consumo de antimicrobianos, del porcentaje de población que recibe antibióticos y de los costes asociados.

#### 0025. CAMPAÑA PARA SENSIBILIZAR A LOS PACIENTES DE ATENCIÓN PRIMARIA Y URGENCIAS HOSPITALARIAS, SOBRE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS Y CUANDO NO SE DEBEN EMPLEAR ANTIBIÓTICOS

M.R. Gómez-Gil Mira<sup>1</sup>, M.S. Pardo López-Fando<sup>2</sup>, A. Montero Cuesta<sup>3</sup>, J.C. Ramos Ramos<sup>1</sup>, A. Rabanal Carrera<sup>4</sup> y A. Martín Quiros<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>2</sup>Dirección Asistencial Norte, Madrid. <sup>3</sup>Centro de Salud de Fuencarral, Madrid. <sup>4</sup>Centro de salud Barrio del Pilar, Madrid.

**Objetivos:** Sensibilizar a los pacientes que acuden a los Centros de Salud (CS) y los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SUH) sobre el problema de las resistencias bacterianas y cuando no está indicado el tratamiento antibiótico.

**Material y métodos:** La campaña se ha realizado en el contexto de un Proyecto PROA en AP con los CS de la Dirección Asistencial (DA) Norte de Madrid y el Hospital Universitario La Paz. Se formó un gru-

po de trabajo multidisciplinar AP DA Norte-HULP con Farmacia AP, Microbiología HULP, facultativo y pediatra de Infecciosas HULP, facultativo de Urgencias HULP y referentes médicos de familia y pediatras de AP de la DA Norte (HULP). Se nombro un responsable PROA en AP por cada CS y del SUH para coordinar y difundir el proyecto La idea conductora de la campaña es: "Los antibióticos no son eficaces para los virus y pueden causar reacciones adversas". Se diseñaron 2 poster dirigidos a pacientes sobre el problema de las resistencias bacterianas y cuando no está indicado el tratamiento antibiótico realizándolos en el seno del grupo PROA AP Norte-HULP. Se diseñaron 6 octavillas dirigidas a los pacientes sobre las infecciones respiratorias más frecuentes que no requieren en general la utilización de antibióticos (resfriado común y gripe, bronquitis aguda, faringitis no estreptocócica, sinusitis no bacteriana), sobre la duración de la infección y porque no se le han recetado antibióticos y otra de terapia diferida. Se difundieron las octavillas a todos los médicos de las consultas de AP de la DA- Norte (HULP) para entregar al paciente en los casos que proceda. Las octavillas se entregan de forma personal por su médico en los casos en que no procedía tratamiento antibiótico: los pósteres se difundieron en las salas de espera de los CS y del SUH del Hospital La Paz.

**Resultados:** Al producirse el proceso en el seno de un Proyecto PROA en AP con los Centros de la DA Norte y el HULP es difícil evaluar el impacto de la campaña porque concurren sinergias con otras actividades realizadas. Indicadores de consumo antibiótico: en 2017 con respecto a 2016 hay una disminución del consumo global antibiótico DHD en los centros PROA -6,9% frente a -2,2% en centros sin PROA. Amoxicilina/clavulánico centros PROA -15,5% frente -9,5%. Amoxicilina centros PROA -0,6% frente a +6,4%. Fluorquinolonas centros PROA -7,6% frente a +0,5%. Macrólidos centros PROA -11,8% frente a -2,6%. Indicadores de resistencia: *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM). Disminución en 2017 con respecto a 2016 de resistencia -5%. Resistencia a fluorquinolonas: *N. gonorrhoeae* -9%; *H. influenzae* -2%. Disminución de la resistencia de *S. pyogenes* a macrólidos -6%.

**Conclusiones:** La situación de los pacientes que acuden a los Centros de Salud y a los Servicios de urgencias hospitalarias, los hace especialmente susceptibles al problema de resistencias bacterianas y tratamiento antibiótico de su infección. Las octavillas sobre su infección que no requiere tratamiento antibiótico, sensibilizan a los pacientes y ayudan a un correcto tratamiento sin antibióticos a los médicos en los casos en que no están indicados.

#### 0026. ATENCIÓN A LA PATOLOGÍA INFECCIOSA EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS Y UNIDADES DE REANIMACIÓN DE ESPAÑA

P. Vidal Cortés<sup>1</sup>, X. Nuvials Casals<sup>2</sup>, E. Maseda Garrido<sup>3</sup>, S. Sancho Chinesta<sup>4</sup>, B. Suberviola Cañas<sup>5</sup>, R. González Castro<sup>6</sup>, M. Nieto Cabrera<sup>7</sup>, E. Díaz Santos<sup>8</sup> y G. Aguilar Aguilar<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario Ourense, Ourense. <sup>2</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>4</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. <sup>5</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>6</sup>Hospital Universitario de León, León. <sup>7</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid. <sup>8</sup>Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell. <sup>9</sup>Hospital Clínico, Valencia.

**Objetivos:** Describir la atención a la patología infecciosa crítica en España.

**Material y métodos:** Encuesta *on-line* diseñada por GEIPC-SEIMC, GTEIS-SEMICYUC y GTIPO-SEDAR, dirigida a Jefes de Servicio de las Medicina Intensiva/Anestesia y Reanimación. Se evaluó la organización interna, la participación en proyectos Zero, la existencia de PROA y Código Sepsis, y la formación MIR en patología infecciosa. Las variables cuantitativas se describen como mediana (p25, p75) y las cualitativas como %.

**Resultados:** Respuestas de 118 Unidades (56,8% UCI, 43,2% Reanimación, mediana de camas/unidad: 16 (10, 27,25)), de un total de 103 hospitales (12,6% < 200 camas, 45,6% 200-500 y 41,7% más de 500). Unidades con registro de infección nosocomial: 26,2% no participan en el ENVIN, el 28% participa en el ENVIN abril-mayo-junio y el 45,6% registra sus infecciones nosocomiales durante todo el año. Unidades participantes en proyectos zero: BZ 78%, NZ 74,6%, RZ 65,3%, ITU-Z 62,7%. Se hacen auditorías de cumplimiento de dichos programas en el 43,2% de las unidades. Un 72,8% de los centros tiene un PROA en funcionamiento, y el 37,3% de las unidades un PROA específico para pacientes críticos. Composición PROA hospitalario: infectólogo (93,3%), microbiólogo (84,0%), farmacéutico (76,0%), intensivista (65,3%), médico de Urgencias (34,7%), anestesiólogo (24,0%). Composición PROA críticos: intensivista (75,0%), anestesiólogo (20,5%), infectólogo (22,7%), farmacéutico (15,9%), microbiólogo (20,5%). Un 18,2% de las unidades el PROA de críticos y el del hospital es el mismo equipo y un 59,1% trabajan de forma coordinada. Un 49,5% de los hospitales dispone de un Código Sepsis (94,1%: protocolo de atención a la sepsis adaptado, 62,7%: programa de formación, 80,4%: sistema de detección precoz, 47,1%: equipo de respuesta rápida y 29,4%: equipo dedicado a la atención de la sepsis). Miembros CS: intensivista (84,3%), médico de Urgencias (82,4%), microbiólogo (76,5%), infectólogo (64,7%), farmacéutico (49,0%), anestesiólogo (37,3%), cirujano (35,3%). El 72,5% son liderados por un intensivista y el 27,5% por un infectólogo. El 92,4% de las unidades tiene un miembro en la Comisión de Infecciones y el 80,5% una persona de referencia en el manejo de la patología infecciosa (56,8% intensivista, 32,6% anestesista, 8,6% infectólogo), el 25,3% tiene dedicada parte de su jornada a la patología infecciosa en la unidad. El 78% de las unidades ofrece formación MIR, de ellos el 43,5% tiene una rotación programada en una Unidad de Enfermedades Infecciosas -el 39,1% durante los dos primeros años de formación, con una mediana de 2 meses de duración (1, 2)- y el 3,3% en el Laboratorio de Microbiología. Un 17,4% de las unidades tiene una rotación programada en otra unidad de críticos con especial dedicación a la patología infecciosa.

**Conclusiones:** La atención a la patología infecciosa en el paciente crítico se organiza alrededor de programas de registro y prevención de infección nosocomial, optimización de tratamiento antimicrobiano y atención a la sepsis. -El médico intensivista/anestesiólogo participa activamente en la mayoría de los proyectos PROA y Código Sepsis hospitalarios, sin embargo, la formación reglada en Infecciosas durante el periodo MIR es mejorable.

#### 0027. SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO SECUENCIAL ORAL EN PACIENTES CON BACTERIEMIA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

M.T. Pérez-Rodríguez, A. Sousa, A. Moreno, N. Val, A. Nodar, M. Suárez, R. Longueira, O. Lima, A. Otero, F.J. Vasallo y M. Crespo

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Pontevedra.

**Introducción y objetivos:** Las guías de tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA), recomiendan completar todo el tratamiento antibiótico de forma endovenosa (TE). Sin embargo, en los últimos años varios trabajos han sugerido que, en determinados pacientes con BSA, se podría realizar una terapia secuencial oral (TSO). El objetivo de nuestro trabajo fue analizar la eficacia y seguridad de la TSO.

**Material y métodos:** De forma retrospectiva se revisaron 243 bacteriemias por *Staphylococcus aureus* entre 2013 y 2018 en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Se incluyeron pacientes adultos que completaron una duración correcta de antibióticos (14 días para bacteriemia no complicada y 28 días para bacteriemia complicada). Se realizó TSO tras descartar endocarditis y comprobar negativización de los hemocultivos. Se clasificó como bacteriemia complicada: bac-

teriemia persistente (> 72 horas desde inicio tratamiento adecuado, dispositivo intravascular, embolismos sépticos). Se excluyeron los pacientes que fallecieron durante el tratamiento, aquellos con infección endovascular (endocarditis, infección de dispositivo intracardíaco o aortitis) y aquellos con tratamiento antibiótico superior a 60 días. La recurrencia se definió como infección clínica y aislamiento de *S. aureus* en cualquier foco.

**Resultados:** Se realizó TSO en 143 (59%) pacientes con BSA. Las características de los pacientes se muestran en la tabla. El antibiótico más frecuentemente utilizado como TSO fue cotrimoxazol (65%), seguido de levofloxacino (12%) y linezolid (10%). La mediana de duración del tratamiento oral fue de 11 días (7-15). En el análisis multivariado el único factor asociado a recurrencia fue la infección de piel y partes blandas (OR 9,4, IC95% 2,25-39-34,  $p = 0,002$ ).

	Terapia endovenosa (N = 100)	Terapia secuencial oral (N = 143)	p
Sexo varón	68%	63%	0,495
Edad, mediana (IQR) años	67 (54-79)	73 (57-81)	0,100
Ingreso en UCI	22%	6%	0,001
Gravedad			0,024
No sepsis	64%	75%	
Sepsis	25%	22%	
Shock séptico	11%	3%	
Foco bacteriemia			
Catéter	40%	39%	0,895
Neumonía	13%	4%	0,033
Desconocido	27%	11%	0,002
Osteoarticular	5%	13%	0,031
Cutáneo	13%	24%	0,033
	11%	8%	0,365
Bacteriemia persistente			
Bacteriemia complicada	31%	30%	0,844
<i>S. aureus</i> meticilín resistente	21%	18%	0,626
Curación clínica	94%	99%	0,070
Recurrencia	2%	5%	0,488
Exitus 90 días	17%	5%	0,004
Duración tratamiento, días mediana (IQR)			
Endovenoso	17 (14-28)	10 (7-14)	< 0,001
Oral	0	11 (7-15)	-
Total	17 (14-28)	20 (15-29)	0,003

**Conclusiones:** En pacientes seleccionados con BSA la TSO puede ser una opción segura. Este tratamiento se asoció con un menor número de días de tratamiento endovenoso.

## 0028. PREDICTORES DE INADECUACIÓN DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO EN PACIENTES MUY ANCIANOS CON BACTERIEMIAS. COHORTE PROBAC

J.A. Girón Ortega<sup>1</sup>, P. Retamar Gentil<sup>1</sup>, S.I. Pérez Galera<sup>1</sup>, P. Martínez Pérez-Crespo<sup>1</sup>, L.E. López-Cortés<sup>1</sup>, L. Poyatos<sup>1</sup>, J.F. Lanz García<sup>1</sup>, A. Sousa Domínguez<sup>2</sup>, L. Guio Carrión<sup>3</sup>, J.M. Reguera Iglesias<sup>4</sup>, I. Fernández Natall<sup>5</sup>, E. León Jiménez<sup>6</sup>, M.D.C. Fariñas Álvarez<sup>7</sup>, F. Vázquez Valdés<sup>8</sup>, M.Á. Mantecón Vallejo<sup>9</sup>, A. Jover Sáenz<sup>10</sup>, J. Rodríguez-Baño<sup>1</sup> y Grupo PROBAC REIPI/GEIH-SEIMC/SAEI

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Vigo, Vigo. <sup>3</sup>Hospital de Cruces, Barakaldo. <sup>4</sup>Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. <sup>5</sup>Complejo Asistencial de León, León. <sup>6</sup>Hospital Universitario de Valme, Sevilla. <sup>7</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>8</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>9</sup>Hospital Universitario Burgos, Burgos. <sup>10</sup>Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida.

**Introducción y objetivos:** Los pacientes muy ancianos (> 80 años) son un grupo heterogéneo en el que las infecciones pueden suel en presentarse con manifestaciones atípicas. En consecuencia, la elección

de una antibioterapia empírica correcta supone un mayor reto para el clínico. El objetivo de este estudio es analizar los predictores de inadecuación de tratamiento empírico en pacientes muy ancianos con bacteriemias.

**Material y métodos:** Se seleccionaron aquellos pacientes mayores de 80 años incluidos en la cohorte Probac (un estudio prospectivo observacional multicéntrico de infecciones bacteriémicas en 27 hospitales españoles desde octubre de 2016 a septiembre de 2017) que habían recibido antibioterapia empírica por sospecha de infección bacteriana. Se recogieron características demográficas, comorbilidades, presentación clínica y terapia antibiótica. La variable principal fue la inadecuación del tratamiento antibiótico empírico, definido como aquellas prescripciones antibióticas que no fueron activas frente al posterior aislado microbiológico en sangre. Se realizó un análisis bivariante y multivariante de los factores relacionados con un tratamiento empírico inadecuado.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 1.662 pacientes. Las características epidemiológicas y clínicas se muestran en la tabla. 561 prescripciones (34%) se consideraron inadecuadas. Las variables asociadas independientemente con un tratamiento empírico inadecuado fueron: edad (OR = 1,05, IC95%: 1,02-1,09), endocarditis (OR = 3,08, IC95%: 1,42-6,71), aislado de *S. aureus* resistente a cloxacilina (OR = 7,30, IC95%: 3,16-16,88) o bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (OR = 3,37, IC95%: 2,29-4,96). Por otro lado, el tratamiento empírico adecuado se asoció con adquisición comunitaria (OR = 0,72 IC95%: 0,55-0,95), neumonía (OR = 0,43 IC95%: 0,22-0,84), foco biliar (OR = 0,38, IC95%: 0,25-0,59) o urinario (OR = 0,51, IC95%: 0,37-0,72), o presentarse con una escala quickSOFA  $\geq 2$  (OR = 0,75, IC95%: 0,58-0,98). El test de Hosmer-Lemeshow de bondad de ajuste fue 0,292, con un área bajo la curva de 0,72 para este modelo.

Variabes	N(%) o mediana (rango)
Género (masculino)	800 (48)
Edad (años)	86 (80-101)
Charlson (ajustado por edad)	6 (2-8)
McCabe últimamente o rápidamente fatal	636 (38)
Dispositivos más frecuentes	
Catéter venosos periférico	636 (38)
Catéter venoso central o centra de acceso periférico	140 (8)
Prótesis articular	125 (8)
Marcapasos/desfibrilador automático implantable	74 (5)
Válvula protésica	50(3)
Adquisición	
Comunitaria	818 (49)
Asociada a cuidados sanitarios	484 (29)
Nosocomial	322 (19)
Focos más frecuentes	
Urinario	625 (38)
Biliar	303 (18)
Desconocido	194 (12)
Vías respiratorias altas	84 (5)
Neumonía	77 (4)
Asociado a catéter	86 (5)
Gravedad a la presentación	
Sepsis grave o shock séptico	544 (33)
qSOFA $\geq 2$	580 (35)
Antibioterapia empírica más frecuente	
Piperacilina/tazobactam	358 (22)
Ceftriaxona	326 (20)
Amoxicilina/clavulánico	257 (16)
Meropenem	116 (7)
Levofloxacino	97 (6)
Bacterias multirresistentes más frecuentes	
<i>S. aureus</i> meticilín resistente	41 (3)
Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido	163 (10)
Enterobacterias resistente a carbapenemas	19 (1)

**Conclusiones:** En pacientes mayores de 80 años, la sospecha de infecciones menos comunes (como la endocarditis) o el riesgo de bac-

terias multirresistentes, deben ser considerados por el clínico prescriptor a la hora de decidir un tratamiento empírico, con el fin de reducir terapias inadecuadas y mejorar los resultados clínicos.

### 0029. IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA PROA EN UN CENTRO SOCIOSANITARIO MEDIANTE TELEMEDICINA

S. Gómez-Zorrilla<sup>1</sup>, M. Marín<sup>2</sup>, P. García<sup>2</sup>, D. Echeverría-Esnal<sup>1</sup>, M.P. Gracia<sup>1</sup>, N. Prim<sup>1</sup>, I. Pelegrín<sup>1</sup>, O. Vázquez<sup>2</sup>, E. Padilla<sup>1</sup>, S. Grau<sup>1</sup> y J.P. Horcajada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar, Barcelona. <sup>2</sup>Centre Fòrum de l'Hospital del Mar, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** El objetivo fue implementar un programa PROA en un centro sociosanitario (CSS) mediante la valoración telemática de los pacientes por parte de especialistas de Enfermedades Infecciosas y Farmacia del Hospital del Mar.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo realizado durante un periodo de 12 meses (Sept 2017- Sept 2018) en el Centro Fòrum, CSS de 190 camas vinculado al Hospital del Mar (ambos del Parc de Salut Mar). Dicho CSS dispone de camas de Subagudos, Post-agudos, Convalecencia y Larga Estancia. Semanalmente el Servicio de Farmacia detectaba los tratamientos antibióticos de duración superior a 7 días. Estos pacientes eran posteriormente revisados de forma telemática por un facultativo de Enfermedades Infecciosas del Hospital del Mar que realizaba recomendaciones en cuanto a la elección del fármaco, ruta de administración, dosis y duración del tratamiento. Además, una geriatra del CSS implicada en el programa PROA, revisaba también los tratamientos y servía de nexo entre ambos centros y el resto de geriatras del CSS. Se excluyeron los pacientes sometidos a profilaxis y tratamientos con duración prevista por sus médicos inferior a 10 días.

**Resultados:** Durante el periodo estudiado un total de 419 pacientes recibieron antibioticoterapia de > 7 días. 338 pacientes cumplían criterios de exclusión. Se intervino en un total de 81 pacientes ((63% varones, edad 76 (IQR 58-88) y Charlson 4 (IQR 2-6)). Los servicios de los que provenían los pacientes fueron Cirugía Vasculard 26 (32%), Traumatología 16 (20%), Medicina Interna 12 (15%), Oncología-Paliativos 11 (14%), Cirugía General 4 (5%), Enfermedades Infecciosas 3 (3,5%), Neurología 3 (3,5%) y otros 6 (7%). Los focos de infección fueron: osteoarticular 24 (30%), urinario 17 (21%), partes blandas 18 (22%), respiratorio 14 (17%), intraabdominal 3 (4%) y otros 5 (6%). El 8 (10%) de las infecciones fueron bacteriémicas. En base al foco de infección y resultados microbiológicos, el tratamiento se consideró adecuado en 70 (86%) episodios, pero optimizable en 56 episodios (69%). Se consideró la antibioticoterapia innecesaria en 45 (56%) por: duración excesiva 32 (40%), amplio espectro con resultados de cultivos 9 (11%), colonización sin infección 2 (3%), síndrome no infeccioso 1 (1%) y antibiótico redundante 1 (1%). Se consideró subóptima en 11 (14%): 5 (6%) por la elección del fármaco y 6 (7%) casos por dosis y ruta de administración optimizables. Las intervenciones realizadas por el equipo PROA fueron: retirada de antibiótico 31 (38%), desescalada 9 (11%), secuenciación a oral 8 (10%), recomendación sobre duración 66 (81%), ajuste de dosis en 14 (17%) y monitorización de niveles plas-

máticos 4 (5%). La aceptación por parte de los equipos médicos del CSS fue del 98%. Se objetivó un descenso en las DDD/100 estancias entre el periodo de estudio y los doce meses previos a la intervención: DDD/100 estancias: 184,04 frente a 198,14 (-7,11%). A los 30 días de la intervención PROA no se detectó ningún episodio de infección por *Clostridium difficile*.

**Conclusiones:** La introducción de estrategias como telemedicina, efectuada por parte de profesionales especializados en el área de enfermedades infecciosas, puede ser de utilidad para la implementación de un programa PROA en centros sociosanitarios.

### 0030. USO DE UNA RED NEURONAL PARA PREDECIR LAS INFECCIONES CAUSADAS POR BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON NEUTROPENIA FEBRIL

C. García-Vidal, G. Sanjuán-Gómez, P. Puerta-Alcalde, E. Moreno-García, J. Fernández, F. Marco, C. López, M. Chumbita, M. Suárez-Lledo, C. Cardozo, L. Morata, J.A. Martínez, J. Mensa, M. Rovira, J. Esteve y A. Soriano

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** En la era actual de multiresistencia bacteriana la elección empírica de un tratamiento antibiótico apropiado en pacientes hematológicos con neutropenia febril (NF) es un gran desafío para los médicos. Nuestro objetivo es utilizar un gran número de datos obtenidos de las historias clínicas informatizadas y procesarlos a través de una red neuronal con objeto de predecir qué episodios de NF padecieron una infección por bacilos gramnegativos multiresistentes (BGN-MDR).

**Material y métodos:** Analizamos más de 58 millones de datos estructurados de las historias clínicas informatizadas, de todos los episodios consecutivos de NF de nuestro centro, desde enero de 2008 hasta diciembre de 2018. Se ha creado una base de datos que ha permitido la construcción de una red neuronal con 13 neuronas en la capa oculta (intermedia) que integra 14 variables de entrada seleccionadas por un análisis multivariado y que permite clasificar los pacientes en aquellos con riesgo de infección por BGN-MDR y aquellos sin riesgo. Se ha entrenado el algoritmo de predicción con el 70% de los datos y se ha testado en el otro 30%. Estos datos se describen conjuntamente. El último año (2018) se ha hecho un seguimiento prospectivo de las predicciones.

**Resultados:** Se han documentado 3.403 episodios de NF (mediana de edad: 55 [IQR 45-66] años; 57% varones, 39% leucemia aguda y 27% trasplantes de progenitores hematopoyéticos). En 408 pacientes se aisló la bacteria causal de las cuales 190 fueron producidas por BGN-MDR. Las infecciones por BGN-MDR más frecuentes fueron enterobacterias-BLEE (47%) y *Pseudomonas aeruginosa*-MDR (52%). La tabla detalla la predicción de estas infecciones realizadas por la red neuronal en las diferentes etapas del estudio.

**Conclusiones:** El uso de redes neuronales construidas con datos de las historias clínicas informatizadas nos permite predecir que episodios de NF estarán causados por BGN-MDR. Este hecho representa un avance muy importante que nos permite ofrecer una atención médica perso-

**Tabla.** Comunicación 0030

Predicción de infección por BGN-MDR con la red neuronal

	Creación y validación de la red neuronal (2008-2017)	Estudio prospectivo (2018)
Episodios evaluados	3235	168
Episodios con infección por BGN-MDR	180	10
Fiabilidad de la predicción	98%	97%
Predicción de no tener infección por BGN-MDR	2.999	154
Predicción de tener infección por BGN-MDR	236	14
Falsos positivos	61	5
Falsos negativos	5	1

nalizada y objetiva y representa un punto de inflexión necesario en cualquier programa de optimización de antibióticos hospitalario.

## Sesión oral 04:

Infecciones respiratorias

Jueves, 23 de mayo de 2019 - Sala Londres- 13:00 h

### 0031. ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA EN MALLORCA DURANTE EL PERIODO 2012-2018

A. Payeras Cifre<sup>1</sup>, M. Garau<sup>2</sup>, M. García-Gasalla<sup>1</sup>, J.F. Jofre<sup>3</sup>, M. Peñaranda<sup>3</sup>, E. Ruiz de Gopegui<sup>4</sup>, N. Roda<sup>5</sup>, L. Vilaplana<sup>5</sup>, A. Serra<sup>6</sup>, A. Rey-Ferrin<sup>7</sup>, J. Saurina<sup>8</sup>, F. Artigues<sup>3</sup>, A. Pascual<sup>3</sup>, A.I. Cañabate<sup>3</sup>, F. Albertí<sup>3</sup>, J. Martínez-Gómez<sup>5</sup> y L. Ventanyol<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas; <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Son Llàtzer, Palma. <sup>3</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas; <sup>4</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitari Son Espases, Palma. <sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna; <sup>6</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Comarcal de Manacor, Manacor. <sup>7</sup>Servicio de Medicina Interna; <sup>8</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Comarcal de Inca, Inca.

**Introducción y objetivos:** Conocer la evolución, características clínicas y microbiológicas de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en Mallorca desde la introducción de la vacuna neumocócica 13-valente. **Material y métodos:** Revisión retrospectiva de todos los casos de ENI atendidos en los 4 hospitales públicos de Mallorca (Hospital Son Espases, Hospital Son Llàtzer, Hospital de Manacor y Hospital de Inca) desde 2012 a 2018.

**Resultados:** Se revisaron 443 casos de ENI en 437 pacientes, 256 (57,8%) varones y 187 (42,2%) mujeres con una mediana de edad de 70 años (r: 16-101). Precisarón ingreso hospitalario 424 (95,7%) casos. Fueron de origen comunitario 345 (77,9%), asociadas a cuidados 81 (13,3%) y nosocomiales 17 (3,8%). Precisarón ingreso en UCI 88 (19,9%) casos. Eran fumadores activos 156 (35,2%) pacientes, con hábito enólico 60 (13,5%) y 6 (1,4%) UDVP. Tenían antecedentes de esplenectomía 10 (2,3%) casos y 25 (5,6%) infección VIH, 14 (3,2%) con diagnóstico de sida. La mediana del índice de Charlson fue de 2 (r: 0-14). Solo se recogió el antecedente de vacunación frente a neumococo en 36 (8,1%) casos. Desde el punto de vista diagnóstico, 318 (71,8%) fueron neumonías bacteriémicas, 48 (10,8%) bacteriemias primarias, 15 (3,4%) bacteriemias con síntomas de infección respiratoria sin infiltrado radiológico, 5 (1,1%) bacteriemias con otros focos no respiratorios, 41 (9,3%) meningitis, 10 (2,3%) peritonitis, 5 (1,1%) artritis y 1 (0,2%) empiema. El número de episodios por año osciló entre 55 en 2018 y 74 en 2016. La mediana del índice de Fine en las neumonías fue de 108 (r: 16-236). Presentaron complicaciones 234 (52,8%) casos: 60 (13,5%) derrame pleural, 24 (5,4%) empiema, 126 (28,4%) sepsis grave, 76 (17,2%) shock séptico, 58 (13,1%) precisarón intubación oro-traqueal, 38 (8,6%) VMNI, 10 (2,3%) metástasis a distancia y 2 (0,5%) endocarditis. Fallecieron 83 (18,7%) pacientes,

Diagnóstico	Serotipos vacunales	Serotipos no vacunales
Neumonía bacteriémica	101 (44,3%)	127 (55,7%)
Bacteriemia*	16 (34,8%)	30 (65,2%)
Meningitis	16 (44,4%)	20 (55,6%)
Peritonitis	3 (42,9%)	4 (57,1)
Artritis	3 (100%)	0
Empiema	0	1 (100%)

\*Incluye bacteriemias primarias, bacteriemias con síntomas de infección respiratoria sin infiltrado radiológico y bacteriemias con otros focos no respiratorios.

53 (12%) en relación con la infección. No se observó un aumento de las complicaciones ni de la mortalidad durante el periodo del estudio. De las 321 cepas serotipadas, 139 (31,4%) pertenecían a serotipos vacunales. La distribución por serotipos vacunales o no vacunales según diagnóstico se muestra en la tabla. Los porcentajes de sensibilidad antibiótica fueron: ampicilina 90,5%, penicilina 87,6%, cefotaxima 95,6%, eritromicina 80,3%, tetraciclinas 80,2%, cotrimoxazol 83,1%, levofloxacina 97,1% y vancomicina 100%. Al comparar los periodos 2012-2014 y 2015-2018 se observó un descenso significativo de las infecciones por serotipos vacunales (50,9% frente a 36,4%; OR 1,8 IC95% 1,1-2,8; p < 0,01).

**Conclusiones:** Durante los últimos años se observa un incremento progresivo de las ENI por serotipos no vacunales. No se ha observado un aumento de la gravedad de las infecciones ni de la mortalidad. Destaca la tasa baja de vacunación en una población de alto riesgo.

### 0032. EVENTOS CARDIOVASCULARES AGUDOS EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

A. Rombauts<sup>1</sup>, G. Abelenda Alonso<sup>1</sup>, A. Simonetti<sup>2</sup>, C. Gudiol<sup>1</sup> y J. Carratalà<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>2</sup>Fundació Privada Hospital-Residencia Sant Camil, Sant Pere de Ribes.

**Introducción y objetivos:** La interacción entre huésped-microorganismo podría determinar el desarrollo de eventos cardiovasculares agudos durante la evolución de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Nuestro objetivo es analizar el papel de la etiología microbológica como factor de riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares agudos.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo observacional de pacientes adultos hospitalizados por NAC en un hospital universitario (febrero 1995-diciembre 2016). Se compararon los pacientes que desarrollaron eventos cardiovasculares agudos con aquellos que no los desarrollaron. Se llevó a cabo una regresión logística incluyendo las variables significativas en el análisis univariante, además de la etiología. Las variables indicativas de gravedad (ventilación mecánica, ingreso en UCI, tratamiento vasopresor y shock séptico) presentaron multi-colinealidad por lo que se agruparon en una única variable.

**Resultados:** Se documentaron 5438 episodios de NAC, 479 (8,8%) de los cuales desarrollaron uno o más eventos cardiovasculares agudos, empeoramiento o debut de una arritmia (n = 296), insuficiencia cardíaca (n = 185) e infarto de miocardio (n = 35). *S. pneumoniae* fue el agente etiológico más frecuente (n = 1818; 33,4%), siendo 517 de ellos bacteriémicos. *H. influenzae* (n = 271; 5%), *L. pneumophila* (n = 255; 4,7%) y virus (n = 167; 3,1%) fueron los otros agentes etiológicos identificados con más frecuencia. La etiología fue desconocida en 2.225 (40,9%) sujetos. La edad > 70 años del paciente (OR 1,48; IC95 1,175-1,871) y la existencia de cardiopatía previa (OR 2,77; IC95 2,236-3,438) fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de eventos cardiovasculares agudos. Tanto la variable compuesta de gravedad (OR 2,643; IC95 2,06-3,390), PSI grupo 4 o 5 (OR 1,591; IC95 1,256-2,016), insuficiencia respiratoria (OR 1,41; IC95 1,123-1,759) y deterioro de la función renal (OR 2,62; IC95 1,825-3,765) predicen la aparición de complicaciones cardíacas. En cuanto a la etiología, la NAC por *S. pneumoniae* con cultivo positivo fue el único patógeno que se asoció de manera significativa a complicaciones cardiovasculares (OR 1,41; IC95 1,010-1,955). Esta asociación es mayor si consideramos a las NAC con bacteriemia por *S. pneumoniae* (OR 1,9; IC95% 1,355-2,652). El hecho de presentar eventos cardiovasculares agudos conlleva una mayor mortalidad a los 30 días (OR 1,73; IC95% 1,265-2,355).

**Conclusiones:** Los eventos cardiovasculares agudos en la NAC son frecuentes y se asocia a una mayor mortalidad. Los factores de riesgo



identificados en el análisis multivariado se dividen en tres grupos, estado basal y comorbidades, gravedad de la NAC y etiología. *S. pneumoniae* es un factor de riesgo independiente comparado con el resto de las etiologías. Son necesarios el desarrollo de estrategias efectivas de prevención y detección de los eventos cardiovasculares agudos.

### 0033. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E IMPACTO PRONÓSTICO DE LA COINFECCIÓN VIRAL Y BACTERIANA EN NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

G. Abelenda Alonso<sup>1</sup>, A. Rombauts<sup>1</sup>, A. Simonetti<sup>2</sup>, Y. Meije<sup>3</sup>, L. Ortega<sup>3</sup>, J. Niubó<sup>1</sup>, C. Gudiol<sup>1</sup> y J. Carratalá<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>2</sup>Hospital Residencia Sant Camils, Barcelona. <sup>3</sup>Hospital de Barcelona-SCIAS, Barcelona.

**Introducción:** Con la llegada de los tests moleculares, la coinfección viral y bacteriana es cada vez más reconocida en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). El objetivo de este estudio es determinar los factores de riesgo, características y evolución de este subgrupo de pacientes.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo observacional de pacientes adultos hospitalizados por NAC desde la implantación de la PCR viral en nuestro centro. Se realizó un análisis comparativo entre 3 subgrupos: NAC con coinfección (NAC-C), NAC con etiología viral (NAC-V) y NAC bacteriana (NAC-B). El análisis estadístico se realizó mediante SPSS 20.0 usando tests de Kolmogorov-Smirnoff, Kruskal-Wallis y  $\chi^2$ . El análisis multivariante se realizó mediante regresión logística multinomial para aquellas variables con significación estadística en el análisis univariante. Las variables indicativas de gravedad (ventilación, UCI, vasopresores y shock) presentaron multicolinealidad y se agrupan en una única variable.

**Resultados:** Desde enero-2009 a diciembre-2016, se documentaron 1.916 episodios de NAC: 57 casos de NAC-C (2,90%), 103 de NAC-V (5,25%), 1.761 (89,90%) de NAC-B. La mediana de edad de la NAC-C (54; 42,60-69,50) fue similar a la de la NAC-V (55; 42,75-70) pero menor que la de NAC-B (72; 58-75; p 0,000). Sin embargo, la EPOC fue más frecuente en los pacientes con NAC-C (26%) que en los pacientes con NAC-V (14,3%; P 0,002) y de forma similar a los pacientes con NAC-B (31%). Además, un menor número de pacientes con NAC-C habían recibido la vacuna para para virus de la *influenza* estacional (NAC-C: 30,8% frente a NAC-B: 54,4%; p 0,000). La presentación de la

NAC-C fue similar a la de la NAC-V con una mayor frecuencia de insuficiencia respiratoria en ambos grupos respecto a NAC-B (C: 66,66% frente a V: 63,73%, B: 52,12%; p 0,163) y una mayor frecuencia de afectación bilateral (C: 45,61%, V: 67,03%, B: 31,66%; p 0,000). La NAC-C se asoció con un retraso del tratamiento antiviral (56%) respecto a NAC-V (73%; p 0,000). En este escenario, los pacientes con NAC-C tuvieron una mayor tasa de complicaciones respiratorias (C: 21,10%, V: 4,4%, B: 7,4%; p 0,000) y una mayor necesidad de ingreso en UCI (C: 31,6%, V: 31,6%, B: 9,7%; p 0,000). No se encontraron diferencias en la mortalidad a 30 días (C: 3,5% frente a V: 3,1% frente a B: 5,7%; p 0,421) o recidiva (C: 1,8% frente a V: 4,4% frente a B: 3,5%; p 0,728). El análisis multivariante mostró, respecto a la NAC-B, una asociación independiente de la NAC-C con la ausencia de tratamiento ambulatorio previo [OR 7,39 (1,65-33,12); p 0,009] y respecto al ingreso en UCI [OR 4,454 (1,36-14,52); p 0,013].

**Conclusiones:** La NAC-C se asoció a pacientes jóvenes, pero con EPOC y peor cobertura vacunal. Se observó una asociación de este subgrupo con parámetros de gravedad (insuficiencia respiratoria, la afectación bilateral y el ingreso en UCI) y con un retraso en el inicio de antivirales. No se observaron diferencias en la mortalidad a 30 días. Son necesarios nuevos estudios tras la implementación de técnicas moleculares de detección múltiple que detecten precozmente este subgrupo de pacientes.

### 0034. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA NEUMONÍA ATÍPICA MEDIANTE TÉCNICAS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

T. Soler Maniega, B. Fernández-Caso, S. Granja Torrecillas, N.D. Zurita Cruz, E. Lomas Lomas, E. Gallego Vázquez, P. Sánchez Aparicio, B. Buendía Moreno y L.M. Cardeñoso Domingo

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

**Introducción:** La neumonía atípica resulta infradiagnosticada por métodos convencionales. Actualmente disponemos de técnicas moleculares para detectar bacterias productoras de neumonía atípica (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*). El objetivo es conocer los resultados obtenidos con la implementación del diagnóstico molecular de la neumonía atípica en población adulta en el Hospital Universitario de la Princesa (HUP) de Madrid.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio retrospectivo de enero/2017 a enero/2019 de 2.369 pacientes adultos (50,78% hombres) con 69,81

Tabla. Comunicación 0034

Resultado Lumindex	Muestra	Diagnóstico	Ingreso	Tratamiento	Antigenuria <i>L. pneumo</i>	Cultivo <i>L. pneumo</i>	Serología <i>L. pneumo</i>	Serología <i>M. pneumo</i>	Serología <i>C. pneumo</i>
<i>L. pneumo</i>	BAS	Inf resp	UCI Exitus	No	NR	Negativo	NR		
	LBA	Neumonía	UCI	Levo	Positiva	Negativo	Seroconversión (1/512)		
<i>M. pneumo</i>	ExNFg	Neumonía	No	Levo	Negativa	Negativo	NR		
	ExNFg	Neumonía	Sí	Osel+Levo	Negativa	NR	NR		
	BAS	Neumonía	No	Moxi				IgG+/IgM-	
	ExNFg	Neumonía	Sí	Levo				IgG+/IgM-	
	ExNFg	Neumonía	Sí	Levo				NR	
	ExNFg	Inf resp	Sí	Levo				IgG-/IgM-	
	ExNFg	Neumonía	No	Levo				NR	
	ExNFg	Inf resp	Sí	Levo+azit				IgG+/IgM+	
	ExNFg	Inf resp	Sí	Riva+Azit				NR	
	ExNFg	Neumonía	Sí	Levo				NR	
	ExNFg	Neumonía	No	Moxi				NR	
	ExNFg	Neumonía	Sí	Moxi				NR	
	ExNFg	Inf resp	No	Levo				NR	
	ExNFg	Neumonía	Sí Exitus	Levo				NR	
	ExNFg	Neumonía	Sí	Levo				NR	
ExNFg	Neumonía	Sí	Levo				IgG+/IgM+		
ExNFg	Sin datos								
<i>C. pneumo</i>	ExNFg	Inf resp	No	No					NR

Se refieren solo datos relevantes. *M. pneumo*: *M. pneumoniae*; *L. pneumo*: *L. pneumophila*; *C.pneumo*: *C. pneumoniae*; Inf resp: infección respiratoria; NR: no realizado; levo: levofloxacino; moxi: moxifloxacino; azit: azitromicina; riva: ribavirina.

años de media (rango: 18-102) en HUP. Se estudiaron 3.194 muestras respiratorias: 2.460 (77%) exudados nasofaríngeos (ExNF), 308 (10%) broncoaspirados (BAS), 283 (9%) lavados broncalveolares (LBA), 110 (3%) líquidos pleurales y 33 (1%) biopsias pulmonares mediante LuminexNxTAG-RPP (Luminex Molecular Diagnostics, Canadá). El panel de patógenos respiratorios LuminexNxTAG-RPP es un ensayo multiplex que detecta 21 patógenos: 18 virus respiratorios y las 3 bacterias atípicas. Basado en PCR múltiple seguida de hibridación en matriz en suspensión con microesferas, según las especificaciones del fabricante. La extracción de ácidos nucleicos se efectuó en la plataforma NucliSENS®easyMAG (Biomérieux). Se realizó cultivo, antigenuria y/o serología tras solicitud.

**Resultados:** En 20 pacientes se detectaron bacterias atípicas: 15 *M. pneumoniae* (uno sin datos), 4 *L. pneumophila* y *C. pneumoniae*. Con diagnóstico clínico de neumonía 13/19 pacientes y de infección respiratoria aguda 6/19. Ingresaron 13/19 pacientes, 2 en UCI con *L. pneumophila*. En dos pacientes se detectó coinfección con virus respiratorios (2 VRS y 1 gripe A). No se detectaron otros patógenos respiratorios bacterianos. Recibieron tratamiento específico 17/19 pacientes. El 85% de las muestras positivas fueron ExNFg (17), 10% BAS (2) y 5% LBA (1). Resaltamos que 10/15 *M. pneumoniae* fueron positivos entre diciembre/2018 y enero/2019. Se recogen los resultados en la tabla.

**Conclusiones:** Aunque la incidencia es muy baja, 20/2.369 pacientes, sin el uso de técnicas moleculares hubiésemos perdido 17 posibles diagnósticos etiológicos. Se observa la posible relevancia del uso del ExNFg para el diagnóstico etiológico de neumonía atípica empleando sistema LuminexNxTAG-RPP. Gracias al uso de técnicas moleculares se ha detectado el primer ciclo epidémico de *M. pneumoniae* en nuestro área sanitaria, tal y como está descrito. Planteamos valorar el diagnóstico microbiológico de neumonía atípica mediante técnicas moleculares en ExNFg, ante la imposibilidad de obtener muestras invasivas. Serían necesarios más estudios.

### 0035. RESPUESTA INMUNOLÓGICA A VACUNA DE GRIPE EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON SECUKINUMAB Y EN VOLUNTARIOS SANOS

M.D. Martín<sup>1</sup>, P. Richi<sup>2</sup>, I. Casas<sup>3</sup>, F. de Ory<sup>3</sup>, E. Sáez<sup>1</sup>, A. Jiménez-Díaz<sup>2</sup>, S. Muñoz<sup>2</sup>, R. Guillén<sup>2</sup> y F. Cava<sup>1</sup>

<sup>1</sup>BR Salud, San Sebastián de los Reyes. <sup>2</sup>Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. <sup>3</sup>Centro Nacional de Microbiología ISCIII, Majadahonda.

**Introducción:** Secukinumab es un anticuerpo monoclonal frente a IL-17, aprobado para tratamiento de psoriasis en placas, artropatía psoriásica y espondilitis anquilosante. Se asocia a mayor incidencia de infecciones, razón por la cual, los pacientes que reciben estos tratamientos son objeto de recomendaciones vacunales. Secukinumab ha demostrado no alterar respuesta inmunitaria a vacuna de gripe en voluntarios sanos, pero no existen estudios que hayan valorado esta cuestión en sujetos enfermos.

**Objetivos:** Evaluar respuesta inmunológica a vacuna de gripe en pacientes con artropatía psoriásica en tratamiento con secukinumab y compararla con la obtenida en voluntarios sanos.

**Material y métodos:** Participaron 30 sujetos, distribuidos en dos grupos. El grupo en tratamiento con secukinumab está formado por 17 pacientes, mediana de edad 44 años, 29% varones. El grupo de voluntarios sanos está constituido por 13 individuos mediana de edad 43 años; 15% varones. Pacientes y grupo control fueron vacunados durante segunda quincena de noviembre, año 2017. Se utilizó vacuna trivalente recomendada por la OMS para hemisferio norte compuesta por una cepa similar a A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09, cepa similar a A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) y cepa similar a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria). Para cada participante se recogieron dos

muestras de suero, primera previa a vacunación y segunda cuatro semanas tras vacunación (media 33 días). Los sueros fueron enviados al Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, donde mediante técnica de inhibición de la hemaglutinación se determinó, en sueros prevacunales y posvacunales, el título de anticuerpos frente a cepas vacunales mencionadas.

**Resultados:** El promedio de títulos de anticuerpos detectados en sueros pre y posvacunales de pacientes y controles se muestran en la tabla 1. Se consideró respuesta serológica a vacunación si se detectaba incremento en título de anticuerpos de al menos dos diluciones en sueros posvacunales con respecto a sueros prevacunales. Resultados indicados en la tabla 2. Se observa variación estadísticamente significativa de título de anticuerpos frente a cepa vacunal-H1N1 tanto en voluntarios sanos, como en pacientes. Con respecto a la cepa-H3N2 no se observó variación significativa en ninguno de los grupos y por último la variación de anticuerpos frente a la cepa vacunal gripe-B es estadísticamente significativa en el grupo-pacientes y roza significación estadística en el grupo-contrroles. La tabla 3 indica la proporción de pacientes y voluntarios sanos en quienes se detecta seroconversión a la vacunación.

Tabla 1

Título-ac	H1N1-pre	H3N2-pre	B-pre	H1N1-post	H3N2-post	B-post
Pacientes	60	65	20	276	91	74
Vol-sanos	107	85	32	428	86	171

Tabla 2

Variación título anticuerpos (diluciones)	H1N1	H3N2	B
Pacientes	4,6 (p = 0,0021)	1,4 (p = 0,1817)	3,7 (p = 0,0051)
Contrroles	4,0 (p = 0,0092)	1,0 (p = 0,4869)	5,3 (p = 0,0749)

Tabla 3

	Pacientes (n = 17)	Vol-sanos (n = 13)	Diferencia proporciones observada pacientes & vol-sanos
	Gripe-H1N1	Gripe-H1N1	Gripe H1N1
No-respuesta	7	6	
Seroconversión	10 (58,8%)	7 (53,8%)	d = 0,05 (IC95% -0,31 a 0,41)
	Gripe-H3N2	Gripe-H3N2	Gripe-H3N2
No-respuesta	15	12	
Seroconversión	2 (11,8%)	1 (7,7%)	d = 0,041 (IC95% -0,17 a 0,25)
	Gripe-B	Gripe-B	Gripe-B
No-respuesta	11	7	
Seroconversión	6 (35,3%)	6 (46,2%)	d = -0,109 (IC95% -0,46 a 0,24)

**Conclusiones:** No se detecta diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de pacientes y voluntarios sanos en cuanto a respuesta a vacunación en las cepas vacunales testadas. Secukinumab no interfiere en la respuesta inmunogénica a vacuna de gripe.

### 0036. ESTUDIO DE LA RESPUESTA DE ANTICUERPOS FRENTE A LA NEURAMINIDASA EN POBLACIÓN VACUNADA CON VACUNA ANTIGRIPEAL FRACCIONADA Y ADYUVADA

J.M. Méndez Legaza, I. Sanz Muñoz, S. Rojo Rello y R. Ortiz de Lejarazu

Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

**Introducción y objetivos:** Las vacunas adyuvadas están recomendadas para la población mayor de 65 años debido a la inmunosenescencia de estos individuos. El estudio de la eficacia serológica vacunal se realiza mediante el análisis de la producción de anticuerpos frente a la hemaglutinina. No obstante, las vacunas estacionales llevan en su composición una cantidad no estandarizada de neuraminidasa, pero la contribución de su inmunogenicidad a la eficacia serológica de la

vacuna no está evaluada. El objetivo del estudio es analizar la respuesta humoral frente a la neuraminidasa tras la vacunación estacional, en función del tipo de vacuna antigripal administrada en jóvenes-adultos (fraccionada) y  $\geq 65$  años (adyuvada).

**Material y métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo observacional en el que se incluyeron sueros pre y posvacunales de 160 individuos jóvenes-adultos ( $n_1 = 80$ ; 15-64 años) y  $\geq 65$  años ( $n_2 = 80$ ), vacunados con vacuna antigripal estacional fraccionada y adyuvada frente al subtipo A(H1N1)pdm09 respectivamente. Se analizó el nivel de anticuerpos frente a la neuraminidasa mediante la técnica ELLA (*Enzyme-Linked-Lectin-Assay*) frente a cinco cepas gripales del subtipo A(H1N1) estacional (A/PR/8/1934; A/Weiss/1943; A/FM/1/1947; A/Brazil/11/1978; A/Brisbane/59/2007) y la cepa A/California/07/2009 del subtipo A(H1N1)pdm09. Se analizaron las medias geométricas de los títulos (MGTs) de anticuerpos anti-neuraminidasa (NAI) pre y posvacunales. Se comparó la Razón de Incremento (RIC) de los títulos en función del tipo de vacuna administrada utilizando t-Student ( $\alpha = 0,05$ ).

**Resultados:** Tanto la vacuna fraccionada como la adyuvada incrementaron los títulos de NAI homólogos y heterólogos frente a todas las cepas gripales analizadas. Las MGTs pre y posvacunales así como la comparación estadística en la RIC en función del tipo de vacuna administrada está descritas en la tabla.

MGTs y RIC de los títulos de NAI en función del tipo de vacuna antigripal frente a las diferentes cepas gripales analizadas

Cepas gripales-A(H1N1)	Fraccionada ( $n_1 = 80$ )			Adyuvada ( $n_2 = 80$ )			p-valor
	MGTs-pre	MGTs-post	RIC	MGTs-pre	MGTs-post	RIC	
A/PR/8/1934	106,5	166,6	1,3	139,3	253,2	1,5	0,714
A/Weiss/1943	369,6	716,0	2,3	858,9	1.012,5	1,4	< 0,001
A/FM/1/1947	169,5	351,9	1,9	331,2	542,6	1,5	0,033
A/Brazil/11/1978	448,5	269,0	1,5	685,6	464,3	1,7	0,193
A/Brisbane/59/2007	222,3	251,0	1,8	411,3	566,7	2,3	0,151
A/California/07/2009	100,2	136,9	3,4	342,8	460,3	3,4	0,490

**Conclusiones:** Los datos de nuestro estudio ponen de manifiesto la función de los anticuerpos anti-neuraminidasa en la respuesta humoral homóloga y heteróloga frente a los virus de la gripe tras la vacunación. Estos datos muestran que la vacuna fraccionada indujo una mayor respuesta de incremento entre los títulos pre y posvacunales respecto a la adyuvada frente a las cepas A/Weiss/43 y A/FM/1/47. Esta diferencia parece estar vinculada a que la población  $\geq 65$  años que recibió la vacuna de tipo adyuvada ya presentaba títulos muy altos de NAI previos a la vacunación frente a estas dos cepas. Esto parece haber limitado el aumento de los títulos en el grupo etario más mayor. No solo el tipo de vacuna administrada parece relevante en la respuesta frente a la neuraminidasa, sino además la inmunidad previamente adquirida frente a las primeras infecciones durante la vida de un individuo.

### 0037. ¿INFLUYE EL SUBTIPO VIRAL EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS POR INFECCIÓN RESPIRATORIA POR GRIPE A?

E. Arrieta Ortubay, C. Castillo, B. Ayuso, C. Arévalo, A. Lalueza, M.D. Folgueira, N. Moral-Jiménez, J. Laureiro, P. Hernández, D. Paredes, M. Carnevali, C. Díaz-Pedroche, H. Trujillo, O. Madrid, M. Torres y C. Lumbreras

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Objetivos:** Comparar las características clínicas y el pronóstico de los pacientes con infección confirmada por gripe A que requieren ingreso hospitalario, en función del subtipo viral implicado en las infección (H1N1pdm09 frente H3N2), durante dos temporadas de gripe consecutivas en un Hospital terciario de Madrid.

**Conclusiones:** Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años ingresados en el

Hospital Universitario 12 de Octubre con infección por el virus de la influenza A, durante las epidemias de gripe 2015-2016 y 2016-2017. En todos ellos el diagnóstico de gripe se realizó mediante rTC-PCR en exudado nasofaríngeo. Se llevo a cabo un análisis descriptivo de las características clínicas y de la evolución de los pacientes en función del subtipo de gripe A aislado (H1N1pdm09 frente H3N2).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 510 pacientes, de los cuales 204 se debieron al subtipo H1N1pdm09 y 306 al subtipo H3N2. El 57% eran varones con una edad media de 73 años ( $DE \pm 15,7$  años), siendo mayor en los pacientes con infección por H3N2 ( $76,6 \pm 14,5$  años frente a  $67,1 \pm 15,6$  años en H1N1 pdm09,  $p = 0,001$ ). Ochenta y tres pacientes (40,7%) del grupo H1N1pdm09 estaban vacunados contra la gripe, en comparación con 144 (47,1%) del H3N2 ( $p$  ns). Los pacientes infectados por H3N2 tenían mayor comorbilidad medida mediante el índice de Charlson ( $p = 0,009$ ). Respecto a la presentación clínica, el broncoespasmo fue más frecuente en los casos debidos al subtipo H3N2 (56,7% frente a 41,7% en H1N1pdm09,  $p < 0,001$ ), aunque el subtipo H1N1 pdm09 presentó más infiltrados radiológicos en parénquima pulmonar (38,3% en H3N2 frente a 52,3% en H1N1pdm09,  $p = 0,002$ ). Treinta y seis pacientes (7,1%) presentaron fallo ventilatorio, requiriendo ingreso en UCI el 4,1% de los casos. La mortalidad global fue del 6%, mientras que la directamente relacionada fue del 5,4%. No se observaron diferencias significativas en el desarrollo de fallo ventilatorio ni en la mortalidad en función del subtipo de gripe. En un análisis posterior, al subdividir la población en mayores o menores de 85 años, se aprecia que en el grupo de mayores de 85 años no hubo diferencias de mortalidad en función del subtipaje. Sin embargo en los menores de 85 años la mortalidad fue significativamente mayor en los casos asociados a infección por H1N1pdm09 en comparación con los afectados por H3N2 (5,7% frente a 3,9%,  $p = 0,036$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con gripe A infectados por el subtipo H3N2 son más ancianos y presentan más comorbilidad que los afectados por el subtipo H1N1pdm09, no existiendo diferencias significativas en la mortalidad global del estudio. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes de menor edad la mortalidad fue mayor en aquellos casos producidos por el subtipo H1N1pdm09.

### 0038. CULTIVO MICROBIOLÓGICO CUANTITATIVO EN FIBROSIS QUIÍSTICA Y TRASPLANTE PULMONAR: SIGNIFICADO CLÍNICO

E. Ibáñez Martínez<sup>1</sup>, A. Hernández Cabezas<sup>2</sup>, J.M. Sahuquillo Arce<sup>2</sup>, P. Falomir Salcedo<sup>1</sup>, A. Solé Jover<sup>2</sup> y J.L. López Hontangas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia. <sup>2</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia.

**Introducción:** El cultivo cuantitativo es el método recomendado para el diagnóstico microbiológico en fibrosis quística (FQ) en las guías españolas (de Dios Caballero et al. BMC Microbiol. 2014;14; Oliver et al. Procedimientos en Microbiol Clínica. 2008;28). El objetivo de este estudio fue evaluar si el recuento de los microorganismos tiene un correlato clínico en FQ y en trasplantados pulmonares (TP).

**Material y métodos:** Estudio prospectivo realizado entre enero de 2018 a noviembre de 2018 en el HUP La Fe, Valencia. Se cultivaron diluciones ( $1:10^2:10^4:10^6$ ) de esputo homogenizado con N-acetilcisteína y se incubaron durante 5 días. Los resultados se expresaron en unidades formadoras de colonia por mililitro de esputo (UFC/ml). Cuando el paciente no era capaz de expectorar se recogieron frotis faríngeos para evaluar colonizaciones. Se recogieron datos de espirometrías y uso de antibióticos. VEF1 y el recuento cuantitativo de UFC en TP y FQ se compararon mediante la prueba t de Student, se consideró una diferencia estadísticamente significativa si  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se incluyeron un total de 75 pacientes, 47 con FQ y 28 TP. 10 TP estaban colonizados con bacterias patógenas, sin embargo, solo se pudo realizar cultivo cuantitativo en 5 de ellos. Se aislaron patógenos en 42 pacientes FQ, 39 con cultivo cuantitativo. Los pacien-

Tabla. Comunicación 0038

	TP (n)	FQ (n)	Recuento (mediana)		VEF1 (media)	
			LT	CF	LT	CF
Pacientes no colonizados	18	5	-	-	83,73	83,00
Pacientes colonizados	10	42	298.580	6.000.000	78,00	61,49
<i>P. aeruginosa</i> en pacientes con uno o más patógenos	0	21	-	353.000	-	59,37
<i>P. aeruginosa</i> en pacientes colonizados exclusivamente por <i>P. aeruginosa</i>	6	11	2.500	280.000	70,50	61,90
<i>S. aureus</i> en pacientes con uno o más patógenos	3	21	-	10.000.000	-	64,06
<i>S. aureus</i> en pacientes colonizados exclusivamente por <i>S. aureus</i>	3	18	-	12.000.000	84,00	72,43
Total	28	42	-	-	81,58	67,41

tes TP se colonizaron solo con un patógeno, mientras que en FQ encontramos multicolonizaciones con frecuencia (51,1%), incluyendo diferentes morfotipos de *Pseudomonas aeruginosa*. Los recuentos microbiológicos y la función pulmonar se muestran en la tabla. VEF1 fue menor en pacientes con FQ en TP ( $p = 0,003$ ) y pacientes (tanto TP como FQ) colonizados por *P. aeruginosa* ( $p = 0,004$ ). VEF1 parece menor en FQ que en TP colonizados por *P. aeruginosa*, pero la  $n$  fue demasiado pequeña para calcular su significación estadística.

**Conclusiones:** Los recuentos bacterianos fueron mucho más altos en FQ que en TP. VEF1 en pacientes no colonizados fue similar entre TP y FQ. VEF1 disminuye con la colonización con *P. aeruginosa*, y este empeoramiento es peor en FQ que en TP. Los pacientes colonizados por *S. aureus* presentan la misma VEF1 que los pacientes no colonizados. Aunque VEF1 disminuye con recuentos bacterianos más altos, no hay una clara correlación entre estas variables.

#### 0039. INFECCIÓN POR EL VIRUS INFLUENZA EN UNA COHORTE DE PACIENTES ONCOLÓGICOS. FACTORES PRONÓSTICOS DE MORBILIDAD

A. Egado González<sup>1</sup>, F.J. Pascual Pla<sup>1</sup>, E. Contel Ballesteros<sup>1</sup>, Y. Cañado<sup>1</sup>, M. Martínez Navarrete<sup>1</sup>, V. Sanchis Gil<sup>1</sup>, J. Ortega Giménez<sup>1</sup>, T. García Lozano<sup>1</sup>, A. Iranzo<sup>1</sup> y C. Bosca Mayans<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia. <sup>2</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia.

**Introducción y objetivos:** La infección por el virus Influenza puede ser causa importante de morbimortalidad en pacientes oncológicos (PO), por la enfermedad primaria que ocasiona (gripe), agravando enfermedades ya presentes en el paciente y/o favoreciendo otras patologías. Desde el año 2012, los PO, son objetivo prioritario de vacunación, sobre todo si están con tratamiento activo. Revisamos el grupo de PO que en el invierno de 2018 fueron diagnosticados de gripe y atendidos en nuestro centro hospitalario para determinar qué factores influyen o son pronósticos de la evolución de la enfermedad y si se cumplen los objetivos de vacunación.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo comparativo de los factores que influyen en la morbimortalidad de los PO infectados por el virus Influenza y atendidos en enero y febrero de 2018. Se consideró como mortalidad relacionada, únicamente la producida como consecuencia de la infección o de patología derivadas de la misma.

**Resultados:** Durante el período de estudio se diagnosticaron 35 casos de Infección por virus Influenza, 15 por el virus Influenza A y 20 por el virus Influenza B. Se aplicó el protocolo aprobado por el centro de gripe en todos los casos. De los diagnosticados de infección por el virus influenza, 17 hombres y 18 mujeres. 28 pacientes cumplían criterios de ingreso (16 hombres). 22 pacientes estaban en tratamiento activo y 4 fallecieron. El diagnóstico por tumores fue: 11 mujeres con cáncer de mama, 7 pacientes con tumor de vías urinarias, 2 ginecológicos, 6 con cáncer de pulmón, 2 de cabeza y cuello y 2 con linfoma. Causas de consulta más frecuentes: disnea, fiebre, astenia y tos. Solo un paciente tenemos la certeza de que estaba vacunado. 31 pacientes recibieron tratamiento antivírico con oseltamivir y 34 además

con antibiótico. Las comorbilidades encontradas fueron: 5 EPOC, 7 con cardiopatía distinta de la HTA, 8 con Insuficiencia renal crónica y 8 DM tipo 2. De los 4 pacientes que murieron, 3 requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos por insuficiencia respiratoria. Los pacientes fallecidos habían recibido quimioterapia en los 7 días previos, siendo este un factor de mal pronóstico. Todos ellos evolucionaron a una insuficiencia respiratoria severa ( $p = 0,0001$ ) y 6 pacientes del grupo desarrollaron una sepsis de origen respiratorio ( $p = 0,0001$ ). El análisis multivariante demostró significación estadística únicamente para la presencia de insuficiencia respiratoria ( $p = 0,0001$ ) y tratamiento quimioterápico activo ( $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** En nuestra muestra existió una mortalidad global del 11.1% en relación con la presencia de insuficiencia respiratoria grave y quimioterapia previa. No parece que la existencia de comorbilidades influyera de manera negativa en la evolución posterior de estos pacientes. Al ser retrospectivo, desconocemos la tasa de vacunación de estos pacientes, solo tenemos la certeza en un caso, por ello, es objetivo prioritario insistir en la vacunación y el hacerlo constar en la historia clínica.

#### 0040. EMERGENCIA Y DISEMINACIÓN DE UN NUEVO LINAJE DE BORDETELLA PARAPERTUSSIS DEFICIENTE EN PERTACTINA EN BARCELONA

A. Mir-Cros<sup>1</sup>, A. Moreno-Mingorance<sup>1</sup>, M.T. Martín-Gómez<sup>1</sup>, G. Codina<sup>1</sup>, T. Cornejo-Sánchez<sup>1</sup>, A. Fàbrega<sup>1</sup>, D. Van Esso<sup>2</sup>, C. Rodrigo<sup>1</sup>, M. Campins<sup>1</sup>, M. Jané<sup>3</sup>, T. Pumarola<sup>1</sup> y J.J. González-López<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Servei d'Atenció Primària "Muntanya", Barcelona. <sup>3</sup>Departament de Salut, Agència de Salut Pública de Catalunya, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** A pesar de las altas tasas de cobertura vacunal, la tosferina continúa siendo actualmente una enfermedad endémica con alta incidencia, observándose un importante aumento del número de casos a lo largo de los últimos años. *Bordetella pertussis* y *Bordetella parapertussis* son los principales agentes etiológicos de esta enfermedad. Hasta el momento, existe escasa información sobre la epidemiología molecular y sobre la diversidad antigénica y de factores de virulencia de *B. parapertussis*. El objetivo del presente trabajo es aplicar la secuenciación de nueva generación para la caracterización molecular de *B. parapertussis* causantes de tosferina en Barcelona, con el fin de elucidar la dinámica poblacional y la deriva genética en relación a los determinantes de virulencia de este microorganismo en nuestro área.

**Material y métodos:** Se realizó la secuenciación de genomas completos de un total de 23 aislados de *B. parapertussis* recogidos entre 1993 y 2018 de pacientes diagnosticados de tosferina en el Hospital Vall d'Hebron (Barcelona) utilizando la plataforma MiSeq (Illumina). La relación filogenética entre los aislados se estableció mediante el análisis de *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs). La identificación y el genotipado de los genes relacionados con la virulencia (pertactina, toxina pertussis, fimbrias tipo 2 y tipo 3, hemaglutinina filamentosa, toxina dermonecrótica y toxina adenilato ciclasa, entre

otros) se determinó mediante análisis comparativo (*Genomics Workbench* y *BIGSdb*).

**Resultados:** El análisis de los genomas completos de los aislados de *B. parapatensis* recogidos mostró que todos ellos pertenecieron al secuenciotipo ST19. Se identificaron un total de 290 posiciones variables en el análisis de SNP. El estudio filogenético mostró: I) un clado mayoritario el cual incluía 15 aislados (65,2%) recogidos entre 2007 y 2018, presentado todos ellos la mutación  $\Delta G1895$  en el gen de la pertactina, y II) un clado minoritario formado por un total de 3 aislados (13%) recogidos en el año 2007, los cuales presentaron la mutación  $\Delta A988$  en el gen de la pertactina. Ambas mutaciones se han asociado previamente a la pérdida de producción de pertactina. Cinco aislados se distribuyeron en ramas divergentes asociadas a otros tres genotipos del gen que codifica la pertactina. No se encontró ninguna relación entre la filogenia de *B. parapatensis* y los genes codificadores de otros factores de virulencia del microorganismo. Se observó que todos los genes codificadores de los factores de virulencia de *B. parapatensis* fueron iguales en todos los aislados estudiados excepto los genes que codifican la pertactina, la hemaglutinina filamentososa y la toxina dermonecrótica, de los cuales se identificaron diversos genotipos.

**Conclusiones:** En nuestro área geográfica, se ha detectado la emergencia desde 2007 de un linaje de *B. parapatensis* deficiente en la producción de pertactina por adquisición de la mutación  $\Delta G1895$ . El análisis del conjunto de determinantes de virulencia, así como el de su evolución sugieren que la pérdida de la pertactina podría haber condicionado la diseminación de este linaje de *B. parapatensis* a lo largo de los últimos años en Barcelona.

## Sesión oral 05:

*EEII importadas y emergentes*

Jueves, 23 de mayo de 2019 - Sala París - 13:00 h

### 0041. UNA MUESTRA, DOS PARÁSITOS: DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS Y LA ESTRONGILOIDIASIS MEDIANTE DIFERENTES ESTRATEGIAS DE CRIBADO COMUNITARIO

M. Flores-Chavez<sup>1</sup>, O. Bocos<sup>2</sup>, C.L. Aguilar<sup>2</sup>, B. Jordán<sup>3</sup>, J. Lara<sup>2</sup>, F. Vivas<sup>4</sup>, A. Orellana<sup>2</sup>, S. Espinoza<sup>2</sup>, E. García<sup>3</sup>, S. Jiménez<sup>2</sup>, A. de Lucio<sup>5</sup>, J. Saugar<sup>5</sup>, B. García<sup>3</sup>, J. Nieto<sup>5</sup>, C. Arcas<sup>6</sup>, I. Peña<sup>6</sup> y J.J. de los Santos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fundación Mundo Sano/Centro Nacional de Microbiología, Madrid.

<sup>2</sup>Centro Municipal de Salud Comunitaria de Usera, Madrid. <sup>3</sup>Fundación Mundo Sano, Madrid. <sup>4</sup>Madrid Salud, Ayuntamiento de Madrid, Madrid. <sup>5</sup>Centro Nacional de Microbiología, Madrid. <sup>6</sup>Salud Entre Culturas, Madrid.

**Introducción:** La enfermedad de Chagas (EC) y la estrombiloidiasis (SS) son dos infecciones parasitarias que tienen una pobre visibilidad debido a la ausencia de sintomatología en la mayoría de los afectados. Los parásitos responsables de estas parasitosis son el protozoo *T. cruzi* y el nematodo *S. stercoralis*, respectivamente. Ambas infecciones se diagnostican varios años después de haberlas adquirido, de hecho la mayoría de las personas afectadas no son conscientes de su estado de

infección y por ello no reciben un tratamiento específico en el momento adecuado. En Madrid, desde 2014 al presente, se vienen desarrollando diferentes estrategias de cribado basados en campañas comunitarias con el propósito de facilitar el acceso al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EC y la SS. En este sentido, en 2018 se evaluó la eficiencia de tres estrategias de actividades comunitarias, a las que hemos denominado: Jueves de Chagas, Sábados de Consulado, y Domingos de Chagas.

**Material y métodos:** La población diana fue los residentes latinoamericanos de la ciudad de Madrid. Los cribados de jueves y domingo se realizaron tras campañas activas de información, mientras en los cribados de sábado, los participantes fueron captados el mismo día de la intervención. Las muestras de sangre recogidas en cada cribado fueron analizadas mediante tres técnicas de detección de anticuerpos anti-*T. cruzi* (dos ELISAs y una IFI) y otra de detección de anticuerpos anti-*Strongyloides* (ELISA). La gestión de resultados fue canalizado a través del Centro Municipal de Salud Comunitaria de Usera. Todo participante positivo fue derivado a su hospital de referencia y/o preferencia.

**Resultados:** De abril a diciembre de 2018, se analizaron 523 muestras. La prevalencia global de la EC fue de 20,1% y la de SS de 10,7%. Teniendo en cuenta los recursos humanos involucrados en cada actividad, el cribado en sábados presentó una mayor eficiencia (tabla). El 100% de los participantes positivos para EC procedía de Bolivia, mientras que la SS fue prevalente en diferentes países de Latinoamérica.

**Conclusiones:** Las estrategias de cribado comunitario en Madrid permitieron la detección conjunta de la infección por *T. cruzi* y *S. stercoralis* fuera del ámbito de atención primaria del Sistema Sanitario, contribuyeron en el acceso a la información y el diagnóstico en franjas horarias acordes a la disponibilidad de tiempo de la población en riesgo. El conocimiento de las necesidades de la población afectada permitirá mejorar la eficiencia de las estrategias comunitarias. La búsqueda combinada de ambos parásitos facilita el uso apropiado tanto de recursos humanos como económicos.

### 0042. CRIBADO COMUNITARIO DE LA ENFERMEDAD DE CHAGAS Y ESTRONGILOIDIASIS EN POBLACIÓN LATINOAMERICANA EN LA PROVINCIA DE ALICANTE

J.M. Ramos-Rincón<sup>1</sup>, M. Navarro-Beltrá<sup>2</sup>, C. Gil-Anguita<sup>3</sup>, A.M. Garijo-Saiz<sup>4</sup>, P.E. Wikman-Jorgensen<sup>5</sup>, P. Guevara-Hernández<sup>6</sup>, C. Amador-Prous<sup>4</sup>, V. Ramos-Sesma<sup>7</sup>, C. Bernal-Alcaraz<sup>6</sup>, D. Torrús-Tendero<sup>1</sup>, M.P. Ventero-Martín<sup>1</sup>, J.M. Saugar<sup>8</sup>, M. Flores-Chavez<sup>8</sup> y J. Llenas-García<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario, Alicante. <sup>2</sup>Universidad Miguel Hernández, Elche. <sup>3</sup>Hospital Marina Baixa de Villajoyosa, Villajoyosa. <sup>4</sup>Hospital Marina Baixa, Villajoyosa. <sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario de Sant Joan d'Alacant, Sant Joan d'Alacant. <sup>6</sup>Hospital Vega Baja, San Bartolomé. <sup>7</sup>Hospital de Torreveja, Torreveja. <sup>8</sup>Centro Nacional de Microbiología-Fundación Mundo Sano, Madrid.

**Introducción y objetivos:** La enfermedad de Chagas (EC) y la estrombiloidiasis son enfermedades parasitarias endémicas en América Central y del Sur. Ambas pueden cursar de forma asintomática. El objetivo es describir la prevalencia de EC y estrombiloidiasis en latinoamericanos que acuden a un cribado de la EC realizado en la comunidad.

**Tabla.** Comunicación 0041

Prevalencia y eficiencia de las estrategias de cribado comunitario

	N.º jornadas	N.º personas analizadas	N.º positivos EC	Prevalencia EC % (IC95%)	N.º positivos SS	Prevalencia SS % (IC95%)	Eficiencia para EC	Eficiencia para SS
Jueves	14	73	20	27,4 (17,6-39,1)	12	16,4 (8,8-26,9)	3,91	2,35
Sábado	5	199	47	23,6 (17,9-30,1)	25	12,6 (8,3-18,0)	4,72	2,51
Domingo	2	251	38	15,1 (10,9-20,2)	19	7,6 (4,6-11,6)	3,03	1,51
Total	21	523	105	20,1 (16,7-23,8)	56	10,7 (8,2-13,7)		

Tabla. Comunicación 0042

		Serología <i>T. cruzi</i> positiva	p	Serología <i>Strongyloides</i> positiva	p
Global (n = 369)		33 (8,9%)		37 (10,0%)	
Adultos frente a niños	Adultos (n = 299)	33 (11,0%)	0,004	33 (11%)	0,2
	Niños (n = 70)	0 (0%)		4 (5,7%)	
Sexo	Mujeres adultas (n = 179)	17 (9,5%)	0,3	13 (7,3%)	0,01
	Hombres adultos (n = 120)	16 (13,3%)		20 (16,7%)	
Edad	Adultos ≤ 40 años (n = 143)	10 (7,0%)	0,04	14 (9,8%)	0,4
	Adultos > 40 años (n = 156)	23 (14,7%)		19 (12,2%)	
País de origen	Bolivia (n = 133)	33 (25%)	< 0,001	17 (12,9%)	0,5
	Ecuador (n = 108)	0 (0%)		12 (11,1%)	
	Colombia (n = 28)	0 (0%)		3 (10,7%)	
	Honduras (n = 2)	0 (0%)		1 (50%)	
	Otros (n = 98)	0 (0%)		0 (0%)	

**Material y métodos:** Se realizó una campaña de cribado de la EC y estrombiloidiasis en la provincia de Alicante el mismo día en tres municipios de la provincia. Tras una sesión formativa se les extrajo una muestra de sangre para la realización de serología. Se realizaron dos pruebas serológicas frente *T. cruzi* (ELISAs) y en caso de discordancia una tercera (IFI); se consideró positivo si dos pruebas frente a antígenos diferentes resultaban positivas. La serología de *Strongyloides* spp. se realizó mediante una ELISA (*Strongyloides* IgG IVD-ELISA (DRG Instruments GmbH, Marburg, Alemania) en el Centro Nacional de Microbiología.

**Resultados:** Se ha cribado 369 personas. Los resultados se muestran en la tabla. La seroprevalencia de *T. cruzi* en mujeres ≤ 40 años fue del 7,7% (7/91), mientras que en mujeres > 40 años fue del 11,4% (10/88) (p = 0,4). Seis personas tenían co-infección *T. cruzi* y *Strongyloides* (1,6%), todos ellos adultos mayores de 40 años (p = 0,03) y bolivianos (p = 0,005). La co-infección en mujeres fue del 1,1% y en varones del 3,3% (p = 0,2).

**Conclusiones:** La seroprevalencia de infección por *T. cruzi* en el cribado de población asintomática latinoamericana fue del 9%. Todos los casos positivos fueron adultos procedentes de Bolivia. Uno de cada 4 adultos bolivianos cribados tenían EC, sobre todo los > 40 años. La seroprevalencia de infección por *Strongyloides* spp. en población latinoamericana asintomática fue del 10%, mayor en adultos (11%) aunque también en menores de 18 años (5,7%) y afectó de manera similar a bolivianos, ecuatorianos y colombianos. La co-infección *T. cruzi* y *Strongyloides* es del 1,6% y todos eran mayores de 40 años y procedentes de Bolivia.

#### 0043. HOSPITALIZACIÓN POR ENFERMEDAD DE CHAGAS: ESTUDIO OBSERVACIONAL DE BASE POBLACIONAL EN ESPAÑA (1997-2015)

J.M. Ramos-Rincón<sup>1</sup>, V. Ramos-Sesma<sup>2</sup>, M. Navarro-Beltrá<sup>3</sup>, C. Gil-Anguita<sup>4</sup>, P.E. Wikman-Jorgensen<sup>5</sup>, A. Lucas-Dato<sup>6</sup>, C. Amador-Prous<sup>4</sup>, M.P. Ventero-Martí<sup>1</sup>, H. Pinargote-Celorio<sup>1</sup> y J. Llenas-García<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario, Alicante. <sup>2</sup>Hospital de Torrevieja, Torrevieja. <sup>3</sup>Universidad Miguel Hernández, Elche. <sup>4</sup>Hospital Marina Baixa, Villajoyosa. <sup>5</sup>Hospital Universitario del S.V.S. de San Juan, Sant Joan d'Alacant. <sup>6</sup>Hospital Vega Baja, San Bartolomé.

**Introducción y objetivos:** La enfermedad de Chagas (EC) es una enfermedad parasitaria endémica en América Central y del Sur. En los últimos años, debido a la inmigración procedente de esas zonas geográficas, se ha visto un aumento en el número de casos de la enfermedad en España. El objetivo es describir los casos de EC que han ingresado y los principales motivos de ingreso.

**Material y métodos:** Se analizaron los datos del Registro del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de Altas Hospitalarias y Cirugía Ambulatoria a nivel nacional desde 1997 hasta 2015 seleccionado los siguientes códigos del CIE-9-MC específicos de EC: 086 registrados como diagnóstico principal o secundario.

**Resultados:** Se ha registrado 3.524 ingresos con el diagnóstico de EC. Esto representa una tasa de 1,5 casos de EC por 100.000 ingresos hospitalarios. De todos los casos ingresados con EC: 2.949 (83,7%) fueron con el código 086.2 (EC sin complicación de órgano), 488 (13,8%) con el código 086.0 (EC con complicación de corazón), 99 (2,8%) con el código 086.1 (EC con complicación de otro órgano) y 88 (2,5%) con el código 86.9 (Infección por *Trypanosoma*). En el 9,2% de los casos el diagnóstico de EC figuraba como diagnóstico principal. La media de edad de los pacientes fue de 38,1 años (DE: 14,0) y el 77,1% (n = 2.717) eran mujeres. El número de ingresos ha pasado de 8 casos en el año 1997 a 49 en el año 2005 y de 399 en el año 2010 a 476 en el año 2015. Las cuatro CCAA con mayor número de ingresos por EC fueron Cataluña (35,6%), Madrid (16,4%), Comunidad Valenciana (15,6%) y Murcia (7,2%). Los principales servicios de ingreso de los pacientes con EC fueron: obstetricia y ginecología (43,6%), medicina interna-infecciosas (12,3%) y cardiología (12,1%). El primer grupo relacionado con el diagnóstico (GRD) fue parto (25,8%), seguido de cesárea con el 11,0%, otras infecciones parasitarias con el 3,7% implantación de marcapasos cardiaco permanente sin IAM con el 3,7% e insuficiencia cardiaca con el 2,7%. Diez casos (0,3%) ingresaron con el código GRD de trasplante cardiaco. Fallecieron 1,1% (n = 35) de los ingresos con EC.

**Conclusiones:** El número de ingresos con EC ha aumentado exponencialmente a lo largo de los años. El principal motivo de ingreso fueron mujeres con EC que precisaron cuidados obstétricos (parto y/o cesárea). Menos del quince por ciento de ingresos de EC tenían afectación cardiaca. Cataluña fue la CCAA con mayor número de hospitalizaciones de personas con EC.

#### 0044. TRATAMIENTO SISTÉMICO EN LEISHMANIASIS CUTÁNEA COMPLICADA, UNA SERIE DE CASOS

P. Sorni Moreno, J. Garcías Ladaria, J.A. Puigserver Rosselló, A. Trujillano Ruiz, J. Mesquida Riera, L. Vilaplana Marz, J. Martínez Gómez y M. Payeras

Fundación Hospital Manacor, Manacor.

**Introducción:** Una reciente revisión realizada por el Servicio de Dermatología sobre la Leishmaniasis diagnosticada en el Hospital de Manacor, puso de manifiesto la elevada incidencia de casos en este área sanitaria, 16/100.000 (frente a la declarada en Baleares en 2016 3,8/100.000). Nuestro objetivo es analizar los casos de Leishmaniasis que recibieron tratamiento sistémico.

**Material y métodos:** A partir de la base de datos del estudio anteriormente mencionado, casos de leishmaniasis en el Hospital de Manacor de 2013 a 2017, identificamos los pacientes que recibieron tratamiento sistémico y, mediante revisión de las historias clínicas, analizamos: edad, sexo, país de origen, AP relacionados con Inmunosupresión, forma clínica, método diagnóstico, especie identificada, tratamiento seleccionado, reacciones adversas (RA) y manejo de éstas. **Resultados:** De los 124 casos de Leishmaniasis todos fueron autóctonos: 113 formas cutáneas, 3 mucocutáneas y 8 viscerales. Excluimos

**Tabla.** Comunicación 0044

Edad	Sexo	Factores Riesgo	Clínica	Tratamiento 1	RA 1	Tratamiento 2	RA 2	Comentarios
79	M	Fibrosis pulmonar Esteatosis	Extensa frontal	ABL	IRA	Gluc im	7ºD Linfopenia. 15ºD Pancreatitis Alt ECG	1. Reducción 50% 3ºD. 2. Retirada 15º D. Empleada dosis alta.
55	H	Psoriasis AR Fármacos	> 4 Lesiones	ABL				
82	H	DM	Unica brazo	Tópico		Gluc im	7ºD Linfopenia Herpes 2s postrat.	
58	H	DM Esteatosis	Nasogeniana	Gluc im	Hipertransaminasemia 15ºDLinfopenia Herpes 10 d post. Alt ECG			Reducción 30% 9ºD.
72	M	Hipotiroidismo	Cutáneo-mucosa	Gluc im	10ºD Linfopenia Herpes 1s post Hiperamilasemia			Reduc. 40% 16ºD. Retirada 18ºD. Reduc. 30%-3ºD y 60% 9ºD. Desabastecimiento
84	M		Mucosa nasal	Gluc im				
63	M		Mucosa nasal	ABL				

del análisis los 8 casos de *L. visceral* dado que se trata de pacientes hospitalizados en situación grave, y su manejo y tratamiento están perfectamente protocolizados. Recibieron tratamiento sistémico 16 pacientes: las 3 formas mucocutáneas y 13 de los 113 casos cutáneos. Los diagnósticos fueron mayoritariamente por biopsia (8/16) y frotis-Giemsa (4). Se hicieron 6 PCR para *Leishmania infantum*, fué positiva en 5. Nueve pacientes recibieron tratamiento con azoles vía oral (itraconazol/fluconazol 100-200 mg durante una media de 4 semanas): Edad variable (2-79 años). Sin antecedentes de interés. Formas cutáneas únicas (7/9 pacientes) con fracaso previo a tratamientos tópicos. Sin RA. Resolución clínica. En *Leishmania* mucocutánea y en 4 leishmaniasis cutánea complicada se empleó como 2.ª línea anfotericina B liposomal (ABL i.v) o antimonio de meglumina (Glucantime i.m) (tabla).

**Conclusiones:** La incidencia de *Leishmania* en nuestra región es elevada. Los casos cutáneos complicados que precisan un tratamiento sistémico representan un bajo porcentaje 13% (16). El envejecimiento de la población y el uso cada vez más habitual de terapias inmunosupresoras podría condicionar un mayor número de casos. La aparición de RA con glucantime y anfotericina es frecuente, la mayoría dosis dependiente, comprometiendo la eficacia al reducir dosis. En Ficha técnica el ajuste no viene protocolizado. La incidencia de herpes zóster tras glucantime es elevada (3 de 5 pacientes). Valorar ofrecer vacunación previa a aquellos pacientes que cumplan el perfil. La afectación mucocutánea por *Leishmania infantum* no es habitual, se identificó por PCR en 2 de los 3 casos.

#### 0045. LEISHMANIASIS Y ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA EN ESPAÑA: UN CAMBIO EN EL PARADIGMA DE LA ENFERMEDAD

P. Bosch-Nicolau, M. Ubals, F. Salvador, A. Sánchez-Montalvá, A. Erra, G. Aparicio, E. Sulleiro e I. Molina

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

**Introducción:** Los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ) han revolucionado el tratamiento de numerosas patologías autoinmunes. Se ha reconocido su uso como factor de riesgo para la reactivación de infecciones granulomatosas. La leishmaniasis, endémica en la cuenca del Mediterráneo, se ha asociado con el uso de los anti-TNF y algunos casos han sido publicados durante los últimos años. **Objetivos:** Analizar la presentación clínica, el enfoque terapéutico y la evolución de los casos de leishmaniasis adquirida en España en tratamiento con fármacos anti-TNF.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo observacional que incluye los casos de leishmaniasis con confirmación microbiológica adquiridos en España en pacientes tratados con anti-TNF. Se incluyeron los casos atendidos en el hospital Vall d'Hebron entre 2008 y 2018 así como los casos publicados en la literatura hasta el momento.

**Resultados:** Se han analizado un total de 31 casos incluyendo los 9 diagnosticados en nuestro centro. Veinte casos eran hombres (64,5%) con una media de edad de 55 años. Quince pacientes (48,4%) estaban en tratamiento con infliximab, 13 (41,9%) con adalimumab, 1 con etanercept, 1 con golimumab y 1 con un anti-TNF no especificado en el momento del diagnóstico. En cuanto a la presentación clínica, 23 (74,2%) de los casos presentaron una forma cutánea (LC), incluyendo 3 pacientes con lesiones múltiples, 5 (16,1%) pacientes tuvieron una forma visceral (LV) y 3 (9,7%) una forma muco-cutánea (LMC). Todos los pacientes diagnosticados de LV y LMC recibieron tratamiento sistémico: 5 con anfotericina B liposomal, 2 con antimoniales sistémicos y 1 con miltefosina. De las formas cutáneas, 9 (39,1%) casos recibieron tratamiento sistémico (8 fueron tratados con anfotericina B liposomal y 1 con miltefosina) mientras que 13 pacientes (56,4%) recibieron tratamiento local (10 con antimoniales intralesionales y 1 con cirugía escisional). Solo en 1 paciente se decidió no tratar. El tratamiento con anti-TNF se suspendió en 18 de los pacientes (58,1%). Tras el tratamiento, 4 pacientes (12,9%) presentaron una recidiva, todos ellos afectados de una forma cutánea. Tres de ellos habían sido tratados inicialmente con antimoniales locales sin retirar el tratamiento inmunosupresor y 1 recibió tratamiento con miltefosina.

**Conclusiones:** Los datos presentados apoyan la teoría que establece que los anti-TNF actuarían como factores de riesgo de leishmaniasis clínicamente relevante en zona endémica. Además, los anti-TNF actuarían como modulador de la expresión de la enfermedad determinando una peor evolución clínica. De acuerdo con estos datos, proponemos como estrategia terapéutica el tratamiento sistémico y la suspensión del fármaco anti-TNF hasta la resolución del cuadro clínico.

#### 0046. VIRUS DE LA ENCEFALITIS TRANSMITIDA POR GARRAPATAS, CASOS IMPORTADOS EN ESPAÑA DESDE EUROPA

F. de Ory<sup>1</sup>, A. Moreno Docon<sup>2</sup>, J. Bravo Urbietá<sup>3</sup>, A. Hernández-Betancor<sup>4</sup>, I. Sanjoaquín Conde<sup>5</sup>, L. Herrero<sup>1</sup>, T. Minguito<sup>1</sup>, C. Contessotto Avilés<sup>2</sup>, M.D. Navarro Martínez<sup>3</sup>, M.J. Crusells Canales<sup>5</sup>, F. Molero<sup>1</sup>, M.P. Sánchez-Seco<sup>1</sup> y A. Vázquez González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda. <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. <sup>3</sup>Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia. <sup>4</sup>Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas. <sup>5</sup>Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza.

**Introducción y objetivos:** El virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (*Tick borne encephalitis virus*, VTBE) es un flavivirus zoonótico endémico en diferentes países de Europa y que puede producir encefalitis en humanos. En Europa se transmite por la garrapata *Ixodes ricinus*, presente en casi toda España, aunque el virus no es endémico en el país de momento. La infección por VTBE ha sido un

problema de salud pública cada vez mayor en Europa en los últimos 20 años, excepto en países con vacunación intensiva. Se ha informado una expansión de las áreas de riesgo en nuevas regiones (Dinamarca, Francia, Noruega, y Países Bajos). En 2016, se confirmaron en Europa, 2.674 casos (0,6 casos por 100.000 habitantes), estando el 1,4% (n = 37) asociados con viajes (Tick-borne encephalitis. Annual epidemiological report for 2016. ECDC). En este trabajo presentamos cuatro casos importados de diferentes países europeos de TBE diagnosticados en el Centro Nacional de Microbiología entre 2013 y 2018. Se describe la utilidad de los métodos serológicos y moleculares empleados para su caracterización.

**Material y métodos:** Se han estudiado muestras de LCR y suero de cuatro pacientes que desarrollaron infección neurológica tras su regreso de tres países europeos distintos (dos casos de Italia, uno de Alemania y otro de la República Checa). En tres casos se dispuso del tiempo de evolución de la muestra (19, 9, y 10 días desde el comienzo de síntomas). El método de detección molecular utilizado ha sido una RT-nested-PCR genérica para flavivirus (Sánchez-Seco et al, 2005). La serología se ha realizado determinando IgM e IgG por ELISA empleando reactivos comerciales para diferentes flavivirus endémicos en Europa (VTBE [Siemens], virus West Nile (VWN) [Focus], y virus Usutu (VUSU) [EuroImmune]). La técnica de neutralización viral se llevó a cabo frente a estos tres virus como técnica serológica confirmatoria.

**Resultados:** El diagnóstico se realizó por la detección de anticuerpos IgM e IgG frente a VTBE, confirmados por neutralización viral. Solo un caso mostró además reactividad IgG frente a VWN y VUSU, sin confirmación por neutralización. No pudo detectarse genoma viral en las muestras analizadas.

**Conclusiones:** Los resultados destacan la importancia del uso de diferentes métodos de diagnóstico (moleculares y serológicos), en función de la evolución de la muestra, así como del diagnóstico diferencial frente a diferentes flavivirus endémicos en el área de estudio. La baja viremia que produce el virus y el tiempo de evolución de la enfermedad son la causa más probable del resultado negativo de los ensayos moleculares. En los últimos años, se ha detectado en Europa una emergencia del virus, por lo que se debe considerar el VTBE como posible causa de enfermedad neurológica en viajeros. Las personas que viven o viajan a regiones donde el virus es endémico deben ser conscientes del riesgo de exposición a las garrapatas, protegerse contra las picaduras o incluso valorar la inmunización si el riesgo de exposición es muy elevado.

#### 0047. DISTRIBUCIÓN Y PREVALENCIA DE MICROORGANISMOS TRANSMITIDOS POR GARRAPATAS EN EL ESPACIO NATURAL DOÑANA (HUELVA) Y EN EL PARQUE NATURAL LOS ALCORNOCALES (CÁDIZ)

A.M. Palomar<sup>1</sup>, A. Portillo<sup>1</sup>, S. Santibáñez<sup>1</sup>, C. San José<sup>2</sup>, E. Rayas<sup>2</sup>, V. Talavera<sup>2</sup>, E. Mallofet<sup>2</sup>, E. Migens<sup>2</sup> y J.A. Oteo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores (CRETAV), Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Pedro-CIBIR, Logroño. <sup>2</sup>Agencia de Medio Ambiente y Agua, Consejería de Agricultura, Ganadería, Pesca y Desarrollo Sostenible, Junta de Andalucía, Sevilla.

**Introducción:** Las garrapatas duras son los principales vectores de enfermedades infecciosas en España. Los estudios de patógenos que vehiculan son escasos en Andalucía.

**Objetivos:** Investigar la presencia de *Borrelia*, *Rickettsia* y *Anaplasma/Ehrlichia/Neohrlichia*, y, puntualmente, de virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y Hepatitis E, en garrapatas del Espacio Natural Doñana (Huelva) y Parque Natural Los Alcornocales (Cádiz).

**Material y métodos:** Como parte del estudio ejecutado por la Agencia de Medio Ambiente y Agua de Andalucía en colaboración con la Fundación Bancaria La Caixa (proyecto: Distribución y prevalencia de agentes patógenos transmitidos por garrapatas en Espacios Naturales de Huelva y Cádiz), se capturaron garrapatas (vegetación y suelo) en meses alternos (abril-diciembre 2018). Se analizaron microorganismos en lotes, excepto *Rickettsia* en *Dermacentor marginatus*, utilizando PCRs especie-específicas.

**Resultados:** De 4.524 garrapatas, se procesaron 2.831 (739-Huelva; 2.092-Cádiz) en 166 lotes. Se amplificó *Borrelia lusitaniae* y *Rickettsia monacensis* en 3 de 4 *I. ricinus* (Cádiz). Excepto cuatro *D. marginatus*, todos mostraron infección por *Candidatus Rickettsia rioja* (n = 29) o *Rickettsia slovaca* (n = 14). Se detectó *Rickettsia massiliae* en 12 de 13 lotes de *Rhipicephalus sanguineus* y uno de *Rhipicephalus bursa*. En cuatro lotes de *R. bursa* se detectó '*Candidatus Rickettsia barbariae*', y *Rickettsia aeschlimannii* en los lotes de *Hyalomma marginatum* (Huelva). Se obtuvieron amplicones de *Ehrlichia* spp. en siete lotes de *Hyalomma lusitanicum* (Cádiz). No se detectaron otros géneros de Anaplasmataceae, borrelias del grupo fiebres recurrentes ni virus.

**Conclusiones:** Se detectó por primera vez '*Ca. R. barbariae*' en España y *B. lusitaniae*, '*Ca. R. Rioja*' y *R. aeschlimannii* en Andalucía. Se

Tabla. Comunicación 0047

Provincia	Especie	N.º(lotes)				N.º lotes-positivos microorganismo				
		Hembras	Machos	Ninfas	Larvas	<i>Borrelia</i>	<i>Rickettsia</i>	<i>Anaplasmataceae</i>	vFHCC	vHE
Huelva	<i>Dermacentor marginatus</i>	27(6)	19(5)			-	*28' <i>Ca. R. rioja</i> ' 14R. <i>slovaca</i>	-		**
	<i>Haemaphysalis punctata</i>	2(1)		9(1)		-	-	-		
	<i>Hyalomma lusitanicum</i>	31(6)	30(5)	92(5)	201(3)	-	-	-	***	***
	<i>Hyalomma marginatum</i>	1(1)			35(1)	-	2R. <i>aeschlimannii</i>	-		
	<i>Rhipicephalus annulatus</i>			1(1)	175(3)	-	-	-		
	<i>Rhipicephalus bursa</i>	8(2)	16(3)		70(1)	-	1' <i>Ca. R. barbariae</i> '	-		
	<i>Rhipicephalus pusillus</i>	1(1)	1(1)			-	-	-		
	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> s.l.	10(3)	10(3)			-	6R. <i>massiliae</i>	-		
Cádiz	<i>D. marginatus</i>	1(1)				-	1' <i>Ca. R. rioja</i> '	-		
	<i>H. punctata</i>	5(2)	12(3)	22(3)	320(5)	-	-	-		
	<i>Hy. lusitanicum</i>	197(26)	220(30)	166(8)	791(9)	-	-	7 <i>Ehrlichia</i> spp.	****	****
	<i>Ixodes ricinus</i>	1(1)	2(2)	1(1)		3B. <i>lusitaniae</i>	3R. <i>monacensis</i>	-		
	<i>Rh. annulatus</i>				101(1)	-	-	-		
	<i>Rh. bursa</i>	20(4)	19(3)		174(3)	-	1R. <i>massiliae</i>	-		
								3' <i>Ca. R. barbariae</i> '		
	<i>Rh. pusillus</i>	7(3)	2(2)			-	-	-		
<i>Rh. sanguineus</i> s.l.	17(4)	14(3)			-	6R. <i>massiliae</i>	-			

\*Individualizadas; \*\*n = 34; \*\*\*n = 1; \*\*\*\*n = 27.



amplificó una potencial nueva especie de *Ehrlichia*. Es destacable la no detección de patógenos habituales en otras zonas de España como *Rickettsia conorii*, *Rickettsia sibirica mongolitimonae*, genoespecies altamente patógenas de *Borrelia burgdorferi* s.l. y *Anaplasma phagocytophilum*. Los escasos ejemplares en los que se han investigado virus no permitieron sacar conclusiones.

Agradecimientos: agradecemos la colaboración de los agentes de Medio Ambiente y naturalistas del Espacio Natural Doñana y del Parque Natural Los Alcornocales en la obtención de garrapatas. Proyecto financiado por la Fundación Bancaria La Caixa.

#### 0048. SEGUNDO CASO AUTÓCTONO DE FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO EN ESPAÑA ASOCIADO A PICADURA DE GARRAPATA. IDENTIFICACIÓN DE UN NUEVO VIRUS

A. Negrodo<sup>1</sup>, R. Sánchez-Arroyo<sup>2</sup>, F. de Ory<sup>1</sup>, M.A. Budiño<sup>2</sup>, A. Vázquez<sup>1</sup>, M.A. Garcinuño<sup>2</sup>, L. Hernández<sup>1</sup>, C. de la Hoz González<sup>2</sup>, F. Molero<sup>1</sup>, C. Grande<sup>2</sup> y M.P. Sánchez-Seco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Microbiología, Madrid. <sup>2</sup>Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Ávila.

**Introducción y objetivos:** El virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (VFHCC) está distribuido en gran parte de la geografía española según se ha visto en estudios realizados en su principal vector: garrapatas del género *Hyalomma*. Sin embargo, solo se había descrito infección en humanos en 2016 cuando un hombre desarrolló un cuadro mortal tras haber sido picado por una garrapata en la provincia de Avila y contagió a una enfermera que le estaba cuidando durante su estancia en el hospital. En ambos casos se pudo determinar que el virus pertenecía al genotipo África III. En este trabajo se describe un nuevo caso asociado a picadura de garrapata en un hombre que participó en una cacería en la provincia de Badajoz en 2018.

**Material y métodos:** El 4 de agosto, un paciente con un cuadro de malestar general de 5 días de evolución tras haber debutado con fiebre, que remite tras administración de antipiréticos, dolor abdominal y trombocitopenia, ingresa en el hospital Nuestra Señora de Sonsoles (Ávila) tras haber participado en una cacería en Badajoz el 24 de julio. El paciente empeora durante su estancia en el hospital, falleciendo el día 8 de agosto. Se toman muestras de suero y sangre que se envían al Centro Nacional de Microbiología para detección de VFHCC. Se extrae el ARN de las muestras mediante el kit QIAmp viral RNA kit (Qiagen, Alemania). Se utilizan dos PCRs en tiempo real (RealStar<sup>®</sup> CCHFV RT-PCR Kit 1.0, Altona, Alemania, y un método previamente publicado [Atkinson et al, 2012] y modificado), y una RT-nested-PCR (Negredo et al, 2017). Para el diagnóstico serológico se determina IgG e IgM por inmunofluorescencia indirecta (Crimean-Congo Fever Virus Mosaic 2 IFA; Euroimmun, Alemania). La secuenciación del virus se hace siguiendo un protocolo previamente descrito (Ramírez de Arellano et al, 2017).

**Resultados y conclusiones:** Durante su estancia en el hospital el paciente muestra trombocitopenia y elevación de transaminasas, hallazgos compatibles con la infección por VFHCC. La viremia detectada fue alta ( $1,5 \times 10^7$ - $2,8 \times 10^8$  copias/ml), sin que se hubiera iniciado aún la respuesta de anticuerpos. Estos parámetros se asocian a una alta probabilidad de desenlace fatal en los pacientes infectados por este virus. La secuencia del virus obtenida en 2 de los 3 segmentos del genoma viral (segmentos M y L) indica que el virus pertenece al genotipo III aunque las secuencias son diferentes a las del brote de 2016. Cuando se analiza el segmento S se ve que dicho segmento se agrupa con cepas del genotipo Asia IV. El virus que causó el caso de 2018 es producto de un reagrupamiento genético, fenómeno descrito en virus con genoma segmentado y, concretamente, en VFHCC y pertenece a un nuevo virus diferente al descrito en los casos humanos de 2016. En nuestro país circulan, por tanto, al menos dos diferentes

virus que han causado cuadros mortales en humanos de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

#### 0049. RENTABILIDAD DE LA PCR A TIEMPO REAL PARA DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE RICKETTSIOSIS HUMANAS EN DIFERENTES MUESTRAS CLÍNICAS

C. Cervera, S. Santibáñez, P. Santibáñez, A. Portillo y J.A. Oteo

Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores (CRETAV), Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Pedro-CIBIR, Logroño.

**Introducción:** Los métodos moleculares basados en la PCR se han convertido en herramientas rápidas, sensibles y específicas para la detección e identificación de rickettsias en distintos tipos de muestras. La PCR a tiempo real (qPCR) permite automatizar, cuantificar el producto de la reacción y abaratar costes y tiempo. Su limitación es la falta de especificidad para llegar a especie de *Rickettsia* (experiencia propia).

**Objetivos:** Determinar la utilidad (sensibilidad) del ensayo de qPCR para el diagnóstico molecular de rickettsiosis en diferentes muestras clínicas. Comparar la sensibilidad de la qPCR con respecto a la PCR convencional. Determinar la rentabilidad de la qPCR en diferentes muestras de origen sanguíneo para el diagnóstico microbiológico de rickettsiosis.

**Material y métodos:** 332 muestras clínicas correspondientes a 95 pacientes con diagnóstico clínico-epidemiológico de rickettsiosis (con o sin confirmación microbiológica mediante PCR o serología) estudiados en el CRETAV entre enero de 2013 y diciembre de 2018. Tipo de muestra: 59 sangre-EDTA, 56 capas eritrocitarias, 66 sueros, 58 plasmas, 53 capas leucocitarias, 34 hisopos y 6 biopsias de 95 pacientes en fase aguda. Realización de qPCR con sonda (ARNr 23S de *Rickettsia* spp.) por triplicado y de PCRs convencionales (*ompA* y *ompB*). Para el estudio de la sensibilidad de la qPCR en las diferentes muestras de origen sanguíneo se seleccionaron 52 pacientes que tenían sangre-EDTA, capa eritrocitaria, suero, plasma y capa leucocitaria. Comparación de los resultados obtenidos en todas las muestras de la qPCR y PCRs convencionales.

**Resultados:** Sensibilidad global para diagnóstico de rickettsiosis mediante qPCR del 33,7% frente a 30,5% mediante PCRs convencionales. Hubo 2 pacientes con qPCR negativa y positiva por PCRs convencionales. Se correspondían con 2 muestras (biopsia e hisopo). En 59/95 pacientes no se llegó a un diagnóstico molecular (PCRs convencionales y qPCR negativas): 52 de estos pacientes habían recibido previamente antimicrobianos y en 7 podría deberse a falsos negativos de las técnicas moleculares empleadas. Sensibilidad global en muestras clínicas de la qPCR del 24,1% (80/332) frente a 14,2% (47/332) de PCRs convencionales. Sensibilidad superior en todos los tipos de muestra en qPCR con respecto a las PCRs convencionales excepto para biopsias (50% frente a 66,7% en biopsia, 44,1% frente a 35,3% en hisopo, 35,8% frente a 9,4% en capa leucocitaria, 25,9% frente a 19% en plasma, 19,7% frente a 10,6% en suero, 17,9% frente a 3,6% en capa eritrocitaria y 16,9% frente a 6,8% en sangre-EDTA). En los 52 pacientes en que se dispuso de las 5 muestras de origen sanguíneo la sensibilidad de la qPCR fue mayor en las capas leucocitarias (36,5%), seguido de plasma (25%), suero (23,1%), capas eritrocitarias (19,2%) y sangre-EDTA (17,3%). 2/52 pacientes fueron diagnosticados mediante qPCR pero no mediante PCRs convencionales.

**Conclusiones:** La qPCR debería utilizarse como método de cribado ante sospecha de rickettsiosis por su mayor sensibilidad para el diagnóstico de rickettsiosis. El hisopado de escara (muestra no invasiva) tiene una sensibilidad del 44,1%, solo superada (50%) por la biopsia (invasiva). La muestra sanguínea más rentable para el diagnóstico de rickettsiosis es la capa leucocitaria.

### 0050. ESTUDIO PROSPECTIVO SOBRE INCIDENCIA DE DIARREA DEL VIAJERO, LA NECESIDAD DE TRATAMIENTO ANTIDIARREICO Y EL USO APROPIADO O NO DE LA ANTIOTERAPIA

X. Sanz Salvador<sup>1</sup>, C. Masuet<sup>2</sup>, A. Morales-Cartagena<sup>1</sup>, M. Aparicio<sup>1</sup>, J. Martínez-Montauti<sup>1</sup>, A. Vidal<sup>1</sup>, G. Abelenda<sup>1</sup>, L. Ortega<sup>1</sup>, A. Ribera<sup>1</sup>, M. Clemente<sup>1</sup>, A. Duarte<sup>1</sup>, A. Ayestarán<sup>1</sup>, J. Llaberia<sup>1</sup> e Y. Meije<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Barcelona-SCIAS, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

**Introducción:** La diarrea es una de las patologías más frecuentes entre los viajeros. Si bien no implica un problema de salud grave, conlleva una significativa morbilidad, limitación durante el viaje e impacto económico. La necesidad de antidiarreico y el uso correcto o no de la antibioterapia durante el viaje son aspectos controvertidos y decisivos en el manejo de esta patología con diferentes actitudes según los centros. Aunque la mayoría de la guías recomiendan el uso de antibioterapia en casos de diarrea severa, el uso indiscriminado de antibioterapia plantea el riesgo creciente de aparición de resistencias antimicrobianas. Las recomendaciones específicas previaje pueden tener implicaciones en el adecuado manejo de la diarrea durante el viaje, así como en el uso correcto de la antibioterapia.

**Objetivos:** El objetivo primario fue valorar la incidencia de diarrea del viajero entre los pacientes que realizan consulta previaje en nuestra consulta de atención integral al viajero. Los objetivos secundarios fueron: valorar por un lado la necesidad del uso de tratamiento antidiarreico y eficacia del mismo y por el otro, valorar la necesidad que tuvo el viajero en el uso de la antibioterapia y si este fue correcto en relación a las recomendaciones previaje.

**Material y métodos:** Se incluyeron todos los viajeros de > 18 años con viaje de cronología definida y < 6 meses, del 1 de febrero 2017 al 31 de enero de 2018. En la consulta previaje se recomendó antidiarreico en caso de diarrea no disintérica y mantenida tras medidas de hidratación óptimas y solo se aconsejó antibioterapia en casos de diarrea severa e imposibilidad de consulta médica. En la primera semana del retorno se contactó con el viajero para recoger todas las variables relacionadas con el viaje, los episodios de diarrea y la necesidad de tratamiento antidiarreico y/o antibioterapia. Se realizó un análisis estadístico de datos mediante SPSS.

**Resultados:** Se incluyeron 473/620 viajeros con una mediana de edad de 39 años (IQR 29-57). La mediana de días del viaje fue de 16 días (IQR 13-22). 57% eran mujeres. En un 73% el viaje era tipo hotel. El destino más frecuente fue Asia en el 57%, seguido de África y América del Sur. Un 17% presentaron diarrea. El viaje tipo cooperante se asoció de forma estadísticamente significativa con la incidencia de diarrea ( $p < 0,05$ ). De los pacientes con diarrea, el 62% usó antidiarreico con una resolución de la diarrea en 2 días de mediana (IQR 1-3). No hubo diferencias entre racecadotril frente a loperamida. Solo un

9,8% de los pacientes usaron antibioterapia con una indicación correcta del 87,5%.

**Conclusiones:** La incidencia de diarrea no fue despreciable entre nuestros viajeros. Se objetivó una mayor incidencia de diarrea en el viajero tipo "cooperante" La efectividad del tratamiento antidiarreico fue adecuada y similar para racecadotril frente a loperamida. El uso de la antibioterapia fue correcto. La información aportada al viajero es fundamental en el manejo de la diarrea y en el uso correcto de la antibioterapia.

### Sesión oral 06:

Hepatitis

Jueves, 23 de mayo de 2019 - Sala Berlín- 13:00 h

### 0051. NECESIDADES DE VACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS B EN COLECTIVOS VULNERABLES QUE ACUDEN A CENTROS COMUNITARIOS EN BARCELONA

V. Saludes<sup>1</sup>, V. González<sup>2</sup>, A. Antuori<sup>3</sup>, C. Folch<sup>2</sup>, L. Ferrer<sup>2</sup>, S. González-Gómez<sup>3</sup>, N. González<sup>4</sup>, M. Villar<sup>5</sup>, M. Cebrián<sup>6</sup>, V. Rodríguez<sup>7</sup>, S. de Sanjosé<sup>8</sup>, J. Casabona<sup>2</sup>, N. Ibáñez<sup>9</sup>, L. Matas<sup>1</sup>, E. Martró<sup>1</sup> y Grupo de Estudio Hepcdetect II, Grupo de Estudio Sweetie

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología, Laboratorio Clínico Metropolitana Norte, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona. Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. <sup>2</sup>Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i la Sida de Catalunya (CEEISCAT), Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT). Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Microbiología, Laboratorio Clínico Metropolitana Norte, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona. <sup>4</sup>El Local, Fundació IPSS, Sant Adrià del Besòs. <sup>5</sup>STOP SIDA, Barcelona. <sup>6</sup>Fundació AMBIT Prevenció, Barcelona. <sup>7</sup>Programa d'Investigació d'Epidemiologia del Càncer, Institut Català d'Oncologia (ICO), L'Hospitalet de Llobregat. <sup>8</sup>Programa d'Investigació d'Epidemiologia del Càncer, Institut Català d'Oncologia (ICO), L'Hospitalet de Llobregat. Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. <sup>9</sup>Subdirecció general de Drogodependències, Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT), Barcelona.

Tabla. Comunicación 0051

Interpretación de la serología	Marcadores	Resultado	UDI n (%)	TTS y HTS n (%)*
Susceptibles de infectarse	HBsAg	Negativo	82 (27,3%)	50 (40,7%)
	Anti-HBc	Negativo		
	Anti-HBs	Negativo		
Inmunidad debida a infección natural	HBsAg	Negativo	65 (21,7%)	35 (28,5%)
	Anti-HBc	Positivo		
	Anti-HBs	Positivo		
Inmunidad debida a vacunación	HBsAg	Negativo	102 (34,0%)	31 (25,5%)
	Anti-HBc	Negativo		
	Anti-HBs	Positivo		
Infección activa	HBsAg	Positivo	5 (1,7%)	1 (0,8%)
	Anti-HBc	Positivo		
	Anti-HBs	Negativo		
No concluyente†	HBsAg	Negativo	46 (15,3%)	6 (4,9%)
	Anti-HBc	Positivo		
	Anti-HBs	Negativo		

Niveles protectores de Anti-HBs si positivo > 10 mUI/ml; \*65,5% TTS y 34,5% HTS. †Frecuentemente debidos a infección resuelta, aunque cabe la posibilidad de resultado falso positivo del Anti-HBc (susceptible), infección aguda en fase de resolución o infección crónica.

**Introducción y objetivos:** Los usuarios de drogas inyectadas (UDI) y los trabajadores sexuales son poblaciones con acceso limitado al sistema sanitario y a riesgo de infectarse con el virus de la hepatitis B (VHB) por vía parenteral y/o sexual. En Cataluña, la prevalencia del VHB y la cobertura del programa de vacunación no han sido evaluadas en mujeres transgénero que ejercen el trabajo sexual (TTS) ni en hombres que ejercen el trabajo sexual (HTS), y falta información actualizada en UDI. El objetivo fue describir la prevalencia de infección por VHB y evaluar las necesidades de vacunación frente al VHB en estas poblaciones vulnerables.

**Material y métodos:** Se analizaron los datos derivados de dos estudios transversales en centros comunitarios. Se incluyeron (i) 300 UDI  $\geq$  18 años del estudio HepCdetect II que se habían inyectado drogas durante los últimos seis meses, reclutados en el centro de reducción de daños "El Local" (barrio de La Mina), (ii) 123 TTS y HTS  $\geq$  18 años del estudio Sweetie, reclutados en dos ONG (Stop Sida y AMBIT Prevenció). Se recopiló datos epidemiológicos en un cuestionario anónimo. Se recogieron muestras de sangre venosa en los centros y se enviaron al laboratorio para detectar marcadores serológicos del VHB (VITROS, Ortho Clinical Diagnostics) entre otras infecciones. Los resultados se comunicaron a los centros comunitarios en una semana. En una segunda visita a estos centros, se entregaron los resultados, y se realizó el asesoramiento y la derivación al sistema sanitario en caso necesario.

**Resultados:** La prevalencia de exposición al VHB se refleja en la tabla (inmunidad por infección natural, infección activa y casos no concluyentes). Entre el 27,3% de los UDI que eran susceptibles a la infección por VHB (candidatos a vacunación), el 91,1% presentó al menos una de las siguientes características: ser español pero no haber entrado en el programa de vacunación universal en la preadolescencia instaurado en Cataluña en 1991 (52,5%), ser inmigrante (38,8%), estar infectado con el VIH (13,8%) o con el VHC (62,5%). Entre el 40,7% de trabajadores sexuales candidatos a vacunación, el 98,4% eran inmigrantes.

**Conclusiones:** Es necesario reforzar el programa de vacunación de los UDI que acuden a las salas de venopunción y diseñar estrategias de vacunación dirigidas a TTS y HTS basadas en la accesibilidad, para mejorar la prevención contra el VHB en estos colectivos.

#### 0052. CONSERVACIÓN DE LAS QUASIESPECIES DEL GEN CORE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN UN GRUPO DE PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA

M. Yll<sup>1</sup>, M.F. Cortese<sup>1</sup>, M. Guerrero<sup>2</sup>, J. Gregori<sup>3</sup>, M. Riveiro Barciela<sup>2</sup>, R. Casillas<sup>1</sup>, C. González<sup>2</sup>, S. Sopena<sup>4</sup>, C. Godoy<sup>1</sup>, J. Quer<sup>1</sup>, A. Rando<sup>2</sup>, R. López-Martínez<sup>2</sup>, R. Esteban-Mur<sup>2</sup>, M. Buti<sup>2</sup>, D. Taberner<sup>4</sup> y F. Rodríguez-Frías<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>3</sup>Roche Diagnostics SL, Sant Cugat. <sup>4</sup>Ciberehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

**Introducción y objetivos:** La infección por el Virus Hepatitis B (VHB) es la principal causa de muerte por hepatitis virales debido principalmente al desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma (HCC). La proteína del core, HBcAg (codificada por el gen *HBC*), es una proteína estructural de la cápside viral que juega un rol funcional en la regulación de la expresión viral, interfiriendo con la actividad de la propia célula huésped. El objetivo de este estudio es analizar la conservación del HBC en un grupo de pacientes con HCC.

**Material y métodos:** Se han incluido 28 pacientes con hepatitis crónica B y viremia superior a 7000IU/ml: 11 con hepatocarcinoma (HCC) y 17 sin lesión tumoral (CHB). Se ha analizado por secuenciación masiva (MiSeq-Illumina) la región del genoma del VHB que corresponde al gen *HBC* (nucleótidos, nt 1863-2483). La conservación se ha analizado calculando el contenido de información de cada posición nucleotídica y aminoacídica en el alineamiento de todas las secuencias

únicas obtenidas (haplotipos). La presencia de mutaciones aminoacídicas se ha evaluado alineando los haplotipos con la secuencia consenso del genotipo correspondiente. Las diferencias entre los grupos se han analizado a través de test de Mann-Whitney y Kruskal Wallis.

**Resultados:** Se han encontrado diversas regiones hiperconservadas a nivel nucleotídico que coinciden en ambos grupos (nt 1900-1929; 2252-2288; 2370-2403). Además, se han identificado dos regiones altamente conservadas exclusivamente en HCC (nt 1952-1977; 2417-2442) y una en CHB (nt 2306-2334). A nivel aminoacídico se han evidenciado regiones hiperconservadas comunes (aminoácido, aa, 117-129; 136-146; 165-172), dos regiones hiperconservadas específicas de CHB (aa 98-111; 156-166) y una de HCC (aa 22-33). En la comparación de la conservación entre los dos grupos se ha evidenciado que los HCC presentan generalmente una mayor conservación respecto a los CHB exceptuando dos regiones a nivel nucleotídico (nt 1996-2027; 2293-2332) y una a nivel aminoacídico (aa 96-143) (p valor < 0,0001 en las 3 regiones). Se han detectado 2 mutaciones aminoacídicas significativas en el grupo HCC: P79QS (frecuencia relativa respectivamente en CHB y HCC de 5,96 y 39,62, p = 0,0204) y S181P (frecuencia relativa de 0 en CHB y 20,42 en HCC; p = 0,0047).

**Conclusiones:** Generalmente, los pacientes con hepatitis crónica que han desarrollado HCC presentan una mayor conservación del *HBC* respecto a los pacientes sin lesión hepática, aunque la presencia de regiones menos conservadas tanto a nivel de nucleotídicos como aminoacídicos podrían sugerir una relación entre estas regiones y el desarrollo de hepatocarcinoma. Las regiones hiper-conservadas identificadas en ambos grupos podrían ser posibles dianas de terapia génica, preferentemente aquellas en las que residen residuos de Arginina, esenciales para la localización subcelular y funcionalidad de la proteína. Las dos mutaciones detectadas en los HCC se caracterizan por el intercambio entre aminoácidos fosforilables (Serina, S) y estructurales (Prolina, P). Estudios posteriores serán necesarios para evaluar sus efectos en la modificación postraduccional de la proteína Hbc y sus efectos en la replicación viral y proliferación celular.

Estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III (beca PI17/02233), co-financiado por el European Regional Development Fund (ERDF).

#### 0053. SCREENING DE INFECCIÓN POR HEPATITIS C EN PACIENTES DEL HOSPITAL MATERNAL EN EL HOSPITAL MIGUEL SERVET DE ZARAGOZA

D. Ortega Larrea, L. Roc, A. Martines Sapiña, M. Fernández, B. Fortuño y J.M. Campillos

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Introducción y objetivos:** La infección por el virus de la hepatitis C, continúa siendo un problema de salud pública, la aparición de nuevos tratamientos, ha hecho que la hepatitis C sea una enfermedad curable, y ha llevado a que en los últimos años se pongan en marcha programas para detectar a aquellas personas que no han sido diagnosticadas. La SEGO no recomienda el screening rutinario de hepatitis C y solo lo recomienda en visitas pregestacionales, pero dado que estas se realizan en pocas ocasiones y teniendo en cuenta que toda mujer embarazada tendrá contacto con el sistema de salud, se pretende realizar un screening serológico de hepatitis C en el sector 2 de Zaragoza y así conocer si se pueden rescatar diagnósticos perdidos de hepatitis C.

**Material y métodos:** Se realizó la detección del anticuerpo del virus de la hepatitis C por técnica de quimioluminiscencia (autoanalizador Centauro), de sueros provenientes de consultas de toxicología, hospital maternal y fecundación *in vitro* desde septiembre de 2017 hasta diciembre de 2018. La determinación se hizo de forma rutinaria en todas las pacientes y en el caso de la gestante se realizó en el control del tercer trimestre.

**Resultados:** Durante los 16 meses de estudio, se realizaron 8.130 serologías de hepatitis C a mujeres con una edad media de 32,5 años.

Se detectaron anticuerpos positivos frente a hepatitis C, en seis pacientes que dan un porcentaje de 0,07%, las pacientes tenían como lugar de procedencia España (4), Guinea Ecuatorial (1) y Pakistán (1). De estas pacientes, tres presentaban carga viral indetectable y se las consideró curadas. Las otras tres pacientes que presentaban cargas virales elevadas, se encontraban en el tercer trimestre de gestación, una de ellas, procedía de zona endémica y las otras dos eran españolas. Ninguna de ellas presentaba otras comorbilidades. En otras 84 pacientes (1,03%) que presentaban patologías como VIH (14), hepatitis B (58) y lúes (11) no se detectó tampoco anticuerpos de hepatitis C.

**Conclusiones:** 1.º El porcentaje de positivos de 0.07% es más bajo que la población general, debido a que se realizó un screening en una población de edad menor, a la que habitualmente presenta la enfermedad, además se excluyen otros factores de riesgo importantes como diálisis o transfusiones. 2.º En nuestro estudio la infección por hepatitis C no se asoció a otras comorbilidades que comparten vías de transmisión, ni a procedencia de zona endémica, lo cual obliga a descartar la enfermedad en otras pacientes que no presenten estos factores de riesgo. 3.º Este screening ayudó a diagnosticar pacientes con carga viral detectable en la gestación que permite conocer los casos en riesgo de transmisión y tomar las medidas oportunas en la madre y RN.

#### 0054. DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS C EN UN SOLO PASO: UNA ESTRATEGIA COSTE-EFECTIVA

F. García<sup>1</sup>, R. Domínguez-Hernández<sup>2</sup>, M. Casado<sup>3</sup>, J. Macías<sup>4</sup>, F. Tellez<sup>5</sup>, J.M. Pascasio<sup>6</sup>, M.A. Casado<sup>2</sup> y J.C. Alados<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario San Cecilio, Granada. <sup>2</sup>Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid. <sup>3</sup>Hospital Torrecárdenas, Almería. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Valme, Sevilla. <sup>5</sup>Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real. <sup>6</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>7</sup>Hospital del S.A.S. de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera.

**Introducción:** Aumentar las tasas de diagnóstico es clave para avanzar en la eliminación del virus de la hepatitis C (VHC). Los circuitos habituales de diagnóstico son complejos y algunos pacientes no son remitidos al especialista para su evaluación y tratamiento. Un diagnóstico de infección activa en la misma muestra de suero, simplificaría el proceso y establecería un acceso rápido de los pacientes al tratamiento. El objetivo del análisis fue estimar el impacto sanitario y económico del diagnóstico de la infección crónica en un solo paso (D1P) comparado con el diagnóstico tradicional (DTRA) en Andalucía.

**Material y métodos:** Se realizó un árbol de decisión para estimar la derivación de los pacientes infectados con VHC, las pérdidas de seguimiento y el acceso al tratamiento, además de los costes asociados al diagnóstico de la infección, para ambos procesos de diagnóstico. La población sin determinación previa de anticuerpos para el VHC (anti-VHC) estimada para solicitar la serología fue de 269.526. El circuito asistencial para el diagnóstico se basó en la primera visita al especialista (67% atención primaria; 33% atención hospitalaria), anticuerpos para el VHC (anti-VHC), carga viral, genotipo y visitas sucesivas para valoración de la enfermedad y tratamiento. La distribución de pacientes para cada circuito fue obtenida de un panel de expertos. Los costes unitarios (€, 2018) de los recursos sanitarios se obtuvieron de bases de datos de hospitales de Andalucía, sin considerar el coste farmacológico.

**Resultados:** Del total de la población estimada, 2.830 tendrían anti-VHC+ y 1.876 con carga viral positiva. De los pacientes vírémicos, 1.389 serían derivados al especialista en el D1P y 1.063 en el DTRA, siendo tratados 1.320 y 1.009, respectivamente. Con el D1P ningún paciente con carga viral negativa sería remitido al especialista frente a los 540 con el DTRA. Comparado al D1P, con el DTRA un 63% más de pacientes vírémicos no serían derivados al especialista para su valoración y en un 30% se produciría una pérdida de seguimiento. Además, el D1P

generaría un ahorro de costes de 184.928€ frente al DTRA (15.671.493€ frente a 15.856.421€). Al comparar el D1P frente a DTRA, el ahorro por paciente con carga viral positiva derivado al especialista fue de 3.644€ (11.279€ frente a 14.923€).

**Conclusiones:** El diagnóstico en un solo paso supondría un aumento de pacientes diagnosticados, aumentaría el acceso de los pacientes crónicos al tratamiento, y generaría un ahorro de costes, demostrando su eficiencia en el sistema sanitario en Andalucía.

#### 0055. ESTRATEGIA PARA LA BÚSQUEDA Y RECUPERACIÓN DE PACIENTES CON HEPATITIS C ACTIVA BASADA EN EL DIAGNÓSTICO EN UN SOLO PASO Y DERIVACIÓN TELEMÁTICA

M. Torrecillas Muelas<sup>1</sup>, N. Gómez Muñoz<sup>2</sup>, M.D. Ocete Mochón<sup>1</sup>, M. Diago Madrid<sup>3</sup>, N. Aparisi Valero<sup>1</sup>, R. Medina González<sup>1</sup>, R. Olmos Arenas<sup>1</sup>, E.M. Martínez Olivares<sup>2</sup>, R. Madolell Asensio<sup>1</sup>, E. Ortega González<sup>2</sup>, C. Gimeno Cardona<sup>4</sup> y M. García-Deltoro<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Servicio de Microbiología, Valencia. <sup>2</sup>Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Valencia. <sup>3</sup>Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Servicio de Medicina Digestiva y Hepatología. Facultad de Medicina y Odontología Universidad de Valencia, Valencia. <sup>4</sup>Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Servicio de Microbiología. Facultad de Medicina y Odontología Universidad de Valencia, Valencia. <sup>5</sup>Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina y Odontología Universidad de Valencia, Valencia.

**Objetivos:** Evaluar el impacto del diagnóstico de infección activa de hepatitis C en un solo paso (Dx1P) y la derivación telemática al especialista mediante un protocolo multidisciplinar. Comparar los resultados con el diagnóstico en dos pasos (Dx2P).

**Material y métodos:** Se realizó un estudio comparativo entre dos algoritmos diagnósticos de hepatitis C activa. Dx1P (enero-diciembre 2018): 208 nuevos pacientes Ac anti-VHC positivo fueron analizados con Architect HCV core Ag assay® (Abbott Diagnostics, Alemania) utilizando la misma muestra. En mayo 2018 se inició el aviso telemático de pacientes vírémicos para la citación precoz en consultas de Enfermedades Infecciosas y Hepatología del Hospital. Dx2P (2016): 168 pacientes Ac anti-VHC positivo, 62 con segunda muestra para determinación de viremia. El análisis estadístico se realizó con SPSS®, efectuando estadística descriptiva y comparativa utilizando pruebas no paramétricas (U de Mann Whitney).

**Resultados:** Los datos demográficos y las variables analizadas se muestran en la tabla 1. De los 376 casos estudiados 208 pertenecen a Dx1P y 168 Dx2P, presentaron viremia activa 66 y 40 respectivamente. 4 Dx1P vírémicos fueron excluidos por exitus (3 casos) o discordancia entre CV y Ag\_core\_VHC (1 caso) y 63 Dx2P se desconoce su viremia. 38 Dx1P fueron derivados telemáticamente y 24 siguiendo el protocolo habitual. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los días hasta citación entre las dos metodologías, entre los subgrupos Dx1P y entre los F3-F4 (13 casos Dx1P; 6 casos Dx2P) de ambas metodologías (tabla 2).

**Conclusiones:** El Dx1P es una herramienta útil para el cribado de Hepatitis C activa, permitiendo recuperar la totalidad de los casos y disminuir los tiempos de diagnóstico, derivación e instauración del tratamiento. Los pacientes Dx2P con viremia desconocida corresponden a exitus (9 casos), otras áreas sanitarias (4 casos) o pérdidas de seguimiento (18 casos), detectándose 32 casos pendientes de reevaluar su situación de viremia activa y ligar al sistema sanitario. La derivación telemática elimina las barreras administrativas y establece comunicación directa entre los Servicios de Microbiología, Enfermedades Infecciosas y Hepatología, fundamental para el reclutamiento de los

pacientes de Atención Primaria, Centro Penitenciario y Unidad de Conductas Adictivas.

**Tabla 1.** Cohorte hepatitis C

Epidemiología		Dx1P	Dx2P
Sexo	Hombres	73,4%	61,3%
	Mujeres	26,6%	38,7%
Nacionalidad	Europa	88,9%	89,4%
	Asia	7,9%	3,6%
	África	0%	3%
	América	3,2%	4%
Edad	Media	59	52
	Desviación estándar	± 16	± 13
Procedencia	Hospitalización	47,5%	30,6%
	Atención Primaria	43,1%	55,7%
	Centro penitenciario/Unidad de Conductas Adictivas	9,4%	13,7%
Microbiología			
	Viremia		
	Activa	30,1%	24,1%
	No activa	69,9%	18,7%
	Desconocido	0%	57,2%
Genotipo	1a	16,7%	25,4%
	1b	30,3%	22,4%
	2	3,0%	0%
	3	22,7%	9%
	4	6,1%	0%
Datos clínicos y tratamiento			
	Grado fibrosis		
	F0-F2	63,9%	72,7%
	F3-F4	36,1%	27,3%
Antiviral	Epclusa	28,2%	16,8%
	Maviret	53,1%	11,4%
	Harvoni	3,1%	57,1%
	Zepatier	15,6%	0%
	Viekirax/Exviera	0%	11,3%
	Simeprevir-sofosbuvir	0%	3,4%

## 0056. RESPUESTA A ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA Y PERFIL DEL PACIENTE EN ESPAÑA: 2015-2018

M. Rodríguez-Fernández<sup>1</sup>, J. Macías<sup>1</sup>, S. Castro-Sánchez<sup>2</sup>, R. Granados<sup>3</sup>, F. Téllez<sup>4</sup>, T. Brieva<sup>5</sup>, D. Merino<sup>6</sup>, R. Palacios<sup>7</sup>, J. Cucurull-Canosa<sup>8</sup>, M. Paniagua-García<sup>9</sup>, F.J. Vera-Méndez<sup>10</sup>, L. García-Fraile<sup>11</sup>, H. Albendín-Iglesias<sup>12</sup>, M. García-Deltoro<sup>13</sup>, M. Pérez-Pérez<sup>14</sup>, A. Collado<sup>15</sup> y J.A. Pineda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Valme, Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Vigo.

<sup>3</sup>Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canarias.

<sup>4</sup>Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real. <sup>5</sup>Hospital

Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>6</sup>Hospital Juan Ramón Jiménez,

Huelva. <sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

<sup>8</sup>Fundació Salut Empordà (Fundació Privada), Figueras. <sup>9</sup>Hospital

Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla. <sup>10</sup>Hospital Universitario

Santa Lucía, Cartagena. <sup>11</sup>Hospital Universitario la Princesa, Madrid.

<sup>12</sup>Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. <sup>13</sup>Hospital

General Universitario de Valencia, Valencia. <sup>14</sup>Hospital de La Línea

de la Concepción, La Línea de la Concepción. <sup>15</sup>Hospital Universitario

Torrecaídas, Almería.

**Introducción y objetivos:** Desde la implantación del Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el SNS (PEACH), se han comer-

cializado antivirales de acción directa (AAD) con perfiles de eficacia y seguridad que han mejorado progresivamente entre 2015 y 2018. Además, el espectro de pacientes con criterios de tratamiento contemplados por el PEACH se ha ido ampliando hasta abarcar a la totalidad de los infectados por VHC. Con combinaciones de AAD más eficaces y pacientes potencialmente más fáciles de tratar, las tasas de RVS deberían haber aumentado progresivamente. Por ello, analizamos los cambios en las tasas de RVS y en el perfil de paciente en las cohortes HEPAVIR-DAA y GEHEP-MONO desde 2015 a 2018.

**Material y métodos:** La cohorte HEPAVIR-DAA, que recluta pacientes coinfectados por VIH/VHC, y la cohorte GEHEP-MONO, que incluye individuos monoinfectados por VHC, son cohortes prospectivas multicéntricas abiertas que incluyen pacientes que inician tratamiento frente a la infección por VHC. Se analizaron las tasas globales de RVS12 por intención de tratar (ITT) anuales.

**Resultados:** 3.979 pacientes tratados con AAD han alcanzado la fecha de evaluación de RVS12. Las tasas de RVS12 por año fueron: 2015 (N = 1.852): 95%; 2016 (N = 1.034): 96%; 2017 (N = 638): 96%; 2018 (N = 455): 96%, (p = 0,665). La frecuencia de recidivas fue: 2015, 2,8%; 2016, 1,8%; 2017, 1,6%; 2018, 1,7%, (p = 0,054). Abandonaron voluntariamente tratamiento por año: 2015, 1,2%; 2016, 1,9%; 2017, 3%; 2018, 3,4%, (p = 0,004). La proporción de pacientes naïve para AAD aumentó desde 55% en 2015 a 84% en 2018 (p < 0,001), mientras que la frecuencia de cirrosis decreció desde 48% en 2015 a 19% en 2018 (p < 0,001). Los pacientes tratados con terapia con agonistas opiáceos aumentó desde 11% en 2015 a 20% en 2018 (p < 0,001).

**Conclusiones:** Las tasas de RVS12 alcanzadas anualmente en los años 2015-2018 fueron similares, a pesar de una menor frecuencia de recidivas. Este hecho se debe a una mayor proporción de abandonos, paralelo a la incorporación de más pacientes con terapia con agonistas opiáceos en los últimos años.

## 0057. ALTA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON AAD EN PACIENTES ADICTOS A DROGAS EN CONSUMO ACTIVO INFECTADOS POR VHC

J. Valencia la Rosa<sup>1</sup>, A. Álvaro-Meca<sup>2</sup>, J. Troya<sup>3</sup>, G. Cuevas<sup>3</sup>, J. Gutiérrez<sup>4</sup>, A. Morro<sup>5</sup>, J. Álvarez<sup>6</sup>, L. Pulido<sup>6</sup> y P. Ryan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Subdirección General de Actuación en Adicciones, Unidad móvil de Reducción del daño SMASD. <sup>2</sup>Universidad Rey Juan Carlos, Bioestadística. <sup>3</sup>Hospital Infanta Leonor, Madrid. <sup>4</sup>ONG Madrid Positivo, Madrid. <sup>5</sup>Subdirección General de Actuación en Adicciones, Madrid. <sup>6</sup>Unidad móvil de Reducción del daño Madroño, Madrid.

**Introducción y objetivos:** La Organización Mundial de la Salud ha llamado recientemente a la eliminación del virus de la hepatitis C (VHC) y ha identificado a los usuarios de drogas inyectables como una población clave para lograr este objetivo, en base al riesgo de transmisión a otros usuarios. El objetivo fue evaluar la eficacia de los AAD en usuarios de drogas en consumo activo seguidos en dos Unidades Móviles de Reducción del daño de baja exigencia (UMRDs).

**Material y métodos:** Incluimos usuarios de drogas activos (personas quienes consumían heroína/cocaína fumada o inyectada en los últimos seis meses) que recibieron tratamiento contra el VHC y fueron aten-

**Tabla 2.** Comunicación 0055  
Pacientes vírémicos Dx1P frente a Dx2P

		Días hasta citación			Días hasta inicio de tratamiento		
		Mediana	Intervalo de confianza	p-valor	Mediana	Intervalo de confianza	p-valor
Dx1P	Aviso telemático	16	[7-22]	0,043	48,5	[29-65]	0,073
	No telemático	27	[18-63]		73,5	[41-116,34]	
Dx1P Dx2P		18	[14-42]	< 0,001	54	[43-74,99]	< 0,001
		107	[62-148]		199,5	[116,24-388]	
F3-F4	Dx1P	15	[8-22]	< 0,001	35	[26-49]	< 0,001
	Dx2P	95,5	[35,5-308,5]		126	[51,5-365,5]	

didados en dos UMRDs en Madrid entre enero de 2016 y julio de 2018. La respuesta virológica sostenida (RVS) se evaluó 12 semanas finalizada la terapia mediante análisis de intención de tratar (ITT) incluyendo todos los pacientes. Un análisis de ITT modificado excluyó a pacientes perdidos en el seguimiento después de completar el tratamiento y las interrupciones del tratamiento para evaluar la eficacia pura de los AAD. La respuesta al fin de tratamiento (RFT) se definió como una carga viral del VHC (CV VHC) no detectable al final de la fecha de fin de tratamiento. La RVS se definió como una CV VHC indetectable obtenida al menos 12 semanas posterior al fin de tratamiento. La falla virológica (FV) se definió como una CV VHC detectable antes de la fecha de RVS. La abstinencia reciente se definió por el cese del consumo de drogas al menos 15 días y no más de 6 meses.

**Resultados:** 165 individuos iniciaron AAD en ambas UMRDs. Esta población especial se caracterizaban por: 120 (72,7%) personas sin hogar, 122 (73,9%) y 88 (53,3%) reportaron uso de drogas inyectadas (UDI) en los últimos 6 meses y 30 días previos al inicio del tratamiento del VHC, respectivamente, 142 (86,1%) recibían metadona, 59 (36%) presentaban coinfección por VIH, 19 (13,6%) tenían cirrosis, 31 (18,9%) tenían una enfermedad de salud mental y sesenta (36,6%) participantes iniciaron terapia en abstinencia reciente. A la fecha de cierre (30 de septiembre de 2018), 159 tuvieron RFT, 1 suspendió el tratamiento y fue perdido en el seguimiento, y 5 aún estaban en tratamiento. La FV se observó en 3 participantes. Ocho participantes fueron perdidos en el seguimiento después de completar la RFT. Treinta participantes que terminaron la RFT estaban esperando la RVS. La tasa global de RVS fue 65,5% (108/165) (ITT, reinfección = fracaso) y del 97,5% (118/121) (ITTm). Todos los VF tenían CV VHC positivo después de la RFT y antes de la RVS. La RVS no fue estadísticamente diferente según el estado basal de la infección VIH o el consumo activo/abstinencia reciente previa al tratamiento.

**Conclusiones:** Nuestros resultados demuestran una alta proporción de pacientes que finalizan tratamiento con una gran efectividad y en una población considerada marginada y de difícil acceso. Por tanto, los médicos no deberían desistir su decisión de iniciar tratamiento para el VHC en base al consumo activo de drogas de sus pacientes.

#### 0058. EL VALOR DE LA RIGIDEZ HEPÁTICA EN EL MOMENTO DE RVS PREDICE FIABLEMENTE LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES HEPÁTICAS POSTERIORES EN PACIENTES VHC TRATADOS CON AAD

A. Corma-Gómez<sup>1</sup>, M. Iglesias<sup>1</sup>, F. Téllez<sup>2</sup>, L. Morano<sup>3</sup>, A. Rivero-Juárez<sup>4</sup>, M.J. Ríos-Villegas<sup>5</sup>, M. Santos<sup>6</sup>, F. Vera<sup>7</sup>, J. Santos<sup>8</sup>, R. Granados<sup>9</sup>, D. Merino<sup>10</sup>, I. D. Santos Gil<sup>11</sup>, J. Macías<sup>1</sup> y J.A. Pineda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Valme, Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real. <sup>3</sup>Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo. <sup>4</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>5</sup>Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla. <sup>6</sup>Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera. <sup>7</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena. <sup>8</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. <sup>9</sup>Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas, Gran Canaria. <sup>10</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Huelva, Huelva. <sup>11</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

**Introducción y objetivos:** Una minoría de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) desarrollan complicaciones hepáticas tras haber alcanzado la respuesta viral sostenida (RVS). Determinar qué factores pueden identificar a los pacientes con bajo riesgo de desarrollar eventos clínicos tras la RVS tiene un interés máximo. El objetivo del estudio fue analizar el valor predictivo de la rigidez hepática (RH) en el momento de la RVS de la aparición de complicaciones hepáticas en pacientes con fibrosis avanzada, que alcanzan la RVS con regímenes basados en antivirales de acción directa (AAD).

**Material y métodos:** Estudio longitudinal prospectivo multicéntrico de cohortes. Se seleccionaron pacientes de las cohortes GEHEP y HEPAVIR que cumplieran los siguientes criterios: 1) haber recibido un régimen con al menos un AAD; 2) rigidez hepática (RH) previa al inicio del tratamiento  $\geq 9,5$  KPa; 3) medición de la RH en el momento de la RVS disponible. La variable primaria fue el tiempo hasta el desarrollo de una complicación hepática (descompensación hepática o hepatocarcinoma) o requerir trasplante hepático. Se analizaron covariables sociodemográficas, clínicas, analíticas y elastográficas. La relación entre la variable primaria y los predictores potenciales de complicaciones hepáticas se analizaron mediante test de log-rank y regresión de Cox para riesgos competitivos.

**Resultados:** Se incluyeron 843 pacientes, 573 (68%) coinfectados por el VIH. 463 (55%) presentaban una cirrosis compensada previa. 50 (6%) habían desarrollado una complicación hepática previa al tratamiento. 787 (93%) habían recibido regímenes libres de interferón. Durante un tiempo de seguimiento mediano (Q1-Q3) de 25,2 (15,8-30,6) meses, 27 (3,2%) pacientes desarrollaron algún evento hepático y 23 (2,7%) fallecieron. En el análisis multivariante, las variables (subhazard ratio [SHR] [IC95%]) asociadas con el desarrollo de una complicación hepática o requerir trasplante fueron: el valor de la RH pretratamiento (1,03 [1,01-1,08], por cada aumento de 1KPa), estar infectado por el genotipo 3 del VHC (5,77 [2,33-14,33]), haber conseguido la RVS con regímenes con interferón (3,70 [1,16-12,50]), descompensaciones hepáticas previas (5,58 [1,95-15,99]), presentar un índice Child B en RVS (6,60 [2,02-21,50]) y el valor de la RH en RVS (1,03 [1,01-1,01], por cada aumento de 1 KPa). Ninguno de los 482 pacientes con RH < 14 KPa en RVS desarrolló una complicación hepática o requirió trasplante durante el seguimiento. 175 (34%) pacientes con una RH pretratamiento > 14 KPa, mejoraron, presentando una RH en RVS < 14 KPa.

**Conclusiones:** El valor de la RH en el momento de la RVS predice la aparición de eventos clínicos en pacientes infectados por el VHC, que alcanzan la RVS tras regímenes basados en AAD. Un valor de RH < 14 KPa en el momento de la RVS identifica a los pacientes con menor riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas. La aplicación de este parámetro podría permitir la interrupción de las medidas de cribado de complicaciones en una proporción importante de pacientes con cirrosis antes del tratamiento.

#### 0059. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y VIROLÓGICAS DE PACIENTES CON HEPATITIS C QUE FRACASAN A GLECAPREVIR Y PIBRENTASVIR (G/P) EN LA COHORTE GEHEP-004

A. de Salazar<sup>1</sup>, A. Fuentes<sup>1</sup>, N. Chueca<sup>1</sup>, J. Cabezas<sup>2</sup>, N. Gómez<sup>3</sup>, J.C. Alados<sup>4</sup>, M.Á. Jiménez<sup>5</sup>, F. Téllez<sup>6</sup>, M. Macías<sup>7</sup>, J.I. Arenas<sup>8</sup>, A.M. Sapiña<sup>9</sup>, J.M. Rosales<sup>10</sup> y F. García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Ibs, Granada. <sup>2</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>3</sup>Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera. <sup>5</sup>Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. <sup>6</sup>Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real. <sup>7</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. <sup>8</sup>Hospital Universitario Donostia, San Sebastián. <sup>9</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>10</sup>Hospital Costa del Sol, Marbella.

**Introducción:** El tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) con glecaprevir y pibrentasvir (G/P) da como resultado altas tasas de éxito virológico, tanto en ensayos clínicos como en vida real. Sin embargo, hay poca información sobre las características virológicas de los pacientes que fallan a esta combinación. En este estudio presentamos los datos sobre el fallo a G/P en diferentes genotipos de VHC que hemos analizado en la cohorte GEHEP-004.

**Material y métodos:** Estudio observacional en el que se recogen los pacientes que se han remitido al Servicio de Microbiología del Hospital Universitario San Cecilio, para estudio de resistencias tras haber fallado a un régimen basado en G/P. Se recogieron los datos demográficos (sexo, edad), clínicos (cirrosis, tratamientos previos, co-infección por VIH), y virológicos (carga viral, genotipo y resistencias en NS5A, NS3 y NS5B) y de tratamiento previos de estos pacientes.

**Resultados:** Presentamos los resultados de 12 pacientes con fracaso virológico a glecaprevir/pibrentasvir (G/P). Once (91,7%) pacientes fallaron a un tratamiento de 8 semanas de duración, mientras que un paciente fue tratado durante 12 semanas. Nueve pacientes eran hombres (75%) con una mediana de edad de 54 años (IQR, 47-62). 2 pacientes presentaban co-infección con VIH. La distribución de genotipos fue la siguiente: 4 (33,33%) pacientes infectados por el genotipo (GT) 3a, 4 (33,33%) por GT 1b, 3 (25%) por GT 1a y 1 (8,33%) por GT 2a. Solo un paciente (infectado por genotipo 1a) presentaba cirrosis. Tres (25%) pacientes habían sido tratados previamente con interferón y un paciente había fracasado a un tratamiento de combinación con AAD (telaprevir). Tras el fallo a G/P, 6 pacientes (50%) desarrollaron RAS en NS5A y 2 (16,7%) en NS3. El patrón de RAS más frecuente en NS5A se presentó en los pacientes infectados por genotipo 3, y fue A30K (3, 25%), que se acompañó de Y93H en dos casos. En un paciente genotipo 1b se detectó la delección P32, relacionada con pérdida total de actividad de pibrentasvir. En general, 2 (16,7%) pacientes fracasaron en cualquier régimen de G/P sin RAS. El fracaso sin RAS fue más frecuente en NS3 (70%) que en NS5A (40%).

**Conclusiones:** Presentamos los primeros datos nacionales de fallo a la combinación de glecaprevir y pibrentasvir. Tras el fallo a G/P, existe mayor compromiso de la actividad de los inhibidores de NS5A que de los inhibidores de NS3. Los estudios de resistencias a AADs pueden ayudar para elegir regímenes de rescate a G/P alternativos a la combinación universal de sofosbuvir velpatasvir y voxilaprevir.

#### 0060. HEPATITIS AGUDA POR VIRUS E: ¿UNA PATOLOGÍA INFRADIAGNOSTICADA?

F. Velasquez Orozco<sup>1</sup>, A. Rando Segura<sup>1</sup>, L. Goterris Bonet<sup>1</sup>, L. Nieto Aponte<sup>2</sup>, R.M. López Martínez<sup>1</sup>, G. Ruiz Salinas<sup>1</sup>, A. Esteban<sup>1</sup> y F. Rodríguez Frías<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

**Introducción y objetivos:** La infección por el virus de la hepatitis E (VHE) es la causa más frecuente de hepatitis aguda en la población general. A pesar de esto, la infección por VHE no suele buscarse activamente en los casos de hepatitis agudas y probablemente se encuentra infradiagnosticada. El objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia y etiología de los últimos 5 años de las hepatitis agudas víricas diagnosticadas por métodos serológicos en el laboratorio de patología hepática del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

**Material y métodos:** Se incluyeron los pacientes que durante el periodo de estudio (enero 2014 a diciembre de 2018) se les solicitó el perfil diagnóstico de hepatitis aguda y tuvieron un resultado de alanina aminotransferasa 5 veces por encima del valor superior de referencia. El perfil diagnóstico de hepatitis aguda incluyó IgM anti Virus de la Hepatitis A (VHA), antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg), IgM anti core del virus de la hepatitis B (Hbc) y la IgM anti VHE.

**Resultados:** Se realizaron un total de 7.685 determinaciones. Los resultados serológicos, divididos por etiología y año se resumen en la tabla. Durante todos los años estudiados la causa más prevalente de hepatitis aguda fue por VHE a excepción del año 2017 en el cual la

prevalencia de VHA supero a la del VHE debido a un brote de VHA en la ciudad de Barcelona.

Resultados positivos respecto al total de determinaciones realizadas para el diagnóstico de hepatitis aguda causada por VHA, VHB o VHE

Año	IgM VHA	HBsAg-Hbc IgM	IgM VHE
2014	8/419 (1,91%)	12/332 (3,61%)	23/252 (9,13%)
2015	11/615 (1,79%)	14/504 (2,78%)	22/399 (5,51%)
2016	11/673 (1,63%)	14/560 (2,5%)	19/440 (4,32%)
2017	49/763 (6,42%)*	16/599 (2,67%)	26/457 (5,69%)
2018	19/695 (2,73%)	7/579 (1,21%)	19/398 (4,78%)
Total	98/3.165 (3,10%)	63/2.574 (2,45%)	109/1.946 (5,60%)

\*Durante este año ocurrió un brote de VHA en la ciudad de Barcelona.

**Conclusiones:** La prevalencia de hepatitis agudas causadas por VHE en nuestra serie fue del 5,60% lo que corresponde a 1,81 veces más que las causadas por VHA y 2,29 veces más que las debidas a VHB. A pesar de que el VHE fue la causa mayoritaria de hepatitis aguda en nuestra serie, las determinaciones solicitadas para el VHA y el VHB fueron 1,81 y 1,32 veces superior respectivamente. Teniendo en cuenta los datos obtenidos en esta serie y que tanto el VHE como el VHA se transmiten por vía fecal oral, podríamos deducir que actualmente existe un infra diagnóstico de la patología causada por VHE ya sea por una baja sospecha clínica o por la falta de automatización de las técnicas actualmente disponibles.

#### Sesión oral 07:

*Métodos fenotípicos y moleculares de diagnóstico en microbiología y de determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos II*  
Viernes, 24 de mayo de 2019 - Sala Madrid- 09:30 h

#### 0061. ANÁLISIS DEL ESPECTRO DE MASAS MALDI-TOF PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA MDR/XDR PERTENECIENTE AL CLON DE ALTO RIESGO ST175 EN UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL

X. Mulet<sup>1</sup>, M. Fernández<sup>2</sup>, E. del Barrio-Tofiño<sup>1</sup>, L. Zamorano<sup>1</sup>, I. Sánchez-Diener<sup>1</sup>, G. Bou<sup>3</sup>, L. Martínez-Márquez<sup>4</sup>, A. Oliver<sup>1</sup> y Grupo de Estudio Pseudomonas GEMARA-SEIMC/REIPI

<sup>1</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>2</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>3</sup>Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña. <sup>4</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

**Introducción y objetivos:** La creciente prevalencia de infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* MDR/XDR se debe, en parte, a la diseminación epidémica a nivel mundial de un número limitado de cepas denominadas clones de alto riesgo. En España el clon más prevalente es el ST175. El objetivo de este estudio fue evaluar la tipificación por espectrometría de masas (MALDI-TOF) utilizando el modelo basado en la presencia de dos picos biomarcadores para identificar el clon ST175 MDR/XDR en una colección de aislados procedente de un estudio multicéntrico a nivel nacional.

**Material y métodos:** Se estudiaron de forma ciega 306 aislados (los 6 primeros de cada hospital) de *P. aeruginosa* procedentes de cada uno de los 51 hospitales españoles participantes en el proyecto GEMARA-SEIMC/REIPI, durante octubre de 2017. Se analizó su espectro de masas MALDI-TOF (Bruker) aplicando tanto un modelo ya descrito basado en la presencia de un solo pico biomarcador característico del ST175 MDR/XDR a *m/z* 7359 (Cabrolier *et al*, JCM 2015) como también un nuevo modelo basado en la presencia de dos picos a *m/z* 7359 y *m/z* 6911 (Mulet *et al*, EJCMID 2019). Para la tipificación molecular de

las cepas con perfil MDR/XDR (Magiorakos, CMI 2012) se utilizó el *multilocus sequence typing* (MLST).

**Resultados:** De las 306 cepas estudiadas el 23,5% fueron MDR, la mayoría de ellas además XDR (15,0%). El 76,4% de los aislados MDR/XDR fueron no sensibles a meropenem y el 20,8% a amikacina mientras la resistencia a ceftolozano/tazobactam y colistina fue del 15,3% y 12,5% respectivamente. El 7,2% de los aislados pertenecieron al clon ST175, y todos fueron XDR menos 3 que eran MDR; el ST175 representó el 39,1% del total de aislados XDR. El 19,9% de las cepas presentaron un espectro de masas compatible con el ST175 MDR/XDR usando el modelo de un pico, mientras que el 6,2% lo presentaron con el modelo basado en la presencia simultánea de dos picos. Tal como recoge la tabla, el modelo basado en la presencia de dos picos presentó una mayor especificidad y valor predictivo positivo, conservando una buena sensibilidad para la detección del ST175 MDR/XDR.

	Presencia pico 7358	Presencia picos 7358 + 6911
Sensibilidad (%)	95,2%	85,7%
Especificidad (%)	85,6%	99,6%
Valor predictivo positivo (%)	32,8%	94,7%
Valor predictivo negativo (%)	99,6%	99,0%

**Conclusiones:** El clon ST175 representó el 39,1% de los aislados XDR, coincidiendo con su elevada prevalencia a nivel nacional. Aunque es imprescindible la validación de este tipo de modelos atendiendo a la epidemiología local, en este estudio ciego el análisis por MALDI-TOF demuestra ser una técnica adecuada y fácilmente incorporable a la rutina para la identificación del clon ST175 MDR/XDR. La adición de un nuevo pico biomarcador (*m/z* 6911) en el análisis del espectro de masas mejora la especificidad del modelo previamente descrito sin prácticamente modificar la elevada sensibilidad del mismo. Dada la importancia de la antibioterapia adecuada precoz y de la aplicación de medidas de control epidemiológico, esta técnica supone una herramienta útil para la identificación y manejo de las infecciones por *P. aeruginosa* MDR/XDR.

#### 0062. ANTIBIOGRAMA RÁPIDO A PARTIR DE ORINAS SELECCIONADAS MEDIANTE ALFRED 60/AST

M. Aroca-Ferri, T. Tosco-Núñez y M. Ojeda-Vargas

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria.

**Introducción y objetivos:** Identificar los microorganismos y su sensibilidad antibiótica en el menor tiempo posible es uno de los principales objetivos de la microbiología actual. Sistemas como Alfred 60 (Alifax) permiten cuantificar por nefelometría el inóculo bacteriano de muestras clínicas, como líquidos biológicos estériles y orinas. Nuestro objetivo es analizar la rentabilidad de realizar el antibiograma directo de orinas, tras realizar un cribado por el sistema Alfred 60.

**Material y métodos:** Durante un mes, se procesaron 3.279 orinas de pacientes extrahospitalarios por el sistema Alfred 60/AST. Un total de 309 orinas obtuvieron un recuento superior a 10.000.000

UFC/ml. Se centrifugó 3 ml de muestra y se realizó un lavado. Finalmente, se obtuvo un pellet, desde el cual se realizó el antibiograma mediante disco-difusión en Mueller-Hinton Medium (Becton Dickinson). Los antibióticos testados fueron: amoxicilina/ac.clavulánico, cefuroxima, cefoxitina, cefixima, ciprofloxacino, fosfomicina, cotrimoxazol y nitrofurantoína. Tras 24 horas de incubación a 37 °C, se realizó la identificación mediante espectrometría de masas tipo MALDI-TOF (Bruker Daltonics), de aquellos antibiogramas con un único tipo de microorganismo. Este método se comparó con el que realizamos rutinariamente: identificación de colonia por MALDI-TOF y estudio de sensibilidad mediante tarjetas Vitek (Biomerieux) y disco-difusión en placa, obteniendo el resultado final a 48 horas.

**Resultados:** De las 309 orinas trabajadas, un total de 231 (75%) fueron cultivos puros con un único microorganismo, mientras que en 75 (24%) se visualizó más de uno. En 3 casos (1%) no hubo crecimiento. Los microorganismos aislados en cultivo puro y su porcentaje de sensibilidad antibiótica siguiendo las recomendaciones de EUCAST, se observan en la tabla. Se identificaron 23 cepas portadoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): 20 *Escherichia coli* y 3 *Klebsiella pneumoniae*. Todos los antibiogramas de estos cultivos coincidieron con los obtenidos de forma rutinaria, así como la identificación de las cepas portadoras de BLEE. Los 3 casos en los que no hubo crecimiento correspondieron a especies que no crecen en Muller-Hinton Medium: *Aerococcus urinae* (2) y *Streptococcus agalactiae* (1).

**Conclusiones:** Realizar el antibiograma directo de orina en muestras con recuentos > 10.000.000 UFC/ml por Alfred 60/AST, resulta útil en un 75% de los casos para aplicar el tratamiento dirigido tras 24 horas de trabajo en el laboratorio. Las BLEE se pueden identificar observándose la sinergia entre discos dispuestos en un orden deliberado, permitiendo detectar estas cepas con mayor rapidez. Consideramos interesante poder aplicar este método a pacientes hospitalarios y de urgencias para agilizar el diagnóstico y tratamiento de infecciones potencialmente graves.

#### 0063. PRIMERA DETECCIÓN DEL CLON *ESCHERICHIA COLI* ST410 CO-PRODUCTOR DE NDM-5 Y OXA-181 EN ESPAÑA

A. Moreno-Mingorance, B. Viñado, T. Cornejo-Sánchez, C. Ferrer, M. Guerrero, J. Serra, M.N. Larrosa, B. Almirante, J.J. González-López y A. Fàbrega

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** La diseminación internacional del clon multiresistente (MDR) ST410 de *Escherichia coli* es alarmante por la similitud en el proceso con el clon de alto riesgo ST131. Estudios recientes han detectado ST410 co-productores de OXA-181 y NDM-5 en Egipto, Dinamarca, Myanmar y el Reino Unido. En el presente estudio se describe la primera detección de *E. coli* ST410 portador de blaOXA-181 y blaNDM-5 en España y su transmisión a un paciente contacto.

**Material y métodos:** El estudio de sensibilidad antibiótica se realizó por técnica de disco-difusión; en el caso de los carbapenémicos y las nuevas combinaciones de betalactámicos (ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam) el análisis fue por difusión en gradiente (E-

**Tabla.** Comunicación 0062  
Sensibilidad antibiótica

Microorganismo	N	AMC	CFR	FOX	CFX	CIP	FOS	SXT	NIT
<i>E. coli</i>	168	83	84	99	88	70	96	76	100
<i>Klebsiella sp</i>	41	90	88	98	90	88	-	80	-
<i>E. faecalis</i>	9	100	-	-	-	78	-	-	100
<i>Enterobacter sp</i>	7	0	0	0	86	86	-	86	-
<i>Citrobacter sp</i>	3	100	100	100	100	100	-	100	-
<i>P. aeruginosa</i>	2	-	-	-	-	0	-	-	-
<i>S. marcescens</i>	1	0	0	100	100	100	-	100	-



test). La secuenciación del genoma completo se realizó en una plataforma MiSeq (Illumina). La relación filogenética fue estudiada mediante análisis de SNPs (CFSAN SNP Pipeline), cgMLST y MLST (Ridom SeqSphere+). El análisis de los genes de resistencia y grupos de incompatibilidad plasmídica se realizó mediante el uso de las herramientas ResFinder y PlasmidFinder, respectivamente.

**Resultados:** Se aisló una cepa MDR de *E. coli* ST410 (RUT3575) en una muestra de orina y de heces de un paciente cirrótico, ingresado en el hospital para estudio de sintomatología hepática, con el antecedente de ingreso reciente en un hospital de Pakistán. El estudio de contactos permitió el aislamiento, dos días después, de otro *E. coli* MDR ST410 (RUT3576) en el frotis rectal de su compañero de habitación. En ambos casos los aislados recuperados fueron catalogados clínicamente como colonizantes. Ambos aislados resultaron ser resistentes a todos los betalactámicos estudiados, aminoglucósidos, quinolonas y cotrimoxazol; siendo sensibles a tigeciclina, fosfomicina, colistina y nitrofurantoína. En cuanto a la detección de genes de resistencia, ambos aislados fueron positivos para: *bla*NDM-5, *bla*OXA-181, *bla*CTX-M-15, *bla*CMY-2, *bla*OXA-1, *bla*TEM-1, *aad*A2, *aad*A5, *rtm*B, *qnr*S1, *aac*(6')-Ib-cr, *sul*1, *dfr*A12, *dfr*A17, *tet*B y *cat*B3. Los grupos de incompatibilidad plasmídica detectados en ambos casos fueron: IncFIA, IncFIB, IncFII, IncX3, IncR, Col(BS512) y ColKP3. A nivel epidemiológico los aislados RUT3575 y RUT3576 solo presentaban 1 SNP de diferencia entre sí. Al compararlos con otras cepas reportadas en la bibliografía se detectó máxima similitud (36-37 SNPs) con aislados del Reino Unido (año 2014), mientras que con aislados de pacientes con estancia previa en Egipto (año 2015) la diferencia fue algo mayor (40-41 SNPs).

**Conclusiones:** El linaje ST410 co-productor de NDM-5 y OXA-181 actualmente representa una amenaza tangible en el ámbito clínico. Los clones estudiados de este linaje han sido considerados clones hiperepidémicos de alto riesgo por la resistencia acumulada en las últimas décadas y su capacidad de diseminación y transmisión. El presente estudio reporta la introducción de un clon ST410 MDR co-productor de NDM-5 y OXA-181 por primera vez en España en un paciente tras regresar de un viaje a Pakistán. Su detección como cepa comensal y la rápida diseminación a un paciente contiguo realzan su capacidad de transmisión y la necesidad de extremar las medidas de vigilancia de este tipo de clones, particularmente en pacientes con el antecedente de un viaje previo a zonas de alta prevalencia de cepas MDR.

#### 0064. CARACTERIZACIÓN DE CEPAS DE *ESCHERICHIA COLI* RESISTENTES A FOSFOMICINA PORTADORAS DE GENES *FOSA* EN LA COMUNIDAD DE MADRID

C. Loras<sup>1</sup>, A. González Prieto<sup>2</sup>, V. Bautista<sup>3</sup>, A. Ávila<sup>3</sup>, J. Oteo-Iglesias<sup>3</sup> y J.I. Alós<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Getafe, Getafe. <sup>2</sup>Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes. <sup>3</sup>Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Majadahonda.

**Introducción y objetivos:** Aunque infrecuente, la resistencia a fosfomicina en *Escherichia coli* se ha descrito principalmente en aislados productores de BLEE y a través de mutaciones cromosómicas. La resistencia adquirida mediada por genes *fos* es rara en Europa, pero importante por su capacidad de diseminación plasmídica. Fosfonofomato sódico (PPF) es un inhibidor de los genes *fos* utilizado para su detección en el laboratorio. El objetivo de este estudio es la detección fenotípica y genotípica de genes *fos* en cepas urinarias de *E. coli* resistentes a fosfomicina.

**Material y métodos:** Se estudiaron 55 cepas de *E. coli* resistentes a fosfomicina (CMI > 32 mg/l) de muestras de orina aisladas en 2018 de forma consecutiva en 55 pacientes de 7 hospitales de la Comunidad de Madrid. Cada cepa se inoculó en una placa de Mueller-Hinton

suplementada con 25 µg/ml de glucosa-6-fosfato y se colocaron dos discos de fosfomicina (50 µg); sobre uno de ellos se añadieron 20 µl de PPF (50 mg/ml). A las 18 horas se midieron los halos de inhibición; se consideró una inhibición positiva cuando la diferencia entre halos fue ≥ 7 mm. Paralelamente se realizaron PCR con iniciadores específicos, y posterior secuenciación, de los genes *fos* descritos en *E. coli*: *fosA*, *fosA2*, *fosA3*, *fosA4*, *fosA5*, *fosA6* y *fosC2*. Se realizó MLST (esquema Universidad de Warwick) de las cepas positivas para alguno de los genes *fos*.

**Resultados:** El cribado fenotípico con PPF resultó positivo en 9/55 (16,36%) cepas. La media de la diferencia de halos de inhibición con y sin PPF fue 14,2 mm [intervalo 9-17 mm]. Los resultados de las cepas con cribado fenotípico positivo se resumen en la tabla. De las nueve cepas positivas en el estudio fenotípico, 3 (33,3%) fueron positivas para algunos de los genes probados: una al *fosA3* (ST69), otra al *fosA4* (ST4038) y otra al *fosA6* (ST345). Las 46 cepas con cribado fenotípico negativo fueron también negativas para los genes *fos* probados. La prevalencia de genes *fos* en las cepas resistentes a fosfomicina estudiadas fue del 5,5%.

Resultados de las cepas con cribado positivo. FO: fosfomicina. PPF: fosfonofomato

CEPA	Halo inhibición (50 µg FO) (mm)	Halo inhibición (50 µg FO + PPF) (mm)	Diferencia entre haloS (con y sin PPF)	Detección genotípica
1	7	25	18	<i>fosA4</i>
2	6	23	17	Negativa
3	10	25	15	Negativa
4	10	25	15	Negativa
5	6	19	13	Negativa
6	6	21	15	Negativa
7	10	22	12	Negativa
8	6	20	14	<i>fosA3</i>
9	18	27	9	<i>fosA6</i>

**Conclusiones:** Se detecta la presencia de diferentes variantes de genes plasmídicos *fosA* en cepas de *E. coli* resistentes a fosfomicina en la Comunidad de Madrid. Por primera vez en España se detectaron los genes *fosA4* y *fosA6*. Se observa una pobre correlación entre la prueba fenotípica con PPF para detectar genes plasmídicos *fos* y su detección genotípica (100% de sensibilidad, pero baja especificidad), a pesar de lo cual podría usarse como cribado por su sencillez siendo necesaria la confirmación genotípica de los resultados positivos.

#### 0065. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR Y POBLACIONAL DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE IMP EN HOSPITALES ESPAÑOLES

N. Grippo<sup>1</sup>, N. Lara<sup>1</sup>, V. Bautista<sup>1</sup>, T. Cabezas<sup>2</sup>, N.M. Martínez Ramírez<sup>3</sup>, M. Pérez-Vázquez<sup>1</sup>, B. Aracil<sup>1</sup>, J. Campos<sup>1</sup> y J. Oteo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Salud Carlos III, Madrid. <sup>2</sup>Hospital de Poniente, Almería. <sup>3</sup>Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara.

**Introducción:** Las enterobacterias productoras de carbapenemasas se han convertido en una amenaza sanitaria debido principalmente a la diseminación de las carbapenemasas OXA-48, KPC, NDM y VIM. Sin embargo, la prevalencia de enterobacterias productoras de carbapenemasas de tipo IMP (Etb-IMP) es muy baja, y se dispone de poca información sobre ellas. El objetivo de este estudio es la caracterización molecular y poblacional de Etb-IMP aisladas en hospitales españoles desde enero de 2012 a septiembre de 2018.

**Material y métodos:** Se incluyeron todos los aislados de Etb-IMP recogidos por el Programa de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos del CNM-ISCIII durante el período del estudio. La sensibilidad a los antibióticos se realizó mediante microdilución en caldo según EUCAST. La detección fenotípica de mecanismos enzimáticos de

resistencia a antibióticos betalactámicos (carbapenemasas, betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y betalactamasas del tipo AmpC (AmpC)) se realizó mediante estudios con inhibidores específicos según EUCAST. Los genes codificantes de carbapenemasas, BLEE y AmpC se identificaron mediante PCR y secuenciación. La estructura poblacional de los aislados se determinó por PFGE tras digestión con XbaI y MLST.

**Resultados:** Se estudiaron 44 aislamientos no duplicados de Etb-IMP procedentes de 17 hospitales representando a 13 provincias españolas. De ellos, 42 se aislaron de pacientes y 2 de muestras ambientales. Veintidós aislamientos (50%) fueron *Klebsiella pneumoniae*, 17 (38,6%) *Enterobacter cloacae* complex, 2 *Klebsiella oxytoca*, y 1 de *Serratia marcescens*, *Enterobacter asburiae* y *Enterobacter amnigenus*. De los 44 aislamientos, 20 (45,5%) produjeron IMP-8, 15 (34,1%) IMP-22, 6 (13,6%) IMP-13, 2 IMP-28 y 1 IMP-15. El 80% de los aislados productores de IMP-8 fueron *K. pneumoniae*, mientras que el 60% de los productores de IMP-22 fueron *E. cloacae* complex. En cuatro aislamientos se detectaron 2 tipos de carbapenemasas: 2 IMP-8 + OXA-48 y 2 IMP-22 + VIM-1. Dieciséis (36,4%) aislamientos de Etb-IMP coproducían una BLEE: CTX-M-15 (12), SHV-2a (3) y CTX-M-14 (1). También se observó la presencia de AmpC plasmídica del tipo FOX en dos de los aislados (IMP-8 + OXA-48). Los antibióticos más activos frente a Etb-IMP fueron amikacina con un 50% y un 82% de sensibilidad para *K. pneumoniae* y *E. cloacae* complex, respectivamente; y colistina con un 73% y un 47% de sensibilidad, respectivamente. Mediante PFGE, en *K. pneumoniae* se detectaron 6 agrupaciones de 2 o más aislados con una homología genética  $\geq$  85%. Las dos principales agrupaciones incluyeron 5 aislados ST405/IMP-8 provenientes de Almería y 3 aislados ST15/IMP-22 provenientes de Madrid. Los secuenciotipos de *K. pneumoniae* detectados fueron: ST405 (7), ST15 (6), ST464 (5), ST378 (2), ST788 (1) y ST3157 (1). En *E. cloacae* complex, se detectaron 4 agrupaciones de 2-4 aislados, siendo el mayoritario el formado por 4 aislados productores de IMP-22 provenientes de Guadalajara.

**Conclusiones:** Aunque infrecuentes en comparación con otro tipo de carbapenemasas, las enterobacterias productoras de IMP, principalmente *K. pneumoniae* productora de IMP-8 y *E. cloacae* complex productor de IMP-22, han estado circulando en los últimos años en diferentes regiones españolas, dando lugar en ocasiones a brotes hospitalarios.

#### 0066. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE MICRODILUCIÓN DE REFERENCIA, DIFUSIÓN CON TIRAS DE GRADIENTE Y PREDIFUSIÓN PARA DETERMINAR LA SENSIBILIDAD A COLISTINA DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE KPC

E. Marfil Pérez, M. Causse del Río y L. Martínez Martínez

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

**Introducción:** El uso de colistina se ha incrementado en los últimos años debido al aumento de las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes. El método de referencia recomendado por el CLSI y el EUCAST para estudiar la actividad *in vitro* de colistina es la microdilución en caldo (MD-Ref); sin embargo, es laboriosa para el trabajo diario de los laboratorios clínicos. La difusión con tiras de gradiente es menos laboriosa, pero varios estudios han indicado una inadecuada fiabilidad para muchos microorganismos. La predifusión es un método basado en la difusión en agar de una tableta con colistina antes de aplicar el inóculo a la placa; es muy sencilla aunque poco estudiada con colistina. Los objetivos de este estudio fueron determinar la CMI de colistina frente a cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de KPC (Kp-KPC) aisladas en nuestro centro mediante MD-Ref y comparar dichos valores con los obtenidos empleando tiras de gradiente y con el método de predifusión.

**Material y métodos:** Se estudiaron 190 cepas de Kp-KPC, aisladas en 34 casos de bacteriemias, 24 de neumonía nosocomial y -una vez excluidas las anteriores- las dos primeras de cada mes (entre abril 2012 y mayo 2018) aisladas de muestras clínicas de pacientes diferentes (n = 132). La MD-Ref se llevó a cabo con sulfato de colistina y placas de poliestireno (Thermo Fisher®). La difusión con tiras de gradiente se realizó con tiras Liofilchem®. Se siguieron los puntos de corte recomendados por CLSI y EUCAST (sensibilidad:  $\leq$  2 mg/l; resistencia:  $>$  2 mg/l). Para la predifusión se utilizaron tabletas de Rosco, consideraron los puntos de corte recomendados por el fabricante. Se definieron el acuerdo esencial, el acuerdo categórico y las tasas de errores muy importantes (falsa sensibilidad en cepas resistentes) e importantes (falsa resistencia en cepas sensibles).

**Resultados:** Mediante MD-Ref, 136/190 (72,7%) cepas fueron resistentes a colistina. El acuerdo en categoría clínica entre MD-Ref y las tiras de gradiente y la predifusión fue del 98,4% y 99,4%, respectivamente. Las tasas de errores muy importantes e importantes fueron de 0% y 5,6% para la difusión con tiras de gradiente y de 0% y 1,8% para la predifusión. Tomando como referencia la MD-Ref, el acuerdo esencial para las 190 cepas fue del 67,3%, pero varió entre el 91,0% para las cepas resistentes y el 7,4% para las cepas sensibles; en estas últimas, las tiras de gradiente sobreestimaron el valor de la CMI, al obtenerse una CMI  $>$  3 diluciones dobles que con MD-Ref.

**Conclusiones:** El 70% de las cepas de Kp-KPC aisladas en nuestro centro fueron resistentes a colistina. Aunque para las tiras de gradiente el acuerdo en categoría clínica es muy alto, el bajo acuerdo esencial (más con las cepas sensibles), conduce a un valor inaceptable de errores importantes, por lo que no sería aconsejable su empleo como alternativa a la microdilución de referencia. Solo en una cepa la categoría clínica obtenida por predifusión discrepó con la de la MD-Ref, por lo que este método podría ser de utilidad como cribado para determinar la sensibilidad *in vitro* de Kp-KPC a colistina.

#### 0067. SERRATIA MARCESCENS PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO (MADRID): CARACTERIZACIÓN DE LOS AISLADOS Y CONFIRMACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE CARBAPENEMASAS MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO

B. Pérez Viso<sup>1</sup>, P. Ruiz Garbajosa<sup>1</sup>, M.I. Morosini<sup>1</sup>, A. Silva Dias<sup>2</sup>, C. Pina Vaz<sup>2</sup> y R. Cantón Moreno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>2</sup>FASTinov, Oporto.

**Introducción y objetivos:** En los últimos años se ha producido un aumento de las infecciones nosocomiales causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas y la implicación de especies diferentes a *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* en su dispersión. El objetivo de este trabajo fue identificar y caracterizar molecularmente aislados de *Serratia marcescens* productores de carbapenemasas en nuestro Hospital, determinando su diversidad genética y los mecanismos moleculares asociados a la producción de carbapenemasas. Además, evaluamos una técnica rápida por citometría de flujo en el estudio de su sensibilidad antimicrobiana y confirmación de la producción de carbapenemasas.

**Material y métodos:** Se estudió un total de 39 aislados de *S. marcescens* multirresistentes productores de carbapenemasas (marzo-2016 a junio-2018), el 41% de muestras clínicas y el 59% de muestras de vigilancia epidemiológica, pertenecientes a 31 pacientes. La identificación bacteriana se llevó a cabo mediante MALDI-TOF (Bruker-Daltonics) y se desarrollaron pruebas fenotípicas (KPC/MBL/OXA-48 Confirm, Rosco Diagnostica) y de sensibilidad antimicrobiana mediante microdilución en caldo para confirmar la presencia de carbapenemasas. También se utilizó una prueba rápida mediante citometría de flujo (Cytotflex, Beckman-Coulter) para estudiar su sensibilidad y con-

firmar la presencia de carbapenemasas utilizando meropenem e inhibidores. Mediante PCR y secuenciación se caracterizaron los genes *blacarbapenemasas*. Los aislados se tiparon mediante XbaI-PFGE, estableciendo su relación clonal mediante Bionumerics (v7.5, Applied Maths). Además, se localizaron los genes *blacarbapenemasas* vehiculizados por plásmidos mediante hibridación con sondas específicas.

**Resultados:** 33 aislados de *S. marcescens* productoras de carbapenemasas obtenidos de 26 pacientes (11 mujeres, media de edad: 61.8 años, rango 20-89) resultaron ser productores de VIM-1 y 6 aislados de 5 pacientes (3 mujeres, media de edad: 71.8 años, rango 61-87), productores de OXA-48. La gran mayoría de los pacientes infectados o colonizados con *S. marcescens* VIM-1 (n = 23), pertenecían a la UCI médica, mientras que el grupo de *S. marcescens* OXA-48 se correspondió a pacientes ingresados en la unidad de Cirugía Vasculosa u Oncología. Los aislados mostraron altos índices de coresistencia a amikacina (79%), gentamicina (76%) y ciprofloxacina (66%). Los resultados de citometría de flujo fueron concordantes en todos los casos con las técnicas fenotípicas y moleculares, así como en la detección de carbapenemasas. La relación clonal establecida mediante PFGE fue del 90% en los aislados productores de VIM-1, mientras que los productores de OXA-48 no estaban relacionados con este clon. La hibridación de DNA mostró localización plasmídica del gen *bla<sub>VIM</sub>* y *bla<sub>OXA-48</sub>*.

**Conclusiones:** *S. marcescens* productor de carbapenemasas en nuestro Hospital se asocia en su mayoría con la diseminación y persistencia de un único clon, aunque se han detectado otros clones indicando la dispersión y penetración de los aislados de *S. marcescens* en nuestro centro. Al contrario de lo observado con otras especies de enterobacterias, las carbapenemasas de tipo metalobetalactamasas VIM predominan respecto a OXA-48 o KPC en *S. marcescens*. Además, la citometría de flujo se posiciona como una técnica rápida y precisa en la detección de carbapenemasas en *S. marcescens*.

#### 0068. AUSENCIA DEL GEN DE PENICILINASA *BLAZ* EN AISLADOS INVASIVOS DE *S. AUREUS*. SIGNIFICADO E IMPLICACIÓN CLÍNICA

O.M. Mama<sup>1</sup>, C. Aspiroz<sup>2</sup>, O. Rodríguez<sup>3</sup> y C. Torres<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Área Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de La Rioja, Logroño. <sup>2</sup>Servicio Microbiología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza. <sup>3</sup>Área Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de La Rioja, Logroño.

**Introducción y objetivos:** La importancia de la bacteriemia por *S. aureus* es conocida y comporta gran morbimortalidad, tanto se trate de *S. aureus* sensible (SASM) como resistente a meticilina (SARM). En numerosas ocasiones se está tratando esta infección con fármacos frente a grampositivos como vancomicina o daptomicina como terapia empírica a expensas de conocer la sensibilidad definitiva del agente causal. En los últimos años y en diferentes países se ha constatado un aumento de aislados de SASM sensibles a Penicilina (SASM-Pen<sup>s</sup>) y se ha visto “renacer” una opción de tratamiento, eficaz y segura, que se había descartado. Así ocurre ya en países como Dinamarca. El objetivo de este trabajo fue conocer la prevalencia de aislados de SASM-Pen<sup>s</sup>, carentes del gen *blaZ* codificante de penicilinasas, en una serie de hemocultivos correspondientes a los años 2015-17, y determinar sus características genéticas.

**Material y métodos:** Se estudiaron los aislados *S. aureus* obtenidos en hemocultivos del Hospital Royo Villanova de Zaragoza en un periodo de 2,5 años (junio 2015-diciembre 2017, una cepa/paciente). Se determinó la sensibilidad a antibióticos por el sistema Microscan® (Beckman). En todas las cepas se analizó la presencia del gen *blaZ* y del gen de virulencia *lukF/lukS-PV* mediante PCR. Para los aislados con genotipo *blaZ*-negativo, se realizó el tipado molecular (tipo-*spa*) por PCR y secuenciación y se analizaron por PCR los genes de resistencia a cefoxitina (*mecA*) y macrólidos (*ermA/ermB/ermC/msrA/msrB*), según el fenotipo de resistencia.

**Resultados:** En los 30 meses de estudio hubo 84 pacientes con bacteriemia por *S. aureus* (30 con SARM: 34,9%) y de ellas se pudieron recuperar del archivo 77 cepas que se estudiaron en la Universidad de La Rioja: 50 SASM y 27 SARM. Del total de *S. aureus* aislados de pacientes con bacteriemia (n = 84), 12 fueron Pen<sup>s</sup> (CMI: ≤ 0,03 ug/ml, excepto uno 0,12 ug/ml), todos ellos SASM, representando el 22,2% de SASM. El gen *blaZ* fue estudiado en los 77 *S. aureus* recuperados (incluyendo a 11 de los 12 SASM-Pen<sup>s</sup> fenotípicamente detectados), y dicho gen fue negativo en estos 11 aislados (22% de SASM y 14,3% de todos los *S. aureus* genotípicamente analizados). Las 11 cepas SASM *blaZ*-negativo fueron adscritas a 7 *spa*-tipos diferentes asociados a 4 secuencias tipo (ST) (n.º de aislados) [t002, t2816/ST5 (4); t121, t2450/ST8 (2); t359, t1236/ST97(2); t571/ST398 (1)], y 2 *spa*-tipos nuevos. El gen *lukF/lukS-PV* fue detectado en el aislado t121/ST8/*blaZ*-negativo, procedente de una bacteriemia comunitaria con foco cutáneo (absceso). Todos los aislados *blaZ*-negativo carecían del gen *mecA*; además cinco fueron sensibles a todos los antibióticos testados y seis presentaron los siguientes fenotipos de resistencia (n.º aislados): eritromicina/clindamicina inducible (3); eritromicina/clindamicina inducible/ciprofloxacina/mupirocina (1); eritromicina/clindamicina inducible/ciprofloxacina/mupirocina/tobramicina (1); ciprofloxacina (1). La resistencia a eritromicina fue mediada por los genes *msrA/msrB* en todos los aislados SASM *blaZ*-negativo.

**Conclusiones:** Más del 20% de las cepas SASM de hemocultivos de un hospital secundario, correspondientes a diferentes clones, fueron Pen<sup>s</sup>/*blaZ*-negativas. La sensibilidad a penicilina en SASM es relevante ya que aumenta las posibilidades terapéuticas y se debe vigilar su evolución futura.

#### 0069. ESTUDIO DE RESISTENCIA A TETRACICLINA Y MACRÓLIDOS EN SEROTIPOS INVASIVOS DE *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

P. Villalón Panzano<sup>1</sup>, J.A. Sáez-Nieto<sup>1</sup>, N. Garrido Castrillo<sup>1</sup>, M.J. Medina-Pascual<sup>1</sup>, S. Monzón Fernández<sup>2</sup>, G. Carrasco Díaz<sup>1</sup> y S. Valdezate Ramos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Referencia e Investigación en Taxonomía. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. <sup>2</sup>Unidad de Bioinformática. Área de Unidades Centrales Científico-Técnicas. Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda.

**Introducción y objetivos:** La enfermedad invasiva por *Streptococcus pyogenes* abarca un amplio espectro de cuadros clínicos graves destacando en frecuencia sepsis/síndrome del shock tóxico estreptocócico/bacteriemia, neumonía, infecciones osteoarticulares y fascitis necrotizante. Las cepas invasivas se caracterizan por ser mayoritariamente sensibles a los antibióticos empleados en el tratamiento. La resistencia a tetraciclinas, macrólidos y lincosamidas presenta una distribución clonal, de forma que los aislados invasivos resistentes se agrupan principalmente en los serotipos M4, M11 y M77. El objetivo de este estudio fue analizar los determinantes genéticos de resistencia a tetraciclinas y macrólidos en los serotipos M4, M11 y M77; y correlacionar su presencia con los fenotipos de resistencia. **Material y métodos:** La susceptibilidad a antimicrobianos se ensayó mediante E-test con los criterios de EUCAST. El fenotipo de resistencia a macrólidos se realizó mediante la técnica de triple disco, enfrentando eritromicina a clindamicina y espiramicina. Se seleccionaron 20 cepas de los serotipos M4, M11 y M77 con distintos fenotipos de resistencia a tetraciclina, eritromicina y clindamicina para su estudio mediante secuenciación masiva (Illumina, NextSeq500, 2x150). El análisis de calidad de las lecturas se realizó con fastQC, el preprocesamiento con Trimmomatic, el ensamblado *de novo* mediante SPAdes, y la anotación con Prokka.

**Resultados**

Tabla. Comunicación 0069

Cepa	Serotipo	CMI (mg/ml)			fenotipo resistencia macrólidos <sup>a</sup>	Genotipo <sup>c</sup>
		Tetraciclina	Eritromicina	Clindamicina		
CNM20100379	4	0,25	32	0,064	M	<i>mefA-msrD</i>
CNM20121190	4	0,19	16	0,094	M	<i>mefA-msrD</i>
CNM20140623	4	0,094	12	0,125	M	<i>mefA-msrD</i>
CNM20140859	4	0,25	48	0,125	M	<i>mefA-msrD</i>
CNM20100484	4	0,125	> 256	0,125	MLSBI-A	<i>ermB1</i>
CNM20170141	4	0,19	> 256	0,125	MLSBI-B	<i>ermT</i>
CNM20100914	11	0,5	0,25	0,125		
CNM20101066	11	24	16	0,25	MLSBI-C	<i>tetO-ermB2</i>
CNM20120070	11	16	> 256	> 256	MLSBI-C/MLSBI-A <sup>b</sup>	<i>tetM-2ermB1<sup>d</sup></i>
CNM20130385	11	32	> 256	> 256	MLSBI-C/MLSBI-A <sup>b</sup>	<i>tetM-2ermB1<sup>d</sup></i>
CNM20130591	11	32	> 256	0,125	MLSBI-C/M <sup>b</sup>	<i>tetM-mefA-msrD-ermB1</i>
CNM20150410	77	0,25	0,125	0,125		
CNM20121154	77	16	0,25	0,19		<i>tetO</i>
CNM20130109	77	64	0,094	0,094		<i>tetO</i>
CNM20160779	77	48	0,094	0,19		<i>tetO</i>
CNM20160326	77	32	> 256	> 256	MLSBI-C	<i>tetM-ermB1</i>
CNM20130693	77	0,25	> 256	0,094	MLSBI-B	<i>ermB1</i>
CNM20160308	77	48	12	0,19	MLSBI-C	<i>tetO-ermB2</i>
CNM20160466	77	48	8	0,047	MLSBI-C	<i>tetO-ermB2</i>
CNM20160666	77	32	4	0,094	MLSBI-C	<i>tetO-ermB2</i>

<sup>a</sup>MLSBI-A: resistencia inducible solo a clindamicina. MLSBI-B: resistencia inducible a clindamicina y macrólidos de 16 átomos. Elevada resistencia a eritromicina (CMI > 256). MLSBI-C: resistencia inducible a clindamicina y macrólidos de 16 átomos. Moderada resistencia a eritromicina (CMI: 4-16). <sup>b</sup>Subpoblaciones con fenotipos distintos. <sup>c</sup>Dos secuencias *ermB* distintas: *ermB1* y *ermB2*. <sup>d</sup>Dos copias de *ermB1*.

**Conclusiones:** En general, el serotipo M4 es sensible a tetraciclinas y presenta el fenotipo M de resistencia a macrólidos debido al tándem *mefA-msrD* (bomba de expulsión). Los serotipos M11 y M77 son resistentes a tetraciclina debido a *tetO* y *tetM* (protección del ribosoma) y presentan el fenotipo MLSB por la presencia de genes *erm* (metilasas). La resistencia a tetraciclina aparece aislada (*tetO*) o asociada a la resistencia a macrólidos (*tetO*/MLSBI-C y *tetM*/MLSBI-C/MLSBI-A/MLSBI-B). La resistencia elevada a eritromicina (MLSBI-C, MLSBI-A y MLSBI-B) se asocia a *ermB1* y *ermT*. La resistencia moderada (M y MLSBI-C) se asocia a *mefA-msrD* y *ermB2* respectivamente.

#### 0070. IDENTIFICACIÓN DEL VIRUS RESPIRATORIO SINICIAL EN CEPAS DE REFERENCIA Y MUESTRAS POR MALDI-TOF

M. Gómez Novo, Z. Pérez Martínez, S. Rojo Alba, M.E. Álvarez Argüelles, J.A. Boga Riveiro y S. Melón García

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Introducción y objetivos:** En el campo de la Virología el uso del MALDI-TOF ha avanzado menos que en bacteriología o micología. Para introducir la proteómica en esta área, el objetivo de este estudio es desarrollar y aplicar el análisis molecular basado en la tecnología MALDI-TOF para la identificación de cepas de Virus Respiratorio Sincicial e implementarlo en un laboratorio de Virología clínica.

**Material y métodos:** Cepas de referencia de VRS (VRSA-Long y VRSB/CH) inoculadas en células Hep-2 fueron utilizadas para crear una librería siguiendo las recomendaciones del fabricante (Bruker Daltonics, Alemania). Líneas celulares no infectadas se usaron como control para la detección de cualquier diferencia en comparación con los cultivos celulares infectados con VRS. También se analizaron cultivos celulares en presencia de otros virus (CMV, ADV o VHS). Finalmente, se ensayaron 154 exudados faríngeos inoculados en MRC-5, MDCK, Hep-2 y en una combinación de A549/LLC-MK2/Hep-2 en diferentes días de inoculación.

**Resultados:** Los espectros generados a partir de cepas de VRS revelaron, en el rango de peso molecular 2.000-11.000 Da, la presencia de picos específicos que no se encontraron en los de cultivos celulares no infectados (4.594 y 7.096). Tampoco se observaron estos picos en los cultivos de otros virus. De los exudados faríngeos se identificaron

correctamente 72 (60%) cultivos con valores > 2,0. Para comprobar la presencia de VRS en estos cultivos fueron analizados mediante RT-PCR-TR. La comparación entre los resultados obtenidos mediante el MALDI-TOF y la cuantificación genómica se reflejan en la tabla.

Identificación de aislados de VRS procedentes de cultivos mediante MALDI-TOF y RT-PCR-TR

Días inoculación	n	Ct PCR	
		Ct < 30	Ct > 30
3	26	13/17 (76%)	1/5 (20%)
7	30	19/21 (90%)	2/7 (28,58%)
15	98	30/45 (67%)	6/24 (25%)

**Conclusiones:** Se logró crear una librería específica para VRS que discriminaba de otros virus. La metodología del MALDI-TOF pudo ser aplicada con éxito en la identificación del VRS procedente de cultivos celulares.

#### Sesión oral 08:

*Sepsis, bacteriemia y endocarditis*

Viernes, 24 de mayo de 2019 - Sala Roma - 09:30 h

#### 0071. ENDOCARDITIS INFECCIOSA NATIVA POR FLORA ORAL: ¿DEBEMOS REPLANTEARNOS LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA?

M. Suárez Varela, M.T. Pérez Rodríguez, A.L. Baroja Basanta, N. Val Domínguez, A. Otero Moreiras, A. Cabaleiro Loureiro, O. Lima Rodríguez, R. Longueira Suárez, A. Nodar, A. Sousa Domínguez, F.J. Vasallo y M. Crespo

Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo.

**Introducción y objetivos:** La endocarditis infecciosa (EI) causada por flora orofaríngea habitual (FOH) es frecuente dentro de la etiología de la EI. La guía europea actual de EI (2015) recomienda la profilaxis previa a procedimientos dentales solo en aquellos pacientes portadores de válvula protésica, episodio previo de EI o algunas formas de cardiopatía congénita. El objetivo de nuestro

estudio es analizar los factores de riesgo asociados con la EI nativa causada por FOH.

**Material y métodos:** Se revisaron de forma retrospectiva todas aquellas EI entre noviembre 2010 y diciembre de 2018 diagnosticadas en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (centro de referencia de EI en el sur de Galicia). Se recogieron las características clínicas de los pacientes, factores de riesgo de endocarditis (dispositivos intracardiacos, historia previa de EI, valvulopatía predisponente, procedimiento dental previo). Se incluyeron dentro del grupo FOH los *Streptococcus* del grupo viridans, *Gemella* y así como los bacilos gramnegativos del grupo HACEK. Se realizó un análisis multivariado para detectar los factores asociados a EI nativas causadas por FOH.

**Resultados:** De las 271 EI, 55 fueron causadas por FOH (19,5%); 48 por *Streptococcus* del grupo viridans, 4 por grupo HACEK, 3 por grupo *Gemella*. Las características generales de los pacientes fueron similares entre EI por FOH y las producidas por otros microorganismos. Respecto a la forma de presentación clínica, se observó menor número de pacientes con sepsis (34% no-FOH frente a 25% FOH) o shock séptico (15% no-FOH frente a 6% FOH,  $p = 0,039$ ) en las EI por FOH. Con respecto al tipo de válvula afectada, no se observaron diferencias entre EI por FOH (23% válvula nativa frente a 16% válvula protésica,  $p = 0,240$ ). De los 180 pacientes con EI nativa, se observó una mayor prevalencia de valvulopatía en aquellos con EI por FOH (30% no-FOH frente a 63% FOH,  $p < 0,001$ ), así como procedimientos dentales previos (1% no-FOH frente a 17% FOH,  $p < 0,001$ ). Estas diferencias no se demostraron en los pacientes con EI protésica. En el análisis multivariante, los factores asociados con EI nativa por FOH fueron el procedimiento dental (OR = 33, IC95% 3,7-297,8,  $p = 0,002$ ) y la presencia de valvulopatía predisponente (OR 4,3, IC95% 1,9-9,4,  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** En los pacientes con valvulopatía predisponente se debería insistir en la importancia de realizar revisiones odontológicas anuales. Se debería revisar la indicación de profilaxis en la realización de los procedimientos dentales invasivos.

#### 0072. ÍNDICE PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON ALERTA DE CÓDIGO SEPSIS

A. Hernández Aceituno, M. Ruiz Álvarez, F. Ramasco Rueda, R. Méndez Hernández, V. Vega Costa, H. Sandoval Insausti, D. Romero Palacián y A. Figuerola Tejerina

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

**Introducción:** En la sepsis, la detección precoz es clave en el pronóstico, por lo que resulta fundamental disponer de códigos de activación e índices pronósticos para facilitar su manejo. El objetivo de este trabajo es determinar los factores asociados a mortalidad en pacientes con alerta código sepsis (CSP) para construir un índice pronóstico más sencillo que la Evaluación de Fallo Orgánico Secuencial (SOFA).

**Material y métodos:** Estudio analítico retrospectivo de todos los pacientes con activación de CSP entre el 1 de febrero de 2015 y el 30 de septiembre de 2016. Se recogieron variables socio-demográficas, factores de riesgo de infección y marcadores analíticos de gravedad en el momento del diagnóstico de la sepsis. Se determinaron las variables asociadas a la mortalidad mediante  $\chi^2$  o la t de Student, según fueran variables cualitativas o cuantitativas. Se creó un índice pronóstico de carácter sumatorio, combinando las variables asociadas a mortalidad en el análisis univariante. Finalmente se comparó la capacidad predictiva de exitus del índice creado con la del índice SOFA, mediante el cálculo del área bajo la curva ROC (aROC), Sensibilidad (S), Especificidad (E), valores predictivos (VPP y VPN) y razón de verosimilitud (RVP y RVN).

**Resultados:** Se estudiaron un total de 433 pacientes con activación de CSP. En el 79% de los casos se activó CSP en urgencias, el 34% precisaron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, 69% edad  $\geq 65$

años, 39% láctico  $\geq 3$  mmol/l, 71% procalcitonina  $\geq 2$  mg/dl, 63% creatinina  $\geq 1,2$  mg/dl y 36% precisaron aminas en las primeras 24 h. El 69% de los pacientes presentaron un índice shock (frecuencia cardíaca/tensión arterial sistólica)  $\geq 1$  y el 37% un SOFA  $> 6$ . Se creó un índice pronóstico de carácter sumatorio con las 3 variables asociadas a exitus en el análisis univariante: edad  $\geq 65$  años, láctico  $\geq 3$  mmol/l y creatinina  $\geq 1,2$  mg/dl. El nuevo índice pronóstico se asoció a mortalidad (OR: 2,93; IC95%: 2,11-4,10;  $p < 0,001$ ), como el índice SOFA (OR: 2,14; IC95%: 1,47-3,10;  $p < 0,001$ ). Al comparar sus capacidades predictivas, el nuevo índice tiene un aROC de 0,70 (IC95%: 0,62-0,78;  $p < 0,001$ ) frente al aROC de 0,65 (IC95%: 0,56-0,75;  $p < 0,001$ ) de SOFA. El nuevo índice presenta un 46% de S, 88% E, 52% VVP, 85% VVN, 3,9 RVP y 0,6 RVN.

**Conclusiones:** El índice creado tiene una mayor capacidad predictiva de exitus que SOFA, siendo más sencillo y rápido de calcular, por lo que se debería validar para poder ser incluido como un índice pronóstico en el código sepsis del hospital.

#### 0073. BACTERIEMIAS NOSOCOMIALES Y COMUNITARIAS EN PACIENTES VIH: REVISIÓN SISTEMÁTICA EN UN PERIODO DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BASURTO, BILBAO

B. Caceda<sup>1</sup>, J.L. Díaz de Tuesta<sup>1</sup>, A. Arias<sup>1</sup>, M. Azkorra<sup>1</sup>, I. Atutxa<sup>1</sup>, M. Basaras<sup>2</sup> y R. Cisterna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Basurto, Servicio de Microbiología Clínica y Control de infección, Bilbao. <sup>2</sup>Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología. UPV/EHU, Bilbao.

**Introducción:** Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) contra el VIH ha habido una disminución en infecciones oportunistas. Sin embargo, las bacteriemias siguen siendo una causa de mortalidad importante, y ser VIH es un factor de riesgo para desarrollarla.

**Objetivos:** Describir las características epidemiológicas e identificar factores de riesgo asociados a las bacteriemias comunitarias y nosocomiales en el paciente con VIH.

**Material y métodos:** Se estimó la incidencia de bacteriemia con un protocolo preestablecido desde enero de 2004 hasta diciembre del 2014. Se recogieron los episodios de bacteriemia llegados al hospital, seleccionando para este estudio únicamente los pacientes VIH positivos.

**Resultados:** De un total de 7.407 episodios de bacteriemias, tuvimos 271 episodios en pacientes VIH que se distribuyeron así: periodo del año 2004 al 2009 con 195 casos (27,68%) y del año 2010 al 2014 con 76 casos (11,91%). 232 (85,61%) adquiridas en la comunidad (BAC) y 39 (14,39%) eran bacteriemias nosocomiales (BN), con una mediana de edad para ambos de 41 años (rango 4-75). La enfermedad de base más frecuente para las BAC fue el EPOC y para las BN fue la neoplasia. Según la clasificación Mc Cabe y Jackson el pronóstico más frecuente en BAC y BN fue últimamente fatal. La mediana del recuento de CD4 era 171 para BAC y 177 para BN. La mayoría de los pacientes en ambos grupos procedían del área de Medicina y no tenían TAR alrededor de un 63%. Según los estadios de SIDA del CDC, el estadio C fue el más frecuente: 65,08% en BAC y 71,79% en BN. Entre las patologías no definitorias de SIDA, la coinfección con el virus de hepatitis C (VHC) fue la más preponderante, con 206/269 (76,58%) casos, siendo 76,72% en BAC y 75,78% en las BN, excluimos dos casos por no tener resultado. El origen más frecuente de la BAC fue respiratorio 97 (35,79%), y en BN asociado a catéter intravenoso en 10 casos (3,69%). Los microorganismos más frecuentes fueron: *Streptococcus pneumoniae* (25,83%) en la BAC y *Staphylococcus aureus* (2,58%) y *E. coli* (2,58%) en la BN. Los antibióticos más utilizados fueron: ceftriaxona y amoxicilina-clavulánico para las BAC y cloxacilina para las BN. Se documentaron más complicaciones en las BN. La mortalidad global fue del 17,71%

(13,28% BAC y 4,42% BN), siendo la mortalidad relacionada con la bacteriemia: 9,67% (7,07% BAC y 2,60% BN).

**Conclusiones:** Las bacteriemias comunitarias fueron las más frecuentes en los pacientes VIH. Tanto las BAC y BN se presentaban en pacientes en estadio VIH avanzado, y a su vez coinfectados con VHC. Se observa que la prevalencia de bacteriemias ha ido disminuyendo tras la introducción del TARGA en el año 1996. El foco más frecuente fue el respiratorio para las BAC y el catéter intravenoso para la BN. El microorganismo más aislado fue *S. pneumoniae* en las BAC y el *S. aureus* y *E. coli* en BN. La bacteriemia está asociada a aumento de mortalidad y morbilidad, por lo que es importante reconocer los factores de riesgo y etiología en estos pacientes para tomar medidas preventivas y terapéuticas.

#### 0074. EXPERIENCIA CLÍNICA DE CEFTOLOZANO-TAZOBACTAM EN INFECCIONES INVASIVAS POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* EXTREMADAMENTE RESISTENTE

I. López Montesinos<sup>1</sup>, L. Tena Caballero<sup>2</sup>, M. Milagro Montero<sup>1</sup>, L. Sorli Redó<sup>1</sup>, N. Prim Bosch<sup>1</sup>, S. Grau Cerrato<sup>1</sup> y J.P. Horcajada Gallego<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar, Barcelona. <sup>2</sup>Universidad Pompeu Fabra, Barcelona.

**Introducción:** Ceftolozano-tazobactam (TOL/TAZ) ha demostrado actividad antibacteriana contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa* extremadamente resistente (PAXDR). A continuación, describimos nuestra experiencia con TOL/TAZ en el tratamiento de infecciones invasivas por PAXDR en un hospital universitario entre febrero 2016 y agosto 2018.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional retrospectivo de infecciones por PAXDR, susceptibles a TOL/TAZ. Se estudiaron variables demográficas, clínicas y microbiológicas mediante un análisis multivariado.

**Resultados:** Se incluyeron 42 pacientes. Hombres 34 (85%), edad media de 69,4 años (desviación estándar, DE 13,8). Charlson 4,4 (2,7) y McCabe última o rápidamente fatal 37 (88,1%). Con respecto a los focos de infección: infección del tracto urinario (ITU) 18 (42,9%), neumonía o infección del tracto respiratorio (NITR): 12 (28,5%), infección de piel y partes blandas (IPPB) 6 (14,2%) e infección intraabdominal y otros focos 3 (7,1%), respectivamente; presentando bacteriemia secundaria 8 (19%) casos. En cuanto a la presentación clínica: sepsis grave o shock 9 (21,4%) y SAPS-2 35,4 (DE 11). Con respecto a la forma de emplear TOL/TAZ, en la mitad de los casos (22, 47,6%) fue terapia de rescate. En 21 (50%) pacientes se usó en monoterapia, principalmente en ITU 17 (80,9%). Con respecto al tratamiento combinado, TOL/TAZ se utilizó junto a meropenem en 12 (57%) y a colistina intravenosa en 4 (19%) pacientes, mayoritariamente en los siguientes focos: NITR 10 (47,6%), IPPB 5 (23,8%) e intraabdominal 3 (14,3%). Se utilizó triple terapia en 5 (23,8%) episodios. La curación clínica global fue del 72%: ITU 16 (88,9% del total de ITU), NITR 6 (50% del total de NITR), IPPB 5 (83,3% del total de IPPB) e infección intraabdominal 2 (66,7% del total de este tipo de infección). En el caso de infección de un foco de alto riesgo, es decir, diferente a ITU: la respuesta clínica observada fue menor: 53%. La mortalidad global a día 30 fue del 14,3% y el único factor asociado fue SAPS-2 (OR 1,11, IC95% 1,05-1,23). En el análisis multivariante, los focos de infección de alto riesgo se asociaron a mayor fracaso clínico (OR 8,9, IC95% 1,1-71,3). La no erradicación bacteriana (8 (19%)) fue más frecuente en NITR (5 (62,5%)), principalmente en EPOC (3 (60%)). Los efectos adversos fueron: infección por *C. difficile* y hepatotoxicidad, ambos 1 (2,3%) episodio.

**Conclusiones:** La monoterapia con TOL/TAZ se usó en ITU por PAXDR con un resultado excelente. Sin embargo, en pacientes con foco de infección de alto riesgo se prefirió la combinación de TOL/TAZ con meropenem o colistina con una media de respuesta clínica del 53%. Los eventos adversos fueron infrecuentes.

#### 0075. IMPACTO DE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN LOS PACIENTES NEUTROPÉNICOS CON CÁNCER Y BACTERIEMIA POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* (ESTUDIO IRONIC)

C. Gudiol<sup>1</sup>, I. Ruiz-Camps<sup>1</sup>, P. Puerta-Alcalde<sup>2</sup>, E. Abdala<sup>3</sup>, C. Oltolní<sup>4</sup>, M.C. Ayaz<sup>5</sup>, M. Montejo<sup>6</sup>, M. Mikulska<sup>7</sup>, P. Martín-Dávila<sup>8</sup>, F. Herrera<sup>9</sup>, A. Boté<sup>10</sup>, L. Drgona<sup>11</sup>, H.M. Paz Morales<sup>12</sup>, A.S. Brunel<sup>13</sup>, E. García<sup>14</sup>, B. Isler<sup>15</sup>, W. Kern<sup>16</sup>, I. Morales<sup>17</sup>, G. Maestro-de la Calle<sup>18</sup> y J. Carratalà<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. <sup>3</sup>Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculty of Medicine, São Paulo University, Sao Paulo. <sup>4</sup>IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milán. <sup>5</sup>Hacettepe University School of Medicine, Ankara. <sup>6</sup>Hospital Universitario Cruces, Bilbao. <sup>7</sup>University of Genoa (DISSAL) and Ospedale Policlinico San Martino, Genova. <sup>8</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>9</sup>Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Buenos Aires. <sup>10</sup>Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell. <sup>11</sup>Comenius University and National Cancer Institute, Bratislava. <sup>12</sup>Hospital Erasto Gaertner, Curitiba. <sup>13</sup>Lausanne University Hospital, (CHUV), Lausanne. <sup>14</sup>Universitario Reina Sofía-IMIBIC-UCO, Córdoba. <sup>15</sup>Istanbul Education and Research Hospital, Estambul. <sup>16</sup>University of Freiburg Medical Center and Faculty of Medicine, Freiburg. <sup>17</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. <sup>18</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12)", Madrid.

**Introducción:** *Pseudomonas aeruginosa* (PA) es históricamente una de las principales causas de sepsis grave y muerte en los pacientes neutropénicos con cáncer. La emergencia de cepas de PA multirresistentes (PAMR) es preocupante, y puede comprometer el pronóstico de estos pacientes. El objetivo de este estudio es determinar el impacto de la multirresistencia en los pacientes onco-hematológicos neutropénicos con bacteriemia por PA, e identificar los factores de riesgo de multirresistencia y de mortalidad.

**Material y métodos:** Estudio multicéntrico, internacional, y retrospectivo, de todos los episodios de bacteriemia por PA en pacientes neutropénicos onco-hematológicos (2006-2017). Se consideró tratamiento antibiótico empírico adecuado el recibir al menos un antibiótico activo *in vitro* dentro de las primeras 24 horas. Para el análisis del tratamiento antibiótico y evolución solo se analizaron los episodios monomicrobianos.

**Resultados:** De un total de 1217 episodios, el 75,3% ocurrió en pacientes con enfermedades hematológicas, siendo la leucemia aguda mieloblástica (25,5%) y el linfoma no-Hodgkin (22,1%) las más frecuentes. De los tumores sólidos, el cáncer de pulmón (7,3%) fue el más común. Un 17,8% de los episodios fueron polimicrobianos. El 50% de los pacientes tenía otras comorbilidades, un 23,8% eran receptores de un TPH, y el 61,5% tenían neutropenia profunda (< 100). El foco endógeno (37,4%), y la neumonía (25,6%) fueron los orígenes más frecuentes de la bacteriemia. Un 33,9% de los pacientes presentaron shock séptico, el 31,9% ingresaron en una UCI, el 20,2% requirieron IOT, y la mortalidad precoz (7d) y global (30d) fueron del 28% y del 40,4%, respectivamente. 311 episodios (25,6%) fueron causados por cepas MR. De los 999 pacientes con bacteriemia monomicrobiana, 187 (18,7%) recibieron un tratamiento antibiótico empírico inicial inadecuado. De éstos, un 70,1% (131) tenían infección por una cepa MR (p < 0,001). Resaltar que el tratamiento se consideró adecuado en 94 pacientes (11,5%) tratados con monoterapia con un antibiótico no β-lactámico (aminoglucósido 57, colistina 28 y ciprofloxacino 9). El tratamiento antibiótico empírico inicial combinado fue superior en cuanto a la adecuación (91,4% frente a 76,7%, p < 0,001) y a la mortalidad precoz (23,1% frente a 28,8%, p = 0,046). La bacteriemia persistente (19,2% frente a 7,4%, p < 0,001), y la mortalidad global (56,2% frente a 32,6%, p < 0,001), y precoz (38,6%

frente a 22,8%,  $p < 0,001$ ), fueron significativamente superiores en los pacientes con infección por una cepa MR. Los factores de riesgo independientes de infección por PAMR fueron la profilaxis previa con quinolonas, el tratamiento antibiótico previo, y el ser portador de un catéter urinario y vascular. Los factores de riesgo de mortalidad global fueron la edad, el índice de MASCC de alto riesgo, la bacteriemia de alto inóculo, el shock séptico, la persistencia de la bacteriemia, el tratamiento empírico inadecuado y la infección por una cepa MR. El tratamiento empírico combinado fue protector frente a la mortalidad.

**Conclusiones:** La bacteriemia por PAMR en los pacientes onco-hematológicos es frecuente, sobre todo en aquellos expuestos a antibioterapia previa y a dispositivos invasivos, y se asocia a un peor pronóstico. El tratamiento antibiótico empírico combinado se asocia a una mayor adecuación del tratamiento inicial y mejora el pronóstico de estos pacientes.

#### 0076. BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SENSIBLE A LA METICILINA EN LA POBLACIÓN ONCO-HEMATOLÓGICA: DIFERENCIAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS CON LA POBLACIÓN GENERAL

S. Grillo, J. Laporte-Amargós, G. Cuervo, C. Gudiol, D. Berbel, M. Pujol y J. Carratalà

Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

**Introducción:** La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* podría presentar características clínicas y evolutivas específicas en el paciente onco-hematológico.

**Objetivos:** Comparar las características epidemiológicas y clínicas de los episodios de bacteriemia y endocarditis por *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) ocurridos en pacientes onco-hematológicos con el resto de población.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte prospectivo de todos los episodios consecutivos de bacteriemia por SASM en adultos ingresados en dos hospitales universitarios de referencia, uno general y otro oncológico, desde enero 2011 hasta diciembre 2016. Los episodios de bacteriemia y endocarditis ocurridos en pacientes onco-hematológicos fueron comparados con los ocurridos en el resto de la población. El diagnóstico de endocarditis fue definido según los criterios de Duke. Se consideraron pacientes con plaquetopenia aquellos que presentaban cifras de plaquetas  $< 100.000/\mu\text{l}$  el día de la bacteriemia.

**Resultados:** Se documentaron un total de 511 episodios de bacteriemia por SASM, de los que 83 (16,2%) se produjeron en pacientes onco-hematológicos. La bacteriemia estafilocócica en el paciente onco-hematológico ocurrió con menos frecuencia en los pacientes mayores de 65 años, comparado con el resto de la población (21,7% frente a 51,7%,  $p < 0,001$ ) y fue menos frecuentemente de adquisición comunitaria (0% frente a 30,6%,  $p < 0,001$ ). En este grupo los pacientes presentaban más plaquetopenia (59% frente a 0%,  $p < 0,001$ ), así como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (7,2% frente a 0,9%,  $p = 0,002$ ), mientras que se detectó menos cardiopatía de base (10,8% frente a 24,8%,  $p = 0,003$ ) y menos insuficiencia renal crónica (2,4% frente a 28,0%,  $p < 0,001$ ). En relación a los focos de infección, los pacientes onco-hematológicos presentaban con mayor frecuencia bacteriemia de catéter vascular (49,4% frente a 29,6%,  $p < 0,001$ ), mientras que los focos osteoarticular (0,0% frente a 13,3%,  $p < 0,001$ ) y pulmonar (1,2% frente a 6,3%,  $p = 0,041$ ) fueron menos frecuentes en este grupo. La endocarditis detectada entre los pacientes onco-hematológicos fue significativamente menor (2,4% frente a 8,4%,  $p = 0,036$ ). Se realizó ecocardiografía con menos frecuencia en los pacientes onco-hematológicos (42,2% frente a 59,0%,  $p = 0,005$ ). La mortalidad a los 30 días fue inferior en el grupo de pacientes onco-hematológicos, aunque sin alcanzar significación estadística (15,7% frente a 23,8%  $p = 0,065$ ).

**Conclusiones:** En pacientes con bacteriemia por SASM, la endocarditis fue significativamente inferior en los pacientes onco-hematológicos en comparación con el resto de la población. Este hallazgo podría deberse a diferencias tanto epidemiológicas (mayor adquisición relacionada con el sistema sanitario, más frecuencia de origen en catéteres vasculares), como en las características propias de los huéspedes (menor edad, menos cardiopatía estructural de base y mayor frecuencia de plaquetopenia), entre ambas poblaciones.

#### 0077. <sup>18</sup>F-FDG-PET/TC EN EL MANEJO DE LA BACTERIEMIA POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: RESULTADOS DE UN ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO

P. Suanzes Díez<sup>1</sup>, N. Fernández Hidalgo<sup>1</sup>, R. Willekens<sup>1</sup>, M. Puig Asensio<sup>2</sup>, M.N. Pizzi<sup>1</sup>, A. Roque<sup>1</sup>, M. Barios<sup>1</sup>, M. Simó<sup>1</sup>, D. Rodríguez Pardo<sup>1</sup>, C. Pigrau<sup>1</sup>, N. Larrosa<sup>1</sup> y B. Almirante<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>University of Iowa Hospitals & Clinics, Iowa.

**Introducción y objetivos:** La identificación y el control del foco son fundamentales en el manejo de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA). El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa/tomografía computarizada (<sup>18</sup>F-FDG-PET/TC) en el diagnóstico y manejo de la BSA.

**Material y métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva de pacientes consecutivos con BSA entre enero de 2013 y diciembre de 2017. Se incluyeron aquellos pacientes en los que se realizó una <sup>18</sup>F-FDG-PET/TC a criterio del médico tratante. Los puntos finales de evaluación fueron la identificación de nuevos focos infecciosos (primarios o metastásicos) y el cambio en el manejo clínico (definido como modificaciones en el tipo o la duración del tratamiento antibiótico, intervención quirúrgica sobre el foco infeccioso o actuación sobre un dispositivo implantable).

**Resultados:** Se identificaron 36 pacientes con una mediana de edad de 69 años (RIQ: 60,5-80,5). Diez (28%) casos fueron producidos por especies de estafilococo resistentes a la meticilina. En 18 (50%) pacientes la puerta de entrada fue desconocida y 28 (78%) casos fueron de adquisición comunitaria. Veinticuatro (67%) pacientes eran portadores de dispositivos implantables (15 dispositivos endovasculares, 8 prótesis valvulares y 7 osteosíntesis). Diecinueve (53%) enfermos presentaron bacteriemia persistente (hemocultivos positivos  $> 72$  h tras iniciar un tratamiento antibiótico adecuado) y en 14 (39%) no se había identificado un foco infeccioso antes de la realización de la <sup>18</sup>F-FDG-PET/TC. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la <sup>18</sup>F-FDG-PET/TC fue de 11 días (RIQ: 7-18,25). Se identificaron un total de 29 nuevos focos infecciosos en 21 pacientes, principalmente endovasculares (9), espondilodiscitis (7) y pulmonares (5). En 11 de 14 (79%) pacientes sin un foco infeccioso identificado y en 12 de 19 (63%) pacientes con bacteriemia persistente la <sup>18</sup>F-FDG-PET/TC detectó al menos un foco infeccioso no conocido previamente. En 22 de 24 (92%) pacientes con dispositivos implantables la <sup>18</sup>F-FDG-PET/TC aportó información útil, como confirmar o descartar infección del dispositivo o detectar complicaciones locales. Diez de 13 (77%) infecciones de dispositivos fueron detectadas por <sup>18</sup>F-FDG-PET/TC, 7 de ellas no conocidas previamente. En 19 (53%) pacientes los hallazgos en la <sup>18</sup>F-FDG-PET/TC conllevaron cambios en el manejo clínico (15 cambios de tratamiento antibiótico, 3 retiradas de dispositivos y 2 intervenciones quirúrgicas).

**Conclusiones:** La <sup>18</sup>F-FDG-PET/TC es una prueba que puede ser de utilidad en la BSA, ya que permite identificar nuevos focos infecciosos y modificar el manejo clínico y terapéutico, sobre todo en pacientes con dispositivos endovasculares. La indicación ha de individualizarse en cada paciente.

## 0078. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y PRONÓSTICO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN EUROPA EN EL SIGLO XXI: ESTUDIO COMPARATIVO POR REGIONES Y PERIODOS

J. Ambrosioni<sup>1</sup>, M. Hernández-Meneses<sup>1</sup>, E. Durante-Mangoni<sup>2</sup>, P. Tattevin<sup>3</sup>, L. Olaison<sup>4</sup>, T. Freiberger<sup>5</sup>, J. Mc Carthy<sup>6</sup>, M. Hannan<sup>6</sup>, V. Chu<sup>7</sup>, B. Hoen<sup>8</sup>, A. Moreno<sup>1</sup>, J. Llopis<sup>1</sup> y J.M. Miró<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. <sup>2</sup>Second University of Naples, Naples. <sup>3</sup>Infectious Diseases and ICU, Pontchaillou Univ. Hospital, Rennes. <sup>4</sup>Department of Infectious diseases, Institute of Biomedicine, University of Gothenburg, Gothenburg. <sup>5</sup>Centre for Cardiovascular Surgery and Transplantation, Brno. <sup>6</sup>Mater Misericordiae University Hospital, Eccles street, Dublín. <sup>7</sup>Duke University Medical Center, Durham. <sup>8</sup>Department of Infectious Diseases and Tropical Medicine, University Hospital and Université des Antilles, Pointe-à-Pitre.

**Introducción y objetivos:** La endocarditis infecciosa (EI) ha experimentado durante las últimas décadas cambios importantes en su epidemiología en todo el mundo, incluyendo las condiciones predisponentes y la microbiología. Nuestro objetivo fue comparar las características epidemiológicas y el pronóstico de la EI de acuerdo con regiones europeas predefinidas, y entre dos periodos de tiempo diferentes.

**Material y métodos:** Se incluyeron casos de EI de trece países europeos de los veintiocho incluidos en la base de datos de la cohorte ICE (International Collaboration on Endocarditis). Se consideraron dos periodos: 2000-2006 y 2008-2012, así como dos regiones europeas para análisis, de acuerdo con el geo-esquema de las Naciones Unidas para Europa: Sur de Europa (SE) y Norte y Centro de Europa (NCE). Se realizaron comparaciones entre regiones y periodos. Se realizó un subanálisis únicamente con los casos incluidos en centros activos en ambos periodos.

**Resultados:** Se incluyeron 4.238 episodios de EI, 2.111 de SE y 2.127 de NCE, 2.832 casos entre 2000-06 y 1.406 entre 2008-12. La edad media fue de 63,7 (48,6-73,9) años y el 69,4% fueron hombres. La prevalencia de EI sobre válvula nativa (VN), sobre válvula protésica (VP) y la EI sobre dispositivos de electroestimulación cardíaca (DEC) fue del 68,3%, 23,9% y 7,8%, respectivamente. La EI sobre VN fue más prevalente en NCE, mientras que la EI sobre DEC fue más frecuente en SE. Los estafilococos coagulasa-negativos, fueron más frecuentes en SE mientras que los estreptococos del grupo *viridans*, *Staphylococcus aureus* y enterococos fueron comparables. La prevalencia de infección por VIH fue significativamente superior en SE. Los abscesos intracardíacos fueron más prevalentes en la NCE, mientras que la insuficiencia cardíaca congestiva se observó con mayor frecuencia en SE. Globalmente, las tasas de cirugía cardíaca y mortalidad hospitalaria fueron del 52% y del 19,33% respectivamente, sin diferencias significativas en mortalidad entre las dos regiones: 18,7% en NCE y 19,9% en SE ( $p = 0,34$ ). En el segundo periodo hubo un aumento en la edad de los pacientes, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hemodiálisis, la diabetes mellitus y el cáncer, así como una disminución en el uso de drogas por vía parenteral. La EI sobre VN también disminuyó en el periodo tardío. La EI sobre VP y EI sobre DEC aumentaron así como la cirugía cardíaca; cuya tasa fue del 48,7% en el primer periodo y del 58,8% en el segundo ( $p < 0,001$ ). En el análisis multivariado el diagnóstico en la última etapa fue un factor de protección. No hubo diferencias en mortalidad entre regiones en el segundo periodo. En el subanálisis realizado con casos únicamente incluidos en centros representados en ambos periodos no se observaron diferencias relevantes en los resultados, comparado con el análisis total.

**Conclusiones:** Los casos más recientes de EI en Europa son más complejos y el tratamiento quirúrgico más frecuente. No existen diferencias en las características epidemiológicas, las complicaciones, manejo y evolución según la región europea (SE frente a NCE). La

supervivencia de los casos de EI mejora en los últimos años, en especial en la región SE.

## 0079. ¿HAY QUE HACER UNA COLONOSCOPIA EN TODOS LOS PACIENTES CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR E. FAECALIS?

L. Escolà-Vergé<sup>1</sup>, N. Fernández-Hidalgo<sup>1</sup>, M. Peghin<sup>2</sup>, F. Givone<sup>2</sup>, M.T. Pérez-Rodríguez<sup>3</sup>, M. Suárez-Varela<sup>3</sup>, Y. Meije<sup>4</sup>, G. Abelenda<sup>4</sup> y B. Almirante<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Santa Maria della Misericordia University Hospital, Udine. <sup>3</sup>Complexo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo. <sup>4</sup>Hospital de Barcelona-SCIAS, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** En la endocarditis infecciosa (EI) es particularmente importante identificar y controlar la puerta de entrada para intentar evitar nuevas infecciones. Dado que los enterococos se encuentran en el tracto digestivo, el objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia de patología colorrectal en los pacientes con endocarditis infecciosa por *E. faecalis* (EIEF) y valorar el beneficio de realizar una colonoscopia sistemática en todos los pacientes.

**Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, de cohortes y multicéntrico realizado en 4 centros de referencia para la EI. Se incluyeron todos los casos consecutivos en adultos de EIEF definitiva, desde el momento en que se inició la realización sistemática de una colonoscopia en cada centro. El objetivo primario fue la presencia de patología colorrectal que pudiera ser puerta de entrada del microorganismo causante de la EI.

**Resultados:** De 103 pacientes con EIEF, se realizó una colonoscopia en 78 (76%) y en 47 (60%) de ellos se encontró patología colorrectal. El origen sospechado de la EI fue desconocido en 63 (61%) pacientes, urinario en 20 (19%), gastrointestinal en 13 (13%, con patología colorrectal ya conocida en 8/13 y de foco hepatobiliar en 5/13), bacteriemia de catéter en 5 (5%) y otros focos en 2 (2%). La tabla muestra los hallazgos endoscópicos en la serie global y de acuerdo al origen de la bacteriemia. De los 44 pacientes con puerta de entrada desconocida y con colonoscopia, se identificó un posible origen gastrointestinal en 29 (64%). De los 25 pacientes con foco de entrada conocido y una colonoscopia, excluyendo aquellos con enfermedad colorrectal previa ya conocida, en 11 (44%) se identificó patología colorrectal. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las características de los pacientes con hallazgos y sin en la colonoscopia.

	Todas las EIEF (N = 103)	De foco desconocido (N = 63)	De foco conocido excluyendo los casos con patología colorrectal previa conocida (N = 32)
Colonoscopia realizada	78/103 (76%)	45/63 (71%)	25/32 (78%)
Hallazgos endoscópicos potencialmente causantes de bacteriemia	47/78 (60%)	29/45 (64%)	11/25 (44%)
Neoplasias colorrectales	39/47 (83%)	26/29 (89,7%)	9/11 (81,8%)
Adenomas no avanzados	19	12	6
Adenomas avanzados	18	13	3
Carcinoma colorrectal	2	1	0
Enfermedad no neoplásica	8/47 (17%)	3/29 (10,3%)	2/11 (18,2%)
Inflamación de la mucosa	2	1	0
Lesiones vasculares	2	0	1
Úlceras	3	1	1
Pólipos no neoplásicos	1	1	0

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio sugieren que realizar una colonoscopia puede ser beneficioso en todos los pacientes con EIEF, con independencia del foco de origen sospechado.



### 0080. DESARROLLO DE ALTO NIVEL DE RESISTENCIA A DAPTOMICINA (RAND) EN AISLADOS DE ABIOTROPHIA Y GRANULICATELLA SPP DE PACIENTES CON ENDOCARDITIS INFECCIOSA (EI)

A. Téllez<sup>1</sup>, C. García de la Mària<sup>1</sup>, M.A. Cañas<sup>1</sup>, J. García-González<sup>1</sup>, M. Almela<sup>1</sup>, E. Quintana<sup>1</sup>, J. Ambrosioni<sup>1</sup>, M. Hernández-Meneses<sup>1</sup>, C. Falces<sup>1</sup>, E. Sandoval<sup>1</sup>, D. Fuster<sup>1</sup>, B. Vidal<sup>1</sup>, J. Llopis<sup>2</sup>, A. Moreno<sup>1</sup> y J.M. Miró<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona. <sup>2</sup>Facultad de Biología, Universidad de Barcelona, Barcelona.

**Introducción:** *Granulicatella* y *Abiotrophia* (ABI/GRA) son agentes causales del 1-3% de los casos de EI. Daptomicina se ha propuesto para el tratamiento antibiótico de estas infecciones. Sin embargo, está descrito el desarrollo de resistencia de alto nivel a la daptomicina (RAND) en especies próximas taxonómicamente como son los estreptococos del grupo viridans.

**Objetivos:** Conocer los patrones de sensibilidad a los antibióticos utilizados en el tratamiento de la EI por ABI/GRA y estudiar si ABI/GRA desarrollan RAND (CMI  $\geq$  256 mg/l).

**Material y métodos:** Se han estudiado 18 cepas consecutivas de pacientes con EI (2000-2018). Se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) para penicilina, ampicilina, ceftriaxona, ceftarolina, levofloxacino, vancomicina, gentamicina, daptomicina y linezolid por el método de microdilución en caldo, siguiendo las recomendaciones del CLSI. El cribado de RAND se realizó cultivando las cepas en presencia de daptomicina a concentraciones de 0,5; 1; 2 y 4 mg/l durante 24-48 h. Las unidades formadoras de colonias que crecieron fueron sembradas y estudiadas por E-test para conocer la CMI de daptomicina.

**Resultados:** Se presentan en la tabla.

Antibiótico y especies (#cepas)	CMI <sub>50</sub> (Intervalo) mg/l	#cepas/Total (%)			RAND#cepas/Total (%)
		Sensible (mg/l)	Intermedio (mg/l)	Resistente (mg/l)	
Penicilina		$\leq$ 0,12	0,25 - 2	$\geq$ 4	
<i>A. defectiva</i> (6)	0,25 (0,25-1)	0/6 (0)	5/6 (83)	1/6 (17)	
<i>G. adjacens</i> (9)	0,25 (0,03-4)	2/9 (22)	6/9 (67)	1/9 (11)	
<i>G. elegans</i> (3)	0,25 (0,06-8)	1/3 (33)	1/3 (33)	1/3 (33)	
Ampicilina			ND		
<i>A. defectiva</i>	0,5 (0,25-16)	-	-	-	
<i>G. adjacens</i>	0,25 (0,03-8)	-	-	-	
<i>G. elegans</i>	0,5 (0,06-2)	-	-	-	
Ceftriaxona		$\leq$ 1	2	$\geq$ 4	
<i>A. defectiva</i>	0,25 (0,25-2)	5/6 (83)	1/6 (17)	0 (0)	
<i>G. adjacens</i>	1 (0,5-8)	5/9 (56)	1/9 (11)	3/9 (33)	
<i>G. elegans</i>	0,5 (0,12-2)	2/3 (67)	0 (0)	1/3 (33)	
Ceftarolina		$\leq$ 1	2	$\geq$ 4	
<i>A. defectiva</i>	0,25 (0,12-0,5)	6/6 (100)			
<i>G. adjacens</i>	0,5 (0,25-8)	8/9 (89)	0 (0)	1/9 (11)	
<i>G. elegans</i>	0,06 (0,008-0,12)	3/3 (100)			
Levofloxacino		$\leq$ 2	4	$\geq$ 8	
<i>A. defectiva</i>	0,5 (0,25-1)	6/6 (100)			
<i>G. adjacens</i>	1 (0,5-1)	9/9 (100)			
<i>G. elegans</i>	1 (0,5-1)	3/3 (100)			
Vancomicina		$<$ 1			
<i>A. defectiva</i>	0,5 (0,5-1)	6/6 (100)			
<i>G. adjacens</i>	0,5 (0,25-1)	9/9 (100)			
<i>G. elegans</i>	0,5 (0,5-1)	3/3 (100)			
Gentamicina			ND		
<i>A. defectiva</i>	1 (0,12-4)	-	-	-	
<i>G. adjacens</i>	0,5 (0,5-1)	-	-	-	
<i>G. elegans</i>	0,5 (0,25-1)	-	-	-	
Daptomicina			ND		
<i>A. defectiva</i>	1 (1-4)	-	-	-	2/6 (33)
<i>G. adjacens</i>	4 (1-16)	-	-	-	7/9 (78)
<i>G. elegans</i>	0,5 (0,25-1)	-	-	-	0/3 (0)
Linezolid			ND		
<i>A. defectiva</i>	1 (0,5-2)	-	-	-	
<i>G. adjacens</i>	1 (0,5-2)	-	-	-	
<i>G. elegans</i>	1 (0,5-1)	-	-	-	

ND = Punto de corte no determinado.

**Conclusiones:** Los patrones de sensibilidad a  $\beta$ -lactámicos difieren entre especies como ya se ha descrito en otras series. Tras la exposición a daptomicina, *G. adjacens* y *A. defectiva* desarrollaron RAND en el 78% y 33% de casos, respectivamente, por lo que no debería administrarse daptomicina en monoterapia para el tratamiento de infecciones causadas por estos microorganismos.

### Sesión oral 09:

Biomarcadores y nuevas tecnologías

Viernes, 24 de mayo de 2019 - Sala Londres - 09:30 h

### 0081. LA PROCALCITONINA NO ES ÚTIL PARA DECIDIR LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS CON NEUTROPENIA FEBRIL: RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO HOW LONG

M. Aguilar Guisado<sup>1</sup>, M.A. Pérez Moreno<sup>1</sup>, C. Gudiol<sup>2</sup>, I. Domínguez<sup>1</sup>, J. Falantes<sup>1</sup>, M. Arnan<sup>3</sup>, L. Vázquez<sup>4</sup>, M.I. Montero<sup>1</sup>, M.L. Martino<sup>1</sup>, R. Parody<sup>1</sup>, J. González Campos<sup>1</sup>, S. Garzón<sup>5</sup>, C. Calderón<sup>1</sup>, P. Barba<sup>6</sup>, J.A. Pérez Simón<sup>1</sup>, I. Espigado<sup>1</sup> y J.M. Cisneros<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>3</sup>Institut Català d'Oncologia-Hospital Duran i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. <sup>5</sup>Hospital del S.A.S. de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera. <sup>6</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** El ensayo clínico *How-Long* demostró que en pacientes hematológicos con neutropenia febril (NF) sin diagnóstico microbiológico, suspender el tratamiento antimicrobiano empírico (TAE) tras tres días de apirexia y recuperación clínica independientemente de la neutropenia es seguro y reduce la exposición innecesaria a antibióticos. Un objetivo secundario fue analizar la relación de la procalcitonina (PCT) con la aparición de fiebre recurrente (FR) y su posible utilidad para decidir la duración del TAE.

**Material y métodos:** Ensayo clínico (NCT01581333clinicaltrials.gov) abierto, aleatorizado, multicéntrico. Periodo: mayo-12 a mayo-16. Criterios inclusión: pacientes  $\geq$  18 años con hemopatía maligna o trasplante de progenitores hematopoyéticos y NF esperada de alto riesgo ( $>$  7 días y  $\leq$   $0,1 \times 10^6/l$  neutrófilos). Criterios exclusión: diagnóstico microbiológico de NF. Aleatorización a las 72 h de la fiebre: 1. Grupo experimental (GE): suspensión del TAE tras  $\geq$  72 h apirexia y recuperación clínica; 2. Grupo control (GC): suspensión del TAE si, además, PMN  $>$  500. Se realizaron determinaciones de PCT en las visitas: V0 (aleatorización), V1 ( $\geq$  72 h apirexia), V2 (recuperación clínica), V4 (FR), V3 (neutrófilos  $>$   $0,5 \times 10^6/l$ ) y VF (final). Las muestras se congelaron y se analizaron posteriormente con ensayo inmunoluminométrico. Se comparó a) El valor de PCT en la visita de fin de TAE entre ambos grupos (V2 en GE y V3 en GC) y b) la relación entre el valor de PCT basal y en V1 y V2 con el desarrollo de FR, bacteriemia y exitus. Análisis estadístico mediante la prueba t-Student de muestras independientes (significación estadística  $p <$  0,05) y la prueba de Levene para el igualdad de varianzas. Se construyeron curvas ROC para establecer el poder predictivo de PCT en V0, V1 y V2 respecto a la aparición de FR y bacteriemia tras suspender el TAE.

**Resultados:** Se incluyeron 157 pacientes (GE 78, GC 79), siendo la hemopatía más frecuente fue leucemia aguda ( $n = 71$ , 45,2%) y los tratamientos más frecuentes el TPH-autólogo ( $n = 72$ , 45,8%) y la quimioterapia ( $n = 70$ , 44,6%). La frecuencia de fiebre recurrente fue 14,3% (GE) y 17,9% (GC) ( $p = ns$ ) y la mortalidad cruda 1,3% (GE) y 3,8% (GC) ( $p = ns$ ). Hubo 6 bacteriemias tras suspender TAE (3 en GC y 3 en GE). El número de determinaciones disponibles de PCT fueron 99 (V0),

85 (V1), 77 (V2), 80 (V3), 14 (V4) y 86 (VF). No hubo diferencias significativas en el valor de PCT en la visita fin de TAE entre GE (n = 39) y GC (n = 36). No hubo asociación significativa entre el valor medio de PCT (n = 40 pacientes del GC+GE) en las visitas V0, V1 y V2 con el desarrollo de FR (p = 0,7, 0,6, 0,07 respectivamente) bacteriemia (p = 0,9, 0,2, 0,2 respectivamente) ni exitus (p = 0,8, 0,5 y 0,5 respectivamente). Según las curvas ROC, la PCT en V1+V2 no mostró capacidad predictiva de FR (AUC 0,57, IC95% 0,39-0,75, p = ns) ni de bacteriemia tras suspender TAE en el GE (AUC 0,77, IC95% 0,5-1,0) p = ns).

**Conclusiones:** La procalcitonina no permite identificar a los pacientes que tendrán fiebre recurrente, bacteriemia o que fallecerán, por lo que no es útil para decidir la suspensión del TAE en pacientes hematólogicos con neutropenia febril.

### 0082. EVALUACIÓN DE LA LIPOCALINA-2 COMO BIOMARCADOR DE NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA EN UN MODELO ANIMAL

A. Vergara Gómez, C. Casals-Pascual, A. Motos, L. Fernández-Barat, A. Torres y J. Vila

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) es una de las principales causas de infección en pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos, con una alta morbimortalidad. El tratamiento adecuado y precoz es crucial, pero el diagnóstico es difícil. El uso de biomarcadores puede ayudar en el diagnóstico y tratamiento precoz de estos pacientes. La lipocalina-2 (LCN2), proteína bien caracterizada producida por neutrófilos, ha demostrado ser un buen biomarcador de neumonía adquirida en la comunidad. El objetivo fue evaluar la LCN2 en plasma y lavado broncoalveolar (LBA) para el diagnóstico de la NAVM en un modelo porcino previamente validado.

**Material y métodos:** Se intubaron diez cerdos sanos colocados en posición anti-Trendelenburg y se ventilaron mecánicamente durante 72 h. A cuatro animales se les instiló, con un intervalo de cuatro horas, dos suspensiones de *Pseudomonas aeruginosa* en la orofaringe, a otros cuatro animales *Staphylococcus aureus*, mientras que dos animales no recibieron inóculo bacteriano. Se cultivaron muestras respiratorias y se registró la mecánica respiratoria. En la autopsia, se obtuvieron muestras lobares para corroborar la NAVM a través de estudios microbiológicos e histológicos. La concentración de LCN2 se determinó en plasma y LBA a tiempo cero y a las 24, 48 y 72 horas tras la inoculación bacteriana mediante una técnica ELISA (Pig NGAL ELISA Kit, BioPorto Diagnostics). Se compararon las medianas de concentración de LCN2 entre cada grupo y también entre cada tiempo de recogida de la muestra dentro de cada grupo. Se realizó un ANOVA de medidas repetidas o una prueba T para muestras relacionadas (software R version 3.4.4).

**Resultados:** Se obtuvieron un total de 64 muestras: ocho muestras de plasma y ocho LBA del grupo control (N = 2); 16 muestras de plasma y 16 LBA del grupo infectado por *P. aeruginosa* (N = 4); y ocho muestras de plasma y ocho LBA del grupo infectado por *S. aureus* (N = 4). En la tabla se recogen las medianas (RIQ) de concentración de LCN2 (ng/ml). Los niveles de LCN2 en LBA son más bajos que en plasma. Se observó un aumento progresivo de la concentración de

LCN2 en los animales con infección por *S. aureus* y *P. aeruginosa* en plasma y LBA, aunque solo fue estadísticamente significativo para el grupo de infección por *S. aureus*. Esta tendencia no se observaba en el grupo control.

**Conclusiones:** La LCN2 podría ser un potencial biomarcador de NAVM, ya que a pesar del número bajo de muestras, se han obtenido resultados prometedores. Serían necesarios estudios con mayor tamaño muestral y en pacientes para corroborar estos resultados del modelo animal.

### 0083. EVALUACIÓN DE LA LIPOCALINA-2 EN PLASMA COMO BIOMARCADOR DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD BACTERIANA FRENTE VÍRICA

A. Vergara Gómez<sup>1</sup>, L. Boix<sup>2</sup>, D. Martínez<sup>1</sup>, E. Padilla<sup>3</sup>, E. Calbo<sup>2</sup>, J. Pérez<sup>3</sup>, C. Casals-Pascual<sup>1</sup> y J. Vila<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa. <sup>3</sup>Catlab, Viladecavalls, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección de las vías respiratorias bajas con una elevada morbimortalidad asociada. Los virus son el agente causal de la NAC en más de un tercio de los casos y en áreas donde la vacunación infantil frente a neumococo con vacuna conjugada está plenamente implantada, los virus respiratorios se han identificado como la primera causa de NAC. Tiene un gran interés identificar biomarcadores con capacidad para distinguir infección bacteriana y vírica, contribuyendo así a la optimización del tratamiento antibiótico. La lipocalina-2 (LCN2) ha demostrado ser un buen biomarcador de NAC predictor de gravedad y etiología. El objetivo de este estudio es comparar las concentraciones de LCN2 en sueros de pacientes con NAC bacteriana y NAC viral.

**Material y métodos:** Se incluyeron muestras de plasma de 60 pacientes de una colección de sueros bien caracterizados procedentes de pacientes con NAC. Para el diagnóstico se realizaron pruebas convencionales (hemocultivo, cultivo de esputo e inmunocromatografía de *S. pneumoniae* en orina) y técnicas moleculares (PCR-multiplex para virus respiratorios en frotis nasofaríngeo y qPCR del gen *lytA* de *S. pneumoniae* en frotis nasofaríngeo, orina y sangre). Las concentraciones de LCN2 en plasma se midieron utilizando un ensayo cuantitativo basado en quimioluminiscencia (Architect Urine NGAL, Abbott Laboratories), siguiendo las especificaciones del fabricante, y el equipo Architect i1000SR (Abbott, Laboratories). Se compararon las medianas entre los tres grupos mediante un test de Kruskal-Wallis. El rendimiento diagnóstico para discriminar entre NAC neumocócica y no neumocócica se estimó mediante el área bajo la curva ROC y los IC95%. Se calculó la concentración de LCN2 con la que se obtenía la mejor sensibilidad y especificidad. El análisis estadístico se realizó con RStudio (R version 3.4.0).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 60 sueros: 32 casos de NAC neumocócica c/s virus, 21 NAC víricas y 7 NAC de etiología no filiada. La mediana (RIQ) de concentración de LCN2 del grupo de NAC neumocócica c/s virus fue de 186 ng/ml (118-276); la del grupo de NAC de etiología viral fue de 112 (95-168); y la del grupo de NAC no filiada fue de 99 (81-142). Se compararon los tres grupos entre sí y se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de NAC neumocócica c/s virus y la NAC de etiología vírica (p < 0,05).

Tabla. Comunicación 0082

	Control		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	
	Plasma	LBA	Plasma	LBA	Plasma	LBA
Basal	1.126 (1.123-1.130)	629 (627-632)	983 (947-1.046)	292 (48-677)	977 <sup>a</sup> (931-1.058)	138 <sup>b</sup> (88-253)
24 horas	1.447 (1.379-1.514)	937 (875-1.000)	1.120 (1.086-1.148)	601 (236-910)	1.472 <sup>a</sup> (1.435-1.502)	995 <sup>b</sup> (890-1.097)
48 horas	1.420 (1.415-1.425)	503 (290-715)	1.242 (1.003-1.497)	820 (673-979)	- <sup>a</sup>	-
72 horas	1.094 (1.040-1.150)	1.380 (1.327-1.433)	1.220 (1.175-1.357)	3.860 (1.055-6.618)	-	-

<sup>a</sup>En el grupo con *S. aureus* solo se dispone de muestras basales y 24 horas. <sup>a,b</sup>p < 0,05.

La concentración de LCN2 en las NAC no filiadas es similar a la de la NAC vírica, pero probablemente debido al bajo número de muestras no encontramos diferencias estadísticamente significativas con la NAC neumocócica. La concentración de LCN2 discriminó moderadamente bien entre las NAC neumocócica y la viral/no filiada (AUROC: 0,71, [IC95%: 0,58-0,85]), siendo 171 ng/ml el cutoff para una máxima sensibilidad (85,7%) y especificidad (56,2%).

**Conclusiones:** La LCN2 podría ser un biomarcador útil para distinguir una NAC bacteriana de vírica, permitiendo un uso más responsable de los antibióticos. Son necesarios estudios con mayor número de pacientes para corroborar los resultados obtenidos.

#### 0084. NIVELES DE PROADRENOMEDULINA EN LA SEPSIS DE PACIENTES QUIRÚRGICOS

A. Hernández Aceituno, M. Ruiz Álvarez, F. Ramasco Rueda, R. Méndez Hernández, A. Planas Roca y A. Figuerola Tejerina

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

**Introducción:** La proadrenomedulina (ProADM) es un marcador pronóstico para pacientes con sepsis, aunque se desconoce su valor como biomarcador de sepsis en el paciente quirúrgico. El objetivo del presente trabajo es evaluar si la ProADM prequirúrgica es predictora de sepsis en pacientes adultos programados para cirugía mayor no cardiaca (CM).

**Material y métodos:** Estudio observacional prospectivo de pacientes adultos programados para CM, en un hospital de alta complejidad de Madrid, entre febrero y mayo de 2017. Se midieron los niveles de ProADM en la inducción anestésica y se realizó seguimiento de los pacientes hasta el alta hospitalaria. Se calculó la incidencia de Sepsis posquirúrgica. Se comparó la capacidad predictiva de los niveles prequirúrgicos de ProADM con el desarrollo de Sepsis posquirúrgica, mediante el área bajo la curva ROC (aROC). Se calcularon sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos (VPP y VPN) y razones de verosimilitud (RVP y RVN) del mejor predictor identificado.

**Resultados:** Se incluyeron 59 pacientes adultos programados para CM. El 58% fueron varones, edad media  $68 \pm 11$  años. El 63% fueron cirugías de colon, 12% hepatobiliar, 8,5% cistectomías, 6,8% nefrectomías, 5% cirugía gastroduodenal y 5% duodenopancreatectomía. La incidencia de sepsis posquirúrgica fue del 12%. Los valores preoperatorios de ProADM se movieron en un rango de 0,41 a 4,60 nmol/l, siendo el valor medio de  $0,92 \pm 0,7$  nmol/l y la mediana de 0,75 nmol/l (rango intercuartílico 0,36). Se comparó la capacidad predictiva de Sepsis posquirúrgica: aROC = 0,74 para  $\text{ProADM} \geq 0,88$  (IC95%: 0,54-0,95;  $p < 0,05$ ), aROC = 0,75 para  $\text{ProADM} \geq 0,92$  (IC95%: 0,55-0,96;  $p < 0,05$ ) y aROC = 0,63 para  $\text{ProADM} \geq 0,96$  (IC95%: 0,39-0,87;  $p > 0,05$ ). El porcentaje de pacientes correctamente diagnosticados con  $\text{ProADM} \geq 0,92$  nmol/l alcanza el 78% de los casos, con  $S = 71\%$ ,  $E = 79\%$ ,  $\text{VVP} = 31\%$ ,  $\text{RVN} = 95\%$ ,  $\text{RVP} = 3,4$  y  $\text{RVN} = 0,4$ .

**Conclusiones:** En nuestro estudio la ProADM preoperatoria ha demostrado ser un buen predictor de sepsis en pacientes adultos intervenidos de cirugía mayor no cardiaca.

#### 0085. LAMP: UNA HERRAMIENTA SIMPLE, RÁPIDA Y SENSIBLE PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA LEISHMANIASIS

A.V. Ibarra Meneses<sup>1</sup>, C. Sánchez<sup>1</sup>, J. Nieto<sup>1</sup>, S. Ortega<sup>1</sup>, C. Chicharro<sup>1</sup>, J. Ndungu<sup>2</sup>, J. Moreno<sup>1</sup>, I. Cruz<sup>3</sup> y E. Carrillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. <sup>2</sup>FIND, Ginebra. <sup>3</sup>FIND. Escuela Nacional de Sanidad ISCIII, Madrid.

**Introducción y objetivos:** Actualmente el diagnóstico molecular de la leishmaniasis humana se basa en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), bien en su formato convencional (en punto final, LnP-

CR) o en el formato más sofisticado de PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR). Sin embargo, su uso se limita a escenarios en el que se dispone de personal especializado e instalaciones equipadas, incluyendo una cadena de frío estable. La implementación del diagnóstico molecular en contextos con menos recursos requiere de una aproximación más simple y robusta. La amplificación isotérmica de ácidos nucleicos mediada por bucle (LAMP) permite la detección rápida, sensible y específica de ácidos nucleicos utilizando un sistema menos complejo. El kit LoopAmp™ *Leishmania* Detection Kit (Eiken Chemical Co, Japón) viene en formato liofilizado, lo que garantiza su estabilidad en ausencia de cadena de frío y disminuye la manipulación. Si bien los resultados se interpretan de manera simple por observación directa, esto puede ser menos fácil en muestras en que el número de parásitos es cercano al límite de detección. Este problema se puede solventar mediante el uso de turbidímetros o fluorímetros, ya que permiten monitorizar la amplificación del ADN en tiempo real, así como obtener una interpretación objetiva de los resultados. Por lo que el objetivo de este trabajo es evaluar la sensibilidad del kit LoopAmp™ *Leishmania* Detection Kit en el diagnóstico de leishmaniasis cutánea y visceral humana utilizando un fluorímetro en tiempo real.

**Material y métodos:** Evaluamos 191 muestras de ADN de pacientes con leishmaniasis visceral y cutánea de área endémica de *Leishmania infantum* (Fuenlabrada, España) mediante tres pruebas moleculares: i) LAMP usando el kit LoopAmp™ *Leishmania* Detection Kit y el fluorímetro en tiempo real Genie III (OptiGen); ii) LnPPCR llevada a cabo en un termociclador convencional; y iii) qPCR utilizando SYBR Green I y el termociclador en tiempo real LightCycler (Roche). La técnica de referencia utilizada en este estudio fue la qPCR.

**Resultados:** Los resultados obtenidos mostraron que la técnica de LAMP mostró una sensibilidad del 98,6% y una especificidad del 96,0% en el diagnóstico de la leishmaniasis. Además, se observó una excelente concordancia ( $k = 0,9458$ ) y una fuerte correlación ( $r = 0,7551$ ;  $p < 0,0001$ ) entre el tiempo de amplificación ( $T_p$ ) de LAMP y el valor del umbral de positividad ( $C_t$ ) de la qPCR.

**Conclusiones:** El kit LoopAmp™ *Leishmania* Detection Kit junto con el equipo Genie III permite un diagnóstico rápido y eficaz de la leishmaniasis humana causada por *L. infantum*, comparable a las técnicas de diagnóstico molecular convencionales. Estas ventajas convierten a LAMP en una herramienta adecuada para el diagnóstico confirmatorio de leishmaniasis no solo en centros de referencia y hospitales, sino también en centros menos equipados, permitiendo el diagnóstico en puntos de atención o point-of-care. La ventaja del método LAMP mostrado en este trabajo requiere de estudios adicionales que validen la excelente correlación encontrada entre el valor de  $T_p$  y  $C_t$  para confirmar la posibilidad de cuantificar la carga parasitaria y su aplicación para valorar la eficacia terapéutica.

#### 0086. TÉCNICAS CELULARES COMO BIOMARCADORES PREDICTORES DE RECAÍDA DE LEISHMANIASIS VISCERAL EN PACIENTES VIH+

A.V. Ibarra Meneses<sup>1</sup>, L. Botana<sup>1</sup>, C. Sánchez<sup>1</sup>, A. Castro<sup>2</sup>, L. Molina<sup>2</sup>, J. García-Martínez<sup>2</sup>, J.M. Ruiz-Gardín<sup>2</sup>, J.V. San Martín<sup>2</sup>, E. Carrillo<sup>1</sup> y J. Moreno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid.

**Resultados:** La coinfección leishmaniasis visceral (LV) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) representa un problema creciente de salud pública a nivel mundial. Los pacientes coinfectados VIH/LV presentan altas tasas de recaída y mortalidad, parasitaciones en zonas inusuales y elevadas cargas parasitarias. La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) para el tratamiento del VIH ha permitido una disminución de la replicación viral, aumento del recuento y la funcionalidad de células TCD4<sup>+</sup> en estos pacientes. Ac-

tualmente, se ha demostrado que tras el tratamiento frente a *Leishmania*, los pacientes coinfectados con buena adherencia al TARGA, son capaces de desarrollar una inmunidad efectiva frente al parásito. Por este motivo, el objetivo de este estudio fue identificar biomarcadores de recaída de leishmaniasis visceral en pacientes VIH+ y evaluar la posibilidad de retirada de la profilaxis secundaria mediante técnicas celulares.

**Material y métodos:** Se incluyeron muestras de sangre completa de once pacientes VIH+ curados de LV procedentes de área endémica de *Leishmania infantum* (Fuenlabrada, Madrid). La recogida de muestras se llevó a cabo entre 2013 y 2018, realizándose diferentes tomas de cada uno de los pacientes. Se evaluó la respuesta linfoproliferativa (CPA) frente al antígeno soluble de *Leishmania* (SLA) y el ensayo de estimulación de sangre completa (WBA) y se cuantificó la producción de citoquinas y quimioquinas en el sobrenadante de las PBMCs y en el plasma estimulado. Asimismo, se realizaron pruebas serológicas (rK39, ELISA e IFI) y moleculares (PCR y qPCR) de referencia en el diagnóstico de *Leishmania*. Además, se midieron los niveles de linfocitos TCD4<sup>+</sup>.

**Resultados:** Tras la monitorización de los pacientes coinfectados VIH/VL curados VL, los resultados mostraron que 8 de los 11 pacientes presentaban una CPA+ y/o producción específica de citoquinas y quimioquinas en sobrenadante y plasma estimulado en diferentes momentos tras la cura, lo que permite la retirada de la profilaxis secundaria. Tres pacientes no desarrollaron respuesta celular, lo que hace necesario mantener la profilaxis secundaria de manera continua. Cabe destacar que 1 de ellos logra desarrollar una respuesta inmune específica frente al parásito que permite la retirada de la profilaxis. La determinación de los niveles de TCD4<sup>+</sup> demostró que los valores medios de estos pacientes se encontraban por debajo del límite de normalidad (500 cel/mm<sup>3</sup>).

**Conclusiones:** La sensibilidad del test de linfoproliferación y del ensayo de estimulación de sangre completa y la respectiva cuantificación de citoquinas y quimioquinas demuestra que las pruebas celulares son una buena herramienta que nos permite predecir la recaída de los pacientes coinfectados. Así mismo, estas pruebas permiten, bajo supervisión clínica, la retirada de la profilaxis en pacientes coinfectados con VIH/VL aún cuando tienen menos de 200 cel/mm<sup>3</sup>, lo que disminuye el riesgo de toxicidad y coste. A pesar de la limitación del número de pacientes estudiados y siendo necesario la validación de estas técnicas, nuestros resultados ponen de manifiesto que sería importante incorporar estas técnicas celulares como pruebas de rutina de los hospitales para el seguimiento de los pacientes coinfectados.

#### 0087. VALORACIÓN DEL SISTEMA PARASIGHT PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA MALARIA

M. Fernández-Pittol<sup>1</sup>, C. Aylagas<sup>1</sup>, M.D.R. Ferré<sup>1</sup>, N. Zancada<sup>1</sup>, A. Fasanella<sup>1</sup>, E. Rubio<sup>1</sup>, A. Vergara<sup>1</sup>, B. Fidalgo<sup>1</sup>, G. Cuesta<sup>1</sup>, J. Mas<sup>1</sup>, J. Vila<sup>2</sup>, C. Casals-Pascual<sup>3</sup>, M.E. Valls<sup>1</sup> y M.J. Álvarez-Martínez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona. ISGLOBAL, Hospital Clínic-Universitat de Barcelona, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** La malaria es una enfermedad grave que está presente en más de 90 países en todo el mundo, y se estima que causa más de medio millón de muertes al año. La falta de recursos o de microscopistas expertos hace que el uso de tests de diagnóstico rápido (RDT) y técnicas computarizadas sea cada vez más frecuente. El sistema Parasight (Sight Diagnostics) es una nueva plataforma que permite un diagnóstico rápido a través de la combinación de distintas tinciones fluorescentes para diferenciar los componentes de la sangre y las especies de *Plasmodium* dentro del eritrocito, usando un algoritmo que se basa en una base de datos de más de 2.500 muestras positivas y negativas. El objetivo de este estudio es comparar el sistema Parasight frente a los métodos de rutina de nuestro laboratorio.

**Material y métodos:** Se analizaron de manera prospectiva 87 muestras (36 positivas y 51 negativas) de 64 pacientes. La plataforma Parasight utiliza 5 µl de muestra de sangre completa y un control de calidad para poner en marcha el sistema. En cuanto al método de rutina de nuestro laboratorio consiste en la observación microscópica tanto de la gota gruesa como la extensión, teñidas con May Grunwald-Giemsa. En caso de que el paciente haya hecho profilaxis antipalúdica se realiza también una inmunocromatografía (SD Bionline Malaria Ag P.f/Pan). Se evaluaron las técnicas de rutina en paralelo con el sistema Parasight así como el grado de correlación entre ambos métodos.

**Resultados:** El grado de concordancia (índice Kappa) entre ambos métodos en la identificación fue del 0,88 (concordancia alta). La sensibilidad del sistema Parasight fue de un 93,3% con una especificidad del 91,1%. En una de las muestras solo se realizó PCR y se identificó *P. malariae* que no fue detectado por el sistema Parasight. En 3 muestras positivas para *P. falciparum* por microscopía, el Parasight identificó 2 *P. vivax/ovale* y otra como sospecha de *Plasmodium*, sin identificar la especie. La mediana (RIQ) de parasitemia con el sistema Parasight fue de 0,28 (0,06-0,94) y de 0,34 (0,1-1,77) para la microscopía mostrando diferencias estadísticamente significativas. Este cálculo se realizó en base a 25 muestras positivas, ya que el resto pertenecían a un paciente esplenectomizado donde los rangos eran muy variables y el sistema cuantificaba formas no viables.

Identificación de las especies

Especie	Microscopía	Parasight
<i>P. falciparum</i>	30	23
<i>P. vivax/ovale</i>	5	7*
Negativo	51	57**

\*El sistema Parasight no diferencia entre *P. vivax* y *P. ovale*. \*\*3 muestras fueron rechazadas y no se obtuvo análisis.

**Conclusiones:** La concordancia en la identificación entre el sistema Parasight y nuestro método estándar es alta. Dentro de sus limitaciones, este no diferencia entre *P. vivax/ovale*. Aunque desde el punto de vista clínico esto no genera repercusiones en el tratamiento del paciente. Por otro lado entre las 5 especies de *Plasmodium* el sistema no permite la identificación de *P. malariae* ni de *P. knowlesi*. Se deben continuar haciendo estudios prospectivos con la segunda versión del Parasight para evaluar el uso en rutina de esta plataforma.

#### 0088. EFICACIA ANTIMICROBIANA DE IRRIGACIÓN ACTIVADA POR LÁSER ER,CR:YSGG CONTRA BIOFILM DE *ENTEROCOCCUS FAECALIS* EN DIENTES EXTRAÍDOS

P. Betancourt Henríquez<sup>1</sup>, J. Sierra Ortigosa<sup>2</sup>, O. Camps Font<sup>3</sup>, M. Jorba Pedrosa<sup>1</sup>, J. Arnabat Domínguez<sup>3</sup> y M. Viñas Ciordia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Patología y terapéutica experimental, Universidad de Barcelona, Hospitalet de Llobregat. <sup>2</sup>Departamento de Patología y terapéutica experimental, Hospitalet de Llobregat. <sup>3</sup>Departamento de Odontología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat.

**Introducción:** *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) es el microorganismo más prevalente en las infecciones secundarias endodónticas. Su alta resistencia a los diversos agentes antibacterianos se debe principalmente a su capacidad para formar biofilms. Posee diversos factores de virulencia, como las sustancias de agregación, proteína de la superficie enterocócica, pili asociado a biopelículas y citolisina. El hipoclorito de sodio (NaOCl) es el irrigante endodóntico más utilizado debido a su elevada capacidad bactericida. Sin embargo, a altas concentraciones es tóxico para el organismo. La irrigación con jeringa es el método tradicional utilizado para administrar el irrigante en el sistema de canales radiculares. No obstante, se ha visto que no es

efectivo en áreas de difícil acceso, como el ápice radicular, los istmos, canales laterales y los túbulos dentinarios. La irrigación activada por láser (LAI) ha sido propuesta como método alternativo para liberar el irrigante más profundamente en el sistema de canales radiculares y, por lo tanto, aumentar su capacidad de limpieza y desinfección.

**Objetivos:** Evaluar la efectividad antibacteriana del hipoclorito de sodio (NaOCl) al 0,5% activado por el láser Er,Cr:YSGG contra un biofilm de *E. faecalis* de 10 días en dientes extraídos.

**Material y métodos:** Noventa y una raíces dentarias fueron utilizadas. Se inocularon colonias individuales de *E. faecalis* (ATCC 29212) en 40 ml de medio de caldo de soja tríptico (TSB) y se incubaron a 37 °C durante 24 horas. La suspensión de *E. faecalis* se diluyó 100 veces en TSB y luego se ajustó espectrofotométricamente, aproximadamente  $1 \times 10^8$  células UFC/ml. Las superficies internas de la raíz fueron recubiertas con hidrobromuro de poli-L-lisina al 0,01% y se incubaron durante 10 días. Luego se dividieron aleatoriamente en siete grupos de tratamiento (13 muestras cada uno) y se trataron de acuerdo con los siguientes protocolos: i) 0,5%NaOCl + laser Er,Cr:YSGG ; ii) Suero + láser Er,Cr:YSGG ; iii) 0,5%NaOCl + jeringa ; iv) 2,5%NaOCl + jeringa ; v) 5%NaOCl + jeringa. Se realizó el recuento bacteriano y se visualizaron las muestras mediante microscopio electrónico de barrido y microscopía confocal.

**Resultados:** En los grupos tratados con 0,5% de NaOCl + láser y 2,5% de NaOCl + jeringa, hubo una reducción significativa en el número de UFC/mm<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Además, una reducción en la UFC fue significativamente mayor para el grupo NaOCl + jeringa al 5% ( $p < 0,001$ ). Se lograron menores eficiencias mediante solución salina administrada por jeringa y NaOCl al 0,5% activado por láser.

**Conclusiones:** El uso del láser Er,Cr:YSGG ha demostrado mejorar significativamente la eficacia antimicrobiana de NaOCl al 0,5% contra biofilm de *E. faecalis* de 10 días. Esto es importante clínicamente ya que disminuye la toxicidad y los efectos adversos de hipoclorito de sodio sin perder su eficacia.

#### 0089. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ADN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y LOS DEL HBSAG CUANTIFICADO

M.F. López-Fabal<sup>1</sup>, R. Blázquez Sánchez<sup>1</sup> y E. Segura Sanz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Móstoles, Madrid. <sup>2</sup>DiaSorin Iberia S.A, Madrid.

**Introducción:** La importancia de la cuantificación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) radica en que refleja la actividad transcripcional del ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc). Tanto los niveles de ADN del VHB como los del HBsAg fluctúan durante las fases de la infección crónica por el VHB y los cambios en los niveles del HBsAg pueden ser útiles como indicadores de los cambios del ADNccc en el hígado y del número de hepatocitos infectados, especialmente en pacientes HBeAg positivos, en quienes existe una mayor correlación entre ambos. (Maria bUti). El objetivo de este estudio fue ver la correlación que existe entre los niveles de ADN VHB y los de HBsAg.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo seleccionando 66 pacientes con diagnóstico de hepatitis B que acudieron a nuestro hospital durante el periodo 2017-2018. En las muestras de estos pacientes se cuantificaron los niveles de carga viral del VHB. En los pacientes que resultaron ser portadores activos del virus B, con carga viral igual o superior a 2000 UI/ml, se cuantificó el HBsAg y se estudió la correlación entre los niveles de ADN VHB y de HBsAg. El título sérico de HBsAg se cuantificó mediante un inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes comerciales HBsAg Quant (LIAISON®XL; DiaSorin, Italia) con un rango de diagnóstico de 0,05-150 UI/ml [7]. Se realizaron diluciones entre 1:400 y 1:800, en caso de que los niveles de HBsAg fueran > 150 UI/ml, de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

**Resultados:** De los 66 pacientes seleccionados para el estudio, 31 fueron portadores activos con carga viral > 2.000 UI/ml (13 mujeres y 18 hombres) y de ellos se seleccionaron aquellos que tuviesen 3 o más peticiones de carga viral. Tras realizar la cuantificación del HBsAg en las muestras de estos pacientes, el logaritmo de los resultados se representó gráficamente frente al logaritmo de los resultados de carga viral para ver la correlación que existía, observándose una buena correlación en todos los casos, mostrando además el pronóstico de la respuesta al tratamiento.

**Conclusiones:** Nuestros datos muestran como los niveles de HBsAg en suero varían durante las distintas fases de la infección por VHB y en consonancia con los valores de carga viral. La determinación cuantitativa del HBsAg puede ser útil por tanto en la monitorización de la progresión de la enfermedad así como en el pronóstico de la respuesta al tratamiento. Estos resultados muestran cómo la cuantificación del HBsAg puede ser incluida en la monitorización de pacientes con infección crónica por VHB. Estos resultados confirman además que el HBsAg cuantitativo puede ser un marcador suplementario útil como indicador de los cambios del ADNccc y puede tener aplicación clínica para predecir la respuesta virológica.

#### 0090. IMPACTO CLÍNICO DE LA INFORMACIÓN RÁPIDA DE IDENTIFICACIÓN MICROBIOLÓGICA CON EL SISTEMA VITEK® MS

M. Uzuriaga Martín, J. Leiva León, A. López-Picazo, J.L. Sánchez-López, M. Rua, A. Pérez, J.L. del Pozo y J.R. Yuste Ara

*Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.*

**Introducción y objetivos:** El valor clínico de la información proporcionada por el Laboratorio de Microbiología podría incrementarse acortando el tiempo requerido para la identificación microbiana. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto clínico de la información rápida de identificación microbiológica utilizando VITEK® MS.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo-retrospectivo de casos y controles. Se incluyeron 373 asistencias de pacientes hospitalizados en la Clínica Universidad de Navarra. En el grupo control (GC) (junio 2014-diciembre 2015) se incluyeron 187 asistencias y en el grupo de intervención (GI) (enero 2016-septiembre 2017) se incluyeron 186 asistencias. En el GC la información microbiológica (identificación bacteriana y sensibilidad antibiótica) se comunicó conjuntamente al clínico entre las 18-22 h del mismo día de la identificación de crecimiento bacteriano en el primer cultivo (cultivo índice positivo [CIP]). En el GI la información de identificación bacteriana se comunicó al clínico en cuanto estuvo disponible (entre las 12-14 h) y la sensibilidad antibiótica entre las 18-22 h. Se evaluaron la adecuación del tratamiento antibiótico y los tiempos de modificación de la prescripción de antibióticos en diferentes periodos de tiempo como indicadores de eficacia de la intervención, así como su impacto en términos de estancia hospitalaria, ingreso en unidad de críticos, necesidad de ventilación mecánica y mortalidad.

**Resultados:** Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en los GC y GI (edad, sexo, índice de comorbilidad de Charlson y origen de la infección) fueron comparables. La mediana de tiempo transcurrido desde el CIP a la comunicación al clínico del resultado de la identificación fue 650 min en el GC y 344 min en el GI ( $p = 0,0001$ ). No hubo diferencias entre el GI y el GC en el número de optimizaciones terapéuticas realizadas en las 10 primeras horas tras el CIP (136 frente a 134;  $p = 0,43$ ) ni entre las 10-24 horas (146 frente a 136;  $p = 0,06$ ). El número de optimizaciones terapéuticas realizado entre las 24-36 horas y entre las 36-48 horas tras el CIP, fue significativamente mayor en el GI que en el GC (163 frente a 148;  $p = 0,02$  y 156 frente a 141;  $p = 0,03$ , respectivamente). No hubo diferencias significativas en la duración total (días) de hospitalización

entre el GC y el GI (19,12 frente a 18,31;  $p = 0,87$ ). Sin embargo, el tiempo de estancia en UCI fue significativamente menor en los pacientes del GI respecto al GC (7,02 frente a 3,31;  $p = 0,04$ ), aunque no se observaron diferencias significativas en tiempo de requerimiento de ventilación mecánica invasivo ( $p = 0,55$ ) ni de ventilación mecánica no invasiva ( $p = 0,13$ ). No se observaron diferencias significativas en términos de mortalidad entre ambos grupos ni durante la hospitalización (11 exitus en GC frente a 5 en GI;  $p = 0,10$ ).

**Conclusiones:** El algoritmo de comunicación implantado ha demostrado reducir significativamente el tiempo en el que clínico tiene disponible la identificación bacteriana. En la población estudiada y analizando los datos de modo global, no se demuestra una reducción significativa en términos de estancia hospitalaria ni de mortalidad. Es necesario evaluar qué subpoblaciones de pacientes se beneficiarían de la rapidez de este tipo de información microbiológica para que se traduzca en un impacto clínico.

## Sesión oral 10:

Virulencia y patogénesis bacteriana

Viernes, 24 de mayo de 2019 - Sala París- 09:30 h

### 0091. IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO SUPRESOR SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL

R. Escudero Sánchez, M. Ponce Alonso, H. Barragán Prada, J. Cobo Reinoso y R. del Campo Moreno

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

**Introducción:** El tratamiento antibiótico supresor (TAS) es una opción terapéutica no-curativa en pacientes con infecciones complejas en los que se desestima una intervención quirúrgica necesaria para conseguir la curación. Se encuentra ampliamente descrito en la literatura el efecto de los antibióticos en la microbiota intestinal, aunque no encontramos ninguna referencia sobre impacto del TAS. El objetivo de nuestro estudio fue describir los patrones de microbiota intestinal según el antibiótico empleado para el TAS y evaluar la aparición de acontecimientos adversos.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de los pacientes que recibían TAS en nuestro hospital en el periodo mayo-diciembre/2017. Cada paciente contribuyó con la aportación de una muestra de heces para el análisis de la microbiota, y dos si hubo alguna modificación en el antibiótico utilizado para el TAS. Se analizaron el antibiótico empleado y su duración, la tolerancia gastrointestinal, las infecciones por microorganismos multirresistentes, la colonización por ciertos microorganismos multirresistentes como *Enterococcus* resistente a glicopéptidos (EVR), *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA), enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) o de carbapenemasas (CP) y los patrones en la microbiota intestinal. La identificación del microorganismo se realizó a partir del cultivo de heces en medios selectivos para multirresistentes. La secuenciación masiva del 16S rDNA fue realizada con la plataforma MiSeq (Illumina) y el análisis con el programa QIIME2 (versión 2018.4).

**Resultados:** Participaron 20 pacientes (19 infecciones osteoarticulares y una infección de malla abdominal), aunque únicamente 17 (85%) recogieron las muestras. Un paciente realizó un cambio en la pauta del TAS y aportó dos muestras de heces. Los antibióticos más utilizados fueron los  $\beta$ -lactámicos (7; 35%), seguido de cotrimoxazol (5; 25%) y doxiciclina (4; 20%). El tiempo de tratamiento con el antibiótico que estaban recibiendo en el momento de recoger la muestra era 32,4 meses (rango 1-109); aunque la duración total del TAS fue más prolongada (53,7 meses, rango 1-145). Seis pacientes

(30%) refirieron síntomas gastrointestinales relacionados con el TAS aunque sin necesidad de suspenderlo. Tres pacientes (15%) presentaron en un urocultivo el aislamiento de un microorganismo resistente al antibiótico con el que se encontraban para el TAS (una infección de orina por *E. faecium* y dos bacteriurias asintomáticas por *E. coli* multirresistente-no BLEE). Un paciente (5%) presentó una infección por *Clostridioides difficile*, y otro paciente una candidiasis vaginal. En dos pacientes (11,8%) se detectó *E. coli* productor de CTX-M15 en las heces. El análisis de estos datos no mostró ninguna asociación entre el antibiótico utilizado o la duración del TAS, y la composición de la microbiota intestinal.

**Conclusiones:** La colonización rectal por microorganismos multirresistentes habituales (EVR, enterobacterias productoras de BLEE o CP y MRSA) no es muy frecuente en pacientes con TAS. No obstante, cuando desarrollan una infección, suele ser por microorganismos resistentes al antibiótico empleado. No encontramos patrones específicos en la microbiota fecal en función del antibiótico empleado para el TAS. Estos resultados sugieren la necesidad de una monitorización estrecha de la aparición en eventos indeseados en pacientes que se encuentra con TAS.

### 0092. ADHERENCIA DE ENTEROBACTER SPP. MDR A CÉLULAS DE COLON HUMANAS

D. Pablo Marcos<sup>1</sup>, I. Chapartegui González<sup>1</sup>, J. Barret<sup>2</sup>, J. Calvo Montes<sup>1</sup> y J. Ramos Vivas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander. <sup>2</sup>New York University School of Medicine-IDIVAL, Nueva York.

**Introducción y objetivos:** La capacidad de adhesión a células epiteliales es una propiedad que confiere a las bacterias la posibilidad de colonizar el tracto intestinal. Además, es un importante factor de virulencia que contribuye a la patogénesis bacteriana. *Enterobacter* spp. ha adquirido un significado clínico creciente como patógeno oportunista, sobre todo en Unidades de Cuidados Intensivos. El objetivo del estudio fue investigar el patrón de adherencia a células de colon humanas y morfología de 37 aislados clínicos multirresistentes (MDR) de *Enterobacter* spp.

**Material y métodos:** Se emplearon cepas clínicas de *Enterobacter* spp. MDR, la mayoría productoras de beta-lactamasas de espectro extendido, siendo CTX-M-15 ( $n = 15$ ) y CTX-M-9 ( $n = 14$ , 38%) las más prevalentes. El estudio de la capacidad de adherencia de *Enterobacter* spp. al epitelio intestinal se realizó mediante microscopía confocal (CLSM) usando la línea celular HT-29 (colon humano). Las células infectadas con una MOI ~100 (ratio bacterias:célula) fueron incubadas a 37 °C con 5% CO<sub>2</sub> durante 3 horas. Tras la infección, las células fueron lavadas, fijadas y teñidas con diferentes sondas fluorescentes. Las preparaciones fueron visualizadas en un microscopio confocal Nikon A1R. Por otro lado, el estudio de la morfología superficial bacteriana se realizó mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM), utilizando una tinción con ácido fosfotúngstico y visualizando las bacterias en un microscopio JEOL 1011 a un voltaje de 80kV.

**Resultados:** La mayoría de las cepas no mostraron adherencia a las células de colon HT-29, sin embargo, algunas mostraron un patrón de adherencia agregativo ( $n = 2$ , 5%) o difuso ( $n = 3$ , 8%). Ninguna de las cepas de *Enterobacter* produjo efectos citotóxicos en las células. Las cepas que mostraron adherencia agregativa presentaron fimbrias en su superficie, en contraste con las cepas de adherencia difusa o no adherentes, que no mostraron fimbrias.

**Conclusiones:** Los aislados MDR de *Enterobacter* spp. mostraron principalmente dos patrones de adhesión a células de colon HT-29; un patrón agregativo y otro difuso. Las cepas con patrón agregativo presentaron fimbrias de longitud aproximada de 1  $\mu$ m mientras que las cepas no adherentes o con adherencia difusa no presentaron

fimbrias en su superficie. La presencia de fimbrias en las cepas con adherencia agregativa indica que estas estructuras pueden ser importantes para dicha colonización, en un patrón agregativo, pero no para la adherencia difusa. Las estrechas interacciones entre bacterias y células intestinales podrían favorecer la persistencia bacteriana en el intestino humano, lo que podría ser un importante factor de persistencia también en ambiente hospitalario, sobre todo en cepas MDR.

### 0093. ETECCIÓN DE UNA NUEVA ENZIMA QUORUM QUENCHING (QQ), KIDA (DIENELACTONASA), EN LOS GENOMAS BACTERIANOS DE CEPAS CLÍNICAS DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

M. Aledo-Ferrández<sup>1</sup>, J. Oteo-Iglesias<sup>2</sup>, A. Ambroa<sup>1</sup>, L. Fernández-García<sup>1</sup>, L. Blasco<sup>1</sup>, I. Bleirot<sup>1</sup>, R. Trastoy<sup>1</sup>, F. Fernández-Cuenca<sup>3</sup>, Á. Pascual<sup>3</sup>, G. Bou<sup>1</sup> y M. Tomás<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña-INIBIC, A Coruña.

<sup>2</sup>Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid. <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla.

**Introducción:** El Quorum Sensing (QS) consiste en la producción y detección de pequeñas moléculas extracelulares, conocidas como autoinductores (AIs), entre los que destacan las acil-homoserinilactonas (AHLs), liberadas en proporción a la densidad celular. La interferencia con el sistema de QS se conoce como Quorum Quenching (QQ). Esta interrupción de la comunicación bacteriana puede lograrse mediante varios procesos, entre los que destacan las enzimas QQ, que hidrolizan las AHLs, suponiendo una ventaja competitiva en las poblaciones bacterianas. Hasta la fecha, la única enzima QQ descrita en cepas clínicas de *Klebsiella pneumoniae* es la lactonasa Ahlk. En este estudio, analizamos la presencia de una nueva enzima QQ en aislados clínicos de *K. pneumoniae*.

**Material y métodos:** Se estudiaron 34 aislamientos de *K. pneumoniae* procedentes de sangre y 15 cepas de *K. pneumoniae* de diferentes localizaciones. La preparación de la biblioteca y la secuenciación de los genomas completos se desarrolló a partir del ADN genómico, obtenido mediante un kit de extracción comercial (Roche Diagnostics, Suiza). Las bibliotecas de extremos emparejados indexados se prepararon con el kit Nextera XT (Illumina Inc, EEUU) y se secuenciaron en un secuenciador de sobremesa MiSeq con el kit MiSeq v2 (Illumina Inc, EEUU). Las lecturas de secuencia de cada aislamiento fueron ensambladas "de novo" mediante Velvet v1.2.10 (<https://www.ebi.ac.uk/~zerbino/velvet/>). El análisis de las secuencias obtenidas se realizó *in silico* empleando las herramientas bioinformáticas RAST y BLAST. A partir de la secuencia del gen que codifica la enzima QQ en el patógeno nosocomial *Acinetobacter baumannii*, Aida, se localizó un gen que codifica una enzima QQ: KidA. Para analizar su funcionalidad se llevaron a cabo estudios de expresión mediante RT-PCR en presencia de AHLs (10 µM 3-oxo-C12-HSL) utilizando como referencia la cepa *K. pneumoniae* ATCC 700603 y gen *house-keeping recA*. La RT-PCR se llevó a cabo con 50 µg/ml de RNA de 7 aislados representativos de diferentes localizaciones como rectales, herida y sangre (2 réplicas biológicas) control *versus* RNA-AHLs utilizando sondas Taqman UPL (diseñadas a partir de regiones de ADN conservado) así como la plataforma LightCycler<sup>®</sup> 480 siguiendo las indicaciones del fabricante.

**Tabla.** Comunicación 0093

Expresiones relativas del gen *kidA* en presencia y ausencia de inductor (3-oxo-C12-HSL)

Cepas	ST405-OXA48 <sup>a</sup>	ST437-OXA245 <sup>b</sup>	ST15-SHV28 <sup>c</sup>	ST15-OXA48 <sup>c</sup>	ST15-OXA48 <sup>b</sup>	ST405-SHV76 <sup>c</sup>	ST37-SHV1 <sup>c</sup>
Expresión relativa control	0,009	0,039	0,824	0,369	0,060	0,097	0,048
Expresión relativa con 3-oxo-C12HSL	0,025	0,164	1,231	1,050	0,116	0,807	0,785
Diferencia de expresión	2,7	4,2	1,5	2,9	1,9	8,3	16,2

Cepa de referencia *K. pneumoniae* ATCC 700603.<sup>a</sup>Herida; <sup>b</sup>Rectal; <sup>c</sup>Sangre.

**Resultados:** El gen estudiado codifica la proteína KidA (dienelactonasa), localizándose en todos los genomas de *K. pneumoniae* analizados (49 aislamientos). Además, dicho gen *kidA* mostró un incremento de expresión en dichas cepas en presencia de 3-oxo-C12-HSL (media de incremento de expresión relativa 5,38) lo que indicaría su papel como enzima QQ (tabla).

**Conclusiones:** Los resultados confirman la presencia de una nueva dienelactonasa (enzima QQ), KidA, en aislamientos clínicos de *Klebsiella pneumoniae* que podrían suponer una ventaja competitiva en comunidades bacterianas. El conocimiento molecular de estos mecanismos de control de poblaciones bacterianas podría suponer un gran avance para el desarrollo de nuevas terapias antimicrobianas basadas en la interrupción del sistema de comunicación bacteriano del QS.

### 0094. IMPLICACIÓN DEL OPERÓN *ECPRABCDE* EN LA FORMACIÓN DE BIOCAPAS BACTERIANAS EN CLONES DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTOR DE CARBAPENEMASA

A. Gual-de-Torrella<sup>1</sup>, M. Delgado-Valverde<sup>1</sup>, P. Pérez-Palacios<sup>1</sup>, J. Oteo<sup>2</sup>, Á. Pascual<sup>1</sup> y F. Fernández-Cuenca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla. <sup>2</sup>Laboratorio de Resistencia a Antibióticos, Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid.

**Introducción y objetivos:** *Klebsiella pneumoniae* productor de carbapenemasa (Kp-PC) está frecuentemente implicado en brotes hospitalarios. La formación de biocapas favorece su supervivencia en condiciones adversas, lo cuál podría ser un factor importante en su persistencia y diseminación. El operón *ecpRABCDE* codifica para una fimbria implicada en la etapa inicial de la formación de biocapas. Esta fimbria es capaz de producirse a temperatura ambiente y en condiciones de escasez de nutrientes, lo que podría contribuir en la persistencia de estos clones de Kp-PC sobre superficies abióticas. El objetivo de este estudio fue determinar la presencia del operón *ecpRABCDE* y su correlación con la adherencia a 25 °C y 37 °C en diversos clones de Kp-PC.

**Material y métodos:** Se seleccionaron 16 clones de Kp-PC (tabla). La formación de biocapas se determinó tras 24 h de incubación en placas de poliestireno en medio mínimo M9 a 25 y 37 °C y posterior tinción con cristal violeta (método espectrofotométrico). La capacidad de formación de biocapas fue interpretada por el método de Stepanovic (2007). Las secuencias de los genomas se obtuvieron por secuenciación masiva (MySeq, Illumina). Se realizó un ensamblado *de novo* utilizando el software CLC Genomics Workbench 9 (QUIAGEN). La anotación de genes se realizó utilizando el software U-Gene, los servidores ClustalW y RAST, y la base de datos EMBL.

**Resultados:** Como se aprecia en la tabla, el 87,5% de los clones estudiados presentaron el operón completo. El 75% de los clones presentaron el operón *ecpRABCDE* completo y formaron biocapa a 37 °C y a 25 °C. Dos clones formaron biocapa a 37 °C pero no a 25 °C y se asociaron con la presencia del operón *ecpRABCDE* incompleto (una mutación sin sentido en el gen de la chaperona *ecpE* para el clon ST15/VIM-1, y una inserción en el gen de la chaperona *ecpB* para el clon ST11/VIM-1). El clon ST340/VIM-1 se caracterizó por formar biocapa a 25 °C pero no a 37 °C, mientras que el clon ST11/OXA-48 fue el único que no formó biocapa a 37 °C ni a 25 °C.

Adherencia a 37 y 25 °C tras 24 horas y presencia del operón *ecpRABCDE*

	Presencia operón <i>ecpRABCDE</i> completo	Biocapa a 37 °C	Biocapa a 25 °C
ST405/OXA-48	Sí	+++	+++
ST11/OXA-245	Sí	+++	+++
ST101/KPC-2	Sí	+++	+++
ST147/VIM-1	Sí	+++	+++
ST15/OXA-48	Sí	+++	++
ST13/OXA-48	Sí	+++	++
ST16/OXA-48	Sí	++	++
ST846/OXA-48	Sí	++	+
ST512/KPC-3	Sí	++	+
ST258/KPC-3	Sí	++	+
ST899/OXA-48	Sí	++	+
ST437/OXA-245	Sí	+	+
ST15/VIM-1	No	+	-
ST11/VIM-1	No	+	-
ST340/VIM-1	Sí	-	+
ST11/OXA-48	Sí	-	-

-:no forma biocapa, +: formación débil, ++: formación moderada, +++: formación fuerte de biocapa,

**Conclusiones:** El operón *ecpRABCDE* es muy prevalente entre los clones de Kp-PC estudiados. La ausencia de este operón se asocia con la incapacidad para formar biocapa a 25 °C, excepto para el clon ST11/OXA-48 que no forma biocapa a 37 °C ni a 25 °C.

#### 0095. ESTUDIO GENÓMICO DE 42 BACTERIOFAGOS LOCALIZADOS EN LOS GENOMAS DE 17 CEPAS CLÍNICAS DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

I. Bleriot<sup>1</sup>, L. Blasco<sup>1</sup>, F. Fernández-Cuenca<sup>2</sup>, R. Trastoy<sup>1</sup>, A. Ambroa<sup>1</sup>, L. Fernández-García<sup>1</sup>, E. Pérez-Nadales<sup>3</sup>, J. Torre-Cisneros<sup>2</sup>, J. Oteo<sup>4</sup>, F. Navarro<sup>5</sup>, E. Miró<sup>5</sup>, Á. Pascual<sup>2</sup>, G. Bou<sup>1</sup>, L. Martínez-Martínez<sup>3</sup> y M. Tomás<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña-INIBIC, A Coruña. <sup>2</sup>Hospital Virgen Macarena, Sevilla. <sup>3</sup>Hospital Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba. <sup>4</sup>Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid. <sup>5</sup>Hospital Sant-Pau, Barcelona.

**Tabla.** Comunicación 0095

Porcentaje de genes portados por fagos asociados a una categoría funcional

Función génica	ST405-OXA48	ST15-VIM1	ST11-OXA245	ST437-OXA245	ST16-OXA48	ST101-KPC2	ST147-VIM1	ST11-VIM1	ST846-OXA48	ST340-VIM1	ST13-OXA48	ST512-KPC3	ST15-OXA48	ST11-OXA48	ST258-KPC3	ST899-OXA48	ST974-OXA48
Desconocida	> 50	> 50	30-40%	20-30%	40-50%	40-50%	30-40%	30-40%	40-50%	40-50%	40-50%	40-50%	20-30%	40-50%	20-30%	> 50	> 50
Estructurales	16-20%	6-10%	20-30%	20-30%	20-30%	20-30%	20-30%	20-30%	16-20%	20-30%	20-30%	20-30%	30-40%	20-30%	30-40%	20-30%	1-5%
Empaquetamiento	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%
Transcripción/Replicación	6-10%	20-30%	20-30%	20-30%	16-20%	16-20%	16-20%	20-30%	16-20%	20-30%	16-20%		20-30%	20-30%	20-30%	6-10%	16-20%
Lisis	1-5%	1-5%	6-10%	6-10%	1-5%	1-5%	6-10%	6-10%	1-5%	6-10%	1-5%	1-5%	6-10%	6-10%	6-10%	1-5%	1-5%
Lisogenia	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%		1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%		1-5%		1-5%
Interacción huésped-virus																	
Degradación envoltura		1-5%			1-5%	1-5%		1-5%		1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	
Apagado gen huésped		1-5%	1-5%		1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%				1-5%	1-5%
Evasión defensa huésped	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%		1-5%		
Sistemas abortivos de infección				1-5%				1-5%			1-5%			1-5%	1-5%		
Defensa viral	1-5%	1-5%	1-5%		1-5%				1-5%			1-5%				1-5%	
Exclusión de la superinfección	1-5%				1-5%	1-5%			1-5%		1-5%					1-5%	
Resistencia a los antibióticos		1-5%			1-5%	1-5%		1-5%			1-5%						
Virulencia	1-5%				1-5%				1-5%			1-5%					
División/adhesión/motilidad celular	1-5%				1-5%		1-5%	1-5%	1-5%		1-5%	1-5%					
Metabolismo	1-5%	1-5%	6-10%	1-5%	1-5%	1-5%	6-10%	6-10%	1-5%	1-5%	1-5%	1-5%		1-5%		1-5%	1-5%
Transporte	1-5%				1-5%		1-5%	1-5%	1-5%		1-5%	1-5%				1-5%	1-5%
Elementos transponibles	1-5%					1-5%	1-5%										1-5%
Biosíntesis de aminoacil-ARNt					1-5%	1-5%	1-5%	1-5%			1-5%						1-5%
Respuesta al estrés	1-5%		1-5%		1-5%			1-5%	1-5%		1-5%	1-5%		1-5%			1-5%
Partición de plásmido								1-5%									

**Introducción:** Los bacteriófagos son las entidades biológicas más abundantes y diversas en la tierra encontrándose en todos los hábitats donde proliferan las bacterias. Estos últimos son las partículas de transferencia génica más abundante, considerándose la traducción de los fagos como el mecanismo más importante de transferencia horizontal de genes (HGT) entre las células bacterianas. La HGT es de gran importancia ya que permite que las bacterias adquieran mecanismos de virulencia, resistencia a antibióticos y que se adaptan a nuevos nichos ambientales. Todo eso ha provocado un renovado interés en el estudio, la identificación y la anotación de secuencias de bacteriófagos en genomas bacterianos, debido a su gran desconocimiento. Por eso, el objetivo de este estudio es identificar y anotar los genomas de bacteriófagos presentes en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas pertenecientes a diferentes clones.

**Material y métodos:** Se secuenciaron 17 genomas de cepas clínicas de *K. pneumoniae*, pertenecientes a 14 ST diferentes. El ADN se aisló utilizando el kit WizardDNA. La secuenciación genómica se determinó utilizando el sistema Miseq de Illumina. Las secuencias obtenidas de cada aislamiento fueron ensambladas *de novo* utilizando Velvet v1.2.10 (<https://www.ebi.ac.uk/~zerbino/velvet/>). La identificación de los bacteriófagos se realizó utilizando la herramienta bioinformática de Phaster (<http://phaster.ca/>), y la anotación de las proteínas se llevó a cabo mediante los programas RAST, BLAST-Protein y HHpred.

**Resultados:** Todos los genomas analizados pertenecientes a aislados clínicos de *K. pneumoniae* mostraron la presencia de múltiples bacteriófagos caudovíricos, excepto dos de ellos, que mostraron solo uno, detectándose un total de 42 bacteriófagos. El estudio de los genomas víricos reveló una gran heterogeneidad en cuanto a la abundancia de cada categoría funcional de genes (tabla). Además, se encontró en dichos genomas la presencia de genes relacionados con la resistencia a antibióticos, la virulencia y la respuesta al estrés además de unos posibles sistemas Anti-CRISPR. Por último, se observó que tres bacteriófagos se encontraban en distintas cepas de *K. pneumoniae* pertenecientes a diferentes ST, teniendo dichos bacteriófagos un tamaño de 33,3 Kb, 36,1 Kb y 39,6Kb.



**Conclusiones:** Este estudio ofrece el análisis de los genomas de 42 bacteriófagos encontrados en diferentes cepas clínicas de *K. pneumoniae*. Las categorías funcionales de los genes portados por dichos bacteriófagos asociados a la resistencia a los antibióticos, virulencia, respuesta al estrés, metabolismo y motilidad fueron de un 29%, 23,5%, 53%, 88% y 41%, pudiendo influir aquellos en el comportamiento bacteriano.

#### 0096. COMPOSICIÓN CLONAL DE *BRUCELLA MELITENSIS* MEDIANTE BRUMLSA-21

E. Vidal Alcántara, M.J. Medina Pascual, P. Villalón Panzano, G. Carrasco Díaz, J.A. Sáez-Nieto y S. Valdezate

Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda.

**Introducción:** *Brucella* spp. es uno de los principales patógenos zoonóticos del mundo. Ampliamente extendida y persistente, causa grandes pérdidas económicas en la producción de rumiantes domésticos. Responsable de una considerable morbilidad humana en áreas endémicas, origina una enfermedad crónica debilitante con manifestaciones graves (enfermedad osteoarticular, hepatitis, endocarditis, etc.). La brucelosis se adquiere principalmente por el consumo de productos lácteos contaminados sin pasteurizar o la inhalación de partículas de aerosol infectadas. En España, *Brucella melitensis* es la especie predominante, asociada con casos esporádicos y brotes en humanos. El bajo polimorfismo genético presentado por *Brucella* spp. ha restringido el desarrollo de métodos de tipificación para la vigilancia epidemiológica de la brucelosis.

**Objetivos:** Conocer la diversidad genética de las cepas clínicas de *B. melitensis* aisladas en nuestro país mediante el esquema ampliado de "multilocus sequence analysis" BruMLSA-21.

**Material y métodos:** Se seleccionaron 20 cepas clínicas de *B. melitensis* procedentes de 10 Comunidades Autónomas durante 10 años (2009-2018), de casos esporádicos (n = 15 cepas) y de brotes (n = 5 cepas). Las cepas fueron identificadas mediante la amplificación del elemento genético IS711 (731 pb). La genotipificación se realizó mediante secuenciación de los 21 genes "housekeeping" incluidos en el esquema de tipificación de MLSA (Whatmore *et al*, Front. Microbiol. 2016). Las secuencias se compararon entre sí y con las secuencias disponibles en la base de datos <http://pubmlst.org/brucella>, y se realizó la asignación de alelos para cada gen en estudio.

**Resultados:** En la población seleccionada se identificaron los siguientes alelos para cada gen incluido en el esquema BruMLSA-21: *gap-3*, *aroA-2/5*, *glk-3/28*, *dnaK-2*, *gyrB-1*, *trpE-5*, *cobQ-2/3*, *int-hyp-2*, *omp25-8/10*, *prpE-1*, *caiA-2*, *csdB-1/2*, *soxA-1*, *leuA-1*, *mviM-1*, *fumC-1*, *fbaA-4/16*, *ddl-5/6/7/24*, *putA-7*, *mutL-2*, *acnA-3*. Se obtuvieron 7 secuenciotipos (STs) distintos: ST7 (5 cepas), ST8 (1 cepa), ST114 (2 cepas), ST139 (9 cepas), y 3 STs nuevos (con 1 cepa cada uno). Dos de los nuevos STs eran variantes en un único alelo (*fba16*), para los STs ST11 y ST116, mientras que el tercer ST era variante en 2 alelos (*fba16* y *ddl7*) respecto al ST89. El ST139 fue el ST mayoritario, detectándose en 7 Comunidades Autónomas. Por el contrario, el ST7 se localizó principalmente en Andalucía (4/5 cepas) y el ST114 (2 cepas) únicamente en Canarias. Los STs detectados se incluyeron en las líneas clonales "Mediterráneo Oeste" (ST114), "Mediterráneo Este" (ST8, ST139), y "Américas" (ST7).

**Conclusiones:** Los resultados del genotipado de las cepas clínicas de *B. melitensis* seleccionadas procedentes de diferentes Comunidades Autónomas durante el período 2009-2018, muestran una estrecha relación filogenética, con monomorfismo para 14 genes de los 21 genes estudiados en el esquema BruMLSA-21. El estudio del gen *ddl* (D-alanina-D-alanina ligasa A) ofreció mayor variabilidad, identificándose 4 alelos diferentes. El ST139 es el ST mayoritario (45% de la población analizada) y presenta una amplia distribución geográfica en nuestro país.

#### 0097. PRESENCIA DE LOS CLONES ST1, ST5 Y ST8 DE *BARTONELLA HENSELAE* EN MUESTRAS CLÍNICAS DE PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS

F. Abreu-Salinas<sup>1</sup>, M.D.R. Rodicio<sup>2</sup>, J. Fernández-Suárez<sup>1</sup>, O. Izquierdo<sup>1</sup>, J. Boga<sup>1</sup> y J. Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>2</sup>Departamento de Biología Funcional, Área de Microbiología, Universidad de Oviedo-Asturias, Oviedo.

**Introducción y objetivos:** *Bartonella henselae* es una bacteria Gram negativa intracelular de crecimiento exigente lo cual dificulta su aislamiento de muestras clínicas. Es causante de diversos síndromes entre los que se encuentran la enfermedad por arañazo de gato (linfadenopatía crónica benigna), la bacteriemia o la endocarditis. Debido a la dificultad para su cultivo, los estudios moleculares de aislamientos clínicos de esta especie son escasos. El objetivo del presente trabajo es conseguir información sobre los clones de *B. henselae* que están circulando en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

**Material y métodos:** La presencia de *B. henselae* fue investigada en muestras clínicas de pacientes con sospecha de infección por este microorganismo, atendidos en el HUCA entre los meses de junio de 2015 y junio de 2018. Esto se consiguió mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y posterior secuenciación del gen codificante de la subunidad ribosomal 16S, o mediante PCR utilizando cebadores específicos para este microorganismo. Para ello, el material genético de las muestras fue obtenido usando el extractor automático MagCore (RBC Bioscience, Taipei, Taiwán) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Posteriormente se seleccionaron distintas muestras a las cuales se les realizó directamente el análisis por multilocus sequence typing (MLST), amplificando a partir del ADN extraído de las mismas y secuenciando ocho genes conservados siguiendo las instrucciones de PubMLST (<http://bhenselae.mlst.net>).

**Resultados:** Durante el periodo de estudio se diagnosticaron por PCR 15 infecciones por *B. henselae*. La caracterización por MLST se realizó en cuatro aislados seleccionados en base a la relevancia de las muestras en las que se detectó esta especie: punción aspiración por aguja fina (PAAF) de adenopatía (2), líquido peritoneal y aspiración de absceso epidural. Los cuatro aislados analizados se asignaron a tres STs: ST1 y ST5 en los procedentes de las PAAF, y ST8 en los del líquido peritoneal y el absceso epidural.

**Conclusiones:** En un estudio en el que se analizaron los clones de *B. henselae* circulantes en España entre 1999 y 2012, tanto en muestras clínicas como en muestras de animales, se encontró una gran diversidad, coincidiendo las variantes más frecuentes detectadas en humanos con los tres clones encontrados en nuestro estudio (Gil *et al*. PLoS ONE. 2013;8(7):e68248). Mientras que los clones ST1 y ST8 están asociados fundamentalmente con infecciones en humanos, el clon ST5 está relacionado tanto con humanos como con gatos. A pesar del bajo número de muestras analizadas y pensando en ampliar la serie, el presente estudio parece apoyar la persistencia de estos tres clones en nuestro medio y la relación de los mismos con infecciones zoonóticas en humanos.

#### 0098. GENOTIPADO DE *CLOSTRIDIUM BOTULINUM* PRODUCTOR DE LA NEUROTOXINA BONT/B2 EN AISLADOS PROCEDENTES DE CASOS DE BOTULISMO INFANTIL

S. Valdezate Ramos<sup>1</sup>, G. Carrasco Díaz<sup>1</sup>, L. Notario<sup>1</sup>, P. Villalón Panzano<sup>1</sup>, M.J. Medina-Pascual<sup>1</sup>, P. Pallarés García<sup>2</sup> y J.A. Sáez-Nieto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda. <sup>2</sup>Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda.

**Introducción:** El botulismo infantil es una toxiinfección intestinal infecciosa que se produce cuando se ingieren esporas de *Clostridium botulinum* (o raramente, de cepas neurotoxigénicas de *Clostridium baratii* o *Clostridium butyricum*), resultando una colonización del in-

testino grueso del lactante, con la posterior producción y absorción de la neurotoxina botulínica (BoNT). La BoNT, altamente tóxica, causa estreñimiento, debilidad muscular, diversos trastornos neurológicos como parálisis bulbar y parálisis flácida, al bloquear la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. Los casos representan un espectro de enfermedades, que van desde una infección subclínica hasta la forma más fulminante de la enfermedad, que es la muerte súbita inesperada. Actualmente se conocen 7 tipos de BoNT (A–G) y un octavo tipo potencial (H), producidas por 4 grupos genética y fisiológicamente distintos de *C. botulinum* (I–IV) o por *C. butyricum* o *C. baratti*. Según la diversidad de las secuencias de aminoácidos, estos tipos se clasifican en subtipos (BoNT/A1–A7, B1–B8, E1–E12, F1–F8).

**Objetivos:** Para comprender mejor los antecedentes del botulismo infantil en nuestro país, el objetivo de este trabajo fue determinar las características genéticas de los aislados mediante el análisis de las secuencias de los genes *bont* y su comparación con las secuencias de los mismos subtipos de aislados responsables de botulismo alimentario.

**Material y métodos:** El diagnóstico de botulismo infantil se realiza en el Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III) mediante: confirmación de la producción de la toxina por el bioensayo de neutralización en ratón en muestras de suero y/o heces; amplificación de los genes de las neurotoxinas (Lindstrom, 2001) en muestras y cultivos; y sub-tipificación de gen completo (3876 pb) por secuenciación (Hill, 2017). El análisis filogenético se realizó mediante las secuencias del gen *bont* (Clustal-W; método de NJ, 1.000 bootstraps), utilizando los programas de MegAlignPro (DNASTAR vs15.2.0) y Mega vs7.

**Resultados:** En España, durante el periodo 2010–2018, el botulismo infantil presenta una frecuencia similar en incidentes confirmados por laboratorio al botulismo alimentario (10 incidentes versus 13 incidentes). Hasta el momento, los incidentes de botulismo infantil han sido producidos únicamente por *C. botulinum* grupo I (*fldB*-positivo) productor de BoNT/B2, a diferencia del botulismo alimentario que presenta mayor variedad (BoNT/B2, BoNT/A1, BoNT/A2, BoNT/F7). La genotipificación del subtipo B2 en 8 incidentes de botulismo infantil indica la presencia de 4 cambios silentes [2250, 2289, 3828, 3845] y 2 no silentes [2302-Val (GTA)-Ile (ATA) y 3088-Asp (GAT)-Asn(AAT)] respecto al gen *bontB2* de la cepa de referencia 111 (GenBank acc. no. BAC22064), generándose 4 genotipos: A, 3 cepas idénticas a cepa referencia 111 (Japón); B, 3 cepas idénticas a cepa Prevot25 NCASE (GenBank acc. no. EF33129); C, 1 cepa; D, 1 cepa. Sin embargo, en 8 incidentes alimentarios por BoNT/B2, solo se detectaron los genotipos B (6 cepas) y D (2 cepas).

**Conclusiones:** Durante este período, el único agente causante del botulismo infantil fue *Clostridium botulinum* grupo I BoNT/B2. El gen *bontB2* de aislados procedentes de casos de botulismo infantil presentó mayor variabilidad que el correspondiente de aislados de casos de botulismo alimentario.

#### 0099. INTERACCIONES PATÓGENO-HOSPEDADOR: ANÁLISIS DE LA NETWORK DE LA PROTEÍNA M1 DE STREPTOCOCCUS PYOGENES, COMPARANDO PLASMA HUMANO Y PLASMA DE RATÓN

E. Torres -Sangiao<sup>1,2</sup>, L. Happonen<sup>1</sup>, F. Palm<sup>1</sup>, M. Cartelle-Gestal<sup>3</sup>, C. García-Riestra<sup>4</sup>, O. Shannon<sup>1</sup> y J. Malmström<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lund University, Faculty of Medicine, Department of Clinical Sciences Lund, Division of Infection Medicine, Lund. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria-Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (IDIS-CHUS), Santiago de Compostela. <sup>3</sup>Department of Infectious Diseases. College of Veterinary Medicine. University of Georgia, Athens, Georgia. <sup>4</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Laboratorio de Microbiología y Parasitología Clínica (IDIS-CHUS), Santiago de Compostela.

**Introducción:** Uno de los grandes desafíos de la microbiología clínica es conocer y comprender la base de las infecciones, las interaccio-

nes patógeno-hospedador. Para caracterizar estas redes dinámicas de interacción proteína-proteína (IPP), formadas en la interfaz patógeno-hospedador, es necesario el desarrollo y aplicación de nuevos enfoques. Usando una estrategia genérica de purificación de afinidad (PA) y espectrometría de masas (EM) (*affinity purification mass spectrometry*, AP-MS), investigamos y cuantificamos los componentes de la red de interacción de la proteína M1 de *Streptococcus pyogenes* con componentes plasmáticos.

**Material y métodos:** Plasma humano y de ratón Balb/C (Innovative Research). Ratones C57BL/J6 inmunizados con proteína M1 o buffer (control), plus adyuvante (Titermax); el plasma fue recogido ocho semanas después y *pooled* cada 5 ratones (Oonagh Shannons group). Clonación, expresión y purificación de proteína M1 se realizó en la plataforma de producción de proteínas de Lund University. PA y preparación de muestras para EM, se realizó como se describe (Wisniewska et al. J Biol Chem. 2014), utilizando muestras de plasma con proteína M1, o sfGFP como control negativo. LC-MS/MS. El análisis de los péptidos se realizó en un espectrómetro de masas Q Exactive HF-X conectado a un sistema de cromatografía líquida de rendimiento ultra-alto EASY-nLC 1200. Análisis de datos. Los espectros adquiridos se analizaron en la plataforma openBIS (Bauch, A. et al. BMC Bioinformatics, 2011). Las proteínas o grupos de proteínas con < 2 péptidos identificados fueron excluidas. Los datos se filtraron en función de  $\log_2$  *fold-change* > 2,  $p \leq 0,01$  y, adicionalmente para los interactomas, proteínas identificadas por > 3 péptidos.

**Resultados:** Se identificaron 18 y 29 IPP, estadísticamente significativas, entre la proteína M1 y componentes del plasma, humano y ratón C57BL/J6, respectivamente. El análisis estadístico entre ratones C57BL/J6 inmunizados y naïve, relevó 56 IPP, principalmente fragmentos de regiones variables de inmunoglobulinas clase G (IgGs).

**Conclusiones:** La proteína M1 de *S. pyogenes* es conocida por mostrar diferentes puntos de unión a componentes plasmáticos como fibrinógeno o proteínas del sistema del complemento (SC). El fibrinógeno se une a repeticiones B, en el extremo Nt de la molécula helicoidal enrollada. Al unir una molécula tan grande y alargada como el fibrinógeno, en una estructura similar a una red (Macheboeuf et al. Nature. 2011), los sitios de unión para las inmunoglobulinas u otros componentes plasmáticos, pueden enmascararse y hacerse inaccesibles. Nuestros resultados muestran una densa red de IPP compuesta principalmente por fibrinógeno e IgGs, tanto en plasma humano como de ratón. Sin embargo, las interacciones M1-IgGs divergieron entre ambas especies. En humanos, dicha respuesta se conoce por estar modulada por IgG3 e involucrando a componentes del SC (C1Q principalmente). En ratones C57BL/J6, nuestros resultados muestran títulos elevados de IgG1 rodeando a la proteína M1. La interacción M1-fibrinógeno es clave para la virulencia de *S. pyogenes*, porque activa plaquetas y neutrófilos. Cambios en el hospedador o el entorno de estas interacciones, introducen cambios en la topología de la red, en función de la combinación de IPP inter-/intra-especies. Esta alteración de la red afecta a la respuesta inmunitaria.

#### 0100. ANÁLISIS DE LOS GENES DEL SISTEMA DE EVASIÓN INMUNE (IEC) INNATO HUMANO EN DISTINTAS LÍNEAS GENÉTICAS DE AISLADOS CLÍNICOS DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS

S. Ceballos<sup>1</sup>, D. Benito<sup>1</sup>, C. Aspiroz<sup>2</sup> y C. Torres<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Area Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de La Rioja, Logroño. <sup>2</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza.

**Introducción y objetivos:** *Staphylococcus aureus* es comensal en la nasofaringe, pero también es un importante patógeno oportunista. Las líneas genéticas de *S. aureus* adaptadas al ser humano suelen presentar mecanismos facilitadores en el proceso de infección, como los genes de evasión del sistema inmune innato (IEC) humano. El IEC suele estar presente en la mayoría de aislados de *S. aureus* procedentes de personas,

siendo poco común en aislados de origen animal (como la línea genética CC398). El objetivo de este estudio fue analizar la presencia de los genes del IEC en una colección de cepas humanas de *S. aureus*.

**Material y métodos:** Se analizaron 527 cepas de *S. aureus* de aislados clínicos y epidemiológicos procedentes de estudios previos: 437 SARM (meticilina-resistentes), destacando 205 SARM-CC398; y 90 SASM (meticilina-sensibles), con 5 SASM-CC398. Todas las cepas fueron caracterizadas previamente mediante *spa*-tipo, secuencia tipo (ST) y/o CC. El tipo de IEC se determinó en función de la combinación de los genes detectados (*scn-chp-sak-sea-sep*), clasificándose en siete grupos (A-G). El gen *scn* está presente en todos los tipos de IEC, por lo que su ausencia se consideró indicador de falta del IEC en la bacteria.

**Resultados:** Las cepas SARM-CC398 resultaron IEC-negativas en un 99%, mientras que en las SARM-no CC398 el IEC tipo-F fue el más abundante (47%), seguido de ausencia de IEC (27%), IEC tipo-E (11%) y tipo-B (10%). En SASM-no CC398, los IEC tipo-B (29%), tipo-F (25%) y tipo-A (19%) fueron los predominantes, con 11% de IEC-negativos. Dentro de los CC más abundantes, la línea genética CC398 resultó en un 98% IEC-negativa, con un aislado positivo para los tipos-A, B y E, y dos para el tipo-C. El CC5 presentó mayoritariamente el IEC tipo-F (76%) y un 17% fue IEC-negativo. En el CC1 destacan el IEC tipo-E (55%) y la ausencia de IEC (43%). Tanto el CC30 como el CC8 presentaron mayor variación en las clases de IEC (%CC30/%CC8): tipo-A (33/3), tipo-B (26/44), tipo-D (5/3), tipo-E (13/3), tipo-F (5/11), tipo-G (3/0), IEC-negativo (15/36). Se analizaron 98 *spa*-tipos diferentes. Los más abundantes de los principales CC son los siguientes (%; n): t011/ST398/CC398 (28,5%; 150), t067/ST125/CC5 (14,4%; 76), t127/ST1/CC1 (7%; 37), y t008/ST8/CC8 (4,2%; 22). La ausencia de IEC fue del 99% en las cepas t011. Los aislados t067 contenían los genes del IEC tipo-F en el 78% de los casos y un 21% resultó negativo. Las cepas t127 presentaron principalmente IEC tipo-E (57%) o ausencia de IEC (41%). Por otro lado, el *spa*-tipo t008 se asoció con el IEC tipo-B en el 50% de los casos, un 28% resultó negativo y un 18% tipo-F.

**Conclusiones:** Entre los aislados analizados de *S. aureus* procedentes de humanos, la ausencia de IEC se evidencia especialmente en cepas cuya línea genética está tradicionalmente asociada a animales (CC398 y CC1), mientras que en el resto de CC el IEC se presenta en más del 80% de aislados. Este hecho, apoyaría el uso del IEC como posible marcador molecular filogenético, resaltando la elevada asociación de clonalidad entre los tipos de IEC.

## Sesión oral 11:

*Osteomielitis, artritis e infecciones asociadas a las prótesis articulares*  
Viernes, 24 de mayo de 2019 - Sala Berlín - 09:30 h

### 0101. EFICACIA COMPARATIVA DE DALBAVANCINA, EN MONOTERAPIA Y EN COMBINACIÓN CON RIFAMPICINA, EN UN MODELO FARMACODINÁMICO *IN VITRO* DE BIOFILM POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA

C. El Haj<sup>1</sup>, E. Benavent<sup>1</sup>, Y. Sierra<sup>1</sup>, J. Gómez-Junyent<sup>1</sup>, R. Rigo-Bonnin<sup>1</sup>, B. Torrejón<sup>2</sup>, F. Tubau<sup>1</sup>, J. Ariza<sup>1</sup> y O. Murillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat.

<sup>2</sup>Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat.

**Introducción:** Dalbavancina (DAL) se ha mostrado bactericida frente a bacterias gram positivas en fase exponencial. Sin embargo, solo unos pocos estudios *in vitro* han evaluado su actividad frente a biofilm. Nuestro objetivo fue evaluar y comparar la actividad anti-biofilm de DAL con la de vancomicina (van) y linezolid (LZD), en monoterapia y en combinación con rifampicina (RIF), en un modelo farmacodinámico *in vitro* de biofilm formado por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).

**Material y métodos:** Se utilizaron tres cepas clínicas de SARM procedentes de infecciones osteoarticulares (HUB4, HUB5 y HUB6). Se determinaron las CMI y CMBs para DAL, VAN, LZD y RIF siguiendo los procedimientos estándar de microdilución en fase exponencial; así como las concentraciones mínimas inhibitorias de biofilm (MBIC) y las concentraciones mínimas de erradicación del biofilm (MBEC) siguiendo el método de Calgary. En el modelo dinámico *in vitro* para SARM (CDC Biofilm Reactor, CBR) se utilizó la cepa HUB5; donde tras una fase de 48 h de formación del biofilm, la farmacocinética humana de cada uno de los antibióticos fue simulada en el CBR durante 144 horas. Las pautas terapéuticas fueron: DAL 1.500 mg única dosis (C<sub>max</sub> = 28,5 mg/l; t<sub>1/2</sub>, 150 h), VAN 1.000 mg/12 h (C<sub>max</sub> = 24,5 mg/l; t<sub>1/2</sub>, 5 h), LZD 600 mg/12 h (C<sub>max</sub> = 9,6 mg/l; t<sub>1/2</sub>, 5 h), RIF 600 mg/24 h (C<sub>max</sub> = 6 mg/l; t<sub>1/2</sub>, 5 h), y control. La eficacia terapéutica fue evaluada por la diferencia en los recuentos bacterianos del biofilm entre el inicio y el final del tratamiento ( $\Delta \log$  CFU/ml  $\pm$  DE). Se realizaron estudios de resistencia.

**Resultados:** Para las cepas HUB4, HUB5 y HUB6, las CMI/CMBs(mg/l) fueron: 0,06/0,125, 0,06/0,125 y 0,06/0,125 para DAL; 1/1, 1/1 y 2/2 para VAN; 1/> 512, 1/> 512 y 1/> 512 para LZD y 0,007/0,007, 0,007/0,007 y 0,007/0,015 para RIF, respectivamente; y las MBICs/MBECs: 0,25/8, 0,25/16 y 0,25/4 para DAL; 4/> 512, 2/> 512 y 2/> 512 para VAN; 4/> 512, 2/> 512 y 2/> 512 para LZD y 0,03/2, 0,03/2 y 0,03/4 para RIF, respectivamente. En el CBR a las 144 h, todas las terapias se mostraron más eficaces que el grupo control (p < 0,05). Entre las monoterapias, LZD fue el tratamiento más eficaz (-3,04  $\pm$  0,4), seguido por DAL (-1,5  $\pm$  0,1) y VAN (-0,6  $\pm$  0,8). No se detectaron cepas resistentes. La adición de RIF mejoró la actividad de todas las monoterapias (p < 0,05); entre estas terapias combinadas con RIF, DAL-RIF fue la más efectiva (-4,32  $\pm$  0,01; p < 0,05 frente a las otras combinaciones), seguida por LZD-RIF (-3,3  $\pm$  0,6) y VAN-RIF (-2,24  $\pm$  0,8). La aparición de cepas resistentes a RIF se detectó en baja frecuencia en todas las terapias, aunque se presentaron antes en la combinación de VAN-RIF que en DAL-RIF o LZD-RIF.

**Conclusiones:** En este estudio, DAL y RIF fueron los únicos antibióticos con actividad bactericida frente a biofilm por SARM, mostrando en estas cepas valores de MBEC clínicamente alcanzables. Nuestros resultados en un modelo farmacodinámico *in vitro* de biofilm sugieren que DAL-RIF podría tener una alta actividad anti-biofilm frente a cepas SARM. Los beneficios de esta combinación a lo largo del tiempo junto con el potencial impacto en su eficacia de la aparición de resistencias merecen estudios adicionales en profundidad.

### 0102. EXPERIENCIA CON EL USO DE TEDIZOLID, SOLO O EN COMBINACIÓN, EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES COMPLEJAS OSTEOARTICULARES Y DEL PIE DIABÉTICO

F. Escrihuela-Vidal, T. Lozano Andreu, E. Benavent Palomares, M. Estopiña Antolí, D. García-Somoza, L. Soldevila Boixader, S. Pedrero Elsusó, X. Cabo Cabo, A. Padullés Zamora y Ó. Murillo Rubio

Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.

**Introducción y objetivos:** Tedizolid, antibiótico reciente de la familia de oxazolidinonas, tiene actividad frente bacterias gram-positivas, incluyendo las multirresistentes. Su utilidad más allá de las infecciones de piel y partes blandas es poco conocida. El objetivo fue describir nuestra experiencia clínica con el uso de Tedizolid en el tratamiento de infecciones osteoarticulares y del pie diabético.

**Material y métodos:** Análisis retrospectivo de casos de infección osteoarticular y de pie diabético por bacterias gram-positivas, que recibieron tedizolid en solitario o en combinación (mínimo 7 días) en algún momento de la estrategia terapéutica. Se clasificaron las infecciones, según criterios diagnósticos habituales, en artritis séptica nativa, infección protésica articular (IPA), osteomielitis (con o sin material de osteosíntesis-MO-), e infección de pie diabético. Se reco-

gieron características clínicas, microbiológicas y analíticas de todos los casos, así como de seguimiento.

**Resultados:** Se incluyeron 20 pacientes, mediana de edad de 63 años (rango intercuartílico (RI) 47,7-69,5), 60% hombres, con alguna comorbilidad en 75% casos. La osteomielitis fue la infección más común (12 casos, 60%), seguido de artritis séptica (4), IPA (3) y pie diabético (2); un caso presentó osteoartritis de tobillo. Globalmente, 50% fueron infecciones relacionadas con material ortopédico (3 IPA y 7 MO). Los microorganismos responsables más frecuentes fueron: *Staphylococcus aureus* (n = 8, 40%; un 37,5% meticilina-resistente), *Staphylococcus coagulasa-negativo* (8), estreptococos (3), *Enterococcus faecium* (2) y *Corynebacterium striatum* (2). Siete infecciones fueron polimicrobianas (6 diversos cocos Gram-positivos). El 90% fueron tratados quirúrgicamente, retirándose el material ortopédico en 70% de las IPA e infecciones MO. Las indicaciones para el uso de Tedizolid fueron la potencial interacción de otras alternativas con fármacos que recibía el paciente (70%, mayoritariamente antidepresivos), y la presencia de citopenias (25%; dos debidas a linezolid). En 4 casos, tedizolid fue el antibiótico inicial, y en el resto siguió a una antibioterapia endovenosa (14 días, RI 12-29). Tedizolid (dosis 200 mg/d), se usó en monoterapia (9 casos) o en combinación (11; con rifampicina 91%) durante una mediana de 30 días (RI 16-38). El tratamiento fue bien tolerado y solo un paciente presentó vómitos atribuidos a tedizolid. No observamos efectos secundarios neurológicos en los casos con tratamiento antidepresivo concomitante. No hubo cambios relevantes en la función renal y hepática entre el inicio y la finalización de Tedizolid, ni en el hemograma: hemoglobina (112 frente a 120, p = 0,25), plaquetas (280.000 frente a 244.000 × 10<sup>9</sup>, p = 0,35). En el subgrupo de pacientes con citopenias tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas. El 90% de los casos (seguimiento mediano 162 días, RI 100-223,7), se consideraron curados; un paciente tuvo un fracaso (cultivos positivos en el segundo tiempo de recambio IPA) y otro fue exitus no relacionado con la infección/tratamiento.

**Conclusiones:** Tedizolid en solitario o en combinación se mostró como una alternativa válida para el tratamiento de infecciones osteoarticulares y de pie diabético producidas por Gram-positivos. El uso concomitante de fármacos antidepresivos y las citopenias fueron las indicaciones mayoritarias para la prescripción de tedizolid, con el que no observamos efectos secundarios destacables. Estos resultados animan a adquirir una experiencia mayor con tedizolid en este escenario clínico.

### 0103. INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR (IPA) MANEJADA CON DESBRIDAMIENTO, ANTIBIÓTICOS Y RETENCIÓN DEL IMPLANTE (DAIR): IMPORTANCIA DE LA ETIOLOGÍA

D. Paredes, M. Mancheño, I. Muñoz-Gallego, E. Delgado, J. Cano, J.A. Moreno, C. Lumberras, F. Chaves y J. Lora-Tamayo

Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** Las IPAs, consideradas infecciones de difícil tratamiento, requieren frecuentemente la retirada del implante. No obstante, algunos casos seleccionados pueden beneficiarse de una estrategia DAIR. Fundamentalmente, deben ser casos agudos y con poca duración de síntomas. Además, la microbiología responsable debe ser susceptible a antibióticos con buena actividad frente a biopelículas, pero este dato es habitualmente desconocido en el momento de tomar decisiones terapéuticas. Nuestro objetivo fue analizar la influencia de la etiología de la IPA en el éxito de la estrategia DAIR.

**Material y métodos:** Estudio observacional, prospectivo, incluyendo todas las IPA manejadas con DAIR (2014-17). La infección se consideró posquirúrgica precoz (IPP) o tardía (IPT) atendiendo al momento de inicio de síntomas tras la cirugía (90 días), o hematógenas (IH). La indicación de DAIR se consideró adecuada si se realizó en infecciones

agudas (IPP+IH) y con duración de síntomas < 21 días. Se consideró etiología favorable el aislamiento de estafilococos sensibles a rifampicina, bacilos gram-negativos (BGN) sensibles a fluoroquinolonas, y estreptococos, considerando desfavorable el resto de aislamientos. El tratamiento antibiótico siguió las guías clínicas SEIMC. El *endpoint* principal fue el fracaso de la estrategia DAIR, definida como muerte relacionada con la infección y/o necesidad de tratamiento de rescate (médico o quirúrgico) debido a la recidiva/persistencia de la infección original.

**Resultados:** Entre 133 casos de IPA, 69 (52%) se manejaron con DAIR (edad 78 años [RIC 69-84], 61% mujeres). El 36% de los pacientes eran diabéticos, y un 15% recibía tratamiento inmunosupresor. El 39% eran prótesis de rodilla (PTR), y un 35% eran prótesis de revisión. Las IPP fueron las formas más frecuentes (53%), seguidas de IH (30%) e IPT (15%). La indicación DAIR fue inadecuada en un 56% de los casos, fundamentalmente por ser IPT o por demora al desbridamiento > 21 días (26%). La etiología fue favorable en 47 casos (68%, 19 *S. aureus*, 14 estafilococos coagulasa-negativa, 5 estreptococos, 12 BGNs), y desfavorable en 22 (10 enterococos, 4 BGNs, 8 otros). La etiología favorable se presentó en pacientes mayores (80 años frente a 75, p = 0,011), aunque con menor frecuencia sobre prótesis de revisión (28% frente a 50%, p = 0,069), y cursó con reactantes de fase aguda más elevados (PCR 123 mg/l frente a 69, p = 0,037; leucocitos 9.600 cel/mm<sup>3</sup> frente a 6.900, p = 0,011). No observamos diferencias en el manejo quirúrgico (mediana de demora quirúrgica 11 días [RIC 6-28] y 44% recambio de componentes móviles). Las IPAs de etiología favorable mostraron una tendencia a menor tasa de fracaso (40% frente a 59%, p = 0,147); estas diferencias fueron más acusadas en el subgrupo de casos con indicación de DAIR adecuada (fracaso 32% frente a 64%, p = 0,132). El fracaso fue menor entre las PTR (30% frente a 57%, p = 0,025) y en los casos agudos (IPP 38%, IH 48%, IPT 70%, p = 0,207).

**Conclusiones:** Nuestros datos quedan limitados por el tamaño muestral y por los casos con indicación inadecuada de DAIR. Pese a ello, en el contexto de la estrategia DAIR, las IPAs causadas por etiología favorable, susceptibles de tratamiento con antibióticos con mejor actividad antibiofilm, podrían tener un mejor pronóstico.

### 0104. DETECCIÓN RÁPIDA DE PORTADORES DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS ANTES DEL IMPLANTE DE UNA PRÓTESIS ARTICULAR POR FRACTURA DE FÉMUR: ¿CONTRIBUYE A DISMINUIR LAS INFECCIONES PROTÉSICAS?

N. Benito, M.L. Gálvez, E. García, J. de Caso, M. Puig, E. Sánchez, M. Jordán, T. Nolla, A. Cotura, E. Fernández, A.P. Cortés, V. Pomar, M. Gurguá, P. Coll, X. Crusi y J. López-Contreras

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

**Introducción:** Actualmente se recomienda la detección y descolonización de portadores de *S. aureus* para prevenir la infección quirúrgica asociada a las artroplastias electivas de rodilla y cadera. No se ha evaluado la eficacia de una medida similar en los pacientes con fractura de fémur a los que se implanta una hemiartroroplastia biarticular (HAB).

**Material y métodos:** En 2016 se implementó en el Hospital un programa de detección de portadores de *S. aureus* antes de la colocación de una HAB. Se seleccionaron los pacientes procedentes de centros sociosanitarios o residencias (CSS/R), por su mayor riesgo de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), y se les realizó en Urgencias un estudio de portador nasal de *S. aureus* mediante PCR (resultado en aproximadamente 1,5 horas). En los pacientes positivos, se iniciaron medidas de descolonización (sin que esto supusiera un retraso de la cirugía): baño diario con clorhexidina y mupirocina nasal cada 12 horas; las medidas se iniciaron al conocerse el resultado y hasta un total de 5 días (completándose tras la intervención). En los portadores de SARM, se cambió la profilaxis quirúrgica con cefazolina por teicoplanina. Las variables de resultado fueron: incidencia de infección de prótesis articular (IPA) e IPA producida por *S. aureus* y SARM (identi-

ficadas mediante el sistema de vigilancia VINCAT). La profilaxis quirúrgica en la HAB consistía en cefazolina (vancomicina en alérgicos a penicilina), hasta 2014; desde 2015 se añadió gentamicina a la pauta. **Resultados:** En la tabla se muestran los resultados durante 6 años consecutivos: 4 previos y 2 posteriores a la implementación del programa. En los años 2012-2014, *S. aureus* causó 36-50% de las IPA (25-100% fueron SARM). En 2016-2017, un 22-26% de todos los pacientes con fractura de fémur tratados con HAB procedían de CSS/R. La PCR de *S. aureus* fue positiva en 25-29% de los pacientes testados (SARM 33-57%). La incidencia de IPA disminuyó significativamente en 2016-2017 (5; 1,3%) respecto a 2014-2015 (18; 4,8%) ( $p = 0,004$ ), así como la incidencia de IPA por *S. aureus* (0% frente a 1,3% [5]) ( $p = 0,027$ ). También descendió la incidencia de IPA por SARM (0% frente a 0,5% [2]), sin ser la diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,237$ ). Los resultados se expresan como: número absoluto (porcentaje sobre el total de HAB), salvo que se indique otra cosa.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
HAB	186	208	178	200	192	206
Pacientes de CSS/R					42 (21,9)	54 (26,2)
PCR <i>S. aureus</i> realizadas (pacientes de CSS/R)					36 (85,7)	48 (88,9)
PCR <i>S. aureus</i> positiva (PCR realizadas)					9 (25)	14 (29,2)
PCR SARM ( <i>S. aureus</i> )					3 (33,3)	8 (57,1)
IPA	8 (4,3)	10 (4,8)	11 (6,2)	7 (3,5)	2 (1)	3 (1,5)
<i>S. aureus</i>	4 (2,2)	5 (2,4)	4 (2,2)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)
SARM	4 (2,2)	3 (1,4)	1 (0,6)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)

**Conclusiones:** La detección de portadores de *S. aureus* mediante PCR, antes del implante de una HAB por fractura de fémur, se asoció con una disminución de la incidencia de IPA y de IPA causadas por *S. aureus*.

#### 0105. IMPACTO DE LA ERRADICACIÓN DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA SOBRE LA REDUCCIÓN DE INCIDENCIA DE INFECCIÓN PERIPROTÉSICA-PRCOZ EN PACIENTES QUE REQUIEREN HEMIARTROPLASTIA DE CADERA. ESTUDIO BARIFER

D. Rodríguez-Pardo<sup>1</sup>, C. Pigrau<sup>1</sup>, M.D. del Toro<sup>2</sup>, L. Guio Carrión<sup>3</sup>, R. Escudero<sup>4</sup>, M. Fernández-Sampedro<sup>5</sup>, G.V. Miguel Ángel<sup>6</sup>, M. Velasco Arribas<sup>7</sup>, L. Soldevila<sup>8</sup>, M. Femenias<sup>9</sup>, J.A. Iribarren Loyarte<sup>10</sup>, M.D.C. Pulido García<sup>11</sup>, M.D. Navarro<sup>2</sup>, M. Lung<sup>1</sup>, P.S. Corona<sup>1</sup> y B. Almirante<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. <sup>3</sup>Hospital Universitario Cruces, Vizcaya. <sup>4</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>5</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>6</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. <sup>7</sup>Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid. <sup>8</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona. <sup>9</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>10</sup>Hospital Universitario Donostia, Donostia. <sup>11</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** El objetivo del estudio fue evaluar el impacto clínico de la erradicación de la bacteriuria asintomática (BA) sobre la reducción de la incidencia de infección periprotésica precoz (IPP) en pacientes con fractura de fémur que requieren una hemiartroplastia de cadera (HAC).

**Material y métodos:** ensayo clínico multicéntrico (11 centros españoles) de fase IV, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos constituidos por pacientes con fractura de fémur que requieren una HAC afectos de BA preoperatoria ( $\geq 10^5$  ufc/ml en ausencia de síntomas o signos de infección del tracto urinario). Los pacientes con BA se asignaron de manera aleatoria al grupo tratamiento o control en una proporción equivalente entre ramas (1:1). La estrategia de intervención fue la administración de una dosis de fosfomicina-trometamol de 3 g vo a los

pacientes asignados al grupo de tratamiento. Periodo de inclusión: 26/09/2016 al 30/11/2018. Variable principal de valoración: incidencia acumulada de IPP (en los 3 primeros meses tras la HAC). Se estableció una cohorte paralela de seguimiento constituida por pacientes con fractura de fémur tratados con HAC que no presentaban BA. Los pacientes incluidos fueron seguidos hasta 3 meses después de la HAC, el diagnóstico de IPP o su fallecimiento, lo que ocurrió primero.

**Resultados:** Se incluyeron 620 pacientes, edad mediana 86 años (RI 80,7-89,7), 70% mujeres, de los que 166 (27%) con BA (83 asignados al grupo tratamiento y 83 controles) y 454 (73%) sin BA. Respecto a los pacientes sin BA, aquellos con BA fueron con más frecuencia mujeres (81% frente a 66%), diabéticos (32% frente a 24%), con un índice de Charlson corregido por edad más elevado (6 frente a 5) y sufrían con más frecuencia incontinencia urinaria (33% frente a 18%). Los aislados causantes de BA fueron 87% bacilos Gram-negativos (BGNs) (60% *Escherichia coli*, 15% *Klebsiella* spp, 12% otros BGNs), 7% Gram-positivos y 6% flora polimicrobiana. El 85% de los aislados fueron sensibles a fosfomicina. El 88% de las HAC implantadas se cementaron con antibiótico. Han completado 3 meses de seguimiento 529 pacientes (130 con BA, 399 sin BA): 471 (89%) están asintomáticos en cuanto a la HAC, 42 (8%) fallecieron antes de los 3 meses, 14 (3%) presentaron una IPP y a 2 pacientes se les retiró la prótesis por motivos ortopédicos. Las 14 IPP se diagnosticaron en 4 pacientes con BA (2 tratados con fosfomicina y 2 no tratados) y en 10 sin BA (RR: 1,21 [IC95%: 0,38-3,89]). Las IPP fueron causadas por *Staphylococcus aureus* (4), *Staphylococcus epidermidis* (3) *E. coli* (3), *Corynebacterium striatum* (1) y *Klebsiella* spp. (1). En 2 pacientes, con criterios clínicos de IPP, los cultivos fueron negativos. En ninguno de los 4 pacientes con BA el microorganismo causal de la misma coincidió con el causal de la IPP.

**Conclusiones:** La BA no es un factor de riesgo de IPP. Los resultados preliminares de este estudio sugieren que la erradicación de la BA no tiene impacto en la reducción de la incidencia de IPP en pacientes con fractura de fémur tratados con una HAC.

#### 0106. INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA DE UNA COHORTE PROSPECTIVA MULTICÉNTRICA DE INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS: ESTUDIO PISA

I. Muñoz-Gallego<sup>1</sup>, E. Viedma<sup>1</sup>, M. Mancheño<sup>1</sup>, J. García Cañete<sup>2</sup>, J. Esteban<sup>2</sup>, A. Rico<sup>3</sup>, J. Cobo<sup>4</sup>, P. Ruiz Garbajosa<sup>4</sup>, M. Sánchez Somolinos<sup>5</sup>, M. Marín<sup>5</sup>, J.M. Barbero<sup>6</sup>, J. Romanyk<sup>6</sup>, A. Arribi<sup>7</sup>, C. Pérez Jorge<sup>8</sup>, G. Pérez Caballero<sup>9</sup>, D. Domingo<sup>10</sup>, M.Á. García Viejo<sup>11</sup>, F. Chaves<sup>1</sup>, J. Lora-Tamayo<sup>1</sup> y Grupo de Infección Osteoarticular de la Comunidad de Madrid<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>2</sup>Fundación Jiménez Díaz, Madrid. <sup>3</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>4</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>5</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>6</sup>Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares. <sup>7</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid. <sup>8</sup>Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Madrid. <sup>9</sup>Hospital Universitario de Getafe, Getafe. <sup>10</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. <sup>11</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda.

**Introducción y objetivos:** *Staphylococcus aureus* es una etiología frecuente de infección protésica articular (IPA). Aunque característicamente produce cuadros agudos e inflamatorios, también se describen presentaciones más crónicas. No existen muchos estudios que hayan profundizado en las características microbiológicas de los estafilococos en función del cuadro clínico osteoarticular que producen. El objetivo de este estudio fue analizar una cohorte de casos de IPA estafilocócica con especial atención a la asociación entre la presentación clínica y las características fenotípicas y genotípicas de *S. aureus*. **Material y métodos:** Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico (11 hospitales madrileños), de casos de IPA por *S. aureus* (mayo

2016-septiembre 2017). Se recogió información clínica de los pacientes (comorbilidad, presentación clínica) y se caracterizaron microbiológicamente las cepas (sensibilidad a antibióticos,  $\beta$ -hemólisis, biofilm, funcionalidad de *agr*, complejos clonales [CCs]). La clasificación de IPA fue: posquirúrgica precoz (IPP) (hasta 90 días), crónica tardía (IPT) (> 90 días) y hematogena (IH).

**Resultados:** Se identificaron 88 casos (39,8% varones, edad  $74,7 \pm 14,1$  años), mayoritariamente en cadera (52,3%). Se observó disfuncionalidad de *agr* en 34,1% de los aislamientos y la mayoría presentaron hemólisis (87,5%) y formación de biofilm (95,5%). Un 23,9% de las cepas fueron resistentes a meticilina (SARM) y 3,4% a rifampicina. Los casos con SARM presentaron menos leucocitosis que los sensibles (SASM) ( $7,8 \pm 7,6$  frente a  $11,3 \pm 6,0 \times 10^9/L$ ,  $p = 0,005$ ) y los SARM formaron más biofilm (densidad óptica [595 nm]:  $0,19 \pm 0,20$  frente a  $0,11 \pm 0,07$ ,  $p = 0,001$ ). Los SARM se distribuyeron en 5 CCs, siendo el CC5 mayoritario (81,0%). En cambios, las cepas SASM se distribuyeron en 16 CCs, siendo los principales CC30 (17,9%), CC45 (16,4%) y CC5 (14,9%). El tipo de infección fue IPP (51,1%), IPT (23,9%) e IH (21,6%), sin diferencias significativas en la distribución de SARM. En comparación con las IPT, las IPP se presentaron en pacientes con más comorbilidad (enfermedad pulmonar crónica: 17,8% frente a 0,0%,  $p = 0,048$ ) y con un cuadro clínico más inflamatorio (signos inflamatorios [86,7% frente a 47,6%,  $p = 0,001$ ], supuración [64,4% frente a 28,6%,  $p = 0,007$ ]) y menor frecuencia de fístula (15,6% frente a 76,2%,  $p < 0,001$ ). Las cepas causantes de IPT presentaron mayor CMI a vancomicina (1,01 frente a 0,87 mg/l,  $p = 0,051$ ). Comparando con las IPP, las IH presentaron menos supuración (0,0% frente a 64,4%,  $p < 0,001$ ), mayor PCR ( $244,8 \pm 130,1$  mg/l frente a  $128,5 \pm 122,3$ ,  $p = 0,002$ ), mayor afectación de rodilla (84,2% frente a 40,0%,  $p = 0,002$ ) y más hemocultivos positivos (47,4% frente a 13,3%,  $p = 0,008$ ). Las cepas causantes de IPP fueron más resistentes a penicilina que las IH (95,6% frente a 68,4%,  $p = 0,007$ ) y presentaron mayor funcionalidad de *agr* (55,6% frente a 15,8%,  $p = 0,005$ ). No hubo diferencias significativas en la distribución de CCs en función de la presentación clínica. Finalmente, en el grupo de las IPPs no encontramos diferencias clínicas ni microbiológicas entre los casos con inicio de síntomas < 30 días tras la cirugía respecto al inicio a los 30-90 días.

**Conclusiones:** La presentación clínica de la IPA estafilocócica es diversa, con predominio de la infección aguda (IPP+IH). Esta diversidad podría explicarse en parte por los datos de heterogeneidad fenotípica y genotípica observados en nuestro estudio. Es necesario comprobar la asociación de los factores moleculares estafilocócicos con el resultado clínico del tratamiento.

#### 0107. ACTIVIDAD INTRACELULAR DE LEVOFLOXACINO Y RIFAMPICINA (L+R) FRENTE A CEPAS DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS SENSIBLES A METICILINA CAUSANTES DE INFECCIÓN DE PRÓTESIS ARTICULAR (IPA)

M.Á. Meléndez Carmona, I. Muñoz Gallego, E. Viedma, J. Lora-Tamayo y F. Chaves

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** los estudios clínicos y experimentales han situado la combinación de L+R como tratamiento de elección en la IPA estafilocócica manejada con desbridamiento y retención del implante (DAIR). Aunque la persistencia intracelular ha sido señalada como potencial perpetuador de la IPA, la actividad intracelular de levofloxacino y rifampicina ha sido poco estudiada. Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia intracelular de L+R usando un modelo celular de osteoblastos humanos.

**Material y métodos:** se estudiaron 10 cepas clínicas de *S. aureus* sensible a meticilina causantes de IPA manejada con DAIR y tratados con L+R durante  $\geq 21$  días. Se empleó la línea de osteoblastos humanos MG-63 ATCC (CRL-1427). Analizamos la actividad de concentraciones esperables en hueso cortical y esponjoso con dosis habituales de levofloxacino (750 mg) y rifampicina (600 mg), en monoterapia y

en combinación. La actividad intracelular se midió como la variación de unidades formadoras de colonias ( $\log_{10}$ UFC) intracelulares con respecto a las células no tratadas. Asimismo, determinamos el porcentaje de formación intracelular de *small-colony-variants* (SCVs). Todos los experimentos se realizaron por triplicado. Finalmente, comparamos la actividad intracelular en las cepas procedentes de casos con buena o mala evolución clínica (fracaso debido a persistencia/recidiva de la infección estafilocócica).

**Resultados:** Todos los regímenes mostraron mayor actividad que los controles no tratados (tabla). Levofloxacino fue el antibiótico más efectivo tanto a concentración cortical ( $-2,2 \log_{10}$ UFC,  $p = 0,008$ ) como esponjosa ( $-2,0 \log_{10}$ UFC,  $p < 0,001$ ). La adición de rifampicina a levofloxacino no resultó en una mayor actividad intracelular ( $-2,0 \log_{10}$ UFC concentración cortical y  $-1,8 \log_{10}$ UFC concentración esponjosa). No se observaron diferencias en la actividad intracelular de los antimicrobianos entre las distintas concentraciones ensayadas. La emergencia de SCVs fue mayor en presencia de rifampicina tanto en monoterapia como en combinación (tabla). De los 10 casos de IPA que habían sido tratados con DAIR y L+R (mediana 57 días, IQR 29-88), 6 evolucionaron favorablemente (seguimiento 14,7 meses, IQR 13,9-21,1) y 4 fracasaron. Globalmente, todos los regímenes mostraron mayor actividad intracelular y menor formación de SCVs frente a las cepas procedentes de pacientes con un resultado clínico favorable.

Eficacia intracelular de L+R (monoterapias y combinación)

	Concentración cortical <sup>a</sup> Media (IC95%)	Concentración esponjosa <sup>b</sup> Media (IC95%)
Levofloxacino		
$\Delta \log_{10}$ CFU	-2,2 (-1,8 a -2,5)	-2,0 (-1,7 a -2,3)
%SCVs	0,5% (1,2% a -0,2%)	0,4% (0,7% a 0,1%)
Rifampicina		
$\Delta \log_{10}$ CFU	-1,6 (-1,2 a -1,9)	-1,5 (-1,3 a -1,8)
%SCVs	2,2% (3,4% a 0,9%)	1,9% (2,9% a 0,9%)
L+R		
$\Delta \log_{10}$ CFU	-2,0 (-1,5 a -2,3)	-1,8 (-1,6 a -2,1)
%SCVs	1,3% (2,0% a 0,6%)	1,4% (2,3% a 0,6%)

$\Delta \log_{10}$ UFC: variación de UFC respecto a células sin tratar. <sup>a</sup>Levofloxacino 3 mg/l, rifampicina 2,5 mg/l. <sup>b</sup>Levofloxacino 6 mg/l, rifampicina 5 mg/l.

**Conclusiones:** Levofloxacino y rifampicina mostraron buena actividad intracelular frente a *S. aureus* causante de IPA. Sin embargo, la adición de rifampicina a levofloxacino no mostró beneficio y generó mayor formación de SCVs. No obstante, conviene destacar que nuestro modelo solo considera la actividad intracelular, sin hacer referencia a otros aspectos relevantes de la IPA, como el papel del biofilm o la respuesta inflamatoria a la infección.

#### 0108. EFECTO DE LEVOFLOXACINO Y RIFAMPICINA LIBERADOS A PARTIR DE NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE SÍLICE SOBRE BIOFILMS DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS

A. Aguilar Colomer<sup>1</sup>, J. Esteban<sup>2</sup>, I. Izquierdo Barba<sup>3</sup>, M. Colilla<sup>3</sup> y M. Vallet Regí<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad Complutense de Madrid, Madrid. <sup>2</sup>Fundación Jiménez Díaz, Madrid. <sup>3</sup>Universidad Complutense de Madrid-CIBER BBN, Madrid.

**Introducción y objetivos:** Anualmente se diagnostican numerosos casos de infecciones óseas provocadas por *Staphylococcus aureus* debido a su capacidad para formar biofilms. Las nanopartículas mesoporosas de sílice se presentan como una potencial alternativa a la habitual administración sistémica de antibióticos debido a su capacidad para cargar antibióticos en su interior y su versatilidad para ser funcionalizadas con distintos grupos en su superficie. En este trabajo se ha estudiado el efecto de los antibióticos levofloxacino (LVX) y rifampicina (RIF) liberados a partir de estas nanopartículas para estudiar la concentración de antibiótico activo y el efecto sobre biofilms de *S. aureus*.

**Material y métodos:** Los antibióticos LVX y RIF se cargaron de manera independiente en nanopartículas mesoporosas de sílice mediante el método de inmersión. Se usaron dos tipos de nanopartículas: recubiertas superficialmente con grupos amino (MSN-NH<sub>2</sub>) o sin funcionalizar (MSN). Además, se llevó a cabo un estudio *in vitro* de la liberación de estos antibióticos en medio TSB + 1% glucosa a 37 °C, tomando muestras a las 0,5 h, 2 h, 4 h, 6 h, 24 h, 30 h, 48 h, 72 h y 96 h. Estas muestras se utilizaron para estudiar la eficacia biológica sobre bacterias planctónicas mediante la medición de halos de inhibición de crecimiento y para estudiar el efecto sobre biofilms maduros de *S. aureus*.

**Resultados:** Los resultados de eficacia biológica se muestran en la tabla, donde se plasma la concentración de antibiótico activo liberado para los dos tipos de nanopartículas usadas y cada tiempo estudiado. Los experimentos con biofilms de *S. aureus* muestran una reducción del biofilm de más del 95% para todas las condiciones estudiadas y ambos antibióticos (en las primeras 48 horas), que posteriormente disminuye, especialmente en LVX.

Tiempo (h)	LVX (µg/m)	LVX (µg/ml)	RIF (µg/m)	RIF (µg/ml)
	MSN	MSN-NH <sub>2</sub>	MSN	MSN-NH <sub>2</sub>
0,5	38,085 ± 2,24	42,939 ± 1,63	4,123 ± 0,67	2,006 ± 0,48
2	36,594 ± 1,99	27,007 ± 3,11	2,978 ± 0,97	1,577 ± 0,39
4	31,418 ± 1,95	14,465 ± 2,16	1,920 ± 0,17	0,856 ± 0,16
6	25,869 ± 4,65	7,657 ± 3,52	1,229 ± 0,17	0,490 ± 0,09
24	16,121 ± 6,08	7,974 ± 4,22	0,959 ± 0,08	0,270 ± 0,04
30	4,530 ± 4,84	8,322 ± 4,54	0,528 ± 0,09	0,157 ± 0,03
48	< 0,819 ± 0,00*	< 0,819 ± 0,00*	0,268 ± 0,07	0,066 ± 0,04
72	< 0,819 ± 0,00*	< 0,819 ± 0,00*	0,025 ± 0,03	0,055 ± 0,05
96	< 0,819 ± 0,00*	< 0,819 ± 0,00*	0,013 ± 0,00	0,052 ± 0,04

\*Mediciones por debajo del nivel mínimo de detección.

**Conclusiones:** RIF presenta una liberación más prolongada en el tiempo, hasta 96 horas con las MSN-NH<sub>2</sub>. Sin embargo, LVX libera más antibiótico activo a las primeras horas de tratamiento. En ambos casos, la concentración liberada en todos los tiempos y en ambos antibióticos es capaz de reducir > 95% el biofilm de *S. aureus* en las primeras 48 horas.

## 0109. INFECCIONES DE INSTRUMENTACIÓN DE RAQUIS: DEFINICIÓN DE SUS FORMAS CLÍNICAS Y MANEJO

E. Benavent Palomares<sup>1</sup>, D. Rodríguez-Pardo<sup>2</sup>, M. Ulldemolins<sup>1</sup>, R. Escudero<sup>3</sup>, J. Duran<sup>4</sup>, B. Sobrino<sup>5</sup>, R. Espindola<sup>6</sup>, M.L. Sorlí Redó<sup>7</sup>, A. Nodar<sup>8</sup>, D. Rodríguez-Montserrat<sup>9</sup>, H.H. Vilchez<sup>10</sup>, S. Blanco<sup>11</sup>, J.A. Iribarren Loyarte<sup>12</sup>, M.J. García Pais<sup>13</sup>, O. Gasch<sup>4</sup>, J. Cobo<sup>3</sup>, J. Ariza Cardenal<sup>1</sup>, C. Pigrau<sup>2</sup> y O. Murillo Rubio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell. <sup>5</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. <sup>6</sup>Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla. <sup>7</sup>Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital del Mar, Barcelona. <sup>8</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo. <sup>9</sup>Unidad de Columna, Servicio de Traumatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>10</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>11</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid. <sup>12</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Donostia, San Sebastián. <sup>13</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo.

**Introducción y objetivos:** Las características y el manejo de las infecciones de la herida quirúrgica tras una cirugía de instrumentación

de raquis (IR) no se encuentran bien definidas. Nuestro objetivo fue definir sus formas clínicas, características microbiológicas y su tratamiento en función del tiempo de evolución.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo con participación de 13 hospitales de los grupos REIPI-GEIO. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 16 años afectos de infección de IR manejados con cirugía y antibioterapia (2010-2016). Con respecto al tiempo de presentación, clasificamos 3 grupos: infecciones precoces (IRp, en los primeros 30 días tras la cirugía), infecciones tardías (IRt, posteriores al año) y un grupo intermedio o infecciones retardadas (IRr, después de 30 días, pero antes de un año). Se definió como fracaso: persistencia/recidiva una vez concluido el tratamiento antibiótico, muerte relacionada con la infección o necesidad de tratamiento supresor.

**Resultados:** Se analizaron 330 episodios: 258 (78,2%) IRp, 31 (9,4%) IRt y 41 (12,4%) IRr. Principalmente fusiones posteriores (n = 262, 79,4%) a nivel lumbar (n = 271, 82,6%). Los casos de IRp frente a IRt tenían más edad (61,7 frente a 31,5, p < 0,001), obesidad (43,1% frente a 8,3%, p = 0,001), y signos inflamatorios (93% frente a 64,5%, p < 0,001) en lugar de fistula y/o problemas mecánicos (10,5% frente a 74,2%, p < 0,001) y la principal indicación quirúrgica fue la patología artrodegenerativa (58,5%, IRp) respecto la deformidad (48,4%, IRt), las IRp fueron con mayor frecuencia polimicrobianas (38,4% frente a 16,1%, p = 0,015) y causadas por bacilos gram-negativos (61,6% frente a 22,6%, p < 0,001), principalmente *E. coli* [n = 63, (24,4%)] y *P. aeruginosa* [n = 48 (18,6%)]. Las IRr fueron similares a las IRp en lo que respecta a la edad, obesidad e indicación quirúrgica, pero diferentes en su microbiología: mayor predominio de infecciones monomicrobianas (97,6%) y protagonismo de estafilococos (61%), en 16 (39%) *S. aureus*. La mayoría de los pacientes con IRp se manejaron con desbridamiento antibioterapia y retención del implante (DAIR) (n = 215, 83,7%). La tasa de fracaso global fue del 11,8% (n = 24) y no hubo diferencias entre los pacientes que recibieron pautas cortas (2-6 semanas, mediana = 31 días) o largas (más de 6 semanas, mediana = 79 días) de antibioterapia: 12,2% frente a 11,6%, respectivamente; p = 0,905, tampoco hubo diferencias en aquellos con infección profunda. Estos grupos fueron similares en relación a la edad, presentación clínica y microbiología. Los pacientes con IRt se manejaron en su mayoría con retirada del material (n = 19, 61,3%), con una tasa de fracaso global del 6,7% (n = 2). En los pacientes con IRr la tasa de fracaso global fue del 25% (n = 10), siendo mayor en los pacientes manejados con DAIR que en los pacientes que se manejaron con retirada (total o parcial). **Conclusiones:** En las IR las formas clínicas IRp y IRt presentan características clínicas y microbiológicas distintas y bien definidas, que requieren una diferente aproximación: la mayoría de IRp pueden manejarse con DAIR y pautas de antibioterapia cortas (entre 2-6 semanas), mientras las IRt requieren a menudo retirada del implante. La personalidad de la forma catalogada de IRr debería ser evaluada con más profundidad e individualizar en cada caso el manejo de estos pacientes.

## 0110. LAS CEPAS DE CUTIBACTERIUM ACNES AISLADAS DE INFECCIONES SON MAYORES FORMADORES DE BIOFILMS QUE LAS CEPAS AISLADAS DE PIEL SANA

L. Salar Vidal, M. González Sanz, J. Esteban y J.J. Aguilera Correa  
Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

**Introducción y objetivos:** *Cutibacterium acnes* es una bacteria común de la microbiota cutánea, pero también puede causar infecciones, como las de tejidos blandos y las asociadas a biomateriales. Se sabe que la formación de *biofilm* es un importante factor de virulencia en estas infecciones invasivas. Sin embargo, el conocimiento relacionado con la formación de *biofilm* de *C. acnes* en la piel y en las infecciones de tejidos blandos es escaso. En este estudio, evaluamos la formación

de *biofilm* de cepas de *C. acnes* aisladas de la piel sana y la comparamos con los aislados obtenidos en infecciones de tejidos blandos y asociadas a dispositivos médicos.

**Material y métodos:** la formación de *biofilm* se evaluó utilizando el protocolo modificado de Stepanovic et al. (APMIS 2007, 115 (8): 891-9), usando TSB+1% de glucosa con inóculos bacterianos de  $10^7$  UFC/ml a 37 °C durante 48 h en condiciones anaeróbicas y cristal violeta para tinción. Se incluyeron 67 aislados de *C. acnes*, procedentes de la piel de voluntarios sanos (PS, pliegues alar y retro auriculares) (n = 22), infecciones de la piel y tejidos blandos (PTB) (n = 18) e infecciones asociadas a dispositivos médicos (DM) (n = 27). Los datos estadísticos se analizaron mediante comparaciones no-paramétricas por pares utilizando la prueba de Wilcoxon con un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Todos los aislados fueron formadores de *biofilm* (tabla). Sin embargo, tanto los aislados de PTB como los de DM mostraron una mayor formación de *biofilm* que los aislados de PS (3,388 para PS, 5,4 para DM y 8,068 para PTB;  $p < 0,0001$ ). Entre los aislados recuperados de infecciones, la variación fue amplia con una mayor producción de *biofilm* en PTB que en los aislados de DM.

Tipo de muestra	n	Formación de <i>biofilm</i> (n-veces DOc)
Piel sana	22	3,387117 (2,753209-3,930186)
Dispositivos médicos	27	5,39939 (3,56542-7,952532)
Osteosíntesis	4	5,819283 (4,482826-11,34241)
Prótesis de pene	1	8,531946 (6,905749-9,688417)
Prótesis de cadera	5	3,978262 (2,581112-5,349778)
Prótesis de rodilla	8	6,693315 (4,264997-9,621882)
Prótesis de hombro	9	4,818816 (3,357967-7,291744)
Tejido blando	18	8,068169 (4,759808-11,51335)
Absceso	1	8,846169 (6,810647-9,779696)
Absceso hepático	1	10,65022 (10,02286-12,15804)
Biopsia	3	6,901157 (4,970849-8,013736)
Exudado de piel	12	7,765718 (4,059814-11,52067)
Tejido subcutáneo	1	17,05476 (14,12448-18,02294)

DOc: densidad óptica control.

**Conclusiones:** las cepas aisladas de *C. acnes* de la superficie de la piel y del tejido infectado profundo con o sin un implante, tienen el potencial de formar *biofilms* como factor de patogenicidad, si bien esta capacidad parece ser superior en las cepas causantes de infección. Aunque aparentemente las cepas de PTB tienen más capacidad formadora de *biofilm* que las de DM, se requieren más estudios para confirmarlo.

## Sesión oral 12:

*Vigilancia y control de la infección relacionada con la asistencia sanitaria*

Viernes, 24 de mayo de 2019 - Sala Amsterdam - 09:30 h

### 0111. IMPACTO DE UNA INTERVENCIÓN MULTIMODAL EN EL CUMPLIMIENTO DE HIGIENE DE MANOS

L. Castellà Fàbregas, I. Casas García, M.J. García Quesada, A.M. Pulido Altamirano, G. Mena Pinilla, M. Giménez Pérez, N. Sopena Galindo, I.M. Andrés Martínez, J.M. Mòdol Deltell y A. Cièrcoles Jiménez

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

**Introducción:** La higiene de las manos (HM) es la medida más sencilla y eficaz para la prevención de la infección relacionada con la asistencia sanitaria. A pesar que el personal sanitario conoce la importancia de la HM, los estudios demuestran que la adherencia a las recomendaciones de la OMS continúa siendo baja y que los esfuerzos por mejorar no se mantienen en el tiempo. Durante el 2018 el equipo

de control de infección del hospital, llevó a cabo una estrategia con un paquete de intervenciones para mejorar el cumplimiento de HM. El objetivo fue evaluar el impacto de esta estrategia en el cumplimiento de higiene de manos del personal sanitario.

**Material y métodos:** Estudio cuasi experimental pretest-postest realizado durante el 2018 dirigido a todos los profesionales sanitarios del centro. La intervención multimodal consistió en: realización de un video con representación de todos los estamentos profesionales del centro con el lema "busca tu momento" que se difundió vía intranet y redes sociales. Administración del cuestionario de percepción de la OMS distribuido como parte de las actividades del Día Mundial de la HM con el incentivo de participar en un sorteo de productos relacionados con la HM. Difusión de información relevante sobre la HM y feed-back de resultados mediante la intranet del centro dentro de la estrategia "El tema del mes". Incentivo al servicio/unidad con mayor cumplimiento del 2017 con un desayuno de equipo. Formación continuada de un Curso online de HM y un curso semipresencial multidisciplinar que constaba de formación teórica online y un taller con simulación de casos prácticos. Se compararon los resultados del corte anual de HM del 2018 respecto los del 2017.

**Resultados:** Se recogió la opinión de 360 profesionales mediante la encuesta proporcionada. Se formó a 539 profesionales mediante el curso online y a 1.005 profesionales mediante el curso semipresencial, con participación de todos los servicios asistenciales y una satisfacción media de 9.5 sobre 10. El cumplimiento global de HM en el 2017 fue de 60% (1.056 observaciones) y de 75% en el 2018 (1.481 observaciones). El cumplimiento global de HM se ha incrementado un 15% en el año 2018 respecto al cumplimiento del año anterior. El cumplimiento por indicaciones según la OMS también ha aumentado (antes del paciente 61%, antes de realizar tarea aséptica 72%, después de la exposición a fluidos corporales 85%, después del contacto con el paciente 86% y después del contacto con el entorno del paciente 67%). Todos los estamentos han mejorado el cumplimiento de HM y ha habido una disminución del no cumplimiento por utilización de guantes, pasando del 42,9% en 2017 al 25,6% en 2018.

**Conclusiones:** La aplicación de un programa multidisciplinar y multimodal tiene un impacto muy positivo en el cumplimiento de HM. Queda en evidencia la importancia de la implicación de todos los estamentos y de necesidad de la implicación de la dirección para llevar a cabo estos proyectos con dotación de recursos y su posterior comunicación y difusión efectiva.

### 0112. BROTE DE CONJUNTIVITIS POR DE ADENOVIRUS GENOTIPO 8 EN UNA RESIDENCIA DE LA 3.ª EDAD EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ELCHE-HOSPITAL GENERAL

N. Crespí Llorens<sup>1</sup>, J.A. Delgado de los Reyes<sup>1</sup>, M. Abreu Di Berardino<sup>1</sup>, I. Casas Flecha<sup>2</sup>, A. de la Rica Martínez<sup>1</sup>, C. Rodríguez Reyes<sup>3</sup>, M.M. Ruiz García<sup>1</sup>, F. Pozo Sánchez<sup>2</sup>, J.F. Navarro Gracia<sup>1</sup> y N. Gonzalo Jiménez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Elche, Elche. <sup>2</sup>Centro Nacional de Microbiología, Madrid. <sup>3</sup>Residencia para personas mayores dependientes de Elche, Elche.

**Introducción:** Las infecciones producidas por adenovirus (AdV) pueden ser endémicas, epidémicas y esporádicas, su espectro clínico es amplio y depende del serotipo. Su distribución es mundial y son capaces de generar brotes en comunidades cerradas. Las infecciones oculares son muy comunes y la más frecuente es la conjuntivitis folicular aguda que se suele resolver sin secuelas. Pueden producir otros cuadros más graves como la fiebre faringoconjuntival y la queratoconjuntivitis epidémica.

**Objetivos:** Descripción de un brote de conjuntivitis producida por AdV en una residencia de la 3.ª edad y descripción de las medidas llevadas a cabo para su diagnóstico y control.



**Material y métodos:** El diagnóstico microbiológico se realizó en muestras conjuntivas de pacientes sintomáticos en el Laboratorio de Referencia e Investigación en Virus Respiratorios del Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III). Se detectó ADN de AdV mediante PCR en tiempo real y posteriormente se realizó el genotipado secuenciando el producto de amplificación obtenido mediante PCR convencional diseñada en un fragmento del gen que codifica la proteína del exón. La información clínica de los pacientes afectados se obtuvo del médico del centro de la 3.<sup>a</sup> edad y la de los profesionales sanitarios mediante el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales.

**Resultados:** El brote se produjo entre el 3 de marzo y el 27 de junio de 2018. Afectó a 26 residentes y a 5 trabajadores. El caso índice fue una residente de 86 años y se extendió posteriormente a otros internos. En el mes de mayo afectó también a algunos trabajadores. La tasa de ataque en los residentes fue de 23,2% y en los trabajadores 9,3%. Los síntomas más frecuentes fueron enrojecimiento ocular (100%), edema palpebral (38%), sensación de cuerpo extraño (37%), fotosensibilidad (34%) y exudado purulento (31%). La duración media de la enfermedad fue de 15,7 días ( $\pm 6$ ). La edad media de los residentes fue de 81 años y el 77% fueron mujeres. Se detectó AdV genotipo 8 en 10 muestras analizadas (1 muestra por paciente). Para el control del brote, Salud Pública realizó formación mediante charlas informativas sobre higiene de manos y prevención general de la transmisión de patógenos. Se dieron recomendaciones para desinfección de superficies y de instrumentos médicos, etc. y se recomendó baja laboral de 15 días para los trabajadores sintomáticos. Con la aplicación de todas estas medidas, finalmente se pudo controlar el brote.

**Conclusiones:** Ante la aparición de brotes en instituciones cerradas es muy importante el trabajo coordinado de todos los profesionales sanitarios implicados. Además de la sospecha precoz por parte de los médicos que atienden a los pacientes, es fundamental un estudio microbiológico rápido con el objetivo de detectar la etiología. El genotipado de AdV se realiza generalmente en Laboratorios de Referencia. La actuación de los profesionales de Salud Pública es fundamental para la adopción de las medidas preventivas y de contención del brote. La formación de todo el personal sanitario y la colaboración de la dirección del centro es indispensable para evitar la transmisión.

#### 0113. BROTE CAUSADO POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA ENTRE NEONATOS HOSPITALIZADOS. MEDIDAS DE CONTROL Y CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE LA CEPA

D. Vicente Anza, J.M. Marimón Ortiz de Zárate, I. Lanzeta Vicente, M.A. Von Wichmann de Miguel, M. Alonso Asencor, M.A. Cortajarena Altuna y G. Cilla Eguiluz

Hospital Universitario Donostia, San Sebastián.

**Introducción:** El Plan Nacional de Resistencia Antibiótica (PRAN) insta a los profesionales sanitarios a establecer las medidas de vigilancia y control necesarias frente a microorganismos multirresistentes. Este trabajo describe un brote hospitalario causado por *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (SARM) en una unidad materno-infantil, sus consecuencias, medidas adoptadas y resolución.

**Material y métodos:** Se definieron las características del brote y recogieron datos clínico-epidemiológicos de los afectados. Se realizó cribado microbiológico nasal y umbilical de los neonatos y madres (nasal) de la unidad materno-infantil, incluyendo cultivo selectivo y PCR directa para detección de SARM. Las cepas aisladas se genotiparon mediante MLST, PFGE y *spa-typing*. Se determinó el tipo de SCCmec (staphylococcal cassette chromosome portador del gen *mecA*) y analizó mediante PCR la presencia del gen de virulencia PVL (leucocidina de Pantón-Valentine) y del gen ACME (arginine catabolic mobile element). Las medidas de control incluyeron: aislamiento de contacto

de colonizados e infectados, revisión y refuerzo de la higiene de manos y protocolos de limpieza, cambio de la higiene del cordón umbilical (clorhexidina acuosa en lugar de agua y jabón) y búsqueda activa de casos.

**Resultados:** El brote se inició la primera semana de enero de 2018 cuando se notificaron dos casos de infección por SARM en neonatología (bacteriemia y lesión dérmica) y un caso (lesión dérmica) en urgencias de pediatría. En total, afectó a 10 neonatos (siete infectados y tres colonizados). El último infectado comenzó con síntomas el 17 de enero, dándose por finalizado el brote el 1 de febrero. El 11 de enero, tras una reunión multidisciplinar, comenzó la aplicación de medidas de control. En el primer cribado realizado sobre 17 neonatos y sus madres, se detectaron tres neonatos colonizados (ninguna madre). Cuatro de los neonatos con cribado negativo, desarrollaron posteriormente lesiones con cultivo positivo (en piel y ombligo). Se realizaron cribados sucesivos al día siguiente, a la semana y a los quince días, únicamente a los neonatos ( $n = 55$ ), no apareciendo nuevos casos. Los patrones del PFGE de los aislamientos de SARM de los 10 casos fueron indistinguibles entre sí y diferentes de tres cepas de SARM de control aisladas de adultos en 2017. Las cepas del brote se clasificaron como ST8 *spa*-type t008/t024, SCCmec type I y en todas se detectaron los genes de virulencia PVL y ACME. Todas presentaron, además de resistencia a beta-lactámicos, resistencia a eritromicina, levofloxacino, y mupirocina. La cepa causante del este brote es genéticamente similar a la de *S. aureus* USA300, que ha generado varios brotes en diferentes partes del mundo, con la peculiaridad de que presenta el SCCmec tipo I en vez del clásico IV.

**Conclusiones:** La vigilancia microbiológica activa y notificación precoz son primordiales para el control de brotes como el descrito. El refuerzo de las medidas básicas para el control de la transmisión, como la higiene de manos y la limpieza, fueron las principales herramientas para detener el brote. El genotipado completo de las cepas confirmó el vínculo epidemiológico, y permitió identificar la circulación de una cepa internacionalmente asociada a brotes.

#### 0114. ¿TENEMOS UN BROTE DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORAS DE BLEE?: UN ESTUDIO BASADO EN GENOMAS COMPLETOS

N. García González<sup>1</sup>, P. Ruiz Hueso<sup>1</sup>, S. Sabater<sup>2</sup>, B. Gomila<sup>2</sup>, R. Moreno<sup>2</sup> y F. González Candelas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FISABIO-Universidad de Valencia, Valencia. <sup>2</sup>Hospital General Universitario de Castellón, Castellón.

**Introducción:** En la actualidad, las resistencias a antimicrobianos (AMR) son una de las mayores amenazas para la salud pública mundial. *Klebsiella pneumoniae* es uno de los patógenos más preocupantes en este aspecto. Los aislados de *K. pneumoniae* más preocupantes en este sentido son aquellos que forman parte del complejo clonal 258 (ST258 y ST11 mayoritariamente) relacionado con cepas multirresistentes. En este trabajo estudiamos genomas completos para establecer la existencia de un posible brote nosocomial.

**Material y métodos:** Estudiamos un total de 111 aislados de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido muestreadas entre marzo de 2014 y febrero de 2015 en el Hospital General Universitario de Castellón. Estos aislados se secuenciaron por NGS mediante el sistema NextSeq de Illumina (lecturas de 2x150 pb) utilizando librerías generadas con Nextera. Solo las cepas pertenecientes al ST11 (60 aislados, 54%) se incluyeron en el resto de los análisis. La identificación de los genes AMR se realizó directamente con las lecturas de secuenciación usando SRST2 y ARIBA con la base de datos ARG-annot. Además, se realizó un análisis bioinformático en el que estas lecturas se mapearon frente a la cepa CPO14294 utilizando Bowtie2. Se realizó la identificación de variantes, la obtención de la secuencia consenso y el alineamiento con samtools, vcftools y un

script propio. Con este alineamiento del “core” se realizó un árbol por máxima verosimilitud utilizando IQTREE. Finalmente, para obtener filogenias temporales así como para analizar la filodinámica a corto plazo y estimar los parámetros evolutivos, se utilizaron TempEst y BEAST.

**Resultados:** Las muestras dentro del ST11 forman un cluster muy homogéneo, mostrando pocas variantes entre las muestras, 299 posiciones en más de 5 Mb de alineamiento. En el árbol filogenético se observa que existen algunas muestras idénticas entre sí. Esto, junto con los datos epidemiológicos, muestra la posibilidad de que haya habido pequeños grupos de transmisión (menos de 4 pacientes). Para calcular los parámetros evolutivos, solo aquellos modelos basados en reloj estricto convergían en los diferentes análisis. Utilizando este modelo, la tasa de evolución se estimó en  $2,5E-6$  s/s/y y el origen del cluster se estimó en marzo de 2012, poco antes de que comenzase el incremento de este patógeno en el hospital.

**Conclusiones:** El árbol filogenético del ST11 y el análisis de las fechas y servicios del hospital donde se obtuvieron los aislados de los pacientes) parecen indicar que no hay un brote de *K. pneumoniae* productoras de BLEE en este hospital, si bien no se pueden excluir algunos casos de transmisión nosocomial. Sin embargo, la estima de tasa de evolución y la fecha del ancestro común a todos los aislados del ST11 sitúan el origen de este cluster en febrero de 2012, poco antes de la detección del aumento del número de casos en el HGUC. Por tanto, podemos considerar la posibilidad de que se trata de un cluster de transmisión extendida por el hospital, y posiblemente también por la comunidad.

#### 0115. BROTES EN LA UCI: DESTROYING WITHOUT SEARCHING

J.M. López Lozano<sup>1</sup>, M. Meschiari<sup>2</sup>, J. Salinas<sup>3</sup>, G. Orlando<sup>2</sup>, E. Vecchi<sup>2</sup>, S. Blasco<sup>3</sup>, N. Gonzalo<sup>4</sup>, M. Girardis<sup>2</sup>, C. Giménez-Esparza<sup>3</sup> y C. Mussini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Murcia, Murcia. <sup>2</sup>Ospedale Policlinico di Modena, Módena. <sup>3</sup>Hospital Vega Baja, San Bartolomé. <sup>4</sup>Hospital Universitario de Elche, Elche.

**Introducción y objetivos:** Frente a las dos soluciones clásicas a los brotes en UCI por bacterias MDR (conformismo/fatalismo, cierre de la Unidad), proponemos un enfoque radical sin cerrar la Unidad. Los brotes suelen deberse a múltiples reservorios que van originando infecciones o colonizaciones de una manera insidiosa y permanente (el ambiente inanimado, los pacientes y el personal sanitario). Cuando buscamos al microorganismo, solemos encontrarlo en todos estos sitios. Muestrear e identificar todos los posibles reservorios en una UCI es tarea casi imposible. El abordaje requiere que destruyamos el microorganismo allá donde se encuentre sin que, necesariamente, lo hayamos localizado previamente, partiendo de la base de que todo puede estar colonizado. Tras la experiencia adquirida en el H. de Orihuela, personal del mismo se desplaza al Ospedale Policlinico di Modena (Italia), a sugerencia del ECDC, para ayudar a controlar un brote (*Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemes).

**Material y métodos:** Muestreo de superficies frotando intensamente con gasa impregnada con medio de cultivo, (en lugar de utilizar un simple escobillón). Muestrear superficies más accesibles a los trabajadores y pacientes: bancadas de trabajo, botones de monitores, teléfonos, picaportes, grifos, camas. Para: mostrar a los trabajadores que el microorganismo está ahí. Repetir el muestreo tras la desinfección: verificar que la carga bacteriana en el ambiente ha disminuido. No se pretende un muestreo exhaustivo cuya utilidad es muy cuestionable. Box transitorio donde alojar los pacientes mientras se desinfecta su box original. Desinfectado el box de origen, devolver el paciente al mismo y repetir el proceso con el siguiente paciente. Desinfección del paciente: lavado con jabón de clorhexidina, cambio de cama... Desinfección del box transitorio, tras cada paciente. Desinfección de espa-

cios comunes, tras el paso de cada paciente. Desinfección de todas las superficies inanimadas: paredes y material no desechable: desde el rincón superior del techo hasta el rincón inferior opuesto del suelo de la estancia. Eliminación de todo material desechable. Aislamiento de contacto meticuloso de todos los pacientes, ya sean conocidos como infectados, colonizados o no hasta el alta o su traslado a otra unidad donde seguirá aislado hasta su alta hospitalaria. Educación sanitaria del personal: charlas individualizadas, con test previo y test posterior. Charla a todo el personal para explicar las lagunas en el conocimiento encontradas en las charlas individuales. Reforzar plantilla con personal adicional de enfermería y limpieza.

**Resultados:** En ambos hospitales, los brotes desaparecen, no se observan recidivas, al menos en dos años.

**Conclusiones:** Una actitud radical ante este tipo de brotes permite controlar la situación. En periodos interepidémicos, para controlar la colonización del ecosistema: reforzar la plantilla con un auxiliar de enfermería y un limpiador/a para desinfección continua. Utilizar sistemáticamente los lavabos intra-box para el lavado de manos antes de salir del box y tras atender a los pacientes. Instalar lavabos dentro de los boxes si no existen. Instalar dispensadores de soluciones hidroalcohólicas en todos los boxes y zonas comunes. Sustituir sifones y desinfectar sistemáticamente lavabos. Sustituciones con personal experimentado en UCI. Anualmente, desinfección sistemática y radical de forma similar a la descrita.

#### 0116. INVESTIGACIÓN Y CONTROL DE UN BROTE DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* BLEE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN BARCELONA

M. Vaqué, L. Invernón, J. Llabería, G. Abelenda, E. Portillo, A. Ribera, B. Sánchez, A. Ayestarán y Y. Meije

Hospital de Barcelona-SCIAS, Barcelona.

**Introducción:** La prevalencia de cepas de *Klebsiella pneumoniae* BLEE se ha incrementado progresivamente a nivel nosocomial, siendo especialmente temidos los brotes hospitalarios. En nuestro hospital (250 camas), el número de pacientes con muestras clínicas positivas para *K. pneumoniae* BLEE es históricamente de 3-4/mes. En julio/18 objetivamos el doble de pacientes con muestras positivas. En agosto y septiembre detectamos 14 pacientes nuevos cada mes. Se confirma la situación de brote hospitalario.

**Objetivos:** Investigación epidemiológica para identificar la causa del brote de *K. pneumoniae* BLEE y control del mismo.

**Material y métodos:** El equipo de Control de la Infección inicia una investigación de forma retrospectiva y prospectiva. Se comunica la situación a todos los estamentos y servicios del hospital. Se adoptan medidas específicas inmediatas que incluyen: ampliación en los criterios de retirada de aislamientos, protocolos de comprobación exhaustiva ambiental, de limpieza y de refuerzo en medidas de prevención como la higiene de manos, además de refuerzo en la formación del personal asistencial. Se instaura una alerta informática para el control de reingresos y automatización en la instauración de aislamientos. Descartado un incremento de incidencia comunitaria, se plantean tres hipótesis iniciales. Hipótesis 1: “Transmisión nosocomial de reservorios transitorios o fijos”. Se realizan estudios ambientales de las habitaciones en planta, en UCI, de los entornos comunes de hospitalización y en exploraciones complementarias. Se efectúa muestreo de pacientes ingresados en planta, en la unidad de observación de urgencias y en la UCI. Se realizan frotis rectales a un grupo representativo del personal asistencial. Hipótesis 2: “Transmisión intrahospitalaria a través de los alimentos por portadores rectales entre los manipuladores de alimentos”<sup>1</sup>. De los controles rutinarios de muestras alimentarias, se procede a la identificación específica de *K. pneumoniae*. Se toman muestras ambientales de la cocina, en especial superficies y zonas húmedas. Los frotis rectales del personal

asistencial incluyen aquellos que comen en el Hospital la misma comida que los pacientes. Hipótesis 3: "Transmisión intrahospitalaria multifocal por diferentes clones". Se añade un estudio genético molecular para tipificar las cepas aisladas desde el mes de septiembre.

**Resultados:** Hipótesis 1: las muestras ambientales y el estudio de pacientes descartan un reservorio fijo. Hipótesis 2: las muestras alimentarias, ambientales de cocina y los frotis rectales del personal sanitario son negativos. Hipótesis 3: el estudio molecular permite agrupar a los pacientes y determinar 2 grupos mayoritarios de pacientes relacionados y otros tres menores. En todos ellos puede establecerse una relación espacial y temporal que concluye una distribución multifocal hospitalaria por diferentes clones como causa del brote. El número de casos disminuye en noviembre y diciembre con las medidas adoptadas. En enero/19 el brote está controlado.

**Conclusiones:** El brote descrito presentó una distribución multifocal hospitalaria por diferentes clones. El estudio de investigación y las medidas adoptadas en su conjunto permitieron controlar el brote. Fueron medidas fundamentales el extremar los protocolos de barrera, la higiene de manos, la información y comunicación continua con los equipos asistenciales.

#### 0117. VIGILANCIA Y ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO DE COLONIZACIÓN POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN UN CENTRO SOCIO-SANITARIO

C. Colmenarejo<sup>1</sup>, E.D. Valverde<sup>1</sup>, S. Illescas<sup>1</sup>, C. Gaona<sup>1</sup>, M.L. Moreno<sup>2</sup>, L. García<sup>1</sup>, J.C. González<sup>1</sup>, C. Saralegui<sup>3</sup>, J.R. Muñoz-Rodríguez<sup>4</sup>, E.M. Pellejero<sup>5</sup>, A.B. Mateo<sup>5</sup> y F.J. Navarro<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología Clínica. Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real. <sup>3</sup>Laboratorio de Metagenómica Clínica. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>4</sup>Unidad de Investigación Traslacional, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real. <sup>5</sup>Residencia Asistida de Gregorio Marañón, Ciudad Real.

**Introducción:** En centros socio-sanitarios (CSS) de larga estancia, la colonización/infección de sus residentes por BMR se considera cada vez de mayor importancia, pudiendo estos actuar como reservorios y vehículos para brotes de cepas resistentes en los hospitales de agudos.

**Objetivos:** Conocer la prevalencia de residentes de un centro de asistidos colonizados por enterobacterias productoras de BLEE ( $\beta$ -lactamasas de espectro extendido), *Acinetobacter baumannii* multirresistente y *Clostridium difficile* toxigénico; así como determinar posibles factores de riesgo de colonización y el análisis molecular de las cepas obtenidas.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo epidemiológico, durante un año con cortes trimestrales para conocer la prevalencia e incidencia de colonización e infección de los residentes de un CSS. En cada corte puntual se recogió una muestra de exudado rectal a cada residente del que se disponía de consentimiento informado. Se cultivó la muestra recogida en placas selectivas (ESBL brillante, Thermo-fisher; LEED *Acinetobacter* médium y CLO, Biomerieux), se realizó la identificación por MALDI-TOF y los antibiogramas mediante difusión con discos. Se obtuvo una encuesta de posibles factores de riesgo de cada uno de los residentes analizándose 20 variables de cada uno de los residentes. El análisis estadístico se realizó con SPSS v 20.0 para OSX. Se realizó campo pulsado y PCR específicas para el tipado de las betalactamasas. Se analizaron los datos correspondientes al corte de septiembre 2018. En el CSS estudiado residen 300 personas, se consiguió consentimiento y se obtuvieron datos para este análisis de 177.

**Resultados:** La tasa de residentes portadores fue de 31,63%. Las enterobacterias BLEE aisladas fueron *E. coli* (n: 50) y *K. pneumoniae* (n:2), se detectaron 3 portadores de *A. baumannii* MR y dos residentes portadores de *C. difficile*. Tras el análisis univariante de todas las variables

se llevo a cabo una regresión logística (Wald  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,48$ ) analizándose las siguientes variables (tratamiento antibiótico, infecciones o ingresos hospitalarios, colonización por BMR en los últimos tres meses, índice de Bathel menor de 20, úlceras de decúbito y enfermedad renal), en la que se observó que las variables: colonización por BMR en los últimos tres meses, índice de Bathel menor de 20 y enfermedad renal influyen en un 6,9%; 256% y 20% respectivamente en la condición de ser portador. El análisis molecular preliminar de las cepas productoras de BLEE indica que los PFGE no están relacionados y el predominio de CTXM-15 entre las betalactamasas.

**Conclusiones:** La tasa de residentes colonizados es similar a otros estudios (30-40%), pero debido a la falta de estudios similares y la variabilidad de estos centros, resulta complicado establecer una comparación. Estar colonizados por BMR en los últimos tres meses, la enfermedad renal y el grado de dependencia del residente están relacionados con ser portador de BMR (enterobacterias productoras de BLEE y *Acinetobacter baumannii* MR). Será necesario concluir el estudio anual de colonización e infección, así como el análisis molecular de las cepas obtenidas para completar la descripción del riesgo de los residentes de CSS y entender la dinámica de transmisión de los BMR en estos centros.

#### 0118. INFLUENCIA DEL PROGRAMA CARBAPIRASOA EN LA EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE CARBAPENEMAS Y DE LA INCIDENCIA DE BACILOS GRAMNEGATIVOS CARBAPENEM-RESISTENTES

R. Álvarez Marín<sup>1</sup>, J.M. Reguera<sup>2</sup>, A. Ruiz Sancho<sup>3</sup>, M.C. Gálvez<sup>4</sup>, E. Nuño<sup>5</sup>, F. Guerrero<sup>6</sup>, C. Herrero<sup>7</sup>, M.Á. Rodríguez<sup>7</sup>, I. Márquez<sup>2</sup>, A.M. Lazo<sup>4</sup>, J. Molina<sup>1</sup>, M.E. Rodríguez<sup>6</sup>, P. Nieto<sup>4</sup>, F. Gómez<sup>7</sup>, C. Gallego<sup>2</sup>, M.V. Gil<sup>1</sup>, G. Peñalva<sup>1</sup> y J.M. Cisneros<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. <sup>3</sup>Hospital Universitario de San Cecilio de Granada, Granada. <sup>4</sup>Hospital Torrecárdenas, Almería. <sup>5</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. <sup>6</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. <sup>7</sup>Hospital Universitario Ciudad de Jaén, Jaén.

**Introducción:** Las intervenciones basadas en asesorías han demostrado eficacia para reducir el consumo global de antimicrobianos y la incidencia de microorganismos multirresistentes. El proyecto CarbaPIRASOA estudia el efecto de un conjunto de medidas educativas orientadas a mejorar el uso de carbapenemas, en el marco del programa PIRASOA.

**Objetivos:** Describir la evolución del consumo antibiótico y la incidencia de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenemas (BGN-RC) tras dos años de implantación de CarbaPIRASOA.

**Material y métodos:** Estudio quasi-experimental ecológico. Ámbito: siete hospitales de 2.<sup>o</sup> y 3.<sup>er</sup> nivel de Andalucía. Periodo: Preintervención: 1/1/2014-30/9/2016. Posintervención: 1/10/2016 a 30/9/2018. La intervención la conforman: 1) guías locales, 2) asesorías sobre prescripciones con carbapenemas, 3) avisos electrónicos posprescripción, 4) retroalimentación de resultados, añadidas a las del programa PIRASOA, iniciadas el 1/1/2014. Los indicadores registrados fueron: 1) asesorías realizadas; 2) consumo de antibióticos global y de carbapenemas (dosis diarias definidas/1.000 pacientes-día [DPD]); 3) densidad de incidencia (DI) de BGN-RC (enterobacterias productoras de carbapenemasas, y *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multirresistentes); 4) incidencia acumulada (IA) de bacteriemia por BGN-RC. La medición es trimestral. Fuente: PIRASOA e indicadores propios del estudio. Análisis: descriptivo. Comparación antes-después (test de Wilcoxon). Estudio de correlación de Pearson. Análisis de tendencias (Joinpoint regression).

**Resultados:** Durante el período de intervención, se realizaron 5.218 asesorías, 1.747 sobre carbapenemas con mediana y rango por hospi-

tal de 178 (127-208); el tratamiento se catalogó como apropiado en 1.042 (59,6%). Durante todo el período de estudio se objetivó una tendencia mantenida al descenso del consumo de carbapenémicos (porcentaje medio de cambio trimestral [PMCT] -1,52 (IC95% -2,06, -0,98),  $p < 0,0001$ ), aunque sin puntos de inflexión tras comenzar el periodo de intervención. El consumo medio de antibióticos pasó de 852,5 a 814,17 DPD entre los periodos pre y posintervención ( $p = 0,018$ ), mientras que el de carbapenemas cayó de 69,8 a 59,6 DPD ( $p = 0,17$ ), con notable heterogeneidad: en cuatro centros se redujo el consumo de carbapenemas (-27,1%  $\pm$  14,7%) y en tres aumentó (4%  $\pm$  2,6%). En estos tres, el consumo total y el de carbapenémicos fue paralelo; solo uno de los otros cuatro presentó paralelismo. Encontramos correlación directa fuerte entre la evolución del consumo de carbapenémicos y el número total de asesorías (coeficiente de correlación de Pearson 0,768,  $p = 0,044$ ), pero no con el de asesorías sobre carbapenemas. La DI de BGN-RC mantuvo tendencia estable: PMCT -0,88% (IC95% -2,55; 0,81),  $p = 0,286$ . *P. aeruginosa* fue el BGN-RC más frecuente (DI 0,241 casos/1000 estancias), seguido de *A. baumannii* (DI 0,133 casos/1.000 estancias) y de las enterobacterias productoras de carbapenemas (DI 0,078 casos/1.000 estancias). Durante el período de intervención, la IA de bacteriemias por BGN-RC fue de 18  $\pm$  4,92 casos por trimestre y permaneció estable, como también hizo su mortalidad media (35,4%  $\pm$  17%).

**Conclusiones:** Durante el período de estudio: a) se redujo el consumo medio de carbapenemas; b) la intervención con un programa educativo específico sobre el uso de carbapenemas no modificó esta tendencia; c) la incidencia de BGN-RC no aumentó y d) la mortalidad de las bacteriemias por estos patógenos permaneció estable.

#### 0119. FACTORES DE RIESGO DE MULTIRRESISTENCIA EN PACIENTES CON INFECCIONES URINARIAS BACTERIÉMICAS RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA. PROYECTO ITUBRAS-2

S. Gómez-Zorrilla<sup>1</sup>, I. Grau<sup>2</sup>, V. Pintado<sup>3</sup>, F. Parras<sup>4</sup>, E. Sendra-Álvarez<sup>5</sup>, L. Boix-Palop<sup>6</sup>, M. Gutiérrez<sup>7</sup>, R. Gamallo<sup>8</sup>, M. Peñaranda<sup>9</sup>, J.A. Martínez<sup>10</sup>, E. Morte<sup>11</sup>, J.L. del Pozo<sup>12</sup>, X. Durán<sup>13</sup>, I. López<sup>1</sup>, J. Díaz-Regañón<sup>14</sup>, D. López-Mendoza<sup>14</sup>, R. Cantón<sup>3</sup>, P. Ruiz-Garbajosa<sup>3</sup>, A. Oliver<sup>9</sup> y J.P. Horcajada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital del Mar, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>3</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>4</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>5</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>6</sup>Hospital Mutua, Terrassa. <sup>7</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>8</sup>Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña. <sup>9</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>10</sup>Hospital Clínic, Barcelona. <sup>11</sup>Hospital Clínico de Zaragoza, Zaragoza. <sup>12</sup>Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona. <sup>13</sup>IMIM, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona. <sup>14</sup>Departamento médico MSD, Madrid.

**Introducción y objetivos:** Las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) son un grave problema de salud pública; estando producidas frecuentemente por bacterias multirresistentes (MDR). El objetivo de nuestro estudio fue analizar los factores de riesgo que se relacionan con el desarrollo de infecciones por patógenos MDR en pacientes que acuden a urgencias con infección de tracto urinario bacteriémica (ITU-B) adquiridas en la comunidad en relación con la asistencia sanitaria.

**Material y métodos:** Estudio observacional prospectivo multicéntrico de 12 hospitales españoles (Proyecto ITUBRAS-2). Se incluyeron todos los episodios de ITU-B relacionados con la asistencia sanitaria diagnosticados en dichos centros entre septiembre-2017 y octubre-2018. Se analizaron variables epidemiológicas, clínicas y microbiológicas. El perfil de resistencia antibiótica se definió según el consenso internacional actual (de Magiorakos et al.), considerándose

MDR la resistencia a  $\geq 1$  fármaco en  $\geq 3$  familias de antibióticos. La interpretación del antibiograma se realizó según los criterios EUCAST (enero 2019).

**Resultados:** Se incluyeron 224 pacientes con ITU-B adquiridas en la comunidad relacionadas con la asistencia sanitaria [146 (65%) varones, edad 74 (IQR 65-82) y Charlson 3 (2-6)]. La distribución de la cohorte, según los criterios de Friedman para IRAS fue: 146 (65%) pacientes tuvieron un ingreso hospitalario previo, 71 (32%) recibían cuidados especializados ambulatorios, 93 (42%) eran portadores de dispositivos urológicos, 50 (22%) residían en centros sociosanitarios (CSS), 21 (9%) recibieron quimioterapia previa, 4 (2%) hospitalización a domicilio y 4 (2%) hemodiálisis. 111 (49,6%) episodios fueron causadas por bacterias MDR. Los microorganismos aislados fueron (n [% de MDR]): *Escherichia coli* 130 (54%), *Klebsiella* spp. 72 (38%), otras *Enterobacteriales* 27 (67%), *Pseudomonas aeruginosa* 21 (24%) y *Enterococcus* spp. 7 (27%). La edad superior a 75 años [74 (55%) frente a 37 (41%),  $p = 0,038$ ] y el estar institucionalizado en CSS [36 (72%) frente a 75 (43%);  $p < 0,001$ ] se asociaron de forma significativa con un mayor riesgo de presentar infección por bacterias MDR. Sin embargo, no hubo asociación estadística entre la MDR y el resto de los criterios Friedman. La antibioticoterapia durante los tres meses previos fue significativamente más frecuente en infecciones por patógenos MDR [88 (54%) frente a 23 (38%);  $p = 0,04$ ]. Analizado por familias de antibióticos, el consumo previo de fluoroquinolonas [48 (70%) frente a 63 (41%);  $p < 0,001$ ] y de carbapenémicos [26 (63%) frente a 85 (46%);  $p = 0,05$ ] se asociaron de forma significativa con infecciones MDR. En un análisis de regresión logística, en el que se incluyeron las variables edad, residencia en un CSS, y consumo previo de carbapenémicos y fluoroquinolonas, las únicas variables asociadas de forma independiente con presentar infección por bacterias MDR fueron el consumo previo de quinolonas (OR 3,24; IC95% 1,72-6,10;  $p < 0,001$ ) y el estar institucionalizado en un CSS (OR 3,02; 1,47-6,22;  $p = 0,003$ ). El consumo previo de carbapenémicos fue notablemente más frecuente en las infecciones MDR, pero sin alcanzar significación estadística (OR 1,64; 0,77-3,50;  $p = 0,19$ ).

**Conclusiones:** La mitad de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria son causadas por bacterias multirresistentes en nuestro medio. En pacientes con infecciones urinarias bacteriémicas relacionadas con la asistencia sanitaria, el consumo previo de fluoroquinolonas y el estar institucionalizado en un CSS son factores de riesgo para el desarrollo de infecciones multirresistentes.

#### 0120. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

A. Egido González<sup>1</sup>, F.J. Pascual Pla<sup>1</sup>, E. Contel Ballesteros<sup>1</sup>, A. Mancheño Álvaro<sup>1</sup>, E. Aznar Oroval<sup>1</sup>, Y. Cañado<sup>1</sup> y C. Bosca Mayans<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia. <sup>2</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia.

**Objetivos:** Se han descrito múltiples factores de riesgo para desarrollar infección por *Clostridium difficile* (CD), siendo los más conocidos el uso de antibióticos, edad avanzada hospitalización, inmunosupresión, insuficiencia renal y tratamiento previo con inhibidores de bomba de protones (IBP). Los objetivos del estudio fueron describir los factores de riesgo de los pacientes oncológicos (PO) con infección por CD y valorar la asociación entre factores de riesgo y mortalidad por durante el ingreso.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo realizado con pacientes diagnosticados de infección por *Clostridium difficile* (CD) ingresados en el servicio de Oncología Médica de la Fundación IVO en 2017 y 2018. La selección de los casos se realizó mediante detección del antígeno de CD en heces con técnica de biología molecular. Las variables recogidas fueron: datos epidemiológicos, factores de riesgo y

mortalidad durante el ingreso. Empleamos estadísticos descriptivos de tendencia central, así como análisis bivalente mediante el test de chi-cuadrado.

**Resultados:** Se diagnosticaron 19 casos de infección por CD en 17 pacientes (2 padecieron 2 infecciones), de los cuales 13 (68,4%) eran mujeres. Edad media de 68 años (rango 54-83) y la estancia media fue de 5 días. Ningún paciente estaba institucionalizado. Por tumores y frecuencia: digestivo 7 (36,8%), genitourinario 6 (31,6%), pulmón 2 (10,5%) y mama 2. Factores de riesgo registrados: tratamiento con IBP 19 (100%), hipertensión arterial 10 (52,6%), enfermedad renal crónica 8 (42,1%), diabetes mellitus 3 (15,8%), diverticulitis 0, infección por CD previa, 3 (15,8%), cirugía abdominal previa 4 (21%), cirrosis hepática 0, quimioterapia en los 14 días previos, 12 (63,1%) tratamiento con corticoides 3 (15,8%). 13 (68,4%) habían estado hospitalizados durante los 3 meses previos al episodio y 13 (68,4%) habían recibido tratamiento antibiótico previo, la mayoría, más de 5 días. Los antibióticos administrados eran: cefalosporinas (15,8%), penicilinas (15,8%), quinolonas (52,6%) y asociaciones de varios antimicrobianos (15,8%). Ningún PO falleció durante el ingreso. El único factor de riesgo que se asocia a mayor riesgo en la muestra es el antecedente de quimioterapia en los 14 días previos ( $p = 0,003$ ). En el resto de factores de riesgo recogidos no se encontramos diferencias significativas.

**Conclusiones:** La infección por CD es una infección nosocomial frecuente y causa importante de morbimortalidad entre los PO hospitalizados. Los factores de riesgo más frecuentes para desarrollar infección por CD registrados en nuestra muestra fueron el tratamiento con IBP, antibioterapia previa, hospitalización reciente, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, el tratamiento activo de la neoplasia y diabetes mellitus. No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el resto de los factores de riesgo. Consideramos fundamental el conocimiento por parte nuestro personal sanitario de los factores predisponentes de dicha infección, con el fin de detectarla precozmente, evitar de esta forma las posibles complicaciones y, en última instancia, disminuir la mortalidad por esta causa.

## Sesión oral 13:

*Infecciones por micobacterias*

*Viernes, 24 de mayo de 2019 - Sala La Habana-Buenos Aires - 09:30 h*

### 0121. INFECCIÓN LATENTE TUBERCULOSA QUE NO SE TRATA ¿POR QUÉ? ¿QUÉ OCURRE DESPUÉS?

N. Vázquez Temprano<sup>1</sup>, J. Casal Lorenzo<sup>1</sup>, A. Sánchez Graña<sup>2</sup>, M. Trigo Daporta<sup>1</sup>, A. Pena Graña<sup>1</sup> y L. Anibarro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra. <sup>2</sup>Universidad de Santiago, Santiago.

**Introducción:** El diagnóstico y tratamiento de la infección latente tuberculosa (ILT) es uno de las estrategias reconocidas para el control de la tuberculosis (TB) en países con prevalencias bajas y medias de enfermedad. Sin embargo existen en la práctica clínica diaria numerosas situaciones en las que la positividad de las pruebas de detección de ILT no conlleva de forma sistemática su tratamiento.

**Objetivos:** Analizar las variables asociadas a la realización de las pruebas de detección de ILT con resultado positivo y que sin embargo no se realizó tratamiento. Analizar el riesgo de desarrollo de enfermedad tras seguimiento a largo plazo en los pacientes con ILT que no recibieron tratamiento.

**Material y métodos:** Estudio de casos y controles de pacientes con prueba de tuberculina (PT) y/o de liberación de interferon-gamma (IGRA) positiva remitidos a la Unidad de Tuberculosis del Complejo hospitalario de Pontevedra entre 2009 y 2016, y que no iniciaron

tratamiento de ILT (TIT). Se comparó cada caso con un control que sí inició tratamiento, seleccionado de la consulta inmediatamente posterior al caso. Se analizaron variables clínicas, antecedentes personales y epidemiológicos, demográficas, analíticas y radiológicas. La recogida de datos de la revisión de Historias, bases de datos de la UTB, registros de Microbiología y del Registro del Programa Gallego de TB. Se analizó el desarrollo de enfermedad tuberculosa desde la realización de la prueba hasta la fecha de revisión de las historias (mínimo 22 meses).

**Resultados:** Se incluyeron 614 pacientes (307 casos y 307 controles), (59% varones, edad media  $42,9 \pm 18,6$  años). La indicación de realización de la prueba fue por estudio de contactos (81%), inmunosupresión médica o medicamentosa (12%) y otras en 8%. Entre los pacientes que no iniciaron tratamiento de ILT, el principal motivo fue por recomendación médica (37,1%), seguida de rechazo del paciente (29,3%), por tratarse de un caso de TB prevalente (22,5%) y dudas diagnósticas en el 10,7%. Un paciente fue exitus durante el proceso diagnóstico. En el análisis multivariante, las variables relacionadas con la ausencia de tratamiento fueron la menor edad ( $40,6 \pm 17,8$  frente a  $50,8 \pm 15,9$ ), el sexo masculino ( $p = 0,016$ ), PT/IGRA positivo previo ( $p < 0,001$ ) y la realización de la prueba por causas distintas a inmunosupresión ( $p = 0,008$ ). Las únicas variables asociadas al rechazo del paciente fueron la edad ( $45,2 \pm 13,8$  frente a  $53,9,5 \pm 16,2$ ; dif medias: 8,7 IC95%: 4,6-12,8) y el haberse realizado pruebas en el contexto del estudio de contactos ( $45,2\%$  frente a  $11,5\%$ ). Entre los 539 pacientes con seguimiento, 13 pacientes (2,4%) desarrollaron enfermedad. El análisis multivariante relacionó el desarrollo de enfermedad con la menor edad ( $34,5 \pm 15,2$  frente a  $45,3 \pm 17,7$  dif medias: 4,3 IC95%: 1,5-20,1); y la Rx tórax cicatricial ( $p = 0,23$ ). No se encontraron diferencias significativas entre la realización o no de TIT.

**Conclusiones:** La indicación de despistaje de ILT y tratamiento adecuado es una medida eficaz en la prevención del desarrollo de TB. Los pacientes con ILT sin indicación de tratamiento no presentan mayor riesgo de progresión a enfermedad. No obstante, se deben centrar esfuerzos en pacientes más jóvenes y con lesiones radiológicas cicatriciales no tratadas.

### 0122. LA TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR EN EL ÚLTIMO DECENIO (2008-2018)

R. Luque Márquez<sup>1</sup>, J. Sojo-Dorado<sup>2</sup>, V. González-Galán<sup>1</sup>, J. Praena Segovia<sup>1</sup>, A. Domínguez-Castellano<sup>2</sup>, N. Batista-Díaz<sup>2</sup>, M.E. Jiménez-Mejías<sup>1</sup> y J. Aznar Martín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla.

**Introducción:** La tuberculosis osteoarticular (TBOA) es una forma extrapulmonar poco frecuente. Existen pocas series de casos publicadas en nuestro país en la última década.

**Objetivos:** Analizar la presentación clínica, rentabilidad de pruebas diagnósticas, evolución y pronóstico de la TBOA diagnosticada en dos hospitales de referencia.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de casos de TBOA diagnosticados en los últimos diez años (2008-2018). Se analizan: formas clínicas, demora diagnóstica, rentabilidad de pruebas diagnósticas y pronóstico. Criterios diagnósticos: a) diagnóstico cierto: cultivo positivo o baciloscopia/PCR positivas + presencia de granulomas necrotizantes (GN) en histología; b) diagnóstico probable: cuadro clínico/Rx compatible + GN. Se realizó un análisis descriptivo utilizando mediana (RIQ) para variables cuantitativas y porcentajes para variables categóricas.

**Resultados:** Se identificaron 45 casos, 51,1% mujeres. Edad adultos: 52 años (34-70) (3 casos pediátricos). El 80% (36/45) eran españoles. La TBOA representó el 2,72% (31/1137) y el 2,71% (14/516) de las tuberculosis (TB) diagnosticadas en cada centro. Formas clínicas: osteo-

mielitis vertebral (OMV) 60% (27/45): dorsal 12, lumbar 10, dorsolumbar 4, cervical 1; osteomielitis no vertebral (OMnoV) 22,2% (10/45): fémur 3, tibia 3, húmero 1, sacroilíaca 1, costilla 1, pie 1; artritis tuberculosa 17,8% (8/45): rodilla 5, codo 1, carpo 1, cadera 1. En 31% (14/45) la TB se consideró diseminada. La demora diagnóstica fue de 120 días (60-240). En el 60% (27/45) se realizó un diagnóstico previo. El 40,7% (11/27) de las OMV presentaban compromiso neurológico. Pruebas de imagen con resultado patológico: Rx tórax 25% (10/40), Rx ósea 32,4% (12/37), TC 92,6% (25/27), RM 94,7% (36/38). Principales hallazgos: osteolisis 90,9% (40/44), absceso 71,1% (32/45) (88,9% en OMV; 66,7% de localización epidural), absceso del psoas en OMV 22,2% (6/27). Diagnóstico microbiológico: a) muestra principal (positiva para cualquier técnica/realizadas): biopsia ósea 19/24, líquido articular 6/6, absceso 10/11, otra 4/4. b) muestra secundaria: 9 casos; c) cultivo esputo positivo: 6/15. Sensibilidad de las técnicas microbiológicas: baciloscopia 14/43; PCR 16/17; cultivo de micobacterias 34/40. Especie: *M. tuberculosis* 39; *M. bovis* 1; BCG 1 (en 4 casos sin aislamiento la AP demostró GN 3 y GnoN 1). Estudio de sensibilidad: sensible 37/39, ResH 1/39; MDR 1/39. Anatomía patológica (positivos/realizados): GN 20/28; GnoN 2/28; otra 6/28. Diagnóstico cierto: 80% (36/45); probable 20% (9/45). Tratamiento: a) pautas HRZ/HR 46,7% (21/45); HRZE/HR 31,1% (14/45); otra 22,2% (10/45) [8/10 pautas basadas en quinolonas]. Cambio de tratamiento 2 casos. Duración: 6m 8,9% (4/41), 9m 28,99% (13/41), 12m 24,4% (11/41), > 12m 19,5% (8/41); 4 duración desconocida. Evolución: completaron tratamiento 71% (32/45); fallecieron 6/45; pérdidas/traslados 6/45. Requiritieron cirugía en 55,6% (25/45) de los casos. Las secuelas se consideraron moderadas o invalidante en 45,9% (17/37).

**Conclusiones:** La TB osteoarticular fue una forma infrecuente de tuberculosis con una alta morbimorbilidad. Detectamos un elevado retraso diagnóstico motivado por un diagnóstico previo erróneo. La TC y la RM tuvieron una alta rentabilidad pero la confirmación requirió biopsia ósea o punción del absceso. La duración del tratamiento fue muy variable y un elevado número de casos requirieron cirugía gravada con secuelas. La mortalidad fue elevada.

### 0123. TUBERCULOSIS PERITONEAL: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL TERCIARIO DE MADRID

C. Dorta Hernández<sup>1</sup>, A. Cabello Úbeda<sup>2</sup>, R. Pérez-Tanoira<sup>2</sup>, L. Prieto Pérez<sup>2</sup>, J. Esteban Moreno<sup>2</sup>, M. Fernández Guerrero<sup>2</sup>, B. Álvarez<sup>2</sup> y M. Górgolas Hernández-Mora<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. <sup>2</sup>Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

**Introducción y objetivos:** La tuberculosis peritoneal es una enfermedad con baja incidencia en nuestro medio. Existen diferentes técnicas para llegar al diagnóstico de esta enfermedad potencialmente curable, mediante la identificación de micobacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Nuestro objetivo es describir las características de los pacientes en nuestra región y determinar qué pruebas podemos realizar y cuáles nos llevarían al diagnóstico de la forma más efectiva y rápida.

**Material y métodos:** Realizamos un estudio retrospectivo de 32 pacientes con diagnóstico microbiológico o histopatológico de tuberculosis peritoneal entre los años 1996 y 2017 en el Hospital Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

**Resultados:** La proporción entre hombres y mujeres era similar (17:15). La media de edad  $\pm$  desviación estándar fue de 45,7  $\pm$  18,7 años y un rango de [24-93]. El 58,0% de los pacientes eran de raza caucásica (n = 18), de los cuales el 94,4% eran españoles (n = 17). Considerando al resto de los pacientes, el 32,3% eran latinoamericanos (n = 10), el 6,5% africanos (n = 2) y el 3,2% indio-asiáticos (n = 1). Cerca de un 25% procedían de áreas endémicas de tuberculosis. Seis pacientes tenían historia previa de tuberculosis, 4 de localización pulmonar y dos de

localización extrapulmonar. Se obtuvieron muestras de tejidos de todos los pacientes, observándose granulomas con o sin necrosis asociada en la histopatología en el 100%. Se recogieron 12 muestras de fluidos corporales, con un resultado positivo para el 50% de cultivos y 30% de BAAR. Se realizaron intervenciones quirúrgicas en el 34,4% de los pacientes obteniéndose muestras de pleura (n = 1), hígado (n = 3), aparato genital (5 de endometrio y 1 de ovario), peritoneo (n = 7) y médula ósea (n = 30). En 19 de los pacientes, se identificó *M. tuberculosis* sensible a fármacos, a excepción de un caso, en el que se identificó *M. bovis*, resistente a pirazinamida. Del 46,9% (n = 15) que presentaban VIH, solo uno de ellos mostraba un buen estado inmunitario. Hasta un 25,8% (n = 8) de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con corticoides en el momento del diagnóstico o lo habían recibido recientemente. El 81,3% presentaba fiebre, el 80,0% pérdida de peso, y el 51,6% dolor abdominal. El 51,6% hepatomegalia, un 43,3% esplenomegalia y ascitis un 40,0%. Cerca del 80,0% presentaba anemia. Recibieron tratamiento farmacológico el 90,6%, teniendo una evolución favorable a los seis meses el 77,4%. La mortalidad fue del 22,6%, siendo casi todos pacientes VIH-positivo con mal control inmunológico.

**Conclusiones:** Los mayores factores de riesgo para la tuberculosis peritoneal son estados de inmunodepresión y la procedencia desde áreas endémicas de tuberculosis. Se debe incluir la tuberculosis peritoneal en el diagnóstico diferencial ante la presencia de astenia, fiebre, dolor abdominal, anemia, ascitis y masas abdominales o pélvicas, teniendo en cuenta la necesidad de descartar procesos neoplásicos que podrían corresponder con estas características. Respecto a los métodos diagnósticos, el análisis histopatológico del líquido peritoneal y biopsias, incluyendo médula ósea, son las opciones más rápidas y eficaces. El uso de corticoides puede ser útil en determinados pacientes. La pauta de tratamiento recomendada es la misma que en la TB pulmonar.

### 0124. DESCRIPCIÓN DE LA CUMPLIMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE TRATAMIENTO DE INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN MIGRANTES AFRICANOS ATENDIDOS EN UN CENTRO DE REFERENCIA DE ENFERMEDADES TROPICALES

B. Comeche, S. Chamorro-Tojeiro, F. Norman, B. Monge-Maillo, F. Gioia, R. López-Vélez y J.A. Pérez-Molina

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

**Introducción:** La tuberculosis (TB) es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial. En Europa más del 25% de las tuberculosis son diagnosticadas en extranjeros. El diagnóstico de TB en migrantes se produce generalmente en los 3 años posteriores a su llegada al país de acogida. El diagnóstico y tratamiento precoz de la infección tuberculosa latente (ITL) disminuye la incidencia de enfermedad tuberculosa (TB). Los programas de cribado de ITL en migrantes son complejos y la proporción de pacientes que completa la profilaxis, muy baja al final del proceso.

**Material y métodos:** Se recogieron datos demográficos y clínicos de los pacientes migrantes africanos con un tiempo en España menor de 3 años, diagnosticados de ITL en el CSUR de Enfermedades Tropicales del Hospital Ramón y Cajal, entre enero/2016 y junio/2018.

**Resultados:** Se estudiaron 143 sujetos: edad media de 25 años (DE 6,7), 135 (94%) varones, 5 (3,5%) VIH+, procedentes de 18 países: 44 (31%) Camerún, 35 (24%) República de Guinea, y 31 (22%) Costa de Marfil. El tiempo medio en España era 5,9 meses (DE 5,2). El diagnóstico se hizo mediante Mantoux en 132 (92,3%), con IGRA en 2 (1,4%) y con Mantoux e IGRA secuencial en 9 (6,3%). 123 pacientes (86%) tenían una radiografía de tórax (RXT) normal y 8 (6%) presentaron alguna alteración como cardiomegalia o granulomas calcificados. En 13 casos (9%) no se dispuso de RXT por abandono del seguimiento. En ningún caso se confirmó TB activa. 98 pacientes iniciaron tratamiento: con rifampicina-isoniazida (RH) 54 (38%) y con isoniazida (H) 44 (30,8%). No lo iniciaron 45 sujetos (31,2%): 43 no volvieron a con-

sulta y 2 casos no tenían indicación de tratamiento por haberlo recibido previamente. Todos los sujetos VIH+ fueron tratados con H. La proporción de pacientes que inician screening y completan el tratamiento es del 28,2% (40/142). La proporción global de tratamientos finalizados adecuadamente fue del 40,8% (tabla). Hubo 2 pacientes que, aunque comenzaron tratamiento con H, completaron RH por mala adherencia al primero. Otros 8 que iniciaron tratamiento con H, en el momento del abandono la habían estado tomando al menos 3 meses. Las reacciones adversas consistieron en aumento de transaminasas (3), cutáneas (2, una ocasionó suspensión del tratamiento con RH) y otras (dolor torácico, molestias faríngeas) (2).

#### Proceso hasta finalización del tratamiento

Screening iniciado	Tratamiento no indicado	Tratamiento completo	Seguimiento abandonado
144 pacientes	2 (1%)	40/142 (28,2%)	102/142 (71,8%)

#### Cumplimentación tratamiento

Tratamiento iniciado	RH (54)	H (44)	Total (98)
Tratamiento completo	23 (42,5%)	17 (38,6%)	40 (40,8%)
Pérdidas seguimiento	30	27	57
Reacciones adversas	5	2	7
Abandono por reacciones adversas	1	0	1

**Conclusiones:** El diagnóstico y tratamiento de las ITL en inmigrantes requiere una adherencia y un seguimiento prolongados, difícil de conseguir. El tratamiento se tolera bien y la suspensión por reacciones adversas es excepcional. Las pautas cortas podrían ser una solución para asegurar el cumplimiento del tratamiento, así como recursos que faciliten el acceso de los inmigrantes, como un servicio de mediación intercultural.

### 0125. UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- $\alpha$ ) E INTERLEUCINA-2 (IL-2) PARA DIFERENCIAR INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE Y TUBERCULOSIS ACTIVA

S. Pérez-Recio<sup>1</sup>, R. Rabuñal<sup>2</sup>, L. Anibarro<sup>3</sup>, F. Morandeira-Rego<sup>1</sup>, E. Pérez-Escolano<sup>4</sup>, X. Casas<sup>5</sup>, Á. Domínguez<sup>6</sup>, F. Alcaide<sup>1</sup>, M.D. Grijota<sup>1</sup> y M. Santin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>2</sup>Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo. <sup>3</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. <sup>4</sup>Hospital de Jerez, Jerez. <sup>5</sup>Serveis Clínics, Barcelona. <sup>6</sup>Hospital Virgen Macarena, Sevilla.

**Introducción y objetivos:** La prueba de la tuberculina (PT) y los IGRA no permiten diferenciar infección tuberculosa latente (ITBL) de tuberculosis (TB) activa. El diferente perfil fenotípico de las células T y su expresión de citoquinas podrían ser útiles para discriminar ITBL de TB activa. Nuestro grupo, no pudo validar, en una cohorte amplia de pacientes con sospecha de TB, los resultados de un estudio previo que apuntaban a la utilidad de la determinación de IL-2 tras 72 h. de incubación de QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT-GIT) para diferenciar infección ITBL de TB activa. El objetivo del presente estudio fue explorar si la determinación de una citoquina marcadora de ITBL (IL-2) combinada con otra marcadora de TB activa (TNF- $\alpha$ ) podría diferenciar TB activa de ITBL y de no-infectados (No-ITB).

**Material y métodos.** Estudio piloto, prospectivo, multicéntrico, de 6 hospitales de España. Se incluyeron pacientes adultos, inmunocompetentes, con sospecha de TB o contactos de TB. En todos los casos se realizó QFT-GIT. La determinación de IL-2 y TNF- $\alpha$  se realizó mediante dos kits comerciales de ELISA (Quantikine® ELISA Human IL-2 y Human TNF-alpha Immunoassay; R&D Systems) en el sobrenadante del QFT-GIT. Se definió ITBL como ausencia de TB activa y QFT-GIT-pos./PT-pos. (ITBL definitiva) o QFT-GIT-pos./PT-neg. (ITBL probable).

**Resultados.** Se incluyeron 52 casos (28 mujeres, 43 fueron estudiados por sospecha de TB y 9 eran contactos de TB). Se observó una mayor producción de IL-2 entre los infectados (ITBL y TB activa) con respecto a los no infectados ( $p < 0,001$ ), pero no hubo diferencias significativas en la producción de TNF- $\alpha$  entre los grupos ( $p = 0,94$ ) (tabla 1). Las curvas de ROC mostraron un área bajo la curva (ABC) modesta para diferenciar entre ITBL, TB activa y ausencia de infección, tanto para IL-2 como para el cociente entre IL-2 y TNF- $\alpha$ , (tabla 2).

**Tabla 1.** Resultados de IL-2, TNF- $\alpha$  y el cociente IL-2/TNF- $\alpha$  según el diagnóstico

	No-ITB (n = 17)	ITBL (n = 12)	TB activa (n = 23)
IL-2 (24 h), UI/ml <sup>a</sup>			
Media	8,14	335,90	96,92
TNF- $\alpha$ (24 h), UI/ml <sup>b</sup>			
Media	1215,91	1425,95	1329,71
Cociente IL-2/TNF- $\alpha$ (24 h) <sup>a</sup>			
Media	0,01	0,34	0,1

<sup>a</sup>Diferencia significativa de IL-2 entre los 3 grupos (Kruskal-Wallis  $p < 0,001$ ); <sup>b</sup> $p = 0,94$  entre ITBL, TB y No-ITB (Kruskal-Wallis).

**Tabla 2.** Resultado de las curvas de ROC para diagnóstico de ITBL e infección TB

	IL-2 ABC (IC95%)	IL2/TNF- $\alpha$ ABC (IC95%)
Diagnóstico de ITBL (n = 12) frente a TB (n = 23)	72,5% <sup>(a)</sup> (55-90)	74,6% <sup>(b)</sup> (57-92)
Diagnóstico de INF TB (n = 35) frente a No-INF TB (n = 17)	85,2% <sup>(c)</sup> (75-96)	83,4% <sup>(c)</sup> (72-96)

INF TB = Infección TB (ITBL + TB activa); No-INF TB = Ausencia de infección tuberculosa (no ITBL ni TB activa). <sup>a</sup> $p = 0,031$ ; <sup>b</sup> $p = 0,018$ ; <sup>c</sup> $p < 0,001$ .

**Conclusiones:** En este estudio piloto, la determinación de TNF- $\alpha$  en el sobrenadante de QFT-GIT no añade valor discriminativo a la IL-2 sola para el diagnóstico de ITBL o presencia de infección TB.

### 0126. GENOTIPIFICACIÓN DE CEPAS DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX AISLADAS EN CASTILLA Y LEÓN DURANTE EL BIENIO 2016-17

R. López Medrano<sup>1</sup>, J.J. Palacios<sup>2</sup>, T. Nebreda Mayoral<sup>3</sup>, C. Labayru Echeverría<sup>4</sup>, L. López-Urrutia Llorente<sup>5</sup>, N. Gutiérrez Zufiaurre<sup>6</sup>, B. Nogueira González<sup>3</sup>, M.F. Brezmes Valdivieso<sup>7</sup>, S. Hernando Real<sup>8</sup>, C. López Mestanza<sup>9</sup>, A. Tinajas Puertas<sup>10</sup>, C. Gimeno Crespo<sup>11</sup>, I. Antolín Ayala<sup>3</sup>, R. Rodríguez Tarazona<sup>12</sup>, R. Sánchez Arroyo<sup>13</sup> y O. Rivero Lezcano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Asistencial de León, León. <sup>2</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario, Valladolid. <sup>4</sup>Hospital de Burgos, Burgos. <sup>5</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. <sup>6</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. <sup>7</sup>Complejo Asistencial de Zamora, Zamora. <sup>8</sup>Hospital de Segovia, Segovia. <sup>9</sup>Hospital de Soria, Soria. <sup>10</sup>Hospital de Palencia, Palencia. <sup>11</sup>Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro. <sup>12</sup>Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero. <sup>13</sup>Hospital de Ávila, Avila.

**Introducción y objetivos:** En este trabajo nuestro objetivo ha sido poner en marcha una estrategia de genotipificación universal, llevando a cabo un cribado inicial con la técnica *Spoligotyping* de todas las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC) aisladas en la comunidad de Castilla y León durante los años 2016 y 2017. También se han incluido algunos aislamientos de años previos procedentes del área de salud del Bierzo. El objetivo es conocer el número y diversidad de patrones circulantes y, al mismo tiempo, detectar casos agrupados (*clusters*) y su distribución geográfica dentro de la comunidad. Posteriormente, todos los *clusters* identificados podrán ser analizados empleando herramientas moleculares con mayor poder discriminativo.

**Material y métodos:** Durante el bienio 2016-17 el Grupo de Micobacterias de Castilla y León (GRUMICALE) recogió las cepas de MTC aisladas en todos los hospitales de la red pública de Castilla y León (SACYL). Después se sometieron al procedimiento de extracción de DNA recomendado por el Centro de Referencia y posteriormente se enviaron a la Unidad de Referencia Regional de Micobacterias del Hospital Universitario Central de Asturias donde se siguió el protocolo descrito por J. Kamerbeek et al.

**Resultados:** Se genotipificaron un total de 324 cepas de MTC, de las cuales 298 corresponden a *M. tuberculosis* (MT) y 19 a *M. bovis*. Con respecto a MT, 272 cepas se reparten en 31 espoligotipos diferentes. En las 26 cepas restantes se identificaron diversos patrones, todos ellos huérfanos en la comunidad. Los patrones que aglutinaban más casos han sido: SIT50(H3) 33 cepas, SIT53(T1) 32 cepas, SIT58 (T5-MAD2) 26 cepas, SIT42(LAM9) 20 cepas, SIT47(H1) 14 cepas, SIT33(LAM3) 12 cepas, SIT130(LAM3) 11 cepas, SIT49(H3) 9 cepas, SIT37(T3) 8 cepas, SIT4(LAM3 and S) 7 cepas y SIT742(H3) 6 cepas. Destaca la presencia de una cepa Beijing SIT1 aislada en Burgos y otra Beijing-like SIT585 aislada en Palencia. Con respecto a *M. bovis*, de las 19 cepas tipadas, 11 de ellas se agrupaban en 5 clusters. En las 8 restantes se trata de patrones huérfanos en Castilla y León de *M. bovis* aislados en humanos, que no se encuentran registrados en la base de datos internacional SITVIT WEB database, pero sí en cambio en la de veterinaria VISAVET (Universidad Complutense). Los clusters predominantes de MT SIT50(H3), SI53(T1), SIT58(T5-MAD2), SIT42(LAM9) y SIT47(H1) se distribuyeron mayoritariamente en la provincia de León (con variaciones entre sus dos áreas de salud de León y El Bierzo), en Burgos, Valladolid y Salamanca. Los dos primeros son de amplia distribución en otras provincias aunque con menor número de casos. Algunos clusters parecen confinados mayoritariamente al área de salud del Bierzo.

**Conclusiones:** La genotipificación universal de cepas MT mediante *Spoligotyping*, realizado de forma masiva a todos los aislamientos nos ha permitido aproximarnos al conocimiento de la variedad de cepas de MT y *M. bovis* circulantes en nuestra comunidad, los espoligotipos predominantes y su distribución geográfica. Sin embargo, para profundizar en el estudio epidemiológico, los clusters identificados mediante esta técnica deberán estudiarse en un segundo paso empleando una técnica molecular más discriminativa como MIRU-VNTR o RFLP-IS6110.

#### 0127. MICOBACTERIAS ATÍPICAS AISLADAS EN CASTILLA Y LEÓN: ESTUDIOS GRUMICALE BIENIO 2016-17

R. López Medrano<sup>1</sup>, T. Nebreda Mayoral<sup>2</sup>, L. López-Urrutia Llorente<sup>3</sup>, C. Labayru Echeverría<sup>4</sup>, N. Gutiérrez Zufiaurre<sup>5</sup>, R. Sánchez Arroyo<sup>6</sup>, A. Tinajas Puertas<sup>7</sup>, M.F. Brezmes Valdivieso<sup>8</sup>, B. Nogueira González<sup>9</sup>, S. Hernando Real<sup>10</sup>, I.C. López Mestanza<sup>11</sup>, R. Rodríguez Tarazona<sup>12</sup>, B. Ullivarri Francia<sup>13</sup>, I. Antolín Ayala<sup>2</sup> y O. Rivero Lezcano<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Complejo Asistencial de León, León. <sup>2</sup>Hospital Clínico Universitario, Valladolid. <sup>3</sup>Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid. <sup>4</sup>Hospital de Burgos, Bue. <sup>5</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. <sup>6</sup>Hospital de Avila, Avila. <sup>7</sup>Hospital de Palencia, Palencia. <sup>8</sup>Complejo Hospitalario de Zamora, Zamora. <sup>9</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. <sup>10</sup>Hospital de Segovia, Segovia. <sup>11</sup>Hospital de Soria, Soria. <sup>12</sup>Hospital Santos Reyes, Aranda de Duero. <sup>13</sup>Hospital Santiago Apóstol, Miranda de Ebro. <sup>14</sup>Complejo Asistencial Universitario de León, León.

**Introducción y objetivos:** En este estudio se han recogido los aislamientos de micobacterias atípicas (MAT) en los laboratorios de Microbiología del Sistema Público de Salud de esta comunidad a lo largo de 2 años (2016 y 2017). El objetivo ha sido conocer el número de especies diferentes de MAT y su distribución en las provincias de la comunidad. También se analizan las tendencias en cuanto a número de aislamientos de MAT desde el primer estudio GRUMICALE (2013-2017).

**Material y métodos:** En este estudio han participado todos los laboratorios de Microbiología del Sistema Público de Salud de Castilla y León que procesan micobacterias (GRUMICALE). Se ha elaborado un sistema de recogida que incluye los siguientes datos en cada centro hospitalario: tipo de muestra, tinción ácido-alcohol resistente (TAAR) en muestra directa y número de especies aisladas. También se recogen otros datos como tiempo medio de crecimiento, número de veces que se aísla, significado clínico y si se ha realizado tratamiento. Para el estudio epidemiológico se ha considerado un solo aislamiento de MAT por paciente, de forma que el número total de aislamientos corresponda al número total de casos. **Resultados:** A lo largo del bienio 2016-17 se han recogido un total de 380 casos de MAT, de los cuales en 32 la TAAR sobre muestra directa fue positiva (8,42%). Se aislaron al menos 37 especies diferentes de MAT, siendo las predominantes: *M. avium* (67 casos), *M. goodii* (57), *M. lentiflavum* (55), *M. intracellulare* (38) *M. chelonae* (29), *M. xenopi* (27), *M. fortuitum* (11), *M. abscessus* (10), *M. marinum* (7), *M. mageritense* (6) seguido del resto de especies. En muestras respiratorias (351 casos) las especies predominantes fueron: *M. avium* (64 casos), *M. lentiflavum* (53), *M. intracellulare* (37), *M. xenopi* (30) y *M. chelonae* (25). En muestras no respiratorias (29 casos de 17 especies diferentes) la especie más frecuentemente aislada y siempre en biopsias de piel ha sido *M. marinum* (7 casos), seguido de MAC complex y *M. chelonae* (3 casos cada uno) y por *M. xenopi* y *M. genavense* (2 casos cada uno). El mayor número de casos de MAT corresponde a la provincia de León (133 casos), seguido de Valladolid (82), Burgos (34), Salamanca (30), Zamora (26), Palencia (25), Ávila (22), Soria (15) y Segovia (13). El número de casos de MAT se ha ido reduciendo progresivamente desde los 269 casos de 2013 hasta los 186 casos de 2017, aunque con variaciones en las distintas provincias. Destaca un aumento del número de casos en la provincia de León imputable al aumento del número de casos registrados en el área de Salud del Bierzo.

**Conclusiones:** A lo largo del bienio estudiado se ha observado una tendencia a la reducción en el número de casos de MAT, desde el año 2013. El patrón de especies más frecuentemente aisladas se ha mantenido con pocas variaciones tanto en las muestras respiratorias como en las no respiratorias. El abanico de especies aisladas se ha ido ampliando mientras que su distribución geográfica se ha mantenido, concentrándose el mayor número de casos en la provincia de León.

#### 0128. INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM KANSASII EN ESPAÑA (2000-2017): DATOS DEL GRUPO ESPAÑOL DE ESTUDIO DE M. KANSASII (GEMKA)

D. Rodríguez-Temporal<sup>1</sup>, M. Santin<sup>2</sup>, I. Barrabeig<sup>3</sup>, J. Dorca<sup>4</sup>, F. Alcaide<sup>5</sup> y Grupo de Estudio de Mycobacterium Kansasi

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>3</sup>Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública a Barcelona Sud, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>4</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat.

**Introducción y objetivos:** *Mycobacterium kansasii* es una de las micobacterias no tuberculosas (MNT) más frecuentemente aislada de muestras clínicas. En España, la ausencia de estudios epidemiológicos suficientemente amplios impide conocer su prevalencia global en nuestro país, y muy especialmente la tendencia en los últimos años, además de su diversidad geográfica y las consecuencias epidemiológicas que de ello puedan derivarse. Por otra parte, también se desconoce el significado clínico de los aislamientos pulmonares y extrapulmonares de *M. kansasii*. Es decir, si la micobacteria aislada está produciendo una enfermedad clínica (patogenicidad) o tan solo es un colonizante. Los objetivos de este trabajo son conocer la preva-



lencia y la tendencia anual de esta en el periodo 2010-2017, así como el nivel de patogenicidad de la infección por *M. kansasii* en España.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo de todos los pacientes con, al menos, un aislamiento de *M. kansasii* en el periodo 2000-2017 de 41 Centros Hospitalarios pertenecientes al Grupo Español de Estudio de *M. kansasii* (GEMKA) y con representación de 14 Comunidades Autónomas. La población de estudio fue el censo poblacional anual de cada centro participante en el período de estudio (población media de 13.064.291 habitantes). Los datos clínico-epidemiológicos utilizados fueron la provincia de residencia del paciente, edad, sexo, infección por el VIH, año de aislamiento, localización (pulmonar i/o extrapulmonar) y patogenicidad o significación clínica (según los criterios de la American Thoracic Society). Todos los datos fueron registrados informáticamente y remitidos al centro coordinador (Hospital Universitario de Bellvitge).

**Resultados:** Se registraron un total de 1.057 casos con aislamiento de *M. kansasii*, con una tasa de prevalencia global de 4,5 casos/1.000.000 habitantes-año<sup>-1</sup> (IC95%: 4,2-4,7). La prevalencia pasó de 11,8/1.000.000 habitantes en el año 2000 a 1,6/1.000.000 habitantes en 2017, con un descenso del 9% anual (RR = 0,91; IC95%: 0,88-0,93). El 73% de los casos fueron hombres, con una edad media inferior a las mujeres (56,6 años frente a 58,5 años; p = 0,004). La significación clínica (enfermedad clínica) o patogenicidad general de los aislamientos de *M. kansasii* fue del 64,4%, sin detectarse una clara tendencia durante los 18 años analizados en el estudio. El 94,8% de los casos tuvieron aislamiento de origen pulmonar (95,8% en hombres y 92,5% en mujeres; p = 0,07). El 71,6% de los aislamientos pulmonares fueron patógenos (74,7% en hombres y 63,8% en mujeres; p = 0,004). Entre los aislamientos extrapulmonares, la patogenicidad fue del 76,9% (82,6% en hombres y 68,7% en mujeres; p = 0,3). Respecto a la infección por el VIH, los aislamientos pulmonares de *M. kansasii* produjeron enfermedad clínica en el 71,1% de los pacientes VIH-seronegativos y el 88,9% de los VIH-seropositivos (p = 0,01).

**Conclusiones:** En conjunto, se ha observado una notable disminución de la prevalencia de pacientes con aislamientos de *M. kansasii* en España a lo largo de los últimos 18 años, siendo una MNT muy frecuente en los primeros años del estudio. Sin embargo, es una micobacteria a tener muy en cuenta ya que ha mostrado tener un elevado índice de patogenicidad (enfermedad clínica), especialmente en los aislamientos pulmonares en hombres y pacientes VIH-seropositivos.

#### 0129. EMERGENCIA DE MYCOBACTERIUM LENTIFLAVUM COMO PRINCIPAL AGENTE CAUSAL DE ADENITIS POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN NIÑOS EN MADRID

T. del Rosal Rabes, C. Toro Rueda, P. Rodríguez Molino, J. Andrade Guerrero, A. Méndez Echevarría, S. Pérez Muñoz, C. Quintana Ortega, M. González Muñoz, L. Escosa García, M.F. Ara Montojo, C. Calvo Rey y F. Baquero-Artigao

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**Introducción y objetivos:** Las micobacterias no tuberculosas (MNT) son una causa frecuente de linfadenitis cervical en niños sanos. Debido al incremento progresivo de aislamientos de *M. lentiflavum* en nuestra área, investigamos las características clínicas y microbiológicas de la linfadenitis por MNT en niños.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo incluyendo pacientes menores de 18 años diagnosticados de linfadenitis cervical por MNT confirmada por cultivo en el período 1996-2018 en un hospital terciario de Madrid. Las muestras obtenidas se cultivaron en el medio líquido MGIT (Becton-Dickinson Diagnostic Systems, Sparks, MD, EE.UU) y en el medio sólido Löwenstein-Jensen (Becton-Dickinson) durante un máximo de 8 semanas. En los cultivos positivos, la identificación se realizó mediante una PCR comercial (GenoType<sup>®</sup> Mycobacterium CM/AS -Hain, Lifescience, Alemania-) y/o espectrometría

de masas MALDI-TOF (Bruker-Daltonics, Bremen, Alemania) con un score superior 1,8. La sensibilidad de los aislamientos se determinó mediante E-test.

**Resultados:** Se incluyeron 54 pacientes (50% hombres; edad mediana [RIQ], 2 [1,6-2,8] años), ninguno de ellos inmunodeprimido. La mayoría de los pacientes tenían linfadenitis unilateral (94%) y en una sola localización (69%), siendo las más frecuentes submandibular (68%), cervical (32%) y preauricular (22%). Los estadios clínicos en el momento del diagnóstico fueron 1 (indoloro y firme), 2 (fluctuante), 3 (cambios en la piel) y 4 (fístula) en 54%, 9%, 35% y 2%, respectivamente. Las especies causales más frecuentes fueron *Mycobacterium lentiflavum* (27 casos, 50%) y *M. avium* (19 casos, 35%). La prueba de tuberculina fue positiva en el 54% y tuvo una induración  $\geq$  10 mm en el 31% (9/29). Se realizó test de QuantiFERON-TB Gold (QFT) a 20 pacientes (37%), 17 fueron negativos y 3 positivos (2 *M. lentiflavum*, 1 *M. avium*), en los cuales se repitió con resultado negativo. El tratamiento inicial consistió en observación clínica (7%), antibióticos (28%), cirugía (17%) y antibióticos más cirugía (48%). Las complicaciones incluyeron fistulización (30%), cicatrices hipertróficas/queloides (17%), paresia del nervio facial (15%) y recurrencia (14%). El 85% (17/20) de los pacientes tratados con exéresis quirúrgica completa (asociada o no a antibióticos) no presentaron recidivas. Las infecciones causadas por *M. lentiflavum* fueron más frecuentes en el período 2008-18 (85% frente a 15%, p < 0,001). En comparación con otras MNT, no hubo diferencias en cuanto a la edad, localización, estadio en el momento del diagnóstico o complicaciones. Sin embargo, la linfadenitis por *M. lentiflavum* se trató con más frecuencia inicialmente con antibióticos más cirugía (67% frente a 30%, p = 0,01), requirió antibioterapia más prolongada (mediana [RIQ] 16 [11-24] frente a 7,5 [4-16] semanas, p = 0,007) y exéresis quirúrgica (78% frente a 37%, p = 0,006).

**Conclusiones:** *Mycobacterium lentiflavum* es un patógeno emergente en la linfadenitis cervical por MNT en la población pediátrica en Madrid. Es clínicamente similar a otras adenitis por MNT, pero requiere con más frecuencia antibioterapia prolongada y exéresis quirúrgica completa.

#### 0130. DECLIVE DE LA LEPRO AUTÓCTONA EN LA COMUNIDAD VALENCIANA: TENDENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS DURANTE LOS AÑOS 1940-2015

I. Suárez-García<sup>1</sup>, J.R. Gómez Echevarría<sup>2</sup>, F. Moll Cervera<sup>2</sup>, D. Gómez-Barroso<sup>3</sup> y P.E. Fine<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes.

<sup>2</sup>Sanatorio San Francisco de Borja, Fontilles. <sup>3</sup>CIBERESP, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. <sup>4</sup>London School of Hygiene and Tropical

Medicine, Londres.

**Introducción:** La Comunidad Valenciana ha sido históricamente una zona de lepra endémica. Estudios en varios países con incidencias descendentes de lepra han mostrado patrones epidemiológicos similares que incluyen aumento de la edad de inicio de los síntomas, incremento de proporción de varones y aumento de formas multibacilares. Estas tendencias no han sido aún analizadas en España. El objetivo de nuestro estudio fue describir la epidemiología de la lepra autóctona en la Comunidad Valenciana.

**Material y métodos:** Se incluyeron todos los casos nuevos de lepra autóctona originarios de la Comunidad Valenciana entre los años 1940-2015. Se excluyeron los casos que provenían de otros países y de otras Comunidades Autónomas españolas. Los datos se obtuvieron del Sanatorio de Fontilles (Alicante) y se completaron con el Registro de Lepra de la Comunidad Valenciana. Se analizó la edad, sexo, forma clínica, y distribución geográfica.

**Resultados:** Se incluyeron 442 pacientes con lepra autóctona. La incidencia disminuyó progresivamente durante el periodo de estudio. La edad de inicio de los síntomas aumentó gradualmente de 34,2 años

en el periodo 1940-1949 a 59,5 años en 2000-2015. No hubo casos nuevos con inicio de los síntomas después de 2006 ni en pacientes nacidos después de 1973. El perfil más frecuente fueron varones (57,7%) y con lepra multibacilar (85,4%). La proporción de casos multibacilares aumentó de forma progresiva a partir del año 1970. La mayoría de los pacientes (67,9%) eran agricultores. La mayoría de los casos, especialmente durante los últimos años, se concentraron en las regiones costeras. El 67,6% de los pacientes habían tenido contacto con al menos un paciente con lepra: 50,5% refirieron contacto familiar y 23,3% contacto no familiar. Al diagnóstico, el 25,5% de los pacientes tenían discapacidad grado I, el 19,1% tenían discapacidad grado II, y el 55,4% no tenían discapacidad.

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos son consistentes con las tendencias descritas en otras regiones con disminución de la incidencia de lepra, y sugieren que actualmente ya no existe transmisión de *M. leprae* en la Comunidad Valenciana. La lepra autóctona en esta región tuvo un predominio en varones y una alta proporción de casos multibacilares. La distribución geográfica y la alta incidencia en agricultores sugieren la influencia de factores ambientales en la transmisión de la lepra.

## Sesión oral 14:

Sesión comunicaciones especiales

Viernes, 24 de mayo de 2019 - Sala Auditorio - 14:30 h

### 0131. OBJETIVO 90-90-90 EN KINSHASA (R.D. CONGO): DETECCIÓN DE ANTICUERPOS A PARTIR DE SANGRE SECA Y ERRORES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH

D. Barquín Calle<sup>1</sup>, A. Ndarabu<sup>2</sup>, M. Fernández Alonso<sup>1</sup>, P. Sanz<sup>1</sup>, M. Rubio<sup>3</sup>, Á. Holguín<sup>3</sup>, S. Carlos<sup>4</sup> y G. Reina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. <sup>2</sup>Centro Hospitalario Monkole, Kinshasa. <sup>3</sup>Laboratorio de Epidemiología Molecular de VIH-1, Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal-IRYCIS y CIBER-ESP, Madrid. <sup>4</sup>Universidad de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdISNA), Instituto de Salud Tropical (ISTUN), Pamplona.

**Introducción y objetivos:** ONUSIDA propone como primer objetivo para el control del VIH que el 90% de los pacientes VIH+ estén diagnosticados. Actualmente, de las 340.000 personas infectadas en República Democrática del Congo (RDC), solo el 59% conoce su estado serológico. En los países de África Subsahariana los recursos limitados obligan a realizar el diagnóstico serológico mediante la obtención de un resultado positivo con, al menos, dos pruebas rápidas de inmunocromatografía. La recogida de gotas de sangre seca (DBS) permite fácilmente llevar a cabo el transporte y diagnóstico serológico de VIH en laboratorios externos. El objetivo de este estudio fue evaluar dos inmunoensayos para el cribado serológico de VIH en DBS de pacientes procedentes de Kinshasa y describir los falsos diagnósticos realizados en origen.

**Material y métodos:** Entre abril 2016 y enero 2018, se recogieron 269 muestras de DBS en tarjetas Whatmann 903 a pacientes atendidos en los Hospitales Monkole y Kalembelembe (Kinshasa, RDC), a los que se realizó en origen un test de VIH con suero (202 casos positivos, 60 negativos y 7 indeterminados). Las muestras fueron enviadas a nuestro centro, donde se utilizó 1 dot (eluido en 1ml de PBS incubado a 37 °C durante 1 hora) para realizar en paralelo serología de VIH de 225 pacientes mediante las técnicas HIV combi PT (cobas e411, Roche) y VIDAS HIV DUO Quick (bioMérieux). Además, se estudió la carga viral VIH (COBAS Ampliprep/COBAS Taqman HIV-1 Test 2.0, Roche) en todas las muestras y test Geenius (Biorad) en aquellas con resultados discrepantes.

**Resultados:** De las 225 muestras analizadas en paralelo se detectaron un total de 172 pacientes infectados y 53 no infectados. La tabla muestra en detalle la comparación realizada entre las dos técnicas serológicas empleadas. La sensibilidad de ambas fue del 100%, pero una muestra estudiada con la técnica de Roche dio lugar a un falso positivo con resultado negativo en VIDAS, carga viral y Geenius. De los 7 casos indeterminados obtenidos en Kinshasa, seis correspondieron a estudios negativos en DBS, mientras que un caso fue un verdadero positivo con carga viral detectable. Se detectaron 10 casos catalogados como positivos en el origen que correspondieron a falsos diagnósticos, seis de los cuales habían estado recibiendo tratamiento antirretroviral durante al menos dos años.

Resultados obtenidos en HIV combi PT (cobas e411, Roche) y VIDAS HIV DUO Quick (bioMérieux) (n = 225)

	HIV combi PT (Roche)	VIDAS HIV DUO Quick (bioMérieux)
VIH negativo	52	53
VIH positivo	173	172
Sensibilidad	100%	100%
Especificidad	98,1%	100%

**Conclusiones:** Las técnicas de inmunoensayo HIV combi PT (Roche) y VIDAS HIV DUO Quick (bioMérieux) tienen una alta sensibilidad y especificidad cuando se utiliza sangre seca en DBS. El diagnóstico realizado a partir de DBS ha permitido detectar un número importante de casos incorrectamente diagnosticados y retirar la medicación de pacientes que no la requerían. El diagnóstico serológico basado en la inmunocromatografía puede dar lugar a falsos diagnósticos y tratamientos innecesarios en África Subsahariana.

### 0132. UTILIDAD DE COMBINACIÓN DE MÉTODOS FENO-GENOTÍPICOS EN LA DETECCIÓN DE CASOS DE TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTES EN UN DEPARTAMENTO DE SALUD

E. Colomer Roig<sup>1</sup>, J.J. Camarena<sup>1</sup>, I. Comas<sup>2</sup>, R. González Pellicer<sup>1</sup>, I. Cancino<sup>2</sup>, I. García Nava<sup>1</sup>, J. Alberola<sup>1</sup> y J.M. Nogueira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. <sup>2</sup>Tuberculosis Genomics Unit FISABIO. IBV-CSIC, Valencia.

**Introducción y objetivos:** La tuberculosis (TB) se ha visto agravada por el creciente número de casos multirresistentes (MDRT-TB y/o XDR-TB) convirtiendo esta enfermedad en una amenaza y un reto para la Salud Pública a controlar en cada área sanitaria. El objetivo del estudio fue analizar y comparar los resultados de los casos multirresistentes detectados en un Departamento de Salud mediante métodos fenotípicos y genotípicos, incluyendo secuenciación, señalando las coincidencias y/o las discrepancias entre ellos, evaluando su aplicación y utilidad en nuestro medio.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de sensibilidad a tuberculostáticos de cepas multirresistentes del Departamento de Salud Valencia-Dr. Peset entre los años 2005 a 2015 detectadas por: i) métodos fenotípicos mediante el sistema BACTEC MGIT 960 (BD®); ii) métodos genotípicos convencionales basados en PCR- hibridación inversa (HAIN-LifeScience®) con detección de mutaciones en *rpoB* (rifampicina), *inhA* y *katG* (isoniacida) con el GenoType MTBDRplus, *embB* (etambutol) *gyrA*, *gyrB* (fluoroquinolonas) y *rrs* (aminoglucósidos) y *eis* (kanamicina) con el GenoType MTBDRsl V.1.0- V.2.0; y iii) secuenciación del genoma mediante el sistema MiSeq de Illumina® para caracterizar las mutaciones de resistencia a tuberculostáticos.

**Resultados:** De los 469 casos de TB detectados un 12,6% presentaron resistencia al menos a un fármaco de primera línea, siendo el 2% casos MDR-TB/pre-XDR-TB. Se analizaron las coincidencias o discrepancias obtenidas tras estudios de resistencia mediante los 3 métodos aplicados, para cada antibiótico: i) En el caso de estreptomycinina hubo 2

casos de no coincidencia entre detección de mutación en gen *rrs* por secuenciación y resistencia fenotípica; ii) En pirazinamida en 3 de los casos con resistencia fenotípica tras secuenciación no se detectó mutación en el gen *pncA*; iii) En isoniácida se detectaron 3 casos con mutación en el gen *katG* por secuenciación, no detectada por los métodos genotípicos convencionales, pero sí fenotípicamente. Se trataba de una mutación poco frecuente en la posición genómica 2155828, codón Cys95Tyr, que codifica para el gen *katG*; iv) Donde se describieron más discrepancias fue con etambutol: en todos los casos se observó en las cepas la mutación *embB* por secuenciación, pero sin detección fenotípica o genotípicamente por PCR- hibridación reversa. Las mutaciones en el gen *eis* y *gyrA* se detectaron tanto por los métodos genotípicos convencionales como por secuenciación. Además, a partir de la secuenciación se pudieron detectar mutaciones compensatorias del gen *rpoB* (la *rpoA* y la *rpoC*).

**Conclusiones:** La utilización conjunta del estudio de resistencias en *M. tuberculosis* multirresistente de métodos fenotípicos, genotípicos convencionales (PCR- hibridación) y secuenciación muestran únicamente discrepancias puntuales. Las técnicas de secuenciación, si bien presentan el problema de complejidad metodológica, nos aportan la detección de mutaciones poco frecuentes no detectadas por PCR- hibridación y mutaciones compensatorias. Sin embargo, estos resultados no modifican las pautas del tratamiento de estos pacientes.

### 0133. EFICACIA TERAPÉUTICA DEL TRATAMIENTO DIRIGIDO CON LISOFOSFATIDILCOLINA (LPC) EN COMBINACIÓN CON COLISTINA EN MODELOS EXPERIMENTALES MURINOS DE INFECCIONES GRAVES POR ACINETOBACTER BAUMANNII

M.E. Jiménez-Mejías<sup>1</sup>, R. Ayerba-Algaba<sup>1</sup>, A. Miró-Canturri<sup>1</sup>, M.E. Pachón-Ibáñez<sup>1</sup>, J. Pachón<sup>2</sup> e Y. Smani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>2</sup>Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla.

**Introducción y objetivos:** Debido al aumento de la resistencia antimicrobiana de *Acinetobacter baumannii*, la estimulación del sistema inmune para frenar la progresión de la infección sería una alternativa adyuvante al tratamiento antimicrobiano. LPC es un inmunomodulador implicado en el reclutamiento y la activación de células inmunes. Evaluamos la eficacia terapéutica de la LPC en combinación con colistina en modelos de sepsis peritoneal y neumonía murinos.

**Material y métodos:** Se utilizaron dos cepas clínicas de *A. baumannii*: una cepa sensible (Ab9), y otra cepa multirresistente (Ab186), ambas sensibles a colistina. En el modelo de sepsis peritoneal y de neumonía, los ratones fueron infectados con la dosis mínima letal de ambas cepas. Grupos de estudio: (a) Controles: animales sin tratamiento; (b) LPC1: animales tratados con una dosis de LPC 25 mg/kg; (c) colistina: animales tratados con colistina 20 mg/kg/8 h durante 72 h; (d) LPC1+colistina: animales tratados con LPC y colistina de igual modo que en los grupos b y c; y (e) LPC2+colistina: tratados con dos dosis de LPC 25 mg/kg/24 h, durante 48 h y colistina de igual modo que en el grupo c. La carga bacteriana (CB) en bazo, pulmón y sangre y la mortalidad fueron analizadas durante 72 h.

**Resultados:** En el modelo de sepsis peritoneal por la cepa Ab9, en comparación con los controles, colistina redujo la CB en bazo, pulmón y sangre, y la mortalidad con unas diferencias de 5,07\*, 5,68\* y 5,3\* log UFC/g o ml, y 75%\*, respectivamente. LPC1+colistina redujo estas CB y mortalidad con una diferencia de 5,57\*, 6,02\* y 5,67\* log UFC/g o ml, y 100%\*. De igual modo, LPC2+colistina redujo estas CB y mortalidad (\*). Para la cepa Ab186, colistina redujo la CB en bazo, pulmón y sangre, y la mortalidad con unas diferencias de 6,69\*, 6,95\* y 6,7\* log UFC/g o ml, y 25%\*, respectivamente. Mientras LPC1+colistina redujo estas CB y mortalidad con unas diferencias de 7,97\*, 8,42\* y 8,67\* log UFC/g o ml, y 100%. Así mismo, LPC2+colistina redujo estas CB y mortalidad (\*). En el modelo de neumonía por la cepa Ab9, en

comparación con los controles, colistina redujo la CB en pulmón y sangre, y la mortalidad con unas diferencias de 6,53 log UFC/g\* y 5,81 log UFC/ml\*, y 75%\*, respectivamente. LPC1+colistina redujo estas CB y mortalidad con una diferencia de 6,76 log UFC/g\* y 6,08\* log UFC/ml, y 75%\*. De igual modo, LPC2+colistina redujo estas CB y mortalidad (\*). Con la cepa Ab186, colistina redujo la CB en pulmón y sangre, y la mortalidad con unas diferencias de 7,55\* log UFC/g\* y 6,79 log UFC/ml\*, y 100%\*, respectivamente. Mientras, LPC1+colistina redujo estas CB y mortalidad con una diferencia de 8,1 log UFC/g\* y 7,17 log UFC/ml\*, y 100%\*. Así mismo, LPC2+colistina redujo estas CB (\*). En ambos modelos, LPC en monoterapia no redujo la CB en tejidos y en sangre, y la mortalidad (\*p < 0,05).

**Conclusiones:** La LPC en tratamiento combinado con combinado mejora la evolución de la sepsis y neumonía por *A. baumannii* multirresistente.

### 0134. ESTUDIO DE UN PROGRAMA DE CRIBADO POBLACIONAL DE CÁNCER DE CÉRVIX CON GENOTIPADO DE VPH EN PRIMERA LÍNEA

J.C. Galán<sup>1</sup>, J. de la Fuente<sup>2</sup>, M. Ramírez<sup>3</sup>, J.A. Vidart<sup>3</sup>, L. Ortega<sup>4</sup> Gonzalez J.J. Hernández-Aguado<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Ginecología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Ginecología; <sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

**Introducción y objetivos:** El cáncer de cérvix (CC) es causado por la infección persistente del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo (AR). Si bien actualmente en nuestro país, los programas de cribado están basados en el estudio citológico, existe suficiente evidencia científica que avala la superioridad de la prueba de VPH frente a la citología en el cribado del CC, como marcador primario. Se propone evaluar en la Comunidad de Madrid un cribado de CC basado en la detección molecular de VPH-AR como prueba primaria, comparando su rendimiento frente a otras 9 estrategias.

**Material y métodos:** 11.864 mujeres con 35 años en 2017-18, censadas en dos áreas sanitarias de la Comunidad de Madrid, fueron invitadas a participar mediante el envío de carta explicando las motivaciones del estudio. 2 semanas después, las mujeres eran contactadas telefónicamente para asignar cita en caso de decisión favorable. El estudio tiene aprobación del Comité Ético del hospital Ramón y Cajal (protocolo CRYGEN). A todas las participantes se les realizó test de VPH y estudio citológico. Se realizó primero la detección molecular de VPH (Roche Cobas 4800 HPV test) y posteriormente el estudio citológico (tinción de Papanicolau), sin conocer el resultado del estudio molecular. En los casos de detección positiva para los genotipos VPH-16/18, las mujeres fueron derivadas a colposcopia, independientemente del resultado citológico. Los casos de detección positiva para VPH-AR (no-16/no-18) solo se derivaron si la citología era anormal. Según los hallazgos colposcópicos, se realizaba biopsia para la detección de lesiones.

**Resultados:** Participaron en el estudio 1.988 mujeres. En 249 casos (12,5%) se detectó VPH, siendo en 61 casos VPH-16 (3,1%), 22 casos VPH-18 (1,1%) y 198 casos VPH-AR (9,9%). En 32 casos (1,55%) se detectó > 1 genotipo que incluía VPH-16, VPH-18 o ambos con otros VPH-AR no diferenciados. Las citologías resultaron anormales en 160 casos (8,1%) Según los criterios anteriores, se derivaron a colposcopia 127 mujeres, de los que en 25 casos se detectaron en la biopsia dirigida lesiones  $\geq$  CIN2+, siendo VPH-16 presente en 17/25 ocasiones. Sin embargo, 6/25 CIN2+ habían sido informados como citología normal y por tanto no hubieran sido diagnosticados sin VPH de primera línea estando en todas presente el HPV 16.

**Conclusiones:** Las dos estrategias basadas en la citología como test primario resultan claramente menos sensibles dejando de diagnosticar un 24-40% de las lesiones CIN2+ (estrategias inefectivas) comparadas con CRYGEN. Las estrategias basadas en el cotest resultan especialmente costosas dado el alto número de pruebas realizadas y la elevada tasa de derivaciones a colposcopia sin que exista un significativo incremento en la tasa de detección de enfermedad (estrategia ineficiente). La estrategia CRYGEN detecta un alto número de CIN2+ con una tasa de derivaciones a colposcopia razonable y asumible, mejorando el actual protocolo basado en la citología y el recientemente propuesto por el Ministerio de Sanidad basado en el test VPH pero que no contempla el genotipado y que perderían ambos un 36% y 24% respectivamente de lesiones CIN2+ que no serían diagnosticados en la primera ronda de cribado.

### 0135. EMPLEO DE UN RECUBRIMIENTO SOL-GEL ÓRGANO-INORGÁNICO CARGADO CON MOXIFLOXACINO PARA PREVENIR LAS INFECCIONES ORTOPÉDICAS ASOCIADAS A BIOMATERIALES

J.J. Aguilera-Correa<sup>1</sup>, A. García Casas<sup>2</sup>, A. Jiménez Morales<sup>2</sup> Gonzalez J. Esteban<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fundación Jiménez Díaz, Madrid. <sup>2</sup>Universidad Carlos III, Leganés.

**Introducción y objetivos:** Las infecciones secundarias a cirugía ortopédica ocurren con relativamente poca frecuencia, pero representan una de las complicaciones más importantes. *S. aureus* y *S. epidermidis* coagulasa-negativos son los agentes infecciosos más comúnmente aislados de estas infecciones. Sin embargo, las especies gramnegativas, por ejemplo *Escherichia coli* y otras enterobacterias, están ganando relevancia en los últimos tiempos. La terapia antibiótica local es una alternativa interesante que permitiría prevenir o tratar localmente estas infecciones sin aparición de efectos sistémicos indeseables. La tecnología sol-gel permite cargar el recubrimiento con antibióticos y moléculas osteointegrativas, como los compuestos organofófitos. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto infeccioso de los recubrimientos cargados con moxifloxacino utilizando un modelo murino *in vivo* de infección protésica articular.

**Material y métodos:** El recubrimiento de sol-gel se produjo utilizando una relación molar de 1: 2 (MAPTS: TMOS) y un organofosfato disperso en etanol. El material se cargó con 50 mg de moxifloxacino por 20 ml y se usó para recubrir muestras de Ti6Al4V pulido químicamente (MOX). Se usaron muestras de Ti6Al4V pulidas pero sin recubrimiento como control (CP). El procedimiento quirúrgico se realizó como describió anteriormente Lovati et al. (PLoS One. 2013;8(6):e67628) utilizando solo uno de los dos fémures de cada animal. Durante cinco semanas, se controló el peso, la cojera y la piloerección de los animales. Después de cinco semanas, los animales se sacrificaron y la carga bacteriana se determinó tanto en el tejido óseo periprotésico como en el implante utilizando la metodología descrita por Esteban et al. (J Clin Microbiol. 2008;46:488-92). Cada tratamiento se realizó cinco veces. Los datos estadísticos se analizaron mediante comparaciones no paramétricas por pares utilizando la prueba de Mann-Whitney con un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$  y los valores son citados como mediana (p25, p75).

**Resultados:** Los animales con un implante CP e infectados por *S. aureus* y por *E. coli* ganaron peso de forma significativamente más lenta que los animales no infectados. Los animales con un implante MOX e infectados por *S. aureus* y por *E. coli* ganaron peso de forma más lenta que los animales no-infectados, pero más que rápido que el grupo control infectado. La piloerección en los animales con un implante CP e infectados por *S. aureus* y por *E. coli* fue mucho más frecuente que en los animales los animales no infectados y con implante MOX a lo largo de los días. La concentración de bacterias en el hueso y el implante MOX fue nula, al contrario que los animales con implantes CP:

5,751 (5,53-6,301) para *S. aureus* y 5,597 (4,751-5,597) Log<sub>10</sub> (UFC/g) para *E. coli* en el hueso; y 4.725 (4.026-5.067) para *S. aureus* y 4.026 (0-4.026) Log<sub>10</sub> (UFC/cm<sup>2</sup>) para *E. coli* en los implantes.

**Conclusiones:** El recubrimiento de sol-gel híbrido órgano-inorgánico cargado con moxifloxacino puede prevenir las infecciones asociadas a biomateriales empleados en cirugía ortopédica.

### 0136. ESTUDIO FENOTÍPICO (TDTEST) DE TOLERANCIA Y/O PERSISTENCIA BACTERIANA A DIVERSOS ANTIMICROBIANOS EN CEPAS CLÍNICAS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA, KLEBSIELLA PNEUMONIAE Y ESCHERICHIA COLI

R. Trastoy<sup>1</sup>, M. González Bardanca<sup>1</sup>, L. Blasco<sup>1</sup>, I. Bleriot<sup>1</sup>, A. Ambroa<sup>1</sup>, L. Fernández-García<sup>1</sup>, R. del Campo<sup>2</sup>, R. Cantón<sup>2</sup>, J. Oteo-Iglesias<sup>3</sup>, G. Bou<sup>1</sup> y M. Tomás<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Universitario A Coruña-INIBIC, A Coruña.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Ramón-Cajal, Madrid. <sup>3</sup>Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda.

**Introducción:** La creciente resistencia antimicrobiana es uno de los mayores problemas de salud pública. Sin embargo, aunque el fracaso del tratamiento antibiótico se atribuye normalmente a la resistencia, la tolerancia y la persistencia juegan un importante papel en la falta de respuesta a los antibióticos. El TDtest es un método semicuantitativo que permite evaluar el nivel de tolerancia y/o persistencia bacteriana en presencia de los antimicrobianos. En este estudio, realizamos el TDtest (Tolerance Disc Test) en 82 aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*), *Klebsiella pneumoniae* (*Kp*) y *Escherichia coli* (*Ec*) de origen bacteriémico.

**Material y métodos:** Los aislados clínicos analizados, procedentes de 7 hospitales españoles, son todos de origen bacteriémico y presentan sensibilidad a los antibióticos testados. Se analizaron un total de 82 aislados de *Pa*, *Kp* y *Ec*. Se realizó el TDtest siguiendo las indicaciones de Gefen et al. (Sci Rep. 2017; PMID: 28145464). Brevemente, el TDtest es una modificación de la técnica de difusión en disco Kirby-Bauer que consiste en sembrar una dilución 1:100 a partir de un cultivo en fase estacionaria en una placa de LB al 1.5% (para colistina se usó LB 0,8%) y colocar el disco con antibiótico. Los antibióticos testados fueron (ampicilina 10 µg; imipenem 2,5 µg para *Ec* y *Kp* y 5 µg para *Pa*; ciprofloxacino 0,1 µg; kanamicina 15 µg para *Ec* y *Kp* y 500 µg para *Pa*; ceftolozano-tazobactam 10 µg y colistina 10 µg). Pasadas 18 horas se cambia el disco con antibiótico por un disco con D-glucosa (40%). Tras una incubación de 24 horas se observa si crecen o no colonias dentro del halo de inhibición.

**Resultados:** Las especies analizadas (*Pa*, *Kp* y *Ec*) mostraron un alto nivel de tolerancia y/o persistencia a los antibióticos β-lactámicos clásicos (ampicilina e imipenem). Mientras que con ceftolozano-tazobactam se observó un menor grado de tolerancia y/o persistencia. Por el contrario, realizando el TDtest con ciprofloxacino o colistina, no se detectaron aislados tolerantes y/o persistentes. En el caso de la kanamicina, no se detectaron aislados tolerantes y/o persistentes de *Kp* ni *Ec* mientras que *Pa* presentó tolerancia y/o persistencia a kanamicina en la mayoría de aislados estudiados (tabla).

Porcentaje de aislados tolerantes y/o persistentes a los antibióticos testados

	Pa (n = 25)	Kp (n = 25)	Ec (n = 25)
Ampicilina	NT	NT	92%
Imipenem	88%	84%	88%
Ciprofloxacino	0%	0%	0%
Kanamicina	92%	0%	0%
Ceftolozano-tazobactam	40%	60%	NT
Colistina	0%	0%	NT

NT: no testado.

**Conclusiones:** Nuestros resultados mostraron una alta frecuencia de aislados tolerantes y/o persistentes en aislamientos de *P. aeruginosa*,

*K. pneumoniae* y *E. coli* a los siguientes antibióticos testados:  $\beta$ -lactámicos y ceftolozano-tazobactam (en menor medida). Por otro lado, antibióticos como ciprofloxacino y colistina, así como kanamicina en cepas de *K. pneumoniae* y *E. coli*, evitaron el desarrollo de poblaciones tolerantes y/o persistentes. Por todo ello, sería interesante realizar de forma rutinaria el TDtest para conocer nivel de tolerancia y/o persistencia de los aislados a los antibióticos con potencial terapéutico.

## Sesión oral 15:

VIH

Viernes, 24 de mayo de 2019 - Sala Madrid - 14:30 h

### 0137. EXPOSICIÓN A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS A EN PORTADORES DEL VIH

A. Corma-Gómez<sup>1</sup>, P. Rincón<sup>1</sup>, F. Mula<sup>1</sup>, M. Rodríguez-Fernández<sup>1</sup>, L.M. Real<sup>1</sup>, A. de Salazar<sup>2</sup>, A. Fuentes<sup>2</sup>, F. García<sup>2</sup>, J. Vargas<sup>1</sup>, J. Macías<sup>1</sup> y J.A. Pineda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Valme, Sevilla. <sup>2</sup>Complejo Hospitalario Universitario de Granada, Granada.

**Introducción:** El virus de la hepatitis A (VHA) es una de las causas más frecuentes de hepatitis aguda en nuestro medio y, en el adulto, su morbilidad es significativa. El VHA en España mantiene una incidencia estable, con brotes epidémicos cíclicos, que afectan fundamentalmente a hombres que tienen sexo con hombres (HSH), muchos de ellos portadores del VIH, para los cuales la vacunación frente VHA está recomendada en nuestra área. El objetivo de este estudio fue evaluar la evolución del estatus serológico frente al VHA en pacientes infectados por el VIH en nuestro medio durante los últimos años.

**Material y métodos:** Estudio de prevalencia seriada. Se seleccionaron a todos los pacientes infectados por el VIH que se siguen en la Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología del Hospital de Valme, atendidos durante 5 periodos: 2008-2009, 2013, 2016, 2017 y 2018. Se analizó la prevalencia de inmunidad frente al VHA, considerando como inmune a toda persona con presencia de anticuerpos específicos totales frente al VHA (anti-VHA). Los seronegativos se consideraron como no inmunes. La detección de anti-VHA se llevó a cabo mediante enzimoimmunoanálisis.

**Resultados:** Se analizaron, por periodos, 519, 626, 667, 647 y 640 pacientes, respectivamente. La prevalencia de individuos seronegativos frente al VHA global por periodo fue de: 92 (18%), 68 (11%), 121 (18%), 124 (19%), 117 (18%). La prevalencia de sujetos no inmunes por factor de riesgo de infección por VIH en estos periodos evolucionó del siguiente modo: HSH 24 (32%), 21 (15%), 55 (30%), 57 (30%), 50 (26%) ( $p = 0,421$ ); contacto heterosexual 29 (27%), 16 (12%), 27 (20%), 28 (21%), 24 (18%), ( $p = 0,602$ ); usuarios de drogas por vía parenteral 31 (10%), 29 (9%), 33 (10%), 31 (10%), 32 (11%) ( $p = 0,454$ ). En el periodo 2018, 32 (33%) de los 98 sujetos con una edad igual o menor a 40 años no presentaron inmunidad frente al VHA, frente a 47 (12%) de los 380 pacientes con una edad superior a 40 años ( $p < 0,001$ ). Veinte mujeres (18%) y 97 (19%) hombres fueron seronegativos frente a VHA en este último periodo ( $p = 0,922$ ).

**Conclusiones:** Pese a que los pacientes infectados por VIH en nuestra área son candidatos a vacunación frente a VHA, el porcentaje de pacientes no inmunes frente a este agente no ha descendido en los últimos años. Ello implica que una parte importante de ellos, en particular de los HSH, están expuestos a futuros brotes epidémicos de infección por VHA. Por ello, es necesario incrementar el acceso a la vacunación en este colectivo.

### 0138. DIAGNÓSTICO DE VIH Y HEPATITIS C EN ATENCIÓN PRIMARIA: IMPACTO DEL CRIBADO CON TEST RÁPIDOS DIRIGIDO MEDIANTE UN CUESTIONARIO DE RIESGO (ESTUDIO DRIVE03)

J. Martínez Sanz<sup>1</sup>, A. Muriel<sup>1</sup>, M.J. Vivancos Gallego<sup>1</sup>, L. Polo<sup>2</sup>, R. Barea<sup>3</sup>, A. Mesa<sup>4</sup>, C. Labrador<sup>5</sup>, C. Chamorro Escobar<sup>6</sup>, P. Pérez Elías<sup>7</sup>, P. González<sup>8</sup>, A. Uranga<sup>7</sup>, M. Herrero Delgado<sup>9</sup>, S. Moreno<sup>1</sup> y M.J. Pérez Elías<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>3</sup>Centro de Salud Canal de Panamá, Madrid. <sup>4</sup>Centro de Salud Avenida de Aragón, Madrid. <sup>5</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. <sup>6</sup>Centro de Salud Aquitania, Madrid. <sup>7</sup>Centro de Salud García Noblejas, Madrid. <sup>8</sup>Servicio Madrileño de Salud, Madrid. <sup>9</sup>Centro de Salud Mar Báltico, Madrid.

**Introducción:** En España todavía persisten tasas elevadas de nuevos diagnósticos de VIH y VHC, así como de diagnóstico tardío. Nuestro objetivo fue evaluar la efectividad de dos programas de cribado conjunto de VIH/VHC en Atención Primaria: un programa de formación para fomentar la realización de pruebas de detección de VIH/VHC frente a un programa de formación idéntico más una intervención activa (NCT03145753).

**Material y métodos:** Estudio prospectivo, con aleatorización 1:1 de 4 centros de salud (CS) en Madrid. En todos los CS se impartió un programa formativo de 4 horas. Posteriormente, dos CS se mantuvieron en la rama de control, y dos pasaron a la rama de intervención, que consistió en un programa estructurado de cribado. En él se incluyeron personas entre 18 y 70 años, no infectadas por VIH, que acudían al CS. Personal de enfermería entrenado facilitó a los participantes un autocuestionario de exposición de riesgo y condiciones indicadoras, y realizó una prueba rápida de VIH y/o VHC si existía algún riesgo reportado. A todos los pacientes de 50-70 años se les realizó la prueba de VHC independientemente del resultado del cuestionario. En las dos ramas se compararon el número de pruebas realizadas y la tasa por 100 personas atendidas, así como el número de diagnósticos y la tasa por 100.000 pacientes atendidos.

**Resultados:** Se incluyeron 7.990 participantes. El cuestionario identificó a 4.670 (58,5%) y 2.984 (36,2%) individuos con riesgo de infección por VIH o VHC respectivamente. Un total de 1.774 (22,2%) individuos no tuvieron factores de riesgo pero tenían entre 50 y 70 años de edad, por lo que también se les realizó la detección de VHC. La rama de intervención obtuvo un mayor número de test de VIH realizados (4.575 frente a 441;  $p < 0,001$ ), así como de VHC (4.718 frente a 446;  $p < 0,001$ ). La tasa de cribado fue por tanto más de 10 veces superior en los centros de intervención para ambas infecciones ( $p < 0,001$ ). Se obtuvieron 33 diagnósticos de VHC en la rama intervención frente a 7 en la rama control ( $p < 0,001$ ). Solo se obtuvieron 2 diagnósticos de VIH en la rama intervención frente a 1 en la rama control, lo cual no permite obtener diferencias significativas ( $p = 0,574$ ). La tabla resume los resultados obtenidos.

Resultados obtenidos en las dos ramas del estudio

	Intervención	Control	RR (IC95%)	p
Pacientes atendidos, n	136.360	133.945		
Test de VIH realizados, n	4575	441	10,5 (9,5-11,6)	< 0,001
Tasa de cribado de VIH, %	3,36	0,33	10,2 (9,2-11,2)	< 0,001
Nuevos diagnósticos de VIH, n (tasa por 100.000 pacientes atendidos)	2 (1,47)	1 (0,75)	2,0 (0,18-21,7)	0,574
Test de VHC realizados, n	4718	446	10,7 (9,7-11,8)	< 0,001
Tasa de cribado de VHC, %	3,46	0,33	10,4 (9,4-11,4)	< 0,001
Nuevos diagnósticos de VHC, n (tasa por 100.000 pacientes atendidos)	33 (24,2)	7 (5,2)	4,6 (2,1-10,3)	< 0,001

**Conclusiones:** Un programa de cribado de VIH y VHC que incluye una intervención educativa y un programa estructurado con recursos (enfermería y pruebas rápidas) consigue incrementar tanto las tasas de cribado como los nuevos diagnósticos.

### 0139. OPORTUNIDADES PERDIDAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE VIH: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN MEDIANTE EL USO DE UN CUESTIONARIO EN ATENCIÓN PRIMARIA

J. Martínez Sanz<sup>1</sup>, A. Muriel<sup>1</sup>, M.J. Vivancos Gallego<sup>1</sup>, L. Polo<sup>2</sup>, R. Barea<sup>3</sup>, A. Mesa<sup>4</sup>, C. Labrador<sup>5</sup>, P. González<sup>6</sup>, C. Chamorro Escobar<sup>7</sup>, P. Pérez Elías<sup>8</sup>, C. Santos Álvarez<sup>8</sup>, M. Herrero Delgado<sup>9</sup>, S. Moreno<sup>1</sup> y M.J. Pérez Elías<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>3</sup>Centro de Salud Canal de Panamá, Madrid. <sup>4</sup>Centro de Salud Avenida de Aragón, Madrid. <sup>5</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. <sup>6</sup>Servicio Madrileño de Salud, Madrid. <sup>7</sup>Centro de Salud Aquitania, Madrid. <sup>8</sup>Centro de Salud García Noblejas, Madrid. <sup>9</sup>Centro de Salud Mar Báltico, Madrid.

**Introducción:** En España existe un alto porcentaje de diagnóstico tardío de infección por VIH, y en muchos casos existen oportunidades previas de diagnóstico perdidas. Nuestro objetivo es evaluar el riesgo de infección por VIH mediante la realización de un autocuestionario en pacientes que consultan en Atención Primaria, y estimar la existencia de oportunidades perdidas de diagnóstico.

**Material y métodos:** Subanálisis del estudio DRIVE03 (NCT03145753). Se incluyeron pacientes entre 18-70 años que acudieron a consultas de Atención Primaria en 4 centros de salud de Madrid. Se realizó un cuestionario previamente validado para la valoración del riesgo de exposición y condiciones indicadoras de infección por VIH, que incluía además una pregunta sobre la realización del test de VIH en los dos años previos y otra sobre las visitas previas al sistema sanitario. Se analizaron los factores asociados a la oportunidad de diagnóstico perdida, considerada en aquellos pacientes que manifestaron algún riesgo y habían tenido contacto previo con el sistema sanitario en los dos últimos años, pero no fueron cribados.

**Resultados:** Se realizaron un total de 7.844 cuestionarios, siendo un 66% mujeres, 76% españoles, con mediana de edad de 43 años. Hubo 4.568 participantes (58,2%) que reportaron algún factor de riesgo para VIH. El 96% de ellos había acudido a algún centro sanitario en los dos años previos (88% atención primaria, 47% urgencias, 63% consultas externas, 22% médico del trabajo), pero solo se había realizado el test de VIH a 886 (20,3%). Entre los factores más frecuentemente reportados por los individuos con oportunidad perdida destaca la exposición sexual de riesgo (43%), siendo las condiciones indicadoras más frecuentes la candidiasis oral o vaginal sin toma de antibióticos (23%), la neumonía (12%) y el herpes zóster (11%). Las oportunidades perdidas fueron más frecuentes en mujeres, mayores de 50 años y personas sin estudios (tabla).

Factores predictores de oportunidad perdida de diagnóstico de VIH

	Oportunidad perdida (%)	OR (IC95%)	p
<b>Sexo</b>			
Varón (n = 1467)	77,4	0,81 (0,69-0,94)	0,008
Mujer (n = 2884)	80,9		
<b>Edad años</b>			
< 30 (n = 876)	77,4	-	-
30-39 (n = 978)	70,9	0,71 (0,58-0,88)	0,001
40-49 (n = 1.056)	78,8	1,09 (0,87-1,35)	0,462
> 50 (n = 1.461)	87,7	2,08 (1,67-2,63)	< 0,001
<b>Nivel de estudios</b>			
Sin estudios (n = 49)	91,8	-	-
Básicos (n = 1.070)	83,5	0,44 (0,16-1,26)	0,129
Medios (n = 1.756)	80,2	0,36 (0,13-1,01)	0,052
Universitarios (n = 1.407)	75,8	0,28 (0,10-0,78)	0,015
<b>Origen</b>			
España (n = 3.250)	80,1	1,09 (0,93-1,29)	0,271
Otros países (n = 1.121)	78,6		
<b>Centro sanitario</b>			
Atención Primaria (n = 4.004)	80,1	-	-
Urgencias (n = 2.118)	81,6	1,10 (0,96-1,26)	0,164
Medicina del Trabajo (n = 975)	76,2	0,79 (0,67-0,94)	0,008
Consulta externa (n = 2.844)	79,7	0,98 (0,87-1,10)	0,713

**Conclusiones:** Existe un alto porcentaje de oportunidades perdidas para el diagnóstico de VIH en Atención Primaria, especialmente en grupos de población con menor incidencia de infección. La realización de un sencillo autocuestionario puede ser una forma eficaz de evaluar el riesgo de infección en Atención Primaria, y establecer la necesidad de realización de la prueba del VIH.

### 0140. OBJETIVO 90-90-90 EN KINSHASA (R.D. CONGO): ASOCIACIÓN ENTRE UNA BAJA ADHERENCIA Y UNA MAYOR CARGA VIRAL Y DESARROLLO DE MUTACIONES K103N Y M184V/I

S. Carlos<sup>1</sup>, M.M. Roca<sup>1</sup>, D. Barquín<sup>2</sup>, A. Ndarabu<sup>3</sup>, M. Fernández-Alonso<sup>2</sup>, P. Sanz<sup>2</sup>, M. Rubio<sup>4</sup>, Á. Holguín<sup>4</sup> y G. Reina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Navarra, Pamplona. <sup>2</sup>Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. <sup>3</sup>Centro Hospitalario Monkole, Kinshasa. <sup>4</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

**Introducción y objetivos:** Los objetivos 90-90-90 de ONUSIDA proponen como tercer objetivo que el 90% de los pacientes VIH (+) que reciben tratamiento antirretroviral (TAR) tengan niveles de carga viral (CV) indetectable. Sin embargo, la falta de monitorización y la baja adherencia pueden comprometer la eficacia de los fármacos debido a un incremento de la prevalencia de mutaciones de resistencia. El objetivo de este trabajo fue estudiar la asociación entre la adherencia al tratamiento, la presencia de mutaciones de resistencia en la retrotranscriptasa viral (M184V/I y K103N) y los niveles de carga viral.

**Material y métodos:** Entre abril y noviembre de 2016 se reclutaron 90 pacientes infectados por VIH atendidos en el Centro Hospitalario Monkole (Kinshasa, R.D. Congo). Todos los pacientes contestaron una encuesta sobre el acceso al tratamiento ARV y su adherencia, y se les recogieron muestras de sangre seca (*Dried Blood Spots*, DBS) para la determinación de CV (GeneXpert, Cepheid) y caracterización viral (secuenciación genes de proteasa, transcriptasa inversa e integrasa). Se realizó un análisis descriptivo y regresión logística multivariante con el programa Stata v.12.

**Resultados:** El 68% de los pacientes eran mujeres y un 91%, mayores de 25 años (edad media: 46 ± 12 años). El 19% habían sido diagnosticados el año previo, con una media de tiempo desde el diagnóstico de 5,6 ± 5,0 años. El 12% de los pacientes eran naïve; el 46% había estado expuesto a un régimen de TAR y un 29% a varios regímenes. Los niveles medios de CV y linfocitos CD4 en pacientes naïve fueron 5,3 ± 0,9log y 196 ± 183 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente, y 3,7 ± 1,3log y 254,5 ± 174,6 células/mm<sup>3</sup>, entre los que habían recibido TAR, respectivamente. Entre los pacientes tratados, el 90% habían recibido 3TC, 67% NVP y 42% EFV. Al comparar la prevalencia de mutaciones según exposición o no a fármacos se observó: M184V/I (13% expuestos frente a 0% no expuestos a 3TC), K103N (19% frente a 27% y 27% frente a 13%, en expuestos y no expuestos a NVP y EFV, respectivamente). Al valorar el acceso al tratamiento de estos pacientes tratados, el 66% refería tardar más de 60 minutos para llegar al centro de dispensación. En relación con la adherencia, el 86% valoraba su capacidad de tomar bien el tratamiento con una puntuación 6-10 (escala 1-10) y una mayor puntuación se asoció inversamente con la detección de la mutación K103N (ORa = 0,05; IC95%: 0,01-0,34). El 20% había olvidado tomar la medicación más de 1 día en la última semana y se asoció con K103N (ORa: 4,2, IC95%: 1,1-16,4); el 29% indicaba que empezó a no tomar alguna dosis hace meses. También se encontró asociación entre tener mayor CV (> 4 log) y referir haber olvidado tomar la medicación más de un día (ORa: 6,1, IC95%: 1,6-23,0) o referir una peor capacidad de tomar la medicación (ORa: 8,2, IC95%: 1,3-50,9).

**Conclusiones:** Existe asociación entre la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral y el desarrollo de la mutación K103N. Se debe trabajar en mejorar la adherencia al tratamiento en África Subsahariana para favorecer la correcta supresión viral y la consecución de los objetivos 90-90-90.

#### 0141. REVERSIBILIDAD DE LA TOXICIDAD NEUROPSIQUIÁTRICA ASOCIADA CON EL USO DE ABACAVIR/LAMIVUDINA/DOLUTEGRAVIR TRAS EL CAMBIO A ELVITEGRAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINA/TENOFOVIR ALAFENAMIDA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DREAM (GESIDA 9016)

I. Pérez Valero<sup>1</sup>, A. Cabello<sup>2</sup>, P. Ryan<sup>3</sup>, S. de la Fuente-Moral<sup>4</sup>, I. Santos<sup>5</sup>, M.J. Vivancos<sup>6</sup>, M. Gorgolas<sup>2</sup>, G. Cuevas<sup>3</sup>, A. Díaz de Santiago<sup>4</sup>, I. Losantos<sup>7</sup>, G. Rúa<sup>7</sup>, M. Yllescas<sup>7</sup> y A. González<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>2</sup>Fundación Jiménez Díaz, Madrid. <sup>3</sup>Hospital Infanta Leonor, Madrid. <sup>4</sup>Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda. <sup>5</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. <sup>6</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>7</sup>Fundación SEIMC-GESIDA, Madrid.

**Introducción y objetivos:** Algunos pacientes desarrollan efectos adversos (EA) neuropsiquiátricos con abacavir/lamivudina/dolutegravir (ABC/3TC/DTG), que pueden revertir tras su discontinuación. Para evaluar si estos EA son producidos por ABC/3TC/DTG, por comorbilidades concomitantes o por interacción de ambos factores, desarrollamos este estudio.

**Material y métodos:** Ensayo clínico abierto, aleatorizado y multicéntrico, para evaluar la patogenia y reversibilidad de los EA neuropsiquiátricos tras la discontinuación de ABC/3TC/DTG. Incluimos pacientes VIH+ suprimidos (> 6 meses) tratados con ABC/3TC/DTG que hubiesen presentado empeoramiento o desarrollo de EA neuropsiquiátricos. Estos pacientes fueron aleatorizados a: cambiar inmediatamente a elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (E/C/F/TAF) durante 24 semanas (cambio inmediato, CI) o a diferir 4 semanas el cambio, durante 24 semanas, a E/C/F/TAF (cambio tardío, CT). Cada paciente autocompletó cuestionarios sobre EA neuropsiquiátricos (ACTG), ansiedad y depresión (Escala hospitalaria de ansiedad/depresión, HADs) y sueño (Índice de calidad del sueño de Pittsburg, PSIQ) en cada visita y realizó una evaluación neurocognitiva (7 dominios) y una resonancia magnética cerebral, basalmente y al final del seguimiento. Reportamos un análisis intermedio predefinido comparando los cambios en el ACTG, HADs y PSIQ observados en semana 4 entre los brazos del estudio (objetivo primario) y los cambios en estos mismos cuestionarios a las 4 semanas tras el cambio a E/C/F/TAF en ambos grupos (objetivo secundario). Para facilitar comparar resultados entre las diferentes escalas, los resultados crudos del ACTG, HADs y PSIQ fueron normalizados (escala 0-100). Los análisis utilizados fueron el t-test, el test de McNemar y un modelo lineal de medidas repetidas.

	Antes del cambio a E/C/F/TAF (n = 38)	A las 4 semanas tras el cambio a E/C/F/TAF (n = 38)	Valor p
ACTG score, media ± DE	32,4 ± 13,3	17,1 ± 11,8	< 0,001
Subescala ansiedad HADs, media ± DE	45,6 ± 18,9	35 ± 19,1	< 0,001
Subescala depresión HADs, media ± DE	33,3 ± 21,5	25,8 ± 21,6	0,002
Cuestionario Sueño Pittsburg, media ± DE	50 ± 18,7	22,8 ± 19,5	< 0,001
EA neuropsiquiátricos individuales (Escala ACTG)			
Cefalea, n (%)	14 (36,8)	8 (21,1)	0,08
Sueños anormales, n (%)	25 (65,7)	14 (36,8)	0,02
Insomnio, n (%)	31 (81,6)	23 (60,5)	0,03
Concentración alterada, n (%)	29 (76,3)	17 (44,7)	< 0,01
Agresividad, n (%)	31 (81,6)	23 (60,5)	0,03
Ansiedad, n (%)	28 (63,7)	17 (34,7)	0,01
Depresión, n (%)	20 (52,6)	16 (42,1)	0,1

**Resultados:** Se incluyeron 38 participantes, principalmente hombres (97,4%) europeos (89,5%) diagnosticados de VIH aproximadamente hace una década (media 9,2 años), con buen estado inmunológico (media de CD4 basales: 760 células/mm<sup>3</sup>). Las características basales fueron similares en ambos brazos del estudio. En semana 4, en comparación con el brazo del CT, los pacientes del CI presentaron mejoras significativas en los escores ACTG de EA neuropsiquiátricos (cambio medio:

-14 frente a -1; p < 0,001), de ansiedad (-12 frente a -1; p = 0,02) y depresión (-5,8 frente a 1,8; p = 0,04) del HADs y de sueño del PSIQ (-14 frente a -1; p = 0,008). Todos los pacientes mantuvieron supresión virológica a las 4 semanas tras el cambio a E/C/F/TAF y experimentaron mejoras en la mayoría de síntomas neuropsiquiátricos (tabla).

**Conclusiones:** Nuestro estudio aleatorizado apoya la asociación entre el uso de ABC/3TC/DTG y el desarrollo de EA neuropsiquiátricos que mejoran tras el cambio desde ABC/3TC/DTG a otro régimen basado en inhibidores de integrasa.

#### 0142. EVALUACIÓN DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS RELACIONADOS CON EVENTOS (PEARE) COMO APROXIMACIÓN AL DAÑO CEREBRAL EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

M. Cervero, M. Lasso, R. Torres y J.J. Jusdado

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés.

**Introducción:** VIH produce en un significativo número de pacientes cambios patológicos en el sistema nervioso en ausencia de infecciones oportunistas. Se caracteriza clínicamente por lentitud mental, disminución de atención, alteración en la memoria, apatía y alteración en el control fino de la motricidad. Existen controversias sobre la utilización de los test neuropsicológicos en la valoración del daño cerebral. Los PEARE ofrecen una forma de determinar fisiológicamente el proceso cognitivo que sea sensible para evaluar el daño cerebral. Su amplitud se sitúa en el intervalo 4-6 µV y suele aparecer entre los 300-500 ms. En pacientes con daño cerebral se observa en la onda P300 una latencia mayor y una amplitud menor.

**Material y métodos:** Evaluamos el grado de hipoacusia de bajas y altas frecuencias y los PEARE en pacientes VIH. Se registraron PEARE como respuestas psicofisiológicas complejas en la onda P300, en la que se determinó la amplitud y latencia. Comparamos en pacientes VIH la amplitud y latencia de la onda P300 con controles VIH- (publicados por Guy et al, AIDS. 2009) mediante ANOVA y comparación múltiple con Bonferroni. Analizamos el efecto de los parámetros inmunológicos (CD4 nadir, CV y CD4 al diagnóstico, CD4 y ratio CD4/CD8 en el momento de la realización de la prueba), edad, nivel de estudios, co-infección por VHC, sexo, edad, grupo de riesgo, abuso de drogas y raza mediante coeficiente de correlación de Spearman y análisis de regresión lineal múltiple test de Kruskal-Wallis con las mediciones cuantitativas de la amplitud y latencia de la onda P300.

**Resultados:** Entre enero y julio del 2014, 26 pacientes con infección VIH fueron incluidos (18 hombres y 8 mujeres). 38,46% habían sido infectados por abuso de drogas por vía parenteral y el 19,23% por transmisión sexual. La edad media fue 50,36 años (DE 7,04). 82% solo tenían estudios primarios. Fueron divididos en categorías según clasificación de CDC: 12 pacientes (46,15%), 9 pacientes (34,62%) y 5 pacientes (19,23%) se clasificaron respectivamente en estadio A, B y C. Detectamos hipoacusia de bajas frecuencias en 19 pacientes (73,08%) y de altas frecuencias en 12 pacientes (50%). Observamos una latencia mayor de la onda P300 aunque no significativa en los pacientes con infección VIH respecto a pacientes no infectados [VIH- 306 (DE 15), estadio A 326,6 (DE 36), estadio B 312 (DE 31), estadio C 314,5 (DE 28); p = 0,12] y una menor amplitud de la misma con significación estadística [VIH- 10,6 (DE 1,69), estadio A 5,37 (DE 4,15), estadio B 4,3 (DE 4,96), estadio C 8,77 (DE 6,48); p = 0,0001]. No se encontró correlación ni efecto de los parámetros inmunológicos, edad, sexo, raza, nivel de estudios, co-infección por VHC, grupo de riesgo, abuso de drogas, con las con la amplitud y latencia de la onda P300 en el análisis multivariable.

**Conclusiones:** Los pacientes VIH mostraron más latencia y menos amplitud del componente P300 con respecto a controles VIH- y fue independiente del estadiaje de CDC. Los resultados sugieren que afectación cerebral puede ser detectada electrofisiológicamente después del diagnóstico clínico de infección VIH.

**0143. PREVALENCIA DE HÍGADO GRASO EN POBLACIÓN VIH**

J.F. Jofre Vidal, M. Riera Jaume y M.L. Bonet Vidal

*Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.*

**Introducción y objetivos:** El VIH, mediante estímulo de la lipogénesis, podría provocar esteatosis hepática. Determinar la prevalencia de hígado graso en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que acuden al Hospital Universitario de Son Espases (hospital de tercer nivel) mediante el uso de la escala HSI (hepatic steatosis index). Describir algunas de sus características más relevantes.

**Material y métodos:** Estudio transversal de pacientes infectados por VIH mayores de 18 años, en seguimiento en consulta externa de VIH durante el último año (2018), con el fin de determinar la prevalencia de hígado graso, utilizando la escala HSI (Hepatic Steatosis Index) para su diagnóstico. Se realizó un cálculo automático de la escala HSI sobre la base de datos eVIHa, en la cual se encuentran todos los pacientes en seguimiento, utilizando la última determinación (año 2018) de las siguientes variables: sexo, IMC, AST, ALT y presencia o no de diabetes. Se estableció el diagnóstico de diabetes en aquellos pacientes que estaban bajo tratamiento con antidiabético oral y/o insulina y/o presentaban una hemoglobina glicosilada mayor a 6,5%. Valores del score HSI igual a 36 o mayor, se consideró positivo. Un score inferior a 30 se consideró negativo. Entre 30-36, quedó como indefinido.

**Resultados:** Se aplicó la escala HSI a 1937 pacientes con infección por VIH en seguimiento activo, siendo la puntuación de 36 puntos o mayor en 552 (28,5%), de menos de 30 puntos en 502 (26%) y quedaron como indeterminados 751 pacientes (38,8%). De los 552 pacientes con diagnóstico de hígado graso según la escala HSI, había 402 (72,8%) hombres y 150 (27,2%) mujeres. 421 (76,7%) eran españoles, 26 (4,71%) de Europa occidental, 76 (17,8%) de América central y del sur, 9 (1,63%) de Europa del este y Rusia y 1 de Asia (0,18%). 243 (44%) individuos presentaban, además, infección por el VHC. En el grupo con score HSI > 36, hubo un 36% y un 49% de individuos con diagnóstico de hiperlipidemia y diabetes respectivamente, mientras que en el grupo con score HSI < 36 la proporción fue de un 18% y un 8%. La media de IMC (índice de masa corporal), colesterol, triglicéridos y LDL, comparando individuos con diagnóstico de hígado graso y sin diagnóstico de hígado graso, se muestra a continuación.

	HSI < 30	HSI > 36
IMC	20,7588	29,6423
Colesterol	178	191,2
Triglicéridos	113	164,3
LDL	109	119,3

**Conclusiones:** La prevalencia de hígado graso en nuestra población VIH fue de un 25% aproximadamente, coincidiendo con la prevalencia estimada en la población general. Entre los pacientes con diagnóstico de hígado graso encontramos más dislipemia y más diabetes, así como medias más altas de IMC, colesterol, triglicéridos y LDL. Estos datos no sugieren que el VIH aumente la probabilidad de presentar esteatosis hepática, que en cambio sí muestra relación con factores definitorios de síndrome metabólico (diabetes y triglicéridos) y con otros como el IMC y los niveles de LDL.

**0144. EVOLUCIÓN A DIEZ AÑOS DE LA FIBROSIS HEPÁTICA Y DE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES COINFECTADOS VIH/VHC CON CIRROSIS HEPÁTICA TRAS TRATAMIENTO FRENTE VHC**

M. Monsalvo Hernando, M. Fontecha, M.J. Vivancos, C. Querada, A. Moreno y J.L. Casado

*Hospital Ramón y Cajal, Madrid.*

**Introducción:** La evolución a largo plazo de pacientes coinfectados por VIH/VHC con cirrosis tras tratamiento y respuesta virológica sos-

tenida (RVS) no es bien conocida, en términos de supervivencia y evolución histológica y bioquímica.

**Material y métodos:** Cohorte observacional de 139 pacientes VIH/VHC cirróticos tratados con interferón pegilado (INF) más ribavirina entre 2006-2014. Se evaluó la mortalidad y los cambios en marcadores pronósticos (escala MELD), fibrosis hepática (elastografía de transición, APRI score) y marcadores bioquímicos (alfa-fetoproteína) (EC 150/06).

Variable	Global (n = 139)	RVS (n = 42, 30%)	No RVS (n = 97, 70%)	valor p
MELD basal	10 (7,4-12)	10 (7,5-12)	9,3 (7-11,8)	0,82
AFP basal	9 (4-21,4)	5,03 (2,3-9)	11 (4,4-24,5)	< 0,01
Índice APRI basal	2,52 (1,45-3,9)	2,41 (1,1-3,9)	2,61 (1,9-3,9)	0,32
MELD último	8,5 (7-10,5)	7,5 (7-11)	8,6 (7,3-10,5)	0,15
AFP última	2,45 (1,7-4,7)	2,09 (1,45-3)	2,9 (1,9-5,5)	0,06
Índice APRI último	1,03 (0,7-1,48)	1 (0,7-1,25)	1,13 (0,6-1,7)	0,31
1.º FibroScan (ET), n (%)	104 (75%)	35 (83)	69 (71)	< 0,01
Rigidez hepática, Kpa	16,3 (8,8-26,8)	9,6 (6,8-17,3)	18,5 (12,2-36)	
Tiempo a FS, meses postratamiento	32 (10,3-58)	11,6 (5,6-43)	40,3 (19,4-60)	< 0,01
% pacientes con F4	67 (64%)	15 (36%)	52 (75%)	
2.º FibroScan (ET), n (%)	78 (56%)	28 (67%)	50 (52%)	0,02
Rigidez hepática, Kpa	12,9 (6,8-16,5)	9 (5,9-16)	14,5 (8,5-26)	
Tiempo a FS, meses	52 (28,7-71)	33 (19,8-76)	52,7 (35-71)	
% de pacientes con F4	37 (47%)	7 (25%)	30 (60%)	< 0,01
Exitus durante seguimiento	90 (65%)	16 (38%)	74 (76%)	< 0,01
Causa hepática	51 (72%)	8 (19%)	43 (44%)	< 0,01
Causa no hepática	39 (28%)	8 (19%)	31 (32%)	0,12

**Resultados:** La mediana de seguimiento fue de 111,8 meses. En este tiempo, los pacientes que alcanzaron RVS tuvieron una mediana de APRI score basal de 2,41 puntos y 1 punto al final de este periodo, frente a 2,61 puntos y 1,13 puntos entre los pacientes sin RVS. La supervivencia global fue del 35%. Los pacientes con RVS tuvieron menor mortalidad global (38% frente a 76%;  $p < 0,01$ ) y asociada a eventos hepáticos (19% frente a 44%;  $p < 0,01$ ) y una significativa reducción de alfafetoproteína (-36,38% frente a -30,91%;  $p < 0,01$ ). Se objetivó regresión de fibrosis estadio 4 en el 36% de los pacientes, mayor en el caso de RVS (64% frente a 25%;  $p = 0,01$ ). Esta mejoría de la fibrosis se confirmó en una segunda ET realizada pasados 4 años, con regresión en el 49% de los pacientes, de nuevo mayor en caso de RVS (68% frente a 40%), y de nuevo, en otra ET alrededor de los 5 años tras tratamiento (70% frente a 37%). En un análisis de predictores de evolución (regresión de Cox), la disminución de fibrosis se asoció a menor mortalidad, al igual que la edad y el descenso de los valores de alfafetoproteína durante el tratamiento.

**Conclusiones:** La RVS tras el tratamiento frente VHC se asocia a mayor supervivencia en pacientes coinfectados VIH/VHC cirróticos, mediada por un descenso de la fibrosis hepática tras el tratamiento.

**0145. HEPATITIS C AGUDA EN HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES (HSH) CON VIH. UNA EPIDEMIA EN AUJE**

A. Cabello, R. Cano, L. Prieto-Pérez, R. Pérez-Tanoira, J.M. Benito, N. Rallón, C. Restrepo, M. García, R. Téllez, M.L. Fernández-Guerrero, M. Górgolas y B. Álvarez

*Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*

**Introducción:** La hepatitis C (VHC) es una entidad cuya transmisión es predominantemente sanguínea. En los últimos años la incidencia se mantiene elevada entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) con infección por VIH, a pesar de la introducción de los nuevos antivirales de acción directa (AAD). Nuestro objetivo es evaluar los factores de riesgo asociados a la adquisición de la infección.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de los casos con hepatitis C aguda entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre



de 2018 en pacientes con infección por VIH. Se consideraron caso aquellos pacientes con serología para VHC previa negativa y posterior adquisición de la infección. Se analizaron datos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y evolutivos de los pacientes.

**Resultados:** Se incluyeron 157 casos de hepatitis C aguda. La mediana de edad fue de 37 años (IQR 33-43), siendo el 99,4% HSH, en su mayoría de España (65,6%) y Latinoamérica (27,2%). En cuanto a la infección por VIH, el 90% eran estadio A, estando el 84,8% con control virológico (< 200 cop/ml) y el 95% con CD4 > 350 cel/μl. El 34% eran fumadores, el 31% bebían alcohol de manera habitual y el 26% consumía cocaína esporádicamente. El 76,4% describía no tener pareja estable y el 41% practicaba *chemsex*, siendo el 24% de éstos (9,6% del total) con mefedrona intravenosa. El 36,9% tuvo una ITS concomitante, siendo la más frecuente la sífilis (17,8%). El 13,4% tuvo una proctitis severa con afectación ulcerativa en canal anal (62% por *C. trachomatis* y 38% por *N. gonorrhoeae*). La mediana de tiempo entre la adquisición del VIH y la infección por VHC fue de 46 meses (IQR: 13-96). El 60% correspondió a genotipo 1a y el 36% a genotipo 4; presentando el 46% una CV-RNAVHC elevada (> 1.000.000 cop/ml). El 83,4% tuvo un aumento silente de transaminasas, mientras que solo el 10,2% presentó ictericia. El 77,1% se mantuvo en un grado de fibrosis F0-F1, llegando a presentar un aclaramiento espontáneo el 14% de los pacientes. El 70,7% ha recibido tratamiento, siendo en su mayoría con AAD (71,2%), con una mediana duración de 12 semanas (IQR: 12), una tasa de respuesta viral rápida (RVR) del 94,6% y de respuesta viral sostenida (RVS) del 88%. Un 4,5% presentaron una reactivación de la infección, precisando nuevo esquema de tratamiento. La tasa de reinfección fue del 16,8% (70% genotipo 1a; 30% genotipo 4), en una mediana de tiempo de 68 semanas (IQR: 51-140); 11 de ellos ya han recibido nuevamente tratamiento, alcanzando la mayoría (91%) la RVS.

**Conclusiones:** La hepatitis C aguda es una entidad nada infrecuente en HSH con infección por VIH. Algunas ITS como las proctitis, y las prácticas sexuales de alto riesgo como el *chemsex* con uso drogas intravenosas (*slamming*) aumentan exponencialmente el riesgo de adquirirla. A pesar de la alta eficacia de los tratamientos actuales, la tasa de reinfecciones, debido a dichas prácticas de riesgo, es alarmante.

#### 0146. LINFOGRANULOMA VENEREO ANORRECTAL EN HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES. ¿EPIDEMIA O ENDEMIAS?

A. Cabello, B. Álvarez, M. Ortega, M. Morante, R. Pérez-Tanoira, R. Fernández-Roblas, L. Prieto-Pérez, M.L. Fernández-Guerrero y M. Górgolas

Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

**Introducción:** La proctitis por *Chlamydia trachomatis* provocada por las serovariedades L1-3 conforman el denominado linfogranuloma venéreo anorrectal (LGV); una infección de transmisión sexual (ITS) con brotes epidémicos declarados en las grandes ciudades occidentales desde 2003, especialmente en hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de los casos con diagnóstico microbiológico de proctitis LGV en un hospital terciario de Madrid entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018. El diagnóstico se realizó mediante Real-TM PCR® y Test Allplex™ STI Essential Assay; RHA kit CtGenotyping y Test Allplex™ Genital Ulcer Assay®. Se analizaron datos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y evolutivos de los pacientes.

**Resultados:** Se incluyeron 206 casos de LGV anorrectal con confirmación microbiológica, todos ellos en HSH. La mediana de edad fue de 35 años (IQR: 32-41). El 53% eran españoles, el 31,8% latinoamericanos y el 11,5% de otros países de Europa. Solo un porcentaje reducido describía mantener sexo seguro de manera habitual (7%) o tener pareja estable (21%). El 34,4% describió practicar *chemsex*, siendo las drogas más prevalentes el GHB (46,4%), la mefedrona (44,6%) y la cocaína (35,7%).

El 89% había tenido una ITS previa (61,5% sífilis), mientras que el 77,9% ya tenía infección por VIH. Los principales síntomas descritos por los pacientes fueron proctalgia (83%), tenesmo (82,5%), secreción (77%), rectorragia (68,2%), estreñimiento (32,1%) o fiebre (20,8%). En la exploración del canal anal (83,7%) se visualizó exudación purulenta (73,5%), edema (62,3%) o la presencia de úlceras (47,9%) como hallazgos más significativos. Junto al LGV anorrectal se diagnosticaron otras coinfecciones locales (gonococo 28,2%; *virus herpes simplex* 8,4%, *M. genitalium* 2,9%), o sistémicas (sífilis 14,2%; hepatitis C 9,2%). En un 8,7% se conoció conjuntamente el diagnóstico de VIH, y en un 1% se diagnosticó a posteriori. La tasa global de infección por VIH fue del 86,9%; el 17,3% de ellos se encontraban sin tratamiento antirretroviral. Los regímenes utilizados fueron doxiciclina 21 días o azitromicina semanal (tres dosis). En el 81% se realizó seguimiento, siendo la tasa de complicaciones del 39,2% (hemorroides 39%, fisura 31% o fístula 12%). Hasta un 34,6% tuvo una nueva ITS posteriormente, siendo las más frecuentes la sífilis (24,5%) o la infección gonocócica (18,3%). En los últimos 5 años ha habido un incremento exponencial de los casos en nuestro centro: 2014 (26), 2015 (25), 2016 (38), 2017 (50), 2018 (67 casos).

**Conclusiones:** El LGV anorrectal es una ITS predominante en HSH con VIH que practican sexo desprotegido y/o *chemsex*. La morbilidad asociada y la tasa de coinfección activa por otros patógenos como el VIH o la hepatitis C, hace del LGV anorrectal una patología de especial importancia. En grandes ciudades occidentales como Madrid, esta afectación está convirtiéndose en endémica de determinados colectivos, precisando de un enfoque global dirigido. Es de vital importancia el cribado secundario de otras ITS.

#### Sesión oral 16:

Microbiota y secuenciación masiva de las EEII

Sábado, 25 de mayo de 2019 - Sala Madrid - 09:30 h

#### 0147. CARACTERIZACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL SEGÚN LA SECUENCIA: TEJIDO NORMAL-ADENOMA-TEJIDO TUMORAL

A. Escudero Jiménez<sup>1</sup>, J.A. de Ayala Fernández<sup>2</sup>, J. Galán Ros<sup>3</sup> y P. Conesa Zamora<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Rafael Méndez, Lorca. <sup>2</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. <sup>3</sup>Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena.

**Introducción y objetivos:** Recientemente, Tjalsma et al. han propuesto un modelo denominado *driver-passenger* para explicar la participación bacteriana en el origen y proliferación de cáncer colorrectal (CCR). Sobre la base de este modelo, hemos intentado identificar cual es el potencial *driver* bacteriano capaz de originar un microambiente proinflamatorio, así como el potencial *passenger* bacteriano con ventajas adaptativas y competitivas en el microambiente tumoral capaz de favorecer la progresión tumoral.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo en una serie de 50 pacientes con CCR, donde se analizaron un total de 68 muestras procedentes de tejido normal, adenomatoso y tumoral. El estudio de secuenciación de próxima generación (NGS) se llevó a cabo en 31 muestras de mucosa, donde n = 10 correspondían a tejido normal (adyacente a tumor), n = 2 a tejido adenomatoso y n = 19 a tejido tumoral. El estudio de validación se llevó a cabo mediante un ensayo de qPCR en una serie independiente de 30 pacientes, donde se estudiaron los siguientes grupos de muestras: n = 10 tejido normal, n = 20 tejido tumoral y n = 7 tejido adenomatoso. Las muestras fueron disgregadas mediante el TissueRuptor® Handbook–QUIAGEN. La extracción del DNA se llevó a cabo mediante el empleo del QIAamp® DNA Mini kit de QUIAGEN de forma automatizada en el extractor QIAxcel. La amplificación por

PCR se llevó a cabo empleando cebadores 27F y 533R que amplifican la región V1-V3 del gen rRNA 16S con los adaptadores A y B de la química Titanium correspondientes a los kits tipo “shot-gun” Lib-L, empleando el equipo 454-Junior de Roche. El análisis bioinformático para el filtrado de secuencias por calidad, búsqueda de quimeras y clasificación taxonómica se realizó mediante los programas “prinseq-lite.pl script”, “USEARCH” y “RDP classifier” respectivamente. El análisis estadístico relativo a los resultados obtenidos mediante NGS, se llevó a cabo mediante el paquete R-Studio (ADONIS y test de Wilcoxon). **Resultados:** Se identificaron 8 géneros bacterianos potenciales de tipo *driver* y 9 de tipo *passenger*. Entre las bacterias *driver* encontramos los géneros (*Escherichia/Shigella*, *Citrobacter*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Leptotrichia*, *Treponema*, *Veillonella* y *Haemophilus*), los cuales mostraron una mayor abundancia en adenomas o tejido normal respecto al tejido tumoral. De los 9 géneros bacterianos identificados como *passenger*, cinco (*Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Campylobacter*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium* y *Enterococcus*) mostraron una mayor abundancia en tejido tumoral respecto al resto de tejidos y los tres géneros restantes (*Lachnospiraceae*, *Faecalibacterium* y *Ruminococcus*) mostraron una alta abundancia en tejidos normal y tumoral. Logramos establecer una asociación significativa entre el género *Streptococcus* con el tejido adenomatoso y el género *Fusobacterium* con el tejido tumoral. Por otro lado, podemos observar como el género *Fusobacterium* aumenta de forma directamente proporcional a la secuencia: tejido normal-adenoma-tejido tumoral, siendo en éste último significativamente más abundante que en el tejido sano.

**Conclusiones:** Encontramos una marcada disbiosis microbiana entre las distintas muestras objeto de estudio: tejido normal-adenoma-tejido tumoral, para lo que encontramos géneros que muestran una asociación estadísticamente significativa entre los distintos tipos de tejido, como es el caso de *Fusobacterium* y *Streptococcus* que podrían considerarse como potenciales biomarcadores del CCR.

#### 0148. ANÁLISIS DIFERENCIAL DE LA COMPOSICIÓN MICROBIANA ENTRE MUESTRAS DE COLON PROXIMAL Y DISTAL EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL

J.Á. de Ayala Fernández<sup>1</sup>, J. Galán Ros<sup>2</sup>, Á. Escudero Jiménez<sup>3</sup>, C. Rodríguez Rojas<sup>2</sup> y P. Conesa Zamora<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. <sup>2</sup>Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena. <sup>3</sup>Hospital Universitario Rafael Méndez, Lorca.

**Introducción y objetivos:** Recientes estudios epidemiológicos señalan un aumento de la incidencia del CCR a nivel proximal y por consiguiente una disminución en la incidencia de tumores rectosigmoideos, sugiriendo que deben existir diferentes factores de riesgo asociados a la carcinogénesis en el colon proximal y distal. La composición microbiana podría ejercer un efecto diferencial en la carcinogénesis ya que su representación no es homogénea a lo largo del colon. Por tanto, nos propusimos conocer y comparar el perfil microbiano en muestras sanas y tumorales de diferente localización anatómica.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo de una serie de 20 pacientes con CCR, donde se analizaron muestras de mucosa normal y tumoral. El estudio de secuenciación de próxima generación (NGS) se llevó a cabo en 29 muestras de mucosa, donde n = 10 correspondían a tejido normal (adyacente a tumor) y n = 19 a tejido tumoral. Las muestras fueron disgregadas mediante el TissueRuptor® Handbook-QUIAGEN. La extracción del DNA se llevó a cabo mediante el empleo del QIAamp® DNA Mini kit de QUIAGEN de forma automatizada en el extractor QIAxcel. La amplificación por PCR se llevó a cabo empleando cebadores 27F y 533R que amplifican la región V1-V3 del gen rRNA 16S con los adaptadores A y B de la química Titanium correspondientes a los kits tipo “shot-gun” Lib-L, empleando el equipo 454-Junior de Roche. El análisis bioinformático para el filtrado de secuencias por

calidad, búsqueda de quimeras y clasificación taxonómica se realizó mediante los programas “prinseq-lite.pl script”, “USEARCH” y “RDP classifier” respectivamente. El análisis estadístico relativo a los resultados obtenidos mediante NGS, se llevó a cabo mediante el paquete R-Studio (ADONIS y test de Wilcoxon).

**Resultados:** Las muestras tumorales de localización distal mostraron una mayor frecuencia de los géneros *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Campylobacter* y *Enterococcus*, mientras que en la zona proximal se encontraron un predominio de los géneros bacterianos *Prevotella*, *Blautia* y *Haemophilus*. Por otro lado, tras analizar el tejido normal de pacientes con CCR, observamos como en el lado proximal existió un predominio de los géneros *Escherichia/Shigella*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Streptococcus*, *Aeromonas*, *Enterobacter* y *Klebsiella*.

**Conclusiones:** Ambas localizaciones presentan configuraciones microbianas diferentes, estando la zona proximal marcada por un predominio de bacterias tipo *driver* que desencadenan un estado de inflamación crónico que mantenido en el tiempo puede explicar de forma parcial un aumento en la incidencia de casos en el lado derecho. Por el contrario la mucosa tumoral distal es rica en microorganismos que claramente se asocian al desarrollo del CCR, lo cual podría explicar el predominio de CCR a nivel distal.

#### 0149. ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO DE LA MICROBIOTA DE MUESTRAS CLÍNICAS EN UN PASO: DE LAS SECUENCIAS A LA ASIGNACIÓN TAXONÓMICA

D. Abad<sup>1</sup>, J. M. Eiros<sup>2</sup> y M. Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León, Valladolid. <sup>2</sup>Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid.

**Introducción y objetivos:** Las técnicas de secuenciación masiva (*High-Throughput Sequencing*, HTS) permiten obtener gran cantidad de secuencias de forma económica, rápida y sencilla. Se están utilizando para estudiar la composición cuantitativa microbiana o microbiota de diferentes tipos de muestras mediante la amplificación, secuenciación y posterior análisis bioinformático de un fragmento del gen ARN ribosomal 16S. Con el fin de simplificar este último paso, hemos integrado en un flujo de trabajo (*pipeline*) las órdenes que permiten pasar, en un único comando a través de la terminal, de las secuencias sin tratar a un informe con los resultados del análisis.

**Material y métodos:** Se ha utilizado el lenguaje Bash para integrar el software de análisis de secuencias QIIME2 (Bolyen et al, 2018), el lenguaje de programación estadístico R (R Core Team, 2019) y el lenguaje de marcado ligero R Markdown (Allaire et al, 2018). Más concretamente, durante el proceso se usa el paquete DADA2 (Callahan et al, 2016) para hacer el control de calidad de las secuencias, la unión de los extremos (*paired-ends*) y la eliminación de quimeras. A continuación, el clasificador bayesiano *naïve* (Wang et al, 2007) realiza la asignación taxonómica de las variantes de secuencias de amplicón (ASVs) resultantes, utilizando la base de datos de SILVA (Quast et al, 2013) como referencia. Además, el programa utiliza otros *scripts* de QIIME2 para producir árboles filogenéticos o medidas de diversidad. Finalmente, se emplea R Markdown para ejecutar código de R, que permite generar las distintas tablas, figuras y estadísticos, y crear el informe.

**Resultados:** El resultado final es un programa que en un solo paso permite ejecutar la mayoría de los *scripts* más comúnmente utilizados en QIIME2 y generar un informe en formato html que puede visualizarse en cualquier navegador web. Éste contiene, distintas tablas (información de las muestras y resumen de los distintos pasos), curvas de rarefacción, diferentes índices de riqueza (Chao1) o diversidad (Shannon, Simpson), la lista de taxones más abundantes, diagramas de barras con la abundancia relativa de los distintos grupos taxonómicos, figuras con los análisis multivariante (PCoA, CCA, NMDS, etc.) y estadísticos tipo ANOSIM. El programa está disponible en GitHub <https://github.com/martahp/microita>.

**Conclusiones:** La automatización del análisis de datos de secuenciación masiva a través de este *pipeline* facilita la obtención rápida y sencilla de resultados fácilmente interpretables por el microbiólogo clínico sin necesidad de grandes conocimientos en bioinformática. El software desarrollado permite analizar 100 muestras de microbiota (aproximadamente 6 Gb de información) en 2 horas utilizando un ordenador de 32 núcleos y 126 GB de RAM.

#### 0150. ANÁLISIS DEL RESISTOMA INTESTINAL DE INDIVIDUOS AMERINDIOS DE LA GUAYANA FRANCESA E INDIVIDUOS EUROPEOS

M.D. Fernández-de-Bobadilla<sup>1</sup>, F. Baquero<sup>1</sup>, J.L. Martínez<sup>2</sup>, A. Andreumont<sup>3</sup>, E. Ruppé<sup>4</sup>, V.F. Lanza<sup>2</sup> y T.M. Coque<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRYCIS (Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria), Madrid. <sup>2</sup>Centro Nacional de Biotecnología, Madrid. <sup>3</sup>Faculté de Médecine, Université Paris-Diderot, París. <sup>4</sup>Genomic Research Laboratory, Service des Maladies Infectieuses, Hôpitaux Universitaires de Genève, París.

**Introducción:** El resistoma permite explorar el reservorio de genes de resistencia a antimicrobianos (antibióticos, metales, biocidas), inferir el efecto de diferentes presiones selectivas y establecer los riesgos de adquisición/transmisión de resistencia asociados a cambios en su dinámica (abundancia y diversidad). La mayoría de estudios analizan poblaciones de individuos hospitalizados en países desarrollados utilizando herramientas metagenómicas de baja sensibilidad y especificidad que dificultan la detección de poblaciones bacterianas minoritarias (e.g. genes de resistencia). Este trabajo caracteriza el resistoma de amerindios (comunidad del sur de la Guayana francesa en contacto con animales, limitado acceso a sanidad, y exposición nula/espóradica a antibióticos pero elevada a mercurio debido a la dieta y a la actividad de explotación de minas de oro) y de individuos europeos utilizando ResCap, una plataforma de captura génica altamente sensible y específica (PMID29335005).

**Material y métodos:** Se analizó el resistoma intestinal de 96 individuos amerindios (Grupo A) y de 15 individuos europeos (Grupo B) utilizando ResCap, una herramienta basada en la tecnología SeqCapEZ (NimbleGene-Roche) que incluye sondas para 8.667 genes de resistencia canónica (7.963 genes de resistencia a antibióticos y 704 genes de resistencia a metales o biocidas), y 2.517 genes de relaxasa (marcadores de plásmidos) y 78.600 genes homólogos a los anteriores (47.806 de antibióticos y 30.794 para biocidas/metales). El análisis de datos ómicos fue realizado con un pipeline específicamente desarrollado para estudios con librerías redundantes y que permite la aplicación de los softwares Bowtie2 para la selección de los genes "on-target" y KMA para el análisis de lecturas. Además se ejecutó una normalización del número total de lecturas/individuo seleccionando lecturas aleatorias correspondiente al menor número de lecturas observadas en cada muestra. Los análisis estadísticos de validación y la representación de resultados se llevaron a cabo con R.

**Resultados:** La diversidad de genes fue mayor en el grupo A que en el B apreciándose también mayor abundancia de genes específicos en todas las categorías. El resistoma del grupo A tenía una sobrerrepresentación de relaxasas de las familias MOBQ, MOB, MOBV, y algunas de la familia MOBP1 y MOBP2 mientras que el de la población europea solo se constató sobreabundancia en un tipo de plásmidos MOBP1. El grupo A también presentaba una mayor presencia de genes que confieren resistencia a beta-lactámicos (blaACT, blaMIR, blaOXA, blaLEN, blaOKP), macrólidos (ermC), cloranfenicol (cml), tetraciclina (tet), trimetoprim (dfr14, dfr15), y el grupo B en genes de resistencia a glicopéptidos (vanBXYZ). Solo el grupo A presentó una significativa presencia de genes de metales, siendo sobresaliente la presencia de genes de resistencia a mercurio (merA, merB), y cobre (czc, copY, cmE). Se correlacionaron los datos ómicos con el metadato.

**Conclusiones:** Este estudio constituye la primera aplicación de ResCap al análisis de resistomas de poblaciones humanas con diferente ex-

posición a antimicrobianos permitiendo establecer diferencias en la ecología de diferentes áreas geográficas y el efecto de diferentes presiones selectivas (mercurio en el grupo A o glicopéptidos/pacientes infectados por *Clostridium* en el grupo B). Las herramientas de análisis desarrolladas permiten la normalización de datos entre muestras metagenómicas de diferentes individuos.

#### 0151. EVOLUCIÓN DEL MICROBIOMA INTESTINAL EN LA TRANSFERENCIA DE MICROBIOTA FECAL TRAS INFECCIÓN RECURRENTE POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

M. Ventero<sup>1</sup>, N. Espinosa<sup>1</sup>, C. Gosálvez<sup>1</sup>, A. Hernández<sup>1</sup>, B. Cuallado<sup>1</sup>, A. Gimeno<sup>1</sup>, I. Vidal<sup>1</sup>, R. Jover<sup>2</sup>, E. Merino<sup>3</sup> y J.C. Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología; <sup>2</sup>Servicio de Medicina Digestiva; <sup>3</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Alicante (ISABIAL), Alicante.

**Introducción y objetivos:** La infección por *Clostridium difficile* es la principal causa de diarrea hospitalaria de origen infeccioso, asociada y hasta en un 10-20% de los casos pueden aparecer recurrencias. La transferencia de microbiota fecal se ha situado en todas las guías como un tratamiento eficaz e indicado para la infección por *Clostridium difficile* recidivante, en base a la necesidad de restaurar el equilibrio del ecosistema bacteriano que permita limitar la recidiva del patógeno. El objetivo del trabajo es analizar la microbiota del donante, del receptor previa al trasplante, y tras la realización del TMF.

**Material y métodos:** Se seleccionó un paciente en el que se realizó TMF como indicación de tratamiento para ICD recidivante y se analizó la microbiota del donante (seleccionado mediante el cribado clínico, serológico y microbiológico según las recomendaciones actuales), y del receptor, previo al TMF y al día 7 y 30 post-TMF. Procedimiento del trasplante: se introdujo un concentrado de microbiota fecal de un donante sano (300 ml) mediante endoscopia. El cribado del donante se realizó mediante un exhaustivo estudio a través de un cuestionario clínico y estudios bioquímicos y microbiológicos de muestra de sangre, heces y exudado nasal. Estudio del microbioma: el ADN procedente de las heces se extrajo utilizando el kit "QIAamp PowerFecal DNA" (Qiagen). Para la preparación de las librerías de amplicones se siguió el protocolo "16S Metagenomic Sequencing Library Preparation" (Illumina®). La secuenciación y análisis del microbioma se realizó mediante el sistema de secuenciación masiva MySeq (Illumina®), y los índices de Shannon y Chao para medir la biodiversidad se calcularon utilizando el programa Qiime2.

**Resultados:** El paciente con ICD en 4.ª recidiva tras la administración de ciclos de tratamiento con vancomicina, fidaxomicina, fidaxomicina pauta extendida y vancomicina-bezlotoxumab fue sometido al TMF mediante colonoscopia; tras la realización del mismo, en un seguimiento de 4 meses, el paciente permanece asintomático sin nuevo episodio de recidivas de ICD ni procesos infecciosos que precisen la toma de antibióticos. Las 3 familias más abundantes fueron *Prevolloteaceae* (40%), *Veillonellaceae* (27%), y *Enterobacteriaceae* (15%) en el paciente antes del trasplante, *Prevolloteaceae* (58%), *Lachnospiraceae* (16%) y *Alcaligenaceae* (5%) a los 7 días y *Bacteroidaceae* (21%), *Prevolloteaceae* (15%), y *Ruminococcaceae* (11%) junto con *Lachnospiraceae* (11%) a los 30 días posttrasplante. Los índices de Shannon y Chao se muestran en la tabla.

Familias con una abundancia relativa superior al 1%, e índices de Shannon y Chao

	N.º familias	Shannon*	Chao**
Donante	20	6,37	112
Paciente pretrasplante	10	4,59	38
Paciente postrasplante (7 días)	17	4,91	140
Paciente postrasplante (30 días)	25	6,83	154

\*Heterogeneidad en base al número de especies presentes y su abundancia relativa;

\*\*Abundancia y representación de cada especie.

**Conclusiones:** La utilidad de esta técnica ayuda a conocer mejor la resolución de la ICD recidivante ya que se observa una importante variación de la composición cualitativa y cuantitativa del microbioma del paciente trasplantado, antes y después de la intervención, recuperando un microbioma muy parecido al donante lo que confirma la utilidad de esta técnica.

#### 0152. INFLUENCIA DE LA EXTRACCIÓN DE DNA UTILIZANDO ENZIMAS LÍTICOS DE GLICANOS EN LA COMPOSICIÓN MICROBIANA EN ESTUDIOS METAGENÓMICOS

R. Pastor-Ibáñez<sup>1</sup>, J. Blanco-Heredia<sup>2</sup>, F. Etcheverry<sup>1</sup>, S. Sánchez-Palomino<sup>1</sup>, D. Torrents<sup>2</sup> y F. García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. <sup>2</sup>Barcelona Supercomputing Center, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** Se ha reportado cómo el método de extracción utilizado en la obtención del DNA de la microbiota de muestras de heces es determinante en los posteriores resultados obtenidos en estudios metagenómicos (Angelakis et al. 2016). El objetivo de este estudio es comparar si un método de extracción convencional del DNA bacteriano (zirconia beads 0,1 mm) en presencia o ausencia de tratamiento con enzimas líticas de la pared celular bacteriana influye sobre la composición microbiana obtenida para estudios metagenómicos.

**Material y métodos:** Se utilizaron muestras de heces conservadas en seco a -80 °C de 8 pacientes en tratamiento antirretroviral con infección crónica por el virus VIH-1. Se realizó la extracción del DNA bacteriano en paralelo con QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen) utilizando zirconia beads 0,1 mm (método convencional) y con este método acompañado de un tratamiento previo con enzimas de lisis de glicanos (EndoHf, PNGasa F y celulasa). Se procedió posteriormente a la amplificación del fragmento V3-V4 de las secuencias rRNA 16S utilizando una librería de primers predefinida para su secuenciación (Illumina MiSeq). El análisis de las secuencias obtenidas se llevó a cabo mediante el software QIIME2 (taxa-bar plots, alpha rarefaction, alpha diversity y PCoA), estableciendo Greengenes Database y SILVA como bases de datos de referencia. Los análisis estadísticos no-paramétricos se realizaron utilizando R.

**Resultados:** Se observa una mayor cantidad de unidades taxonómicas operacionales (OTUs) en las muestras tratadas con enzimas de lisis de glicanos (Taxa-bar y Alfa rarefaction plots) respecto a los no tratados (técnica convencional: 1800 OTUs; técnica enzimática: 2000 OTUs; promedio). En 6 de los 8 pacientes analizados (75%) ha habido un aumento estadísticamente significativo en los OTUs correspondientes a los phylum firmicutes y bacteroidetes ( $p < 0,05$ ). En análisis de coordenadas principales (PCoA) mostró que el tratamiento enzimático previo a la extracción preservaba las poblaciones intrínsecas de la microbiota del paciente. Además, la diversidad alfa obtenida usando el método enzimático aumentó ( $p < 0,05$ ) y se consiguió una mejor identificación de bacterias pertenecientes a los órdenes bacteroidales, verrucomicrobiales y clostridiales, principalmente.

**Conclusiones:** Estos datos sugieren que la extracción del DNA bacteriano con enzimas de lisis de glicanos puede incrementar la diversidad alfa y aumentar la identificación del número de OTUs en comparación con el método convencional utilizado en la mayoría de laboratorios.

#### 0153. BIOINFORMÁTICA PARA NO-BIOINFORMÁTICOS: TORMES AUTOMATIZA EL ANÁLISIS DE GENOMAS BACTERIANOS DIRECTAMENTE DESDE LAS SECUENCIAS SIN TRATAR

N.M. Quijada<sup>1</sup>, D. Rodríguez-Lázaro<sup>1</sup>, J.M. Eiros<sup>2</sup> y M. Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Burgos, Burgos. <sup>2</sup>Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid

**Introducción y objetivos:** Las técnicas de secuenciación masiva (High-Throughput Sequencing, HTS) permiten obtener de forma económica,

rápida y sencilla el genoma de una bacteria. Sin embargo, el análisis de las secuencias obtenidas del secuenciador requiere de equipamiento y conocimientos informáticos que en algunos casos se hace dificultoso para los investigadores del ámbito clínico. Hemos desarrollado un software que tras un simple comando automatiza los pasos necesarios para el análisis de un set de genomas bacterianos, incluyendo: filtrado de secuencias, ensamblado, reordenamiento del genoma contra uno de referencia, anotación del genoma, secuenciotipo, análisis de genes de resistencia a antibióticos y genes de virulencia y comparación pangenómica de los aislados. Una vez terminado, los resultados se resumen en un fichero interactivo de pequeño tamaño que se puede visualizar en cualquier navegador facilitando el análisis y la transferencia de resultados.

**Material y métodos:** Se ha desarrollado un software de análisis libre programado en lenguaje Bash que automatiza los pasos necesarios para el análisis de genomas bacterianos procedentes de plataformas de secuenciación de Illumina. Los principales resultados obtenidos se resumen automáticamente en un archivo Rmarkdown que se ejecuta a través del entorno R generando un fichero interactivo en formato "html", sencillo de analizar y transferir.

**Resultados:** El software denominado TORMES está disponible en GitHub (<https://github.com/nmqijada/tormes/>) y puede instalarse automáticamente junto todas sus dependencias mediante conda. El software funciona vía línea de comandos en cualquier entorno UNIX (MacOS, Linux). Está diseñado para usuarios principalmente no bioinformáticos, ya que tras aplicar unos sencillos comandos automatiza el análisis completo de un set de genomas bacterianos, sin importar su número ni procedencia. El fichero interactivo resultante recoge los principales resultados de una forma sencilla de analizar y compartir. Los resultados obtenidos a lo largo del proceso se almacenan en distintos directorios en función del proceso (ensamblado, anotación, etc.) y de la muestra, de tal manera que usuarios más avanzados puedan profundizar en los resultados. TORMES incluye una opción para realizar análisis extra cuando se trata de aislados de *Escherichia* o *Salmonella*, que incluyen: serotipado y tipado por *fimH* (en *Escherichia*), búsqueda de replicones plasmídicos y mutaciones puntuales causantes de resistencia a antibióticos.

**Conclusiones:** En esta comunicación presentamos el análisis genómico de una carrera completa realizada en un secuenciador Illumina MiSeq correspondiente a 56 aislados de *Klebsiella pneumoniae* directamente a partir de los archivos fastq generados por el equipo, con TORMES, sin ningún otro procesamiento. El análisis bioinformático tuvo una duración ininterrumpida de aproximadamente 5 horas utilizando un ordenador Linux de 126GB de memoria RAM y 32 cores.

#### 0154. EVALUACIÓN DE LA DIVERSIDAD DE FAGOS INTESTINALES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VHC Y BAJO TRATAMIENTO CON AGENTES ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA: PRIMEROS HALLAZGOS

M.J. Villanueva-Millán<sup>1</sup>, P. Pérez-Matute<sup>2</sup>, M. Íñiguez<sup>3</sup>, C. Shi<sup>3</sup>, J. Matthijnsens<sup>3</sup>, L.E. Morano<sup>4</sup> y J.A. Oteo<sup>5</sup>

<sup>1</sup>CEDARS-SINAI Medical Center, Los Angeles. <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), Logroño. <sup>3</sup>Rega Institute for Medical Research, Leuven. <sup>4</sup>Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo. <sup>5</sup>Hospital Universitario San Pedro-CIBIR, Logroño.

**Introducción:** la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) representa una de las principales causas de enfermedad hepática crónica y hepatocarcinoma. La eliminación completa del virus a través de los Agentes de Acción Directa (AADs) es posible. En todo caso, una cura completa de la enfermedad requiere también de la restauración del estado inflamatorio crónico que subyace a la infección para evitar posibles complicaciones. Estudios previos de nuestro grupo han demostrado que los AADs no son capaces de restablecer los cambios ocasionados por el VHC sobre la inflamación sistémica ni la composición

bacteriana intestinal a corto plazo y cuando ya se ha establecido cierto grado de fibrosis (F2-3). El viroma, compuesto fundamentalmente por fagos a nivel intestinal, es también un componente importante de la microbiota intestinal, y juega un papel clave en la inmunidad y la regulación intestinal. Sin embargo, no existe ningún estudio que haya descrito qué sucede en el viroma intestinal de pacientes VHC.

**Objetivos:** Describir la riqueza de fagos intestinales en los pacientes infectados por el VHC en comparación con una población no infectada, y analizar el impacto de los AADs.

**Material y métodos:** Grupo 1: 24 pacientes infectados por el VHC con diferentes grados de fibrosis (escala Metavir: F0F4). Grupo 2: Grupo 1 tras finalizar el tratamiento con AADs. Grupo 3: 23 individuos no infectados por el VHC y con ausencia de otras patologías (sanos). Se llevó a cabo un análisis de la diversidad del viroma (fagos) a nivel intestinal siguiendo el protocolo NetoVIR. La secuenciación se realizó en la plataforma NextSeq 500 (Illumina) (2 × 150 pb). El análisis estadístico se desarrolló mediante el software estadístico R usando los paquetes phyloseq y microbiomeSeq.

**Resultados:** Los pacientes infectados por el VHC presentaron una menor diversidad de fagos en comparación con los individuos sanos ( $p < 0,001$ , índices de Riqueza, de Fisher y de Shannon). Esta diferencia fue menor al analizar el índice de equidad de Pielou ( $p < 0,01$  controles frente a VHC). El tratamiento con AADs no fue capaz de paliar esta pérdida de diversidad, aunque las diferencias observadas frente al grupo control/sano fueron de menor grado que las descritas antes del tratamiento. En ausencia o bajo grado de fibrosis (F0-1) si se observó una recuperación de la diversidad (índices de Riqueza y Shannon). Al realizar un análisis de coordenadas principales (PCoA), se observó que aunque los *clusters* de los diferentes grupos se solapan, existe una mayor dispersión en los pacientes infectados por el VHC en comparación con el grupo control y con independencia del tratamiento.

**Conclusiones:** El virus de la hepatitis C produce importantes cambios en la diversidad de fagos intestinales. A corto plazo y con un cierto grado de fibrosis, el tratamiento con AADs no modifica o lo hace de forma no significativa las alteraciones observadas. Estos resultados son similares a los obtenidos previamente en la diversidad bacteriana intestinal. Se necesitan de más estudios para comprobar la relación entre bacterioma y viroma así como la implicación clínica de estos hallazgos.

#### 0155. LA ESTRUCTURA CRISPR DE AISLADOS DE UN BROTE DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA

P. Ruiz Hueso<sup>1</sup>, T. Kim<sup>2</sup>, N. Tormo Palop<sup>3</sup>, C. Gimeno<sup>3</sup>, R. Whitaker<sup>2</sup> y F. González Candelas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FISABIO-Universidad de Valencia, Valencia. <sup>2</sup>Universidad de Illinois, Urbana-Campaign. <sup>3</sup>Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.

**Introducción y objetivos:** Los métodos empleados de rutina para el tipado bacteriano suelen ser PFGE o MLST. Estos se utilizan con el fin de controlar la aparición de nuevos perfiles o detectar brotes. Sin embargo, estudios a nivel de genoma completo revelan que estos métodos no son lo suficientemente resolutivos, por lo que hemos comprobado el poder de discriminación de la MLST combinada con la estructura CRISPR en un brote de *P. aeruginosa* respecto a la información obtenida a partir de genomas completos.

**Material y métodos:** Se han estudiado aislados de *P. aeruginosa* de 16 pacientes de un hospital de la Comunidad Valenciana que tuvieron ingresos continuados a lo largo de 2 años, analizando 93 aislados en total. En este conjunto de muestras se detectó un brote mediante el estudio filogenético a partir de genomas completos. Aplicamos a todo el conjunto de muestras la detección del MLST mediante programas bioinformáticos, así como la estructura del CRISPR, utilizando para la determinación de los “spacers” una base de datos propia de esta especie.

**Resultados:** La comparativa de la metodología de MLST-CRISPR ha sido coherente con respecto a la filogenia obtenida con los genomas completos. El brote detectado está constituido por aislados del ST244; sin embargo, se detectaron dos pacientes cuyos aislados pertenecen a dicho ST y que no forman parte del brote ya que los genomas tienen un elevado número de cambios, por lo que la distancia genética es superior a la esperable. En estos pacientes la estructura CRISPR presentaba diferencias con respecto al resto de los aislados del brote, que poseían una estructura idéntica.

**Conclusiones:** El análisis conjunto de MLST-CRISPR en este trabajo permite discriminar muestras pertenecientes a un brote dadas las diferencias en la estructura CRISPR. Esto es importante, ya que STs muy frecuentes de distribución mundial, como el ST244 o el ST175, requieren análisis adicionales para descartar orígenes diferentes. Por lo tanto, la caracterización de aislados de *P. aeruginosa* (y posiblemente de otras bacterias) podría ser una alternativa interesante a análisis más complejos en la determinación de brotes.

#### 0156. OLST (ONE-LOCUS-SEQUENCE-TYPING), UN ABORDAJE DE METAGENÓMICA DIRIGIDA PARA ANALIZAR LA DIVERSIDAD BACTERIANA A NIVEL DE ESPECIE UTILIZANDO ESCHERICHIA COLI

S. Aracil-Gisbert, M. Díez Fernández de Bobadilla, F. Baquero, V.F. Lanza y T.M. Coque

Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal e Instituto de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid.

**Introducción:** Las especies de patógenos oportunistas constituyen poblaciones minoritarias de la microbiota intestinal que comprenden subpoblaciones con diferente capacidad de invasión, persistencia y transmisibilidad. El aumento de la abundancia de las subpoblaciones con mayor potencial de colonización o invasión (“clones de alto riesgo” o CARs) está asociado con el desarrollo de infección, transmisión y/o adquisición de resistencia a antimicrobianos. La metagenómica permite detectar especies pero no la diversidad de las mismas en el microbioma. En este estudio describimos el desarrollo de una aproximación denominada OLST (One-Locus-Sequence-Typing) para detectar con precisión la abundancia y diversidad de patógenos humanos en muestras complejas utilizando *Escherichia coli* (EC) como especie diana.

**Material y métodos:** El OLST es una combinación de i) análisis bioinformático de todos los genomas disponibles de una especie para la identificación de genes predictores de su diversidad (combinación de redes de grafos y algoritmos de agrupamiento); ii) amplificación de dichos genes (diseño de cebadores específicos y PCR); y iii) secuenciación de secuencias largas  $> \sim 1$  kb, MinION, Oxford Nanopore). Esta herramienta se validó utilizando mocks de *Escherichia coli* (7 filogrupos y líneas clonales de esta especie a diferentes concentraciones) en suspensión y en 3 muestras fecales utilizando distintos protocolos de extracción de DNA (comerciales e “in house”). Se incluyeron otras especies de enterobacterias como controles negativos (*Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp, *Citrobacter* sp.).

**Resultados:** El software OLST identificó 10 genes candidatos con alto valor filogenético de los 250 analizados del genome core de *E. coli*. De ellos, se seleccionaron los dos de mayor especificidad y sensibilidad en base a los resultados obtenidos en los experimentos utilizando mocks. Se identificó también un protocolo de extracción de DNA que proporciona la mayor concentración y preservación de diversidad.

**Conclusiones:** OLST es un método rápido y asequible que podría representar una aproximación metagenómica para identificar y cuantificar la diversidad de microorganismos a nivel de especie con alta sensibilidad y especificidad. Este nuevo método se puede aplicar a cualquier especie y podría ser fácilmente adaptable a bases de datos de genomas en constante crecimiento. Los resultados preliminares constituyen una posible alternativa para cuantificar colonización por poblaciones sub-específicas e inferir riesgos de infección por patógenos oportunistas.

## Sesión oral 17:

Infección en inmunodeprimidos

Sábado, 25 de mayo de 2019 - Sala Roma - 09:30 h

**0157. DESARROLLO DE UN MÉTODO PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE NEUMONÍAS FÚNGICAS FRENTE A TUBERCULOSIS EN SIDA: ADAPTACIÓN A UN MÉTODO DE FÁCIL IMPLANTACIÓN EN REGIONES DESFAVORECIDAS**L. Bernal-Martínez<sup>1</sup>, M.S. Jiménez<sup>1</sup>, C. Valero<sup>1</sup>, L. Gimphu<sup>1</sup>, A.C. Mesa<sup>1</sup>, G. Santoni<sup>1</sup>, L. Goterris<sup>1</sup>, R. Millán<sup>2</sup>, P. de la Cruz<sup>1</sup> y M.J. Buitrago<sup>1</sup><sup>1</sup>Instituto de Salud Carlos III-CNM, Majadahonda. <sup>2</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda.

**Introducción:** Las neumonías fúngicas oportunistas (NFO) son una importante causa de mortalidad en pacientes con SIDA. La mortalidad asociada a neumonías fúngicas se ha equiparado a la de tuberculosis (TB). Sin embargo, el diagnóstico de estas infecciones es complicado ya que con frecuencia TB es la primera sospecha clínica. Además, las herramientas diagnósticas son limitadas y no siempre accesibles en regiones desfavorecidas. Los principales hongos patógenos causantes de este tipo de infecciones son *Histoplasma capsulatum*, *Pneumocystis jirovecii* y *Cryptococcus neoformans*.

**Objetivos:** Desarrollo de una técnica basada en PCR en tiempo real que permita realizar el diagnóstico diferencial de NFO frente a TB y su adaptación a un método sencillo para su transferencia.

**Material y métodos:** Se partió de un ensayo multiplex basado en PCR en tiempo real (MPCR-TR) que detecta DNA de *H. capsulatum*, *P. jirovecii* y *C. neoformans* para diseñar un nuevo desarrollo que incluye además TB y un control interno. Se diseñaron nuevos primers y sonda dirigidos a la región IS1160 de *Mycobacterium tuberculosis*. Se optimizaron las condiciones de reacción. Se determinó la sensibilidad (S), especificidad (E) y reproducibilidad (R): i) Se construyeron rectas patrón con 3 repeticiones de diluciones de DNA genómico desde 1 ng a 1 fg/μl de cada patógeno, ii) se evaluó la especificidad incluyendo DNA de 13 especies fúngicas y cinco especies, *Mycobacterium* spp. "No-tuberculosis complex" así como DNA humano. Este desarrollo se adaptó a un método sencillo para implantar en laboratorios con pocos recursos, basado en la identificación por curvas de Melting evitando el uso de sondas, y realizando la detección de cada patógeno en un tubo individual en las mismas condiciones de amplificación. Se determinó S, E y R, y se hizo un estudio de temperaturas de Melting. Ambos métodos se validaron de forma preliminar con muestras respiratorias de 6 pacientes con TB probada por tinción Zhiel Neelsen.

**Resultados:** El ensayo MPCR-TR presentó elevadas S y R, el límite detección (LD) se estableció entre 10-1 fg/ul de muestra y la media del coeficiente de variación (CV) fue del 3,2%. Además, no se detectó reacción cruzada con otras especies de hongos ni de *Mycobacterium* spp "No-tuberculosis complex". El método sencillo presentó un LD entre 100-10 fg/ul, un CV medio de 5% y generó unas curvas de Melting, con Tm de 90,5 °C (*H. capsulatum*), 86 °C (*C. neoformans*), 78 °C (*P. jirovecii*) y 80,5 °C (TB). El método MPCR-TR detectó ADN de *M. tuberculosis* en 5 de 6 pacientes (83%) y el método sencillo detectó el 100%.

**Conclusiones:** El ensayo MPCR-TR desarrollado presentó una elevada S y R "in vitro" y no presentó reacciones cruzadas con otros hongos ni otras especies del género *Mycobacterium* spp. El método sencillo presentó una buena S y E y generó unas curvas de Melting que permiten diferenciar los patógenos de forma sencilla. La sensibilidad de ambos métodos fue de 83% y 100% respectivamente aunque el número de muestras es muy limitado. Es necesario completar la validación incluyendo más muestras de las distintas infecciones y controles.

**0158. INFECCIÓN FÚNGICA DE BRECHA EN LOS PACIENTES HEMATOLÓGICOS: ESTUDIO MULTICÉNTRICO IFIBRECHA**P. Puerta-Alcalde<sup>1</sup>, M. Aguilar-Guisado<sup>2</sup>, J. Badiola<sup>3</sup>, J. Guinea<sup>4</sup>, M. Batlle<sup>5</sup>, J.C. Ramos<sup>6</sup>, A. Fernández-Cruz<sup>7</sup>, L. Gómez<sup>8</sup>, C. Gudiol<sup>9</sup>, I. Ruiz<sup>10</sup>, L. Yáñez<sup>11</sup>, L. Vázquez<sup>12</sup>, J. Fortún<sup>13</sup>, A. Alastruey-Izquierdo<sup>14</sup>, J. García<sup>6</sup> y C. García-Vidal<sup>1</sup><sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. <sup>4</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>5</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>6</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>7</sup>Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda. <sup>8</sup>Hospital Mutua, Terrassa. <sup>9</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>10</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>11</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>12</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca. <sup>13</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>14</sup>Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

**Introducción y objetivos:** En esta era de profilaxis antifúngica y/o tratamiento antifúngico anticipado habitual en pacientes hematológicos de alto riesgo, las infecciones fúngicas de brecha (IFb) están aumentando, pero el conocimiento de las mismas es escaso. Nuestro objetivo fue describir la epidemiología de las infecciones fúngicas de brecha probadas o probables en relación con el antifúngico previo.

**Material y métodos:** La IFb se definió como aquella que sucede en pacientes con tratamiento antifúngico previo ya fuera como profilaxis primaria, secundaria o tratamiento anticipado. Los episodios de IFb se recogieron de forma prospectiva en 12 hospitales nacionales. Se analizaron todos aquellos episodios de IFb probada o probable según las definiciones revisadas de la EORTC durante los primeros 13 meses del estudio. Los estudios de susceptibilidad antifúngica se realizaron en el Centro Nacional de Microbiología Carlos III.

**Resultados:** Se documentaron 64 episodios de IFb durante el periodo de estudio, de los cuales 49 (76%) eran probadas (31%) o probables (45%). La enfermedad de base más frecuente fue la leucemia aguda mieloblástica (47%) y el 41% habían recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), de los cuales el 75% eran TPH alogénicos. Los antifúngicos previos más frecuentes fueron: equinocandinas (39%), fluconazol (31%) y posaconazol (31%). En la gran mayoría de casos (84%) el tratamiento antifúngico se tomaba como profilaxis primaria. La tabla detalla las IFb según el tratamiento antifúngico previo. En 12 (60%) casos de IFb probada, las cepas fueron resistentes a los antifúngicos administrados en profilaxis. En concreto, el porcentaje de cepas resistentes a los azoles en pacientes que habían recibido azoles previamente fue del 70%. La mortalidad global a 100 días de nuestra serie fue del 50%, el 56% en las IFb a equinocandinas y el 53% en las IFb a azoles.

Epidemiología de la IFb de brecha diagnosticada según el antifúngico previo

Antifúngico previo	IFb diagnosticada
Equinocandinas	5 candidemias: 1 <i>C. tropicalis</i> + 1 <i>C. orthopsilosis</i> + 2 <i>C. guilliermondi</i> + 1 <i>C. parapsilosis</i> 10 aspergilosis probables 2 infecciones por mucorales: 1 <i>Rhizomucor</i> sp. + 1 <i>Lichtheimia</i> sp.
Fluconazol	3 candidemias: 1 <i>C. albicans</i> + 1 <i>C. krusei</i> + 1 <i>C. glabrata</i> 8 aspergilosis probables + 1 aspergilosis probada 2 infecciones por mucorales: 1 <i>Rhizopus</i> sp. + 1 <i>Cunninghamella</i> sp. 1 fusariosis diseminada
Posaconazol	3 candidemias: 1 <i>C. parapsilosis</i> + 1 <i>C. guilliermondi</i> + 1 <i>C. glabrata</i> 9 aspergilosis probables 2 infecciones diseminadas por <i>Geotrichum</i> spp
Voriconazol	1 candidemia: 1 <i>C. krusei</i> 2 aspergilosis probables
Anfotericina B	3 aspergilosis probables

**Conclusiones:** El tratamiento antifúngico previo determina en gran medida la epidemiología y susceptibilidad antifúngica de la IFb diagnosticada. Es importante cambiar de familia de antifúngico en el tratamiento empírico de estas infecciones.

### 0159. EFICACIA Y SEGURIDAD DE AMFOTERICINA B LIPOSOMAL A DOSIS BAJAS PARA LA PROFILAXIS ANTIFÚNGICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

N. Mendoza-Palomar, S. Melendo Pérez, E. Soques Vallejo, M. González Amores, C. Díaz de Heredia y P. Soler-Palacin

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** Los pacientes pediátricos sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) presentan un riesgo significativo de infección fúngica invasiva (IFI), aún recibiendo profilaxis antifúngica (entre 7-12% según las series publicadas); y que se asocia a una peor evolución. La profilaxis con amfotericina B a dosis bajas (B-AmB 1 mg/kg/día) es una alternativa atractiva debido a su administración endovenosa y al bajo riesgo de interacciones farmacológicas. Hasta la fecha, no existe ningún estudio publicado que valide el uso de B-Amb en este grupo de pacientes. El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de esta estrategia.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico que incluyó todos los pacientes pediátricos ( $\leq 18$  años) consecutivos sometidos a aloTPH y que recibieron profilaxis antifúngica con B-Amb intravenosa (desde el día previo al trasplante hasta el alta hospitalaria), entre enero de 2012 y diciembre de 2016. Los pacientes fueron clasificados en alto (AR) o bajo (BR) para IFI, según las recomendaciones publicadas. Se definió IFI y resultado clínico según la clasificación de la EORTC. La toxicidad relacionada con B-AmB se evaluó siguiendo la clasificación de Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute, 2009). Se realizó seguimiento de los pacientes hasta los 90 días tras el aloTPH.

**Resultados:** Se incluyeron 121 pacientes (129 aloTPH), 61,2% varones, edad mediana 7,14 años (RIC 4,24-11,5). Las enfermedades malignas fueron la principal indicación de TPH (63 pacientes, 52%), de los cuales 41 (34%) casos de leucemia linfoblástica aguda y 15 (12,4%) de leucemia mieloblástica aguda; seguida de aplasia medular congénita o adquirida (17, 14%), síndromes mielodisplásicos (14, 12%), inmunodeficiencias (13, 11%), hemoglobinopatías (11, 9%) y otras (3, 2%). Ciento trece pacientes (93%) fueron considerados de AR para IFI. Once (9%) pacientes – todos considerados de AR– presentaron IFI de brecha (4 *Candida* spp. y 7 hongos filamentosos –5 *Aspergillus* spp.–), y presentaron mayor mortalidad global. Los factores de riesgo estadísticamente significativos para IFI fueron infección por citomegalovirus y neutropenia prolongada. Treinta y cinco (29%) pacientes presentaron algún tipo de toxicidad relacionada con B-AmB: 18 eventos relacionados con la infusión, 14 toxicidad renal (grado I) y 3 toxicidad hepática (grado I); obligando al cambio de antifúngico en un solo caso. La mortalidad global a 90 días fue de 8,2% (10 pacientes), uno de ello debido a la IFI.

**Conclusiones:** La incidencia de IFI en nuestro estudio fue comparable a la descrita previamente, con una toxicidad aceptable. Por lo tanto, nuestros datos demuestran que el uso de B-AmB como profilaxis antifúngica en pacientes pediátricos sometidos a aloTPH, incluso en pacientes de AR, es eficaz y segura. Esta estrategia se puede considerar en las próximas guías pediátricas como una opción profiláctica válida en estos pacientes. Los factores de riesgo para IFI coincidieron con los previamente descritos.

### 0160. EVALUACIÓN DE UN MÉTODO MOLECULAR SIN EXTRACCIÓN PREVIA PARA LA DETECCIÓN DE CANDIDA AURIS EN MUESTRAS DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

C. Salvador García, N. Tormo Palop, J. Mulet Bayona, R. Olmos Arenas, M.R. Guna Serrano, R. Medina González, I. Tur Aranda, V. del Rio Alba y C. Gimeno Cardona

Consortio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia.

**Introducción y objetivos:** *Candida auris* es una levadura emergente que presenta la capacidad de sobrevivir en el ambiente y colonizar

piel y mucosas, esto supone la aparición y persistencia de brotes principalmente en unidades de críticos. El control de brotes de *C. auris* es importante por la comorbilidad y gravedad de los pacientes infectados además de la resistencia a azoles. Uno de los puntos clave para su control es la vigilancia epidemiológica de pacientes colonizados. Los métodos moleculares pueden ser útiles para la detección de pacientes colonizados de una forma rápida y sencilla. El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad de OLM Diagnostics *AurisID* kit en muestras de vigilancia epidemiológica sin extracción previa.

**Material y métodos:** El método que presenta OLM Diagnostics para la detección de *C. auris* solo está validado para muestras de sangre y colonias a partir de cultivo con una extracción previa a la realización de la PCR. Sin embargo, en un estudio previo, analizamos los resultados de OLM Diagnostics *AurisID* kit de muestras de vigilancia epidemiológica (exudado axilo-rectal y faríngeo) recogidas en escobillón con medio de transporte de Amies en gel (Deltalab®) de 5 pacientes tras realizar 3 métodos diferentes de pretratamiento del ADN y posterior extracción con el equipo MagNA Pure Compact (Roche®). Se obtuvo concordancia en todos los resultados, incluso con el protocolo de extracción más sencillo. En este caso hemos evaluado los resultados del método molecular OLM Diagnostics *AurisID* kit de muestras de vigilancia epidemiológica (exudado axilo-rectal y faríngeo) sin realizar extracción de la muestra. Las torundas se diluyeron directamente en 1 ml de agua estéril a partir del cual se realizó la PCR siguiendo las instrucciones del fabricante. Todas las muestras se cultivaron antes de realizar la PCR en CHROMagar *Candida* (Becton Dickinson). Las placas se incubaron a 36 °C realizando lectura a las 24 y 48 horas. La identificación de los aislamientos de *Candida* se realizó mediante MALDI-TOF (Bruker).

**Resultados:** Se estudiaron un total de 35 muestras (17 axilo-rectales y 18 faríngeas). Mediante cultivo se detectaron 12 muestras con *C. auris*, 9 con especies de *Candida* diferentes a *C. auris* y 14 en las que no hubo crecimiento en placa. Los resultados con OLM Diagnostics *AurisID* kit mostraron los mismos resultados que en el cultivo (en 12 muestras hubo amplificación para *C. auris* y en 23 no hubo amplificación).

**Conclusiones:** Una respuesta rápida en los resultados de vigilancia epidemiológica de *C. auris* es fundamental para el control de los pacientes colonizados. Nuestros resultados apuntan a una buena correlación entre los resultados de cultivo y la PCR en muestras de vigilancia epidemiológica (exudados faríngeos y axilo-rectales) para *C. auris*. Además, no es necesario realizar la extracción previa que indica el fabricante, con lo que disminuye el tiempo de respuesta y manipulación de la muestra. Por tanto, OLM Diagnostics *AurisID* kit parece ser una buena técnica para mejorar la respuesta rápida (poco más de 45 minutos) de pacientes colonizados por *C. auris* aunque no se incluya entre las muestras validadas para su uso.

### 0161. IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA ASPERGILOSIS INVASIVA RESISTENTE A AZOLES FRENTE A SUSCEPTIBLE A AZOLES EN CÁNCERES HEMATOLÓGICOS (CLARITY) - UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO

O.A. Cornely<sup>1</sup>, D. Seidel<sup>1</sup>, D. Arenz<sup>1</sup>, J. Salmanton-García<sup>1</sup>, J.F. Meis<sup>2</sup>, J.J. Vehreschild<sup>1</sup>, Z. Răcil<sup>3</sup>, O. Blennow<sup>4</sup>, K. Lagrou<sup>5</sup>, J. Maertens<sup>5</sup>, A. Reséndiz Sharpe<sup>5</sup>, C. Lass-Flörl<sup>6</sup>, Y. Le Govic<sup>7</sup>, A. Ostojic<sup>8</sup>, W.J.G. Melchers<sup>9</sup>, M.J.G.T. Vehreschild<sup>10</sup> y P.E. Verweij<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Colonia, Universidad de Colonia, Colonia. <sup>2</sup>Hospital Canisius Wilhelmina, Nimega. <sup>3</sup>Hospital Universitario Brno, Brno. <sup>4</sup>Hospital Universitario Karolinska, Estocolmo. <sup>5</sup>KU Leuven, Lovaina. <sup>6</sup>Universidad Médica de Innsbruck, Innsbruck. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Angers, Angers. <sup>8</sup>Centro Hospitalario Universitario de Zagreb, Zagreb. <sup>9</sup>Centro Médico Universitario Radboud, Nimega. <sup>10</sup>Hospital Universitario de Colonia, Universidad de Colonia-Universidad Goethe Fráncfort, Departamento de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, Fráncfort del Meno.

**Introducción:** En los últimos años la supervivencia de los pacientes con aspergilosis invasiva (AI) ha mejorado, principalmente debido a la disponibilidad de tratamiento con azoles. Sin embargo, estos avances se ven amenazados por la aparición de resistencias a azoles en *Aspergillus fumigatus*, el patógeno más común en la AI. A pesar de la existencia de varios estudios que sugieren la alta probabilidad de fallo en el tratamiento de pacientes con cultivos de cepas resistentes a azoles, las implicaciones clínicas de la resistencia a azoles no están aún claras.

**Material y métodos:** Nos encontramos recogiendo de pacientes con cánceres hematológicos con AI probada o probable debida a *Aspergillus fumigatus*. La información retrospectiva se documenta de manera telemática a través de un cuestionario online (www.clinicalsurveys.net), que incluye datos demográficos, diagnósticos, del tratamiento antifúngico y resultados. Además, los centros participantes facilitan los análisis de susceptibilidad o cultivos respectivos a los pacientes documentados.

**Resultados:** Desde enero de 2018, 44 centros de 13 países registraron 117 casos de AI, de los cuales 17 (14,5%) eran resistentes a azoles. Se notificó infección fúngica mixta en 31 pacientes (26,5%), 1 (5,9%) en el grupo resistente a azoles y 30 (30%) en el grupo susceptible a azoles. 74 pacientes (63,2%) eran hombres, de los cuales 14 (82,4%) estaban en el grupo resistente a azoles y 60 (60,0%) en el grupo susceptible a azoles. Para mantener los datos anonimizados, la edad se documenta en rangos de edad. La mediana de edad fue de 50-69 años en ambos grupos (con un rango de 1-12 meses a 70-89 años para los casos resistentes a azoles, de 1-6 años a 70-89 años para los casos susceptibles a azoles). Las patologías de base y la supervivencia se muestran en la tabla. 55 centros en 20 países se encuentran reclutando casos adicionales.

Características de los pacientes

n (%)	Resistente a azoles 17 (14,5%)	Susceptible a azoles 100 (85,5%)	Total 117 (100,0%)
Cáncer hematológico (valores perdidos)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (0,9%)
Leucemia aguda	7 (41,2%)	51 (51,0%)	58 (49,6%)
Leucemia crónica	1 (5,9%)	6 (6,0%)	7 (6,0%)
Linfoma	3 (17,6%)	21 (21,0%)	24 (20,5%)
Mieloma múltiple	1 (5,9%)	7 (7,0%)	8 (6,8%)
Otros	5 (29,4%)	14 (14,0%)	19 (16,2%)
Supervivencia (valores perdidos)	1 (5,9%)	3 (3,0%)	4 (3,4%)
Muertos	13 (76,5%)	58 (58,0%)	71 (60,7%)
Vivos	3 (17,6%)	39 (39,0%)	42 (35,9%)

**Conclusiones:** Una red mundial de investigadores contribuye al registro CLARITY. La finalización del reclutamiento y el posterior análisis de los datos están planeados para el año 2019. Aún está abierta la participación de nuevos centros colaboradores.

#### 0162. INCIDENCIA, CINÉTICA DE REPLICACIÓN, Y RESPUESTA INMUNE CELULAR DE LA INFECCIÓN POR HADV: IMPACTO EN LA PROGRESIÓN CLÍNICA DE PACIENTES ADULTOS RECEPTORES DE TPH

J.A. Marrugal-Lorenzo<sup>1</sup>, C. Martín Gandul<sup>1</sup>, N. Rodríguez Torres<sup>1</sup>, A. Serna Gallego<sup>1</sup>, V. Escamilla-Gómez<sup>1</sup>, L. Merino<sup>1</sup>, I. Espigado<sup>1</sup>, J. Pachón<sup>2</sup>, J.A. Pérez Simón<sup>1</sup>, J. Sánchez Céspedes<sup>1</sup> y M. Aguilar Guisado<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Universidad de Sevilla, Sevilla.

**Introducción:** La infección por el adenovirus humano (HAdV) suele ser autolimitada en pacientes inmunocompetentes, pero puede dar lugar a infecciones diseminadas con elevada morbilidad y mortalidad

en pacientes inmunodeprimidos como los receptores de alo-TPH. La cinética de replicación del virus y la identificación de la respuesta inmune específica generada por el mismo no son bien conocidos y son importantes para tratar o para prevenir la infección.

**Objetivos:** 1. Caracterizar la incidencia y cinética de replicación de HAdV en pacientes adultos receptores de alo-TPH. 2. Caracterizar la respuesta inmune celular específica frente a HAdV y 3. Determinar factores de riesgo asociadas a la infección por HAdV en estos pacientes.

**Material y métodos:** Estudio de cohortes prospectivo de casos consecutivos de receptores de alo-TPH. La carga viral se determinó en plasma mediante RT-PCR cuantitativa (Adenovirus R-gene, Biome-rieux) de manera periódica. La respuesta de las células T CD4+ y CD8+ específicas de HAdV se caracterizó por tinción intracelular de citoquinas (IL-2, TNF $\alpha$  e INF $\gamma$ ) en tres puntos temporales (+21, +56 y +100 días) y se analizó mediante citometría de flujo. Las variables resultado analizadas fueron la replicación viral y la respuesta inmune celular específica. En cuanto a la replicación viral definimos blips como episodios aislados de PCRs positivas para HAdV, y episodios persistentes a PCRs positivas en dos o más determinaciones consecutivas. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software SPSS.

**Resultados:** De 95 pacientes incluidos 59 (68,7%) presentaron infección por HAdV durante el seguimiento. Se registraron 80 episodios de replicación, 59 (73,8%) blips y 21 (26,2%) episodios persistentes. El 70,8% de los pacientes que presentaron viremia mostraron respuesta inmune de linfocitos T CD4+ TNF $\alpha$ + al final del seguimiento, con un porcentaje de expresión de TNF $\alpha$  del 0,13%  $\pm$  0,11 el día +100. Se observó una relación significativa durante los primeros 21 días del seguimiento entre la presencia de viremia y la expresión de IL-2 por las células T CD8+ (p = 0,012), y a lo largo de los últimos 30 días de seguimiento entre la presencia de viremia y la expresión de TNF $\alpha$  por linfocitos T CD4+ y de INF- $\gamma$  por linfocitos T CD8+ (p = 0,052 y p = 0,017, respectivamente). No hubo relación estadísticamente significativa entre la presencia de viremia y la enfermedad injerto contra huésped (EICH), la neutropenia, el tipo de donante o el esquema de profilaxis de la EICH. La infección previa por CMV y el tratamiento con ganciclovir fueron factores protectores de la infección por HAdV (9 (15,3%) frente a 12 (34,3%), p = 0,032).

**Conclusiones:** La infección por HAdV es frecuente tras un alo-TPH. La secreción de TNF- $\alpha$  por las células CD4+, es el mejor marcador de la respuesta inmune celular frente a HAdV. Los datos generados en este trabajo tendrán el potencial de ser utilizados para mejorar el manejo de estos pacientes, estableciendo un protocolo estandarizado de vigilancia de la infección por HAdV mediante qPCR y la evaluación de la respuesta inmune celular específica para desarrollar nuevas estrategias de tratamiento, mediante el uso de medicamentos antivirales o la reducción de la terapia inmunosupresora.

#### 0163. INCIDENCIA, CINÉTICA DE REPLICACIÓN, Y RESPUESTA INMUNE CELULAR DE LA INFECCIÓN POR HADV EN ADULTOS RECEPTORES DE TPH ALOGÉNICO

M. Aguilar Guisado, J.A. Marrugal Lorenzo, C. Martín Gandul, N. Rodríguez Torres, A. Serna Gallego, V. Escamilla Gómez, L. Merino, I. Espigado, J. Pachón, J.A. Pérez Simón y J. Sánchez Céspedes

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Introducción y objetivos:** La infección por el adenovirus humano (HAdV) suele ser autolimitada, pero puede producir infecciones diseminadas con elevada morbilidad en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (alo-TPH). La cinética de replicación del virus y la respuesta inmune (RI) específica generada no son bien conocidos y son importantes para prevenir o tratar la infección. **Objetivos:** 1. Caracterizar la incidencia y cinética de replicación de HAdV en pacientes adultos receptores de alo-TPH. 2. Carac-



terizar la RI celular específica frente a HAdV y 3. Determinar factores de riesgo asociadas a la infección por HAdV en estos pacientes.

**Material y métodos:** Estudio de cohortes prospectivo de casos consecutivos de receptores de alo-TPH. La carga viral plasmática se determinó mediante RT-PCR cuantitativa (Adenovirus R-gene, Biomerieux) de manera periódica. La RI de células T CD4+ y CD8+ específicas se caracterizó por tinción intracelular de citoquinas (IL-2, TNF $\alpha$  e INF $\gamma$ ) en tres puntos temporales (+21, +56 y +100 días) y se analizó mediante citometría de flujo. Las variables resultado fueron la replicación viral y la RI celular específica. Se analizaron variables clínicas como la enfermedad subyacente, tipo de trasplante, desarrollo de enfermedad injerto contra huésped (EICH) e infección por CMV. Se definió blips como determinaciones aisladas de PCR positivas y viremia persistente a PCR positivas en  $\geq 2$  determinaciones consecutivas. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software SPSS.

**Resultados:** Se incluyeron 95 pacientes de los que 58 (61%) presentaron n = 80 episodios de replicación de HAdV durante el seguimiento: n = 59 (73,8%) blips, que ocurrieron a una mediana de 3 semanas postrasplante (RIC 1-5), y n = 21 (26,2%) viremia persistente, a una mediana de 7 semanas postrasplante (RIC 7-14). Trece pacientes tuvieron viremia previa a la infusión. El 70,8% de los pacientes con viremia mostraron RI de linfocitos T CD4+ TNF $\alpha$ + al final del seguimiento, con un porcentaje de expresión de TNF $\alpha$  del 0,13%  $\pm$  0,11 el día +100. Se observó una relación significativa durante los primeros 21 días del seguimiento entre la viremia y la expresión de IL-2 por las células T CD8+ (p = 0,012), y a lo largo de los últimos 30 días de seguimiento entre la presencia de viremia y la expresión de TNF $\alpha$  por linfocitos T CD4+ y de INF- $\gamma$  por linfocitos T CD8+ (p = 0,052 y p = 0,017, respectivamente). No hubo relación estadísticamente significativa entre el desarrollo de viremia y la EICH, su profilaxis o el tipo de donante. El tratamiento con ganciclovir por infección previa por CMV fue un factor protector de la infección por HAdV (OR 0,2; IC95% 0,05-0,7; p = 0,02) en el análisis multivariado.

**Conclusiones:** La infección por HAdV es frecuente tras un alo-TPH. La secreción de TNF- $\alpha$  por las células CD4+, es el mejor marcador de la respuesta inmune celular frente a HAdV. El tratamiento con ganciclovir por infección previa por CMV es un factor protector de la infección por HAdV. Los datos generados en este trabajo tendrán el potencial de ser utilizados para mejorar el manejo de la infección por HAdV en estos pacientes.

#### 0164. ESTUDIO DE RESISTENCIAS PRIMARIAS DESARROLLADAS POR EL CITOMEGALOVIRUS HUMANO A LETERMÓVIR EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO Y PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

M. Santos Bravo<sup>1</sup>, S. Sánchez Palomino<sup>2</sup>,  
M.D.M. Mosquera Gutiérrez<sup>1</sup>, V. Gonzalo Abril<sup>1</sup>, A. Cervilla Román<sup>1</sup>,  
M.Á. Marcos Maeso<sup>1</sup>  
y Grupo de Estudio de Infección en pacientes trasplantados<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. <sup>2</sup>Fundació Clínic, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. <sup>3</sup>GESITRA, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** Letermovir (LTV) es un fármaco antiviral inhibidor de la terminasa del citomegalovirus humano (HCMV) recientemente aprobado en la profilaxis del paciente trasplantado de progenitores hematopoyéticos (TPH). LTV presenta un mayor perfil de seguridad y tolerancia respecto a los antivirales clásicos (ganciclovir, cidofovir y foscarnet), aunque su eficacia en el tratamiento de la infección vírica aún no está suficientemente definida. Sin embargo, se ha descrito la aparición precoz de resistencias a LTV en el tratamiento de la infección. El objetivo del presente estudio consiste en evaluar resistencias primarias previas a la administración de LTV en pacientes inmunodeprimidos procedentes de trasplante de órgano sólido (TOS) y TPH.

**Material y métodos:** Se han incluido 42 pacientes TOS y TPH procedentes de distintos hospitales de España (GESITRA-REIPI) que cumplían los criterios de sospecha de resistencia a los antivirales clásicos (definidos por la presencia de cargas virales estables o en aumento, o por la persistencia de síntomas clínicos a pesar de recibir un tratamiento antiviral adecuado durante al menos 2 semanas) que no han recibido previamente LTV. Para cada paciente se ha estudiado genotípicamente mediante secuenciación Sanger el gen UL56, codificante de la terminasa del HCMV, diana principal de LTV. Estas secuencias se han alineado con el genoma del HCMV de referencia y se han analizado cada uno de los cambios para hallar mutaciones asociadas a resistencia, polimorfismos asociados a sensibilidad o mutaciones no descritas hasta el momento.

**Resultados:** Se detectó la mutación puntual no sinónima R246C en la proteína pUL56 del HCMV de significado no escrito en 2 de los 42 pacientes analizados (4,75%). El resto de pacientes del estudio no presentaron ningún cambio en la secuencia respecto a la cepa de referencia. Dos de los pacientes incluidos en el estudio, debido a un fallo terapéutico frente a los antivirales clásicos, recibieron LTV como uso compasivo para el tratamiento de la infección por HCMV. Uno de los pacientes desarrolló la mutación puntual no sinónima C325F asociada a alto nivel de resistencia a LTV (incremento de la EC50 > 3.000) en las primeras semanas de tratamiento; y el otro la mutación F345L, cuyo significado es desconocido. Ambas mutaciones solo aparecieron tras la administración de LTV.

**Conclusiones:** El HCMV no presenta mutaciones de resistencia conocidas previas al uso de LTV, lo que sugiere la ausencia de resistencias primarias. Sin embargo, confirma la capacidad del HCMV de desarrollar mutaciones de resistencia a LTV precozmente cuando se administra como tratamiento frente a la infección. Este estudio corrobora la inexistencia de resistencias cruzadas a los antivirales clásicos, con los que han sido tratados los pacientes incluidos en el estudio. Es necesario el estudio fenotípico de las mutaciones no descritas hasta el momento para dilucidar su significado y asociación a resistencia, ya sea primaria o surgida tras el tratamiento, pudiendo utilizarse como biomarcador de prevención de respuesta a LTV. Una detección precoz es fundamental para poder ajustar adecuadamente los tratamientos y minimizar la aparición de resistencias.

#### 0165. EXPOSICIÓN A CITOMEGALOVIRUS Y RIESGO DE INFECCIÓN TARDÍA EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL: EXPLORANDO LOS EFECTOS INDIRECTOS EN UNA COHORTE CONTEMPORÁNEA

I. Rodríguez-Goncer, M. Fernández-Ruiz, L. Corbella Vázquez,  
F. López-Medrano, R. San Juan Garrido, T. Ruiz-Merlo,  
P. Parra Aragón, N. Polanco Fernández, A. de Andrés Belmonte  
y J.M. Aguado García

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

**Introducción:** La infección por citomegalovirus (CMV) se acompaña de una serie de fenómenos de inmunomodulación vinculados a estrategias de evasión inmune ("efectos indirectos" del CMV). Algunos estudios sugieren que la replicación mantenida por CMV aumenta la susceptibilidad frente a otras infecciones postrasplante. La evidencia clínica que sustenta esta hipótesis, no obstante, es limitada. El objetivo de este estudio consistió en analizar la relación entre la replicación por CMV durante los 6 primeros meses postrasplante y el posterior desarrollo de infección tardía no-CMV en receptores de trasplante renal (TR).

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de cohorte que incluyó 261 receptores de TR en nuestro centro entre noviembre de 2014 y diciembre de 2016, con una mediana de seguimiento de 1.088,0 días (rango intercuartílico [RIQ]: 501,5-1.288,0). La carga viral de CMV se monitorizó mediante PCR en tiempo real semanalmente durante el primer mes, mensualmente hasta el mes 5.<sup>o</sup> y posteriormente cada 3

meses hasta completar el primer año postrasplante (mediana de 10 puntos de monitorización por paciente). Como medida de exposición acumulada a CMV estimamos el área bajo la curva de la viremia en los primeros 180 días (AUC<sub>180</sub>). El objetivo primario del estudio fue el desarrollo de infección global en el periodo tardío (a partir del 6.º mes postrasplante), excluyendo cistitis e infección/enfermedad por CMV. Analizamos como objetivos secundarios el desarrollo de infección bacteriana y oportunista durante dicho periodo.

**Resultados:** La distribución de la cohorte según el estado serológico donante/receptor (D/R) incluía 231 (88,5%) pacientes de riesgo “intermedio-bajo” (223 [85,4%] R+ y 8 [3,1%] D-/R-) y 30 (11,5%) pacientes de riesgo “alto” (D+/R-). La profilaxis frente a CMV fue administrada en 146 pacientes (55,9%) durante una mediana de 99,5 días (RIQ: 91,0-141,2). La incidencia acumulada de cualquier infección por CMV durante los 6 primeros meses fue 42,5% (111/261), con una viremia pico mediana de 3,2 log<sub>10</sub>UI/ml (RIQ: 2,6 - 3,7). La incidencia de infección global, bacteriana y oportunista en el periodo tardío, fue 16,7% (41/246), 11,8% (29/246) y 1,4% (4/246), respectivamente. No hubo diferencias significativas en la incidencia de infección global tardía en función del grupo serológico D/R (24,1% versus 15,7% en pacientes de riesgo “alto” e “intermedio/bajo”, respectivamente; p = 0,278) o del desarrollo o no de cualquier viremia por CMV (17,6% frente a 15,9%; p = 0,734) o de viremia > 1.000 UI/ml (21,1% frente a 14,9%; p = 0,259) en los 6 primeros meses postrasplante. Tanto la viremia pico (3,4 frente a 3,2 log<sub>10</sub>UI/ml; p = 0,438) como el AUC<sub>180</sub> de CMV (mediana: 36.067 frente a 32.398 UI/ml; p = 0,936) durante este periodo fueron similares en pacientes que desarrollaron o no infección global tardía. Tampoco se observaron diferencias al analizar los objetivos secundarios de infección bacteriana y oportunista en el periodo postrasplante tardío.

**Conclusiones:** El presente estudio, basado en la monitorización estrecha de la replicación viral a lo largo de los 6 primeros meses postrasplante, no permite confirmar que la exposición acumulada al CMV aumente el riesgo posterior de infección global, bacteriana u oportunista en receptores de TR.

#### 0166. EXPERIENCIA EN TRASPLANTE RENAL CON DONANTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C: VIRÉMICOS Y NO VIRÉMICOS

A. Franco<sup>1</sup>, E. Merino<sup>1</sup>, F. Moreso<sup>2</sup>, N. Balibrea<sup>1</sup>, J. Kanter<sup>3</sup>, Y. González<sup>1</sup>, A. Gimeno<sup>1</sup>, J. Contreras<sup>1</sup> y J. Portilla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. <sup>2</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

**Introducción:** Aunque los órganos con serología positiva para VHC, han sido desestimados para trasplante (excepto en receptores VHC), actualmente basados en dos estudios pilotos realizados en USA, y en la Conferencia de Consenso de la Sociedad Americana de Trasplante de 2017 sobre la utilización de órganos con serología VHC positiva, tanto virémicos como no virémicos, iniciamos un programa de trasplante renal con órganos VHC.

**Objetivos:** Desarrollo de un programa de trasplante renal con utilización de órganos con serología VHC positiva, virémicos y no virémicos, y análisis de los resultados.

**Material y métodos:** Se remiten a nuestro centro todos los riñones detectados por la ONT con serología VHC, realizando a su llegada PCR-VHC. Los órganos no-virémicos se trasplantan según protocolo habitual. Los órganos virémicos, se trasplantan según el protocolo desarrollado: selección e información previa de los receptores, administración pretrasplante de glecaprevir 300 mg-pribestavir 120 mg y posteriormente durante 8 semanas, seguimiento clínico y mediante PCR-serología de los receptores.

**Resultados:** Desde enero de 2018 se han enviado 14 donantes VHC: 5 virémicos y 9 no-virémicos (6 con tratamiento VHC previo). Cuatro

riñones fueron excluidos del protocolo: dos trasplantados en receptores VHC y 2 pérdidas por problemas en la extracción, por tanto se realizaron 24 trasplantes. Órganos virémicos: 8 receptores (4 mujeres), con edad media de 54 años. Cuatro presentaron cvp < 150 cop/ml, en los días 1-3 postrasplante, con indetectabilidad posterior en todos los controles, seguimiento medio de 6 meses. Seis receptores presentaron seroconversión con una mediana de 7 semanas. Ningún paciente elevó transaminasas, y todos presentaron buena tolerancia a los DAA. Órganos no virémicos: 16 receptores (6 mujeres) con edad media de 54 años, sin desarrollo de viremia ni elevación de transaminasas en ningún paciente pero seroconversión en el 18% (3/16) en una mediana de 11 semanas. Los 24 receptores presentaron buena evolución de función renal (CK-EPI 35-65 ml/min), excepto una paciente del grupo de no-virémicos que falleció por pancreatitis aguda necrotizante en el postrasplante inmediato.

**Conclusiones:** La utilización de riñones VHC- no virémicos es segura, aunque se detecta seroconversión a VHC en el 18% de los pacientes. La utilización de profilaxis pretrasplante y tratamiento posterior con DAA, dentro de nuestro protocolo, evita el desarrollo de infección por VHC en receptores de riñones virémicos. Por tanto, debe replantearse la utilización de órganos infectados por VHC.

#### Sesión oral 18:

*Epidemiología de la resistencia a los antimicrobianos*  
Sábado, 25 de mayo de 2019 - Sala Londres - 09:30 h

#### 0167. DETECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS CON ACTIVIDAD FRENTE A PATÓGENOS HOSPITALARIOS EN EFLUENTES DE HOSPITALES ANDALUCES DE TERCER NIVEL. RESULTADOS DEL PROYECTO CANALIS

L. Romero-Oraá<sup>1</sup>, V. Merino-Bohórquez<sup>1</sup>, R. Tejero<sup>2</sup>, F. Torrecillas-Marín<sup>2</sup>, F. Galán<sup>3</sup>, J. Borrego<sup>4</sup>, J. López-Flores<sup>5</sup> y L. López-Cerero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>3</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. <sup>4</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. <sup>5</sup>Bruker Daltonics, Madrid.

**Introducción:** La eliminación de antibióticos activos por parte de los centros sanitarios supone una contaminación que puede tener un importante papel en la generación y selección de bacterias multirresistentes. Actualmente los efluentes hospitalarios son vertidos directamente a la red de recogida de aguas residuales urbanas y no existe un procedimiento específico para su eliminación en las plantas de tratamiento. El objetivo de este estudio fue analizar la presencia y concentración de antibióticos con actividad frente a Gram negativos de uso hospitalario en 4 hospitales andaluces.

**Material y métodos:** Se tomaron muestras mensuales de 50 ml de los efluentes procedentes de la zona de hospitalización de pacientes durante 6 meses de 4 hospitales (H. Reina Sofía, H. Puerta del Mar, H. Virgen de las Nieves y H. Virgen Macarena) y se conservaron a -80 °C hasta su análisis. Se analizó la presencia de amoxicilina, ciprofloxacina, levofloxacina, ertapenem, meropenem, piperacilina y tazobactam. El análisis se realizó mediante espectrometría de masas de alta resolución de tiempo de vuelo acoplada a cromatografía de líquidos con preconcentración y extracción on-line (LC-(OLE)-QTOF). Las muestras de agua se centrifugaban directamente en el recipiente de recolección de muestra con el fin de eliminar material sólido en suspensión y posteriormente vializadas para su análisis. El sistema cromatográfico permite la preconcentración de 200 ul de muestra en una trampa para adsorción de compuestos orgánicos y posterior extracción automáti-

ca para su separación y detección. Los límites de cuantificación establecidos fueron de: 0,5 ng/ml para amoxicilina, ciprofloxacina y tazobactam; y de 0,2 ng/ml para levofloxacina, ertapenem, meropenem y piperacilina.

**Resultados:** Se detectó la presencia de todos los antibióticos estudiados excepto de ertapenem. El antibiótico que se detectó en más cantidad fue ciprofloxacina (media 159,1 ng/ml, rango 0-2.800) en los 4 hospitales en 13 (54%) muestras, seguido de piperacilina (media 13,9 ng/ml, rango 0-211,1) en 3 hospitales en 8 (33%) muestras. En el caso de amoxicilina, levofloxacina, tazobactam, y meropenem las cantidades medias fueron de 3,4 ng/ml (rango 0-54,1), 2,7 ng/ml (rango 0-18,8), 2,0 ng/ml (rango 0-43,3) y 0,1 ng/ml (rango 0-1,6) respectivamente. Se observó una gran variabilidad entre los distintos meses.

**Conclusiones:** 1) El método empleado permitió la detección tanto de betalactámicos, excepto ertapenem, como fluorquinolonas en aguas residuales hospitalarias. 2) Los efluentes hospitalarios contienen con frecuencia concentraciones altas de ciprofloxacina y en menor cantidad otros antibióticos de amplio espectro. 3) La presencia de estos antibióticos en estos vertidos podría suponer una contaminación de aguas superficiales.

#### 0168. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE INFECCIONES POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN ESPAÑA (ESTUDIO BMR-SEIMC)

J.R. Paño Pardo<sup>1</sup>, F.J. Castillo García<sup>1</sup>, J.L. del Pozo León<sup>2</sup>, J. Fernández Domínguez<sup>3</sup>, M. Telenti Asensio<sup>3</sup>, I. Gracia Ahufinger<sup>4</sup>, M. Recio<sup>4</sup>, C. Colmenarejo Serrano<sup>5</sup>, L. Porrás Leal<sup>5</sup>, F. González Romo<sup>6</sup>, M.J. Núñez Orantes<sup>6</sup>, J.C. Rodríguez Díaz<sup>7</sup>, E. Merino de Lucas<sup>7</sup>, J. Vila Estapé<sup>8</sup> y J.M. Cisneros Herreros<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>2</sup>Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona. <sup>3</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>4</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. <sup>5</sup>Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real. <sup>6</sup>Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid. <sup>7</sup>Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. <sup>8</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. <sup>9</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Introducción:** Conocer el impacto clínico de las infecciones resistentes a los antibióticos es fundamental para establecer la magnitud del problema de la resistencia a los antibióticos y darle así la prioridad necesaria. Nuestro objetivo fue estimar la incidencia y mortalidad anual de infecciones por bacterias multiresistentes (BMR) en pacientes ingresados en España.

**Material y métodos:** Estudio observacional, prospectivo con un período de inclusión de una semana (12/03/2018 a 18/03/2018) y un seguimiento de 30 días, llevado a cabo en 82 hospitales españoles. Se incluyeron todos los pacientes consecutivos con identificación de BMR en muestra clínica que los médicos responsables de los pacientes consideraron clínicamente relevantes. Se registraron variables demográficas, clínicas y microbiológicas así como la mortalidad cruda a 30 días. La incidencia y mortalidad anuales por infecciones BMR en España se estimaron a partir de los datos observados mediante proyecciones basadas en el catálogo nacional de hospitales del Ministerio de Sanidad.

**Tabla.** Comunicación 0168

Tipo de hospital	Tasa (observada) de incidencia de infecciones por BMR (IC95)	Mortalidad observada a 30 días	Número estimado de estancias (Catálogo Nacional de Hospitales)	Número estimado de infecciones por BMR(IC95)	Número estimado de muertes por BMR (IC95)
I	0,339 (0,205-0,473)	11,1%	15.712.260	53.282 (32.210-74.319)	5.920 (1.257-17.283)
II	0,442 (0,386-0,499)	20,6%	13.710.752	60.656 (52.924-68.417)	11.435 (7.952-14.808)
III	0,370 (0,337-0,404)	21,2%	12.807.922	47.443 (43.163-51.744)	9.089 (7.172-11.015)
IV	0,351 (0,296-0,406)	14,4%	6.868.061	24.089 (20.329-27.884)	3.142 (1.717-4.533)
Total	0,382 (0,357-0,407)	18,9%	49.098.995	185.470 (148.626-222.364)	29.586 (18.099-47.639)

**Resultados:** Se identificaron BMR en 960 muestras clínicas de 81 de los 82 hospitales participantes. De ellas, 907 representaban infecciones clínicamente significativas en un total de 852 pacientes con una incidencia de (0,382 infecciones MDR/100 estancias). La MDR más frecuentemente identificada fue *Escherichia coli* BLEE. (n = 231/907; 25,5%) mientras que el tipo de infección más frecuente fueron las infecciones del tracto urinario (n = 287/852; 33,7%). Ciento sesenta y un pacientes (161) fallecieron en los 30 días que siguieron a la identificación de la bacteria (mortalidad 18,9%). Las infecciones anuales estimadas a nivel nacional causadas por MDRO fueron 185.470 (IC95% 148.626-222.364) y las muertes estimadas dentro de los 30 días del inicio de las infecciones MDRO fueron 29.586 (IC95% 18.099-47.639).

**Conclusiones:** La magnitud del problema de la resistencia a los antibióticos en España, teniendo en cuenta la incidencia y mortalidad de infecciones BMR es más alta de lo que se había considerado. Es fundamental que los recursos destinados al control de este problema de salud pública sean acordes a su relevancia.

#### 0169. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE BACTERIEMIAS POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTIRRESISTENTE Y RESISTENCIA EXTENSA EN LA COHORTE MULTICÉNTRICA ESPAÑOLA PROBAC

M. Guzmán García<sup>1</sup>, M.L. Fernández Ávila<sup>2</sup>, A. Sousa Domínguez<sup>3</sup>, P. Martínez Pérez-Crespo<sup>4</sup>, G. Euba Ugarte<sup>5</sup>, L. Valiente de Santis<sup>6</sup>, C. Sierra Atienza<sup>7</sup>, C. Armiñanzas<sup>8</sup>, L. Buzón Martín<sup>9</sup>, M. Arias Temprano<sup>10</sup>, J. Fernández Suárez<sup>11</sup>, L. Boix-Palop<sup>12</sup>, J.A. Sevilla Blanco<sup>13</sup>, F. Riba Porquet<sup>14</sup>, A. Jover-Saenz<sup>15</sup>, L.E. López Cortes<sup>16</sup>, I. López-Hernández<sup>16</sup>, J. Rodríguez Baño<sup>16</sup>, P. Martínez Pérez-Crespo<sup>3</sup> y Grupo PROBAC REIP/GEIH-SEIMC/SAEI

<sup>1</sup>Hospital San Juan de la Cruz, Úbeda. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real. <sup>3</sup>Hospital Universitario de Vigo, Vigo. <sup>4</sup>Hospital Povisa, Vigo. <sup>5</sup>Hospital de Cruces, Barakaldo. <sup>6</sup>Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. <sup>7</sup>Hospital Universitario de Valme, Sevilla. <sup>8</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>9</sup>Hospital Universitario de Burgos, Burgos. <sup>10</sup>Hospital Universitario de León, León. <sup>11</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>12</sup>Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa. <sup>13</sup>Hospital Universitario de Jerez, AGS Jerez, Costa Noroeste, Sierra de Cádiz, Jerez. <sup>14</sup>Hospital General de Granollers, Granollers. <sup>15</sup>Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida. <sup>16</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena/Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS)/Universidad de Sevilla/Centro Superior de Investigaciones Científicas, Sevilla.

**Introducción y objetivos:** El objetivo de este análisis es valorar la identificación de posibles factores predisponentes para presentar bacteriemia por *P. aeruginosa* multirresistente (MDR) y resistencia extensa (XDR) utilizándose los datos obtenidos de la cohorte multicéntrica PROBAC compuesta por 27 hospitales españoles de distinto nivel asistencial. Se realizó análisis estadístico para plantear relación entre factores de interés recogidos y seleccionar aquellos con relevancia para posteriormente realizar un modelo de regresión multivariante e intentar objetivar que factores se asocian de forma independiente a la predisposición para adquisición de *P. aeruginosa* MDR y XDR.

**Material y métodos:** Análisis de una cohorte prospectiva multicéntrica (27 hospitales españoles) de pacientes con bacteriemias diagnosticadas entre octubre de 2016 y septiembre de 2017 (cohorte PROBAC). Se realizó un análisis univariante (t de Student para variables continuas y  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher para variables categóricas) y multivariante (regresión logística multivariante y cálculo del área bajo la curva calculado mediante curva ROC) de las bacteriemias por *P. aeruginosa* MDR o XDR. Se utilizó la definición de MDR y XDR propuesta por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC).

**Resultados:** De un total de 2.883 de bacteriemias por Gram negativos, 194 fueron ocasionadas por *P. aeruginosa* (6,73%) con datos obtenidos para su análisis, siendo MDR 27,3% (53/194) y XDR 6,1% (12/194). Como datos demográficos de interés destacan: hombres 67,9%; edad media 65,9 ( $\pm$  15,54) años, McCabe no fatal 54,85%, últimamente fatal 26,5% y rápidamente fatal 18,7%; índice de Charlson > 3: 64,9% (MDR: 58,3%); índice de Pitt > 3: 6,7% (MDR: 11,3%). Tratamiento empírico adecuado: global: 47,4%; MDR: 50,9%; XDR: 58,3%. Analizando por subgrupos de MDR y XDR, se procedió a la realización de análisis multivariante identificando como predictores de *P. aeruginosa* MDR (OR ajustado [IC95%]: neutropenia < 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> (0,12 [0,014-1,07], p = 0,057); tratamiento en mes previo con quinolonas (5,08 [1,1-23,4], p = 0,037); piperacilina/tazobactam (4,22 [1,61-11,05], p = 0,003) o carbapenems (9,55 [3,03-30,02], p  $\leq$  0,001); el área bajo la curva con curva ROC (AUCROC) para este modelo multivariante fue: 0,712. En cuanto a *P. aeruginosa* XDR: tratamiento en el mes previo con carbapenems (3,46 [0,85-14,08], p = 0,083). AUCROC: 0,776. En cuanto al subgrupo *P. aeruginosa* MDR nosocomial [33/53 (62,3%)] presenta como factores independientes el tratamiento previo con piperacilina/tazobactam (4,97 [1,61-15,33], p = 0,005), tratamiento previo con meropenem/imipenem (15,62 [3,84-63,522], p < 0,001). En el subgrupo *P. aeruginosa* XDR nosocomial [8/12 (66,7%)], el tratamiento previo con meropenem/imipenem presenta relación, aunque no es significativa (3,56 [0,76-16,58], p = 0,1).

**Conclusiones:** La toma de antibióticos en el mes previo basados en quinolonas, piperacilina/tazobactam y carbapenems se asoció de manera independiente en nuestra cohorte con el aislamiento de bacteriemias por *P. aeruginosa* MDR y XDR. En pacientes inmunodeprimidos y con presentación grave la presencia de estos factores debe ser tenida en cuenta para el planteamiento del tratamiento empírico. El uso de antibióticos previos debe de mantenernos alerta ante la posible adquisición de cepas multirresistente.

#### 0170. DISEMINACIÓN DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*-ST307 PRODUCTORA DE KPC-3 ASOCIADA A LA EMERGENCIA DE LA RESISTENCIA A CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM EN UN HOSPITAL TERCIARIO DE MADRID

J. Sánchez-López<sup>1</sup>, M. Hernández-García<sup>1</sup>, C.A. Massone<sup>2</sup>, P. Moreno-Núñez<sup>1</sup>, N. López-Fresneña<sup>1</sup>, M.I. Morosini<sup>1</sup>, R. Cantón<sup>1</sup> y P. Ruiz-Garbajosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>2</sup>Hospital General de Agudos Teodoro Álvarez de CABA, Buenos Aires.

**Objetivos:** La epidemiología local en nuestro hospital se caracteriza por una alta prevalencia de clones de alto riesgo (CAR) de *Klebsiella pneumoniae* (Kp) productora de OXA-48. Sin embargo, Kp productora de KPC (Kp-KPC) se aísla esporádicamente y asociada a clones no-epidémicos, no relacionados con el complejo clonal 258 (CC258). El objetivo de este trabajo fue describir la epidemiología y características microbiológicas de los aislados de Kp-KPC recogidos en nuestro Hospital tras observar un incremento en la proporción de estos aislados durante 2017.

**Material y métodos:** Entre marzo de 2017 y febrero de 2018, se recogieron los aislados (no duplicados) de Kp productores de carbapenemas procedentes de muestras clínicas (38,8%) y de control de portadores (61,2%) provenientes de 353 pacientes. La identificación bacteriana se

realizó mediante MALDI-TOF-MS (Bruker Daltonics, DE) y la sensibilidad antimicrobiana se estudió mediante microdilución (MicroScan, BeckmanCoulter, CA) y tiras en gradiente (Liofilchem, IT). Los valores de CMI se interpretaron utilizando los criterios de EUCAST-2018. La producción de carbapenemas se detectó fenotípicamente mediante el kit de confirmación KPC/MBL (Rosco Diagnostica, DE) Los genes *bla*<sub>KPC</sub> y *bla*<sub>ESBL</sub> se caracterizaron por PCR y secuenciación. La estructura poblacional de los aislados se analizó mediante PFGE (*Xba*I) y MLST. Asimismo, se revisaron las historias clínicas de los pacientes.

**Resultados:** En el 19,2% (68/353) de los pacientes infectados y/o colonizados con Kp productoras de carbapenemas se aisló Kp-KPC (41,5% en muestras clínicas y 58,5% en muestras de vigilancia). La media de edad fue 74,4 años (DE = 15) y el 43,9% fueron mujeres. La mayor parte de los pacientes estuvieron ingresados en Medicina Interna (16,7%) y Gastroenterología (13,6%). Todos los aislados de Kp-KPC (n = 68), excepto tres (ST54 n = 1; no caracterizados n = 3), estaban estrechamente relacionados por el análisis con *Xba*I-PFGE y se correspondieron con ST307 por MLST. En todas las Kp-KPC-ST307 se detectó la producción de KPC-3, mientras que en la Kp-KPC-ST54 se identificó la variante KPC-2. ST307-Kp-KPC-3 se asoció con la coproducción de CTX-M-15 y ST54-Kp-KPC-2 con SHV-12. Los aislados de Kp-KPC mostraron altos porcentajes de resistencia a carbapenems (100% ertapenem y 97,2% meropenem) y a otros antimicrobianos [ciprofloxacino (95,5%), cotrimoxazol (92,4%), gentamicina (86,5%), tobramicina (85%)]. Por el contrario, fueron sensibles a colistina (100%), tigeciclina (78%) y ampicacina (96%). En 4 de 68 (6%) pacientes, se recogieron aislados de Kp-KPC-ST307 resistentes a ceftazidima/avibactam (CAZ/AVI). En dos de estos casos, dicha resistencia se observó durante el tratamiento con CAZ/AVI y coincidió con la recuperación simultánea de la sensibilidad a meropenem.

**Conclusiones:** Kp-KPC-ST307 se ha descrito como un CAR de reciente aparición que está reemplazando al CC258 en algunas regiones. En este trabajo describimos la rápida diseminación de Kp-KPC-ST307 en nuestro hospital y la emergencia de resistencia a CAZ/AVI durante el tratamiento con dicho antimicrobiano. El alto potencial de diseminación de este clon y la posibilidad de desarrollo de resistencia a CAZ/AVI durante el tratamiento, ponen de manifiesto la necesidad de implantar sistemas eficaces para su detección y control en el entorno hospitalario.

#### 0171. DISEMINACIÓN DEL LINAJE EMERGENTE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ST307 MULTIRRESISTENTE EN TRES HOSPITALES DEL ÁREA DE BARCELONA

A. Moreno-Mingorance<sup>1</sup>, A. Fàbrega<sup>1</sup>, E. Miró<sup>2</sup>, M. Herranz<sup>3</sup>, J. Oteo-Iglesias<sup>4</sup>, E. Fernández-Piqueras<sup>2</sup>, B. Almirante<sup>1</sup>, Y. Hoyos<sup>5</sup>, A. Rivera<sup>2</sup>, C. Ferrer<sup>1</sup>, C. González Juanes<sup>3</sup>, B. Viñado<sup>1</sup>, J.P. Horcajada<sup>3</sup>, M. Pérez-Vázquez<sup>4</sup>, M. Montero<sup>3</sup>, J.Á. Rodrigo<sup>1</sup>, Á. Cótura<sup>2</sup>, J. López-Contreras<sup>2</sup>, M.N. Larrosa<sup>1</sup> y J.J. González-López<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>3</sup>Hospital del Mar, Barcelona. <sup>4</sup>Laboratorio de Resistencia a Antibióticos, Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid. <sup>5</sup>Laboratori de Referència de Catalunya, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** La diseminación de linajes multirresistentes (MDR) de *Klebsiella pneumoniae* (Kp) de alto riesgo epidemiológico supone un problema emergente de salud pública. Los estudios epidemiológicos han demostrado ser de absoluta necesidad para: i) detección de clones emergentes, ii) caracterización molecular de perfiles de resistencia y virulencia, y iii) evaluación de su capacidad de diseminación. La secuenciación de genomas completos (WGS) permite una caracterización completa de microorganismos, a la vez que aporta un nivel de resolución óptimo en los estudios de epidemiología molecular. El objetivo del presente estudio fue determinar mediante WGS la diversidad clonal y la caracterización del resistoma y el viruloma de Kp resistentes a cefalosporinas de tercera generación, no productores de carbapenemas, de 3 hospitales de Barcelona a lo largo de un año.

**Material y métodos:** Se aplicó la WGS a 63 aislados no duplicados de Kp productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y AmpC, obtenidos entre noviembre de 2017 y noviembre de 2018 en el Hospital del Mar (n = 23), Hospital Vall d'Hebron (n = 20) y el Hospital de Sant Pau (n = 20). El tipado molecular se estudió mediante cgMLST, MLST y análisis de SNPs. El resistoma, viruloma y la caracterización del contenido plasmídico se realizó con las herramientas *Resistance gene identifier*, *VFAnalyzer* y *Plasmidfinder* junto *pMLST-web server*, respectivamente.

**Resultados:** Se identificaron 25 secuenciotipos (STs) diferentes, siendo el ST307 el más prevalente (35%, n = 22) seguido por el ST17 (9,5%, n = 6). Ambos STs fueron los únicos detectados en los 3 hospitales participantes. En relación a los aislados del ST307, el 59% procedían de orina, el 18% de cultivos de vigilancia, el 14% de muestras respiratorias y el 9% de otras localizaciones. Estos fueron portadores de *blaCTX-M-15*, *blaSHV-28* y de las sustituciones S831 (GyrA) y S801 (ParC) determinantes de resistencia a fluoroquinolonas. La mayoría fueron portadores de *blaOXA-1* (82%) y *qnrB1* (77%), así como de otros genes de resistencia a aminoglucósidos [*aph(3'')Ib*, *aph(6)Id*, *aac(3)IIB*], quinolonas (*qnrB4*, *qnrB6*), trimetoprim (*dfpA*) y sulfamidas (*sul2*) en diversas proporciones. Un porcentaje menor fue también portador *blaTEM-30* (18%) y *blaDHA-1* (10%). El 96% de los aislados del ST307 eran portadores de un plásmido IncFIIK\_7, todos compartían el mismo perfil antigénico (KL102, O2v2) y poseían el sideróforo salmoquelina. En relación a la distancia mínima de pares de aislados del ST307: I) el 14% diferían en menos de 10 SNPs (rango 4-115, 540 SNPs), y II) el 68% diferían en menos de 14 genes por cgMLST (rango: 0-27, 2.358 genes).

**Conclusiones:** Estudios recientes han alertado de la emergencia en diversos países del linaje Kp ST307 productor de CTX-M-15 y, en ocasiones, de distintos tipos de carbapenemasas. Nuestros resultados revelan que este linaje, no comunicado con anterioridad en nuestra área geográfica, es el que mayoritariamente se asocia actualmente a la infección por Kp BLEE en Barcelona. La estrecha diversidad genética detectada entre los aislados estudiados sugiere una diseminación reciente en los tres hospitales. Una monitorización continuada de Kp ST307 y otros STs será indispensable para establecer las medidas necesarias que ayuden a prevenir un aumento de su diseminación.

#### 0172. DINÁMICA DE TRANSMISIBILIDAD DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORA DE BLEE (KPBLEE) SIN PRECAUCIONES DE CONTACTO EN UN HOSPITAL DE AGUDOS

M. López Sánchez, M. Xercavins Valls, M. Riera García, C. Porta Naharro, O. Monistrol Ruano, E. Padilla Esteba, M. Ballesteró Téllez, J. Pérez Jove, N. Freixas Sala y E. Calbo Sebastián  
Hospital Universitari Mutua Terrassa, Terrassa.

**Introducción:** La *European Society of Microbiology and Infectious Diseases* recomienda instaurar precauciones de contacto (PC) en los pacientes colonizados/infectados por KpBLEE. Estas recomendaciones disponen de un bajo grado de evidencia fuera de situaciones de brote o epidemia. Por otra parte las PC presentan inconvenientes relacionados con la seguridad del paciente, aumento de costes y esfuerzos organizativos.

**Objetivos:** 1) Determinar la tasa de transmisibilidad de KpBLEE entre casos índice (CI) y pacientes contacto (PCO) sin la aplicación de PC. 2) Medir la colonización ambiental.

**Material y métodos:** Estudio observacional. Ámbito: Hospital Universitari Mútua Terrassa de 400 camas en habitaciones dobles con 103.315 estancias/año. Periodo: enero-diciembre 2018. Población: pacientes ingresados en unidades de bajo riesgo. Se excluyó UCI, pacientes con lesiones exudativas y hematológicos con neutropenia. Se consideró CI los pacientes colonizados/infectados con KpBLEE identificados mediante una muestra clínica, PCO los que compartieron habitación  $\geq 24$  h con un CI y caso secundario (CS) al PCO con adquisición del mismo clon de KpBLEE que el CI con el que había compartido habitación. Variables:

edad, sexo, estancia hospitalaria y días de exposición. Comorbilidad (Charlson) y dependencia (Barthel). Se realizó vigilancia activa de los PCO mediante frotis rectal y muestras de heridas, drenajes y/o urocultivo en pacientes portadores de sonda vesical, al inicio del contacto, c/7 días y alta. Paralelamente se recogieron muestras ambientales de superficies próximas al PCO y desagüe del lavabo. Microbiología: la producción de BLEE fue detectada mediante técnica de sinergia con doble disco. Las muestras ambientales se sembraron en placa de ESBL (bioMérieux). Para establecer la relación clonal, las cepas se estudiaron mediante técnica de rep-PCR (Diversilab, bioMérieux).

**Resultados:** Durante el estudio 49 pacientes colonizados/infectados por KpBLEE generaron 56 episodios-CI, a los que estuvieron expuestos 109 PCO. Se realizaron cultivos para la búsqueda de portadores a 103 (94,5%) PCO. Las características de CI y PCO fueron respectivamente: edad media 74,6 años (DE  $\pm 15,69$ ) vs 71,19 (DE  $\pm 14,73$ ); mujeres 32,7% frente a 29,1%; mediana días de ingreso 15 (RIC 10-31,5) frente a 9 (RIC 6-18); índice de Barthel media 59,11 (DE  $\pm 39,01$ ) frente a 34,42 (DE  $\pm 34,42$ ); Charlson ajustado a la edad 5,23 (DE  $\pm 2,4$ ) frente a 4,2 (DE  $\pm 2,45$ ) y tratamiento antibiótico 80,4% frente a 69,9%. Se contabilizaron 554 días de exposición en los PCO con una mediana de 4 (RIC 3-7). Estudio molecular: en los CI: se estudiaron 52/56 episodios-CI (92,9%), se identificaron 43 clones diferentes; 36 únicos y 7 coincidían en 2-3 pacientes sin relación tiempo-espacio que confirmara transmisión. En los PCO: se detectó colonización por KpBLEE en 3 (2,9% de 103 PCO), tan solo 2 casos (1,9%) fueron considerados CS, densidad de incidencia de 3,6 CS por 1.000 días de exposición. En relación a los cultivos ambientales, 29 (28,2%) de los 103 PCO estuvieron expuestos a una superficie contaminada por KpBLEE. Solo un CS estuvo expuesto a KpBLEE ambiental pero de distinto clon.

**Conclusiones:** La endemia policlonal así como la baja transmisibilidad de KpBLEE entre pacientes sin PC nos lleva a replantear el riesgo beneficio de las mismas. Es necesario valorar el impacto de los reservorios ambientales a largo plazo.

#### 0173. PERSISTENCIA DEL LINAJE DE *E. COLI* ST131 RESISTENTE A CEFALOSPORINAS EN BARCELONA Y EMERGENCIA DEL LINAJE EPIDÉMICO ST1193

A. Moreno-Mingorance<sup>1</sup>, A. Fàbrega<sup>1</sup>, T. Cornejo-Sánchez<sup>1</sup>, M. Herranz<sup>2</sup>, A. Rivera<sup>3</sup>, M. Pérez-Vázquez<sup>4</sup>, J. López-Contreras<sup>3</sup>, N. Prim<sup>5</sup>, E. Miró<sup>3</sup>, C. González Juanes<sup>2</sup>, E. Fernández-Piqueras<sup>3</sup>, J. Oteo-Iglesias<sup>4</sup>, M. Montero<sup>2</sup>, À. Cotura<sup>3</sup>, C. Ferrer<sup>1</sup>, B. Almirante<sup>1</sup>, J.Á. Rodrigo<sup>1</sup>, J.P. Horcajada<sup>2</sup>, J.J. González-López<sup>1</sup> y M.N. Larrosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital del Mar, Barcelona. <sup>3</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>4</sup>Laboratorio de Resistencia a Antibióticos, Centro Nacional de Microbiología, ISCIII, Madrid. <sup>5</sup>Laboratori de Referència de Catalunya, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** La prevalencia y la epidemiología de *Escherichia coli* (Ec) multiresistente (MDR) ha ido evolucionando a lo largo de las últimas décadas. De especial relevancia ha sido la emergencia y diseminación pandémica de determinados linajes de alto riesgo epidemiológico, como el *E. coli* ST131 causante de infección extraintestinal y su contribución a la diseminación de diversos determinantes de resistencia. El objetivo del presente estudio fue determinar mediante secuenciación de genomas completos (WGS) la diversidad clonal y el resistoma de Ec resistentes a cefalosporinas de tercera generación (C3G), no productores de carbapenemasa, de 3 hospitales de Barcelona a lo largo de un año.

**Material y métodos:** Se incluyeron en este estudio 76 aislados de Ec no duplicados productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y AmpC, obtenidos entre noviembre de 2017 y noviembre de 2018 en el Hospital Vall d'Hebron (n = 34), el Hospital de Sant Pau (n = 30) y el Hospital del Mar (n = 12). El tipado molecular se estudió mediante MLST y cgMLST, el resistoma a través de la algoritmo infor-

mático *Resistance Gene Identifier*, el alelo de la fimbria H mediante *blastn* y el serogrupo por *SerotypeFinder*.

**Resultados:** Se identificaron un total de 20 secuenciotipos (STs) diferentes en el total de 76 aislados estudiados. El ST131 fue el más prevalente (57%), seguido del ST38 (8%); ambos fueron los únicos detectados en los 3 hospitales. Adicionalmente se detectaron los linajes de alto riesgo epidemiológico ST1193 (3%) y ST410 (3%). En conjunto, la prevalencia de BLEEs fue: CTX-M-15 55%, CTX-M-27 20%, CTX-M-14 10%, SHV-12 8%; y de AmpCs: *DHA-1* 5%. El 92% de los aislados eran portadores de mutaciones en *gyrA* y *parC*. Los aislados pertenecientes al ST131 procedían principalmente de muestras de orina (60%) y de cultivos de vigilancia (24%) y fueron mayoritariamente productores de CTX-M-15 (74%) y CTX-M-27 (19%), fimH30 (93%) y O25b:H4 (95%). Estos aislados mostraron una distancia mínima entre pares de aislados de entre 16 y 50 genes de diferencia por cgMLST en el 81% de los casos, siendo esta únicamente en tres casos (7%) inferior a 10 genes (rango 2-225, 2.513 genes). Adicionalmente se identificaron dos aislados pertenecientes al ST de nueva descripción ST8347, derivados del ST131 también productores de CTX-M-15. En relación al resto de aislados de linajes de alto riesgo epidemiológico: todos los del ST38 fueron O86:18 y FimH5 y principalmente se asociaron a CTX-M-14 (83%); los del ST1193 fueron O75:H5, fimH 1550 y productores de CTX-M-27; y los del ST410 fueron O:-H9, FimH 1546 y productores de CTX-M-15.

**Conclusiones:** Se evidencia la persistencia y la alta prevalencia del linaje de *E. coli* ST131 entre los aislados de esta especie resistentes a C3G en Barcelona a lo largo de 2018. El principal mecanismo de resistencia a betalactámicos de amplio espectro detectado sigue siendo CTX-M-15, aunque cabe destacar el aumento significativo de CTX-M-27. Además, este trabajo pone de manifiesto la aparición en España del linaje de alto riesgo epidemiológico ST1193, el cual ya se ha descrito como responsable de brotes nosocomiales en otros países.

#### 0174. ALTA PREVALENCIA DE CTX-M-15 B2-ESCHERICHIA COLI ST131 Y EMERGENCIA DE CTX-M-27 EN BACTERIEMIA DE ORIGEN URINARIO EN ESPAÑA (ESTUDIO ITU-BRAS-2)

F. Becerra Aparicio<sup>1</sup>, I. Merino<sup>2</sup>, R. Cantón<sup>1</sup>, P. Ruiz Garbajosa<sup>1</sup>, C. Sánchez Carrillo<sup>3</sup>, E. Cercenado<sup>3</sup>, S. Gómez Zorrilla<sup>4</sup>, A. Siverio<sup>4</sup>, J.P. Horcajada<sup>4</sup>, D. Berbel<sup>5</sup>, A. Rivera<sup>6</sup>, A. de Malet<sup>7</sup>, M. Xercavins<sup>8</sup>, J.A. Martínez<sup>9</sup>, E. Ruiz de Gopegui<sup>10</sup>, A. Oliver<sup>10</sup>, J.L. del Pozo<sup>11</sup>, D. López Mendoza<sup>12</sup> y J. Díaz Regañón<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitario del Río Hortega, Valladolid. <sup>3</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. <sup>4</sup>Centre Forum de l'Hospital del Mar, Barcelona. <sup>5</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>6</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>7</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>8</sup>Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa. <sup>9</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. <sup>10</sup>Hospital Son Espases, Mallorca. <sup>11</sup>Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona. <sup>12</sup>Merck España, Madrid.

**Introducción:** *E. coli* (Ec)-ST131 es un clon de alto riesgo (CAR) asociado a multiresistencia y producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), principalmente CTX-M-15. Recientemente, se ha descrito en Japón y algunos países europeos la emergencia de un nuevo subclón de ST131 asociado con la producción de CTX-M-27. El objetivo de este estudio fue describir las características microbiológicas y analizar la presencia del CAR-ST131, en una colección de aislados de Ec causantes de bacteriemias de origen urinario (BOU) recogidos en el seno del proyecto ITUBRAS-2 y comparar los datos con los obtenidos en el proyecto ITUBRAS-1 (2010-2011).

**Material y métodos:** El Proyecto ITUBRAS-2 es un estudio observacional prospectivo en el que participan 12 hospitales de diferentes áreas geográficas de España. Se incluyeron todos los casos de BOU relacionados con la asistencia sanitaria y se recogieron los aislados bacterianos de hemocultivos para su posterior estudio microbiológico-

(septiembre 2017-2018). La identificación bacteriana se confirmó por MALDI-TOF MS y la sensibilidad antibiótica se estudió por microdilución (EUCAST). La producción de BLEE y carbapenemasas fue investigada mediante difusión disco-placa y test colorimétricos, respectivamente. La presencia de los genes *bla*<sub>BLEE</sub> y *bla*<sub>carbapenemasa</sub> se confirmó mediante PCR y secuenciación. El análisis de los filogrupos de Ec y detección del CAR-ST131 se realizó por PCR-multiplex.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 261 episodios de BOU en los que se aislaron 272 microorganismos. Ec se identificó en el 53% (144/272) de los aislados. La prevalencia de Ec-BLEE aumentó del 14% (30/215) en 2011 al 31% (45/144) ( $p < 0,05$ ). No se detectaron aislados productores de carbapenemasa. Los aislados Ec-BLEE presentaron unos porcentajes de resistencia significativamente mayores que los no-BLEE para gentamicina (48% frente a 16%), tobramicina (59% frente a 16%) y ciprofloxacino (89% frente a 45%) ( $p < 0,05$ ). Solo un aislado Ec-BLEE fue resistente (CMI = 4 mg/l) a ceftolozano-tazobactam (MIC<sub>90</sub> = 1 mg/l). La mayoría de los aislados Ec-BLEE (36/45; 80%) fueron productores de CTX-M, siendo CTX-M-15 (26/45; 57%) la enzima más frecuente, seguida por CTX-M-27 (5/45, 11%). El filogrupo B2 fue el mayoritario (33/45, 73%) y el CAR-ST131 se identificó en el 66% (30/45) de los aislados Ec-BLEE, [frente a 54% (21/39) en 2011,  $p > 0,05$ ]. El 76% (23/30) de los aislados ST131 fueron productores de CTX-M-15. La mayoría de Ec-BLEE productores de CTX-M-27 (4/5) pertenecían a Ec-ST131 (4/30, 13% frente a 0/21 en 2010-2011). Todos los aislados Ec-ST131 fueron resistentes a ciprofloxacino y amoxicilina-clavulánico y además presentaron elevados porcentajes de resistencia a piperacilina-tazobactam (70%), tobramicina (66%), gentamicina (53%) y cotrimoxazol (43%).

**Conclusiones:** El porcentaje de Ec-BLEE causante de BOU ha aumentado significativamente en España durante los últimos seis años. Este aumento está asociado a la alta diseminación del CAR multiresistente CTX-M-15-ST131 y a la emergencia de CTX-M-27-ST131. Ceftolozano-tazobactam mostró elevada actividad en todas estas cepas.

#### 0175. COLONIZACIÓN POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE LA COMUNIDAD: ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL EN ESPAÑA

T. del Rosal Rabes<sup>1</sup>, S. Quevedo Soriano<sup>2</sup>, E. Ruiz de Gopegui Bordes<sup>3</sup>, J. Pita Carretero<sup>4</sup>, F. Chaves Sánchez<sup>5</sup>, G. Ruiz Carrascoso<sup>1</sup>, M.J. Unzaga Barañano<sup>6</sup>, B. Viñado Pérez<sup>7</sup>, S. Giner Almaraz<sup>8</sup>, F. García García<sup>9</sup>, M.J. Ramos Real<sup>10</sup>, A. Bernet Sánchez<sup>11</sup>, M. Gasca Santiyán<sup>12</sup>, Ó. Pérez Olasso<sup>13</sup>, M.Á. Bratos Pérez<sup>14</sup>, M. García Bravo<sup>15</sup>, A.M. Fernández Verdugo<sup>16</sup>, C. Seral García<sup>17</sup>, M. González<sup>18</sup> y C. Calvo Rey<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés. <sup>3</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>4</sup>Hospital Xeral-Calde, Lugo. <sup>5</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>6</sup>Hospital de Basurto - Osakidetza, Bilbao. <sup>7</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>8</sup>Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. <sup>9</sup>Hospital Universitario San Cecilio, Granada. <sup>10</sup>Hospital Clínico Universitario de Canarias, La Laguna. <sup>11</sup>Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. <sup>12</sup>Hospital Regional de Málaga, Málaga. <sup>13</sup>Hospital Universitario de La Plana, Castellón. <sup>14</sup>Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. <sup>15</sup>Complejo Hospitalario Río Carrión, Palencia. <sup>16</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>17</sup>Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. <sup>18</sup>Hospital de Mérida, Mérida.

**Introducción y objetivos:** La prevalencia de la colonización por *Staphylococcus aureus* (SA) y SA resistente a meticilina (SARM) podría estar aumentando en población pediátrica. Nuestros objetivos son evaluar la prevalencia y epidemiología de la colonización nasal por SA y SARM en la población infantil en España y los factores de riesgo asociados a estas condiciones.

**Material y métodos:** Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en Centros de Atención Primaria de las 17 Comunidades Autó-

nomas, tanto de zonas urbanas como rurales. Se incluyeron pacientes menores de 14 años que no presentaban enfermedades infecciosas en el momento del reclutamiento. Se recogieron variables clínicas y epidemiológicas y aspirados nasales entre marzo y julio de 2018 para realización de cultivo y antibiograma de SA en los laboratorios de Microbiología de referencia de cada centro. La caracterización molecular de las cepas de SARM se encuentra en proceso en el Centro Nacional de Microbiología.

**Resultados:** Se incluyeron 1.876 pacientes con una edad media de 6,59 años (DE: 4,36), 50,4% niñas y 95,9% españoles. De ellos, 619 estaban colonizados por SA, con una prevalencia de colonización del 33% (intervalo de confianza [IC] 95%: 30,8-35,1). Se aislaron 27 cepas de SARM, lo que supone una prevalencia global del 1,44% (IC95%: 0,9-1,98), y del 4,3% de los pacientes colonizados (IC95%: 2,75-5,96). Los factores de riesgo asociados a mayor prevalencia de colonización por SA fueron: edad  $\geq$  5 años (OR 2,92; IC95%: 2,33-3,67), sexo masculino (OR 1,37; IC95%: 1,13-1,67), residencia en entorno urbano (OR 1,37; IC95%: 1,03-1,81), asistencia a escuela infantil o colegio (OR 2,19; IC95%: 1,65-2,92), infección cutánea previa (OR 1,29; IC95%: 1,01-1,63) y enfermedad crónica (OR 1,44; IC95%: 1,18-1,76). No encontramos mayor prevalencia de colonización por SA en los niños extranjeros (34% frente a 33% en españoles; OR 1,04; IC95%: 0,64-1,68;  $p = 0,86$ ) ni en los hijos de extranjeros (OR 1,21; IC95%: 0,95-1,545;  $p = 0,153$  en madres extranjeras y OR 1,09; IC95%: 0,85-1,38;  $p = 0,2248$  en padres extranjeros, en comparación con madres/padres españoles respectivamente). El único factor asociado a un mayor riesgo de SARM fue la residencia en entorno rural (OR 3,49; IC95%: 1,46-8,37). Respecto a la resistencia antibiótica, encontramos un 4,5% de resistencia a oxacilina (27/605), 93% a penicilina (478/514), 23% a eritromicina (122/530), 17,3% a clindamicina (91/527), 10% a rifampicina (39/390), 0,8% a cotrimoxazol (4/531), 4,2% a ciprofloxacino (17/401), 3,1% a gentamicina (16/522), 2% a tetraciclina (8/394), 2,5% a ácido fusídico (11/439) y 7% a mupirocina (34/483).

**Conclusiones:** Un tercio de los niños españoles de la comunidad está colonizado por SA. La prevalencia de colonización aumenta en varones de más de 5 años de edad en entornos urbanos. La prevalencia de colonización por SARM es baja, pero superior a la descrita en población adulta, y mayor en entornos rurales.

#### 0176. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE LA MENINGITIS NEUMOCÓCICA EN EL ADULTO. INCIDENCIA, CLONES Y SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA EN UN PERIODO VACUNAL TARDÍO

A. González<sup>1</sup>, J. Càmar<sup>1</sup>, E. Cercenado<sup>2</sup>, N. Larrosa<sup>3</sup>, M. Ercibengoa<sup>4</sup>, J.M. Marimón<sup>4</sup>, M.D. Quesada<sup>5</sup>, D. Fontanals<sup>6</sup>, M. Cubero<sup>1</sup>, J. Yuste<sup>7</sup> y C. Ardanuy<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL-CIBERES, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>2</sup>Hospital General Universitario Gregorio Marañón-CIBERES, Madrid. <sup>3</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>4</sup>Hospital Donostia-CIBERES, San Sebastián. <sup>5</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>6</sup>Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell. <sup>7</sup>Centro Nacional de Microbiología-ISCIII, Madrid. <sup>8</sup>Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL-CIBERES, L'Hospitalet de Llobregat.

**Introducción:** *Streptococcus pneumoniae* es un importante patógeno humano causante de enfermedades invasivas (ENI) y no invasivas. Entre ellas la meningitis es una de las más graves. La introducción reciente de las vacunas conjugadas neumocócicas (VCN) siete-valente (VNC7, 2001; serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) y 13-valente (VCN13, 2010; serotipos VCN7 más 1, 5, 7F, 3, 6A y 19A) en el calendario de vacunación pediátrica ha cambiado la epidemiología de la ENI. El objetivo de este estudio es conocer la incidencia de meningitis neumocócica en el adulto, así como la distribución de los serotipos, clones y la sensibilidad antibiótica.

**Material y métodos:** Estudio multicéntrico en seis hospitales españoles de Cataluña, Madrid y el País Vasco. Todos los episodios de

meningitis en adultos ( $\geq$  18 años) se recogieron de manera prospectiva. Los aislados se serotiparon por el método del Quellung en el Laboratorio de Referencia de Neumococos. El genotipado se llevó a cabo utilizando el método de electroforesis en campo pulsátil (ECP) y/o *Multi Locus Sequence Typing* (MLST) y la sensibilidad antibiótica se realizó mediante microdilución siguiendo los criterios establecidos por el EUCAST. Se definieron tres periodos en base a la introducción de la vacuna; pre-VNC13 (2008-2009), VCN13 temprano (2012-2013) y VCN13 tardío (2015-2016). La incidencia se definió como número de episodios por cada 100.000 habitantes.

**Resultados:** Se recogieron un total de 199 aislados procedentes de pacientes con meningitis neumocócica (70 en pre-VNC13; 56 en VCN13 temprano; 73 en VCN13 tardío). Aunque se observó un descenso no significativo en la incidencia de meningitis neumocócica entre el primer y el segundo período de 0,90 episodios/100.000 habitantes a 0,75/100.000 [ $p = 0,28$ , IRR 0,82, IC95% (0,58-1,17)] hubo un incremento en el último periodo a 0,95/100.000 [ $p = 0,27$ , IRR 1,21, IC95% (0,85-1,72)]. La meningitis debida a los serotipos VNC13 disminuyó progresivamente de 0,36/100.000 a 0,24/100.000 a 0,19/100.000, mientras que la meningitis causada por serotipos no vacunales se mantuvo constante en 0,50 entre el primer y segundo periodo, pero incrementó en el último periodo (0,73). Lo serotipos más frecuentes en el último período (2015-2016) y sus genotipos asociados fueron: serotipo 3 (12,3%) CC180 (88,9%); serotipo 8 (10,9%) CC53 (65,3%) y CC404 (37,5%); serotipo 24F (8,2%) todos CC230. Las tasas resistencia a penicilina (MIC  $\geq$  0,12) y cefotaxima (MIC  $\geq$  1) fueron: 27,1% y 8,6% (preVNC13); 26,8% y 10,7% (VCN13 temprano); y 26,0% y 6,8% (VCN13 tardío). No se identificó ningún clon mayoritario asociado a la resistencia de estos dos antibióticos en el periodo VNC13 tardío.

**Conclusiones:** Aunque que observó una disminución en la incidencia de meningitis neumocócica después de la introducción de la VCN13, hubo un posterior aumento debido principalmente al aumento de la enfermedad causada por serotipos no incluidos en la vacuna. El serotipo 3, incluido en la VCN13 es la causa más frecuente de meningitis en el adulto. El reemplazo de serotipos y clones que causan meningitis en el adulto no ha modificado las tasas de resistencia a penicilina (26%) y cefotaxima (7%) que se mantienen estables a lo largo del periodo de estudio.

#### Sesión oral 19:

*Nuevos tratamientos de las EEII*

Sábado, 25 de mayo de 2019 - Sala París - 09:30 h

#### 0177. NANOPARTÍCULAS METÁLICAS Y TERAPIA FOTODINÁMICA ANTIMICROBIANA FRENTE A AGENTES CAUSANTES DE INFECCIONES EN PIEL Y MUCOSAS

E. López González<sup>1</sup>, V. Pérez-Laguna<sup>2</sup>, T. Alejo<sup>3</sup>, M. Prieto<sup>3</sup>, D. Ortega<sup>1</sup>, M. Arruebo<sup>4</sup> y A. Rezusta<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología y Parasitología Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza. <sup>3</sup>Departamento de Química e Ingeniería Medioambiental, Instituto de Nanociencia de Aragón (INA), Zaragoza. <sup>4</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Instituto de Nanociencia de Aragón (INA), Networking Research Centre on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Zaragoza. <sup>5</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Departamento de Microbiología y Parasitología Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Introducción y objetivos:** *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans* causan un gran número de infecciones en

piel y mucosas. Las opciones de tratamiento son limitadas debido al incremento de las resistencias a los antimicrobianos. Las nanopartículas metálicas (NP) y la terapia fotodinámica antimicrobiana (TFDA) usando azul de metileno (MB) pueden ser opciones alternativas. El objetivo principal es la inhibición *In vitro* del crecimiento de *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *C. albicans* usando NP y TFDA-MB.

**Material y métodos:** Microorganismos: *S. aureus* ATCC 29213 y *P. aeruginosa* ATCC 27853 y *C. albicans* ATCC 10231. NP de nueva síntesis: AgNPs, AuNPs y CuSNPs. Fotosensibilizante: MB. Fuentes de irradiación: láser de infrarrojo y lámpara de halogenuro metálico. Se prepararon suspensiones microbianas que contenían  $> 10^6$  células/ml con diluciones seriadas de NP en el rango de concentración de 50 a 0,024375  $\mu\text{g}/\text{mly}$  o MB (0,32 y 0,032  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). Las suspensiones se irradiaron con una lámpara de haluro metálico (37  $\text{J}/\text{cm}^2$ , longitud de onda de emisión 420-700 nm, 0,090  $\text{W}/\text{cm}^2$ ) durante 6 min y 51 s o se mantuvieron en la oscuridad, y se cuantificó el número de unidades formadoras de colonias en agar sangre. Las suspensiones con NP también se irradiaron utilizando el láser (180  $\text{J}/\text{cm}^2$ , longitud de onda de emisión 808 nm, 1  $\text{W}/\text{cm}^2$ ) durante 3 min.

**Resultados:** *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *C. albicans* se inactivan con CuSNP pero no con AgNPs o AuNPs. La concentración mínima necesaria para la inactivación con CuSNP es menor en *S. aureus* (0,78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), que en *P. aeruginosa* (3,125  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) seguida de *C. albicans* (6,25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ). La irradiación láser no incrementa el efecto antimicrobiano de las NP. La TFDA-MB aumenta la actividad antimicrobiana de las CuSNP irradiadas con lámpara de halogenuro metálico produciendo un efecto sinérgico.

**Conclusiones:** Las NP y la TFDA podrían ser una opción de tratamiento para el tratamiento de infecciones de piel y mucosas.

#### 0178. INCORPORACIÓN DE LA PLATA EN IMPLANTES DENTALES DE TITANIO PARA EVITAR EL DESARROLLO DE BIOFILM FORMADO POR FLORA BACTERIANA ORAL QUE CAUSA PERIIMPLANTITIS

R. Pérez-Tanoira<sup>1</sup>, C. Potel<sup>1</sup>, R. Carballo Fernández<sup>1</sup>, M. Fernández<sup>2</sup>, M. Boutinguiza Larosi<sup>2</sup>, J. Pou<sup>2</sup>, M. Górgolas Hernández-Mora<sup>3</sup> y F. Lusquiños<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital do Meixoeiro, Vigo. <sup>2</sup>Universidad de Vigo, Vigo. <sup>3</sup>Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

**Introducción y objetivos:** Debido al uso creciente de biomateriales en una población cada vez más envejecida, las infecciones asociadas a los implantes es un problema en aumento. Teniendo en cuenta que la plata ha mostrado efectos antibacterianos, nuestro objetivo es comparar su incorporación mediante diferentes métodos en implantes de titanio como un método de prevenir las infecciones.

**Material y métodos:** Sobre la superficie de unas muestras de titanio recubierto con una aleación de cromo-cobalto-molibdeno se incorporó plata sintetizada por: a) infrarrojo irradiado una sola vez (I0), una vez extra (I1) y tres veces extra (I3) o b) láser verde irradiado una sola vez (V0), una vez extra (V1) y tres veces extra (V3). Los diferentes materiales, fueron incubados durante 90 minutos o 48 horas, para evaluar adherencia bacteriana o formación de biofilm respectivamente, con: a) *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 o b) flora bacteriana mixta oral compuesta por: *Streptococcus oralis* ATCC1 9811, *Actinomyces naeslundii* DSM 43013, *Veionella dispar* DSM 20735 y *Porphyromonas gingivalis* DSM 20709. Se incubaron. Posteriormente, los discos fueron teñidos con el Live/Dead® Kit de viabilidad bacteriana (Backlight™). Se analizaron fotografías tomadas con un microscopio de fluorescencia para valorar adherencia bacteria y formación de biofilm respectivamente. El software ImageJ se utilizó para evaluar el porcentaje de superficie cubierta por bacterias y mediante un microscopio confocal se comparó el espesor del biofilm formado en cada uno de los materiales.

**Resultados:** La incorporación de plata disminuyó la adherencia y formación de biofilm tanto para *S. aureus* como para la flora bacteriana oral ( $p \leq 0,05$ , test de Kruskal-Wallis) exceptuando I1 que no mostró diferencias con respecto al material sin modificar tras 48 horas de incubación con la flora mixta. Tras 90 minutos de incubación, V3 es la modificación con plata que mostró menor adherencia bacteriana. Después de 48 horas, I3 y V3 mostraron un menor espesor del biofilm de *S. aureus* y no existieron diferencias entre los materiales modificados con plata al valorar el espesor del biofilm mixto. Tras 90 minutos de incubación, las modificaciones con plata mostraron efecto bactericida contra *S. aureus* en todos los casos exceptuando V3. Las modificaciones con infrarrojo produjeron un mayor efecto bactericida para *S. aureus* no mostrando diferencias entre ellas. Sin embargo, en presencia de la flora mixta oral, solo I3 mostró un aumento en la proporción de bacterias muertas. Tras 48 horas la incorporación de la plata aportó un mayor efecto bactericida en todos los casos exceptuando I3 frente *S. aureus* y I1 frente a la flora mixta oral. V3 es la modificación que produjo un mayor efecto bactericida en el biofilm mixto aunque no presentó diferencias estadísticas con respecto a I3.

**Conclusiones:** Recubrir los implantes de titanio con plata ayuda a prevenir la formación de biofilm de *S. aureus* o flora bacteriana oral mixta. Modificando de esta forma los implantes dentales se podría prevenir el desarrollo de periimplantitis. La modificación mediante láser verde irradiado tres veces extra ha mostrado mayores efectos antimicrobianos

#### 0179. ACTIVIDAD IN VITRO DE CEFTAZIDIMA/AVIBACTAM Y AZTREONAM FRENTE A MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE METALOBETALACTAMASAS VIM

M. Alguacil Guillén, B. Gómez Arroyo y M.R. Gómez-Gil Mira

Hospital Universitario La Paz, Madrid.

**Introducción y objetivos:** Ceftazidima/avibactam es un antibiótico con actividad frente a carbapenemasas de clase A (KPC), algunas de clase D (OXA-48) y betalactamasas de Clase A y C de Ambler. Sin embargo, no presenta actividad frente a las metalobetalactamasas (MBL) de clase B. Aztreonam es el único betalactámico con actividad frente a las MBL, pero se hidroliza por la mayoría de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Recientemente ha surgido la combinación de aztreonam/avibactam con actividad frente a cepas que asocian la producción de MBL y BLEE, ya que avibactam actúa inhibiendo a la BLEE y aztreonam mantiene así su actividad frente a la MBL. Sin embargo, esta nueva alternativa terapéutica todavía está en fase de estudio y no está disponible para el tratamiento de estas cepas que, en ocasiones, no tienen otra alternativa terapéutica. El objetivo de este estudio es determinar la actividad sinérgica *in vitro* de aztreonam y ceftazidima/avibactam frente a bacterias gram negativas productoras de MBL.

**Material y métodos:** Se analizaron 14 cepas de *Enterobacterales* productoras de carbapenemasas (EPC) VIM que asociaban producción de BLEE y 7 cepas de *P. aeruginosa* VIM, todas ellas caracterizadas molecularmente mediante el ensayo qPCR OXVIKPN (Progene). Las CMI's a aztreonam y ceftazidima/avibactam se determinaron mediante E-test siguiendo los puntos de corte de EUCAST. El estudio de sinergias se realizó por superposición de tiras y se calculó la concentración inhibitoria fraccionaria (FIC). Se definió FIC  $\leq 0,5$  como sinergia, FIC  $> 0,5-1$  como adición, FIC  $> 1-4$  como indiferencia y FIC  $> 4$  como antagonismo.

**Resultados:** Los resultados se muestran en la tabla.

**Conclusiones:** La combinación de aztreonam y ceftazidima/avibactam mostró actividad sinérgica *in vitro* frente a la mayoría de EPC VIM y BLEE de nuestro estudio (13/14). En ningún caso se encontró actividad sinérgica consistente *in vitro* frente a *P. aeruginosa* productoras de VIM (0/7). La asociación de ceftazidima/avibactam con aztreonam podría ser una alternativa en el tratamiento de cepas panresistentes, aunque son necesarios estudios *in vivo*.



Tabla. Comunicación 0179

Microorganismo	CMI Aztreonam	CMI Ceftazidima/avibactam	CMI Aztreonam + Ceftazidima/avibactam	CMI Ceftazidima/avibactam+ Aztreonam	FIC	Interpretación
<i>E. coli</i>	24	> 256	0,5	0,5	0,021	Sinergia
<i>K. oxytoca</i>	> 256	128	0,19	0,75	0,006	Sinergia
<i>K. pneumoniae</i>	> 256	4	0,25	0,5	0,125	Sinergia
<i>K. pneumoniae</i>	32	> 256	0,05	0,05	0,002	Sinergia
<i>K. pneumoniae</i>	> 256	> 256	0,25	0,25	0,002	Sinergia
<i>K. pneumoniae</i>	> 256	> 256	0,38	0,25	0,002	Sinergia
<i>K. pneumoniae</i>	> 256	> 256	4	4	0,031	Sinergia
<i>K. pneumoniae</i>	> 256	> 256	0,25	0,12	0,001	Sinergia
<i>K. pneumoniae</i>	> 256	> 256	2	2	0,07	Sinergia
<i>K. pneumoniae</i>	> 256	> 32	16	2	0,5	Adición
<i>K. pneumoniae</i>	> 256	> 256	0,25	0,5	0,003	Sinergia
<i>K. pneumoniae</i>	> 256	64	1	1	0,023	Sinergia
<i>K. pneumoniae</i>	> 256	0,5	0,12	0,12	0,24	Sinergia
<i>K. pneumoniae</i>	> 256	> 256	0,38	0,25	0,003	Sinergia
<i>P. aeruginosa</i>	4	64	4	4	1,06	Indiferencia
<i>P. aeruginosa</i>	16	32	8	16	1	Indiferencia
<i>P. aeruginosa</i>	64	16	8	8	0,62	Adición
<i>P. aeruginosa</i>	16	256	12	8	0,78	Adición
<i>P. aeruginosa</i>	16	32	8	8	0,75	Adición
<i>P. aeruginosa</i>	128	8	4	8	0,56	Adición
<i>P. aeruginosa</i>	12	24	8	8	0,99	Adición

### 0180. ACTIVIDAD DE CEFIDEROCOL (S-649266) FRENTE A BACILOS GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

M. Delgado Valverde<sup>1</sup>, C. Conejo<sup>2</sup>, L. Serrano Rocha<sup>1</sup>, F. Fernández Cuenca<sup>1</sup> y Á. Pascual<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla. <sup>2</sup>Universidad de Sevilla, Sevilla.

**Introducción y objetivos:** Cefiderocol (S-649266) es un antibiótico que se describe como una cefalosporina siderófora, y que tiene actividad frente a bacilos gramnegativos multirresistentes (BGN-MR), incluido *Stenotrophomonas maltophilia*. El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad antibacteriana *in vitro* del cefiderocol y otros antibióticos frente a una colección bien caracterizada de aislados clínicos de BGN-MR de hospitales del sur de España.

**Material y métodos:** Se analizaron 231 aislados clínicos de Enterobacteriaceae (121 *Klebsiella pneumoniae* productor de BLEE y/o carbapenemasa, y 4 *Enterobacter cloacae* productor de carbapenemasa), 80 *Acinetobacter baumannii* multirresistentes, 6 *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos y 20 *S. maltophilia*. Todos los aislados fueron representativos de clones exitosos. Los antimicrobianos estudiados además de cefiderocol fueron: ceftolozano/tazobactam, ceftazidima, ceftazidima/avibactam, cefepime, aztreonam, meropenem, amikacina, ciprofloxacino, colistina y tigeciclina para Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Para *S. maltophilia*, no se estudiaron aztreonam, ciprofloxacino ni cefepime, en su lugar, se estudiaron minociclina, levofloxacino y trimetoprim/sulfametoxazol. La CMI de todos los antimicrobianos se determinó por microdilución en caldo Mueller Hinton (CAMHB) ajustado a cationes para todos los antimicrobianos, excepto para cefiderocol, para el cual se usó CAMHB deplecionado en hierro. Se utilizaron los puntos de corte de CLSI.

**Resultados:** Cefiderocol mostró una potente actividad *in vitro* frente a los aislados analizados, con valores de CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> entre 0,125-8 mg/l y 0,5-8 mg/l, respectivamente. El 98% de los aislados tuvieron una CMI ≤ 4 mg/l. Solo cinco aislados mostraron una CMI de cefiderocol > 4 mg/l, tres *A. baumannii* del clon ST2 productores de OXA-24/40, un *E. cloacae* del clon ST114 productor de VIM-1 y un *E. cloacae* del clon ST114 productor de VIM-1 y OXA-48. Todos los aislados de *K. pneumoniae* productores de KPC-3 fueron sensibles a cefiderocol, incluso aquellos resistentes a ceftazidima/avibactam. Los aislados de *P. aeruginosa* tuvieron CMIs de cefiderocol < 4 mg/l, incluidos los resistentes a ceftolozano/tazobactam, solo uno de los aislados era productor de carbapenemasa. Los aislados de *S. maltophilia* tuvieron CMIs para cefiderocol < 4 mg/l, incluidos los resistentes a levofloxacino y/o trimetoprim/sulfametoxazol.

**Conclusiones:** Cefiderocol ha demostrado tener una excelente actividad frente a BGN-MR, incluidos los aislados productores de carbapenemasas. Cefiderocol ha demostrado tener mayor o igual actividad que todos los antibióticos disponibles testados frente a BGN-MR, siendo mayor en muchos de los casos. Cefiderocol presenta disminución de su actividad frente a aislados de *A. baumannii* del clon ST2 que producen OXA-24/40 en comparación con aislados que producen otro tipo de carbapenemasa. Cefiderocol ha demostrado ser menos activo frente a aislados de *E. cloacae* productores de VIM-1, por lo que sería necesario evaluar este antibiótico frente a una colección mayor de aislados productores de metalobetalactamasas para definir su espectro de acción o para confirmar su estabilidad frente a este tipo de enzimas.

### 0181. EXPERIENCIA PROSPECTIVA CON β-LACTÁMICOS Y COLISTINA (βL+C) EN INFECCIONES OSTEOARTICULARES (IAO) CAUSADAS POR BACILOS GRAM-NEGATIVOS RESISTENTES A FLUOROQUINOLONAS (BGN-RQ): RESULTADOS INTERINOS DEL ESTUDIO MULTICÉNTRICO COLBETA17

J. Lora-Tamayo<sup>1</sup>, E. Benavent<sup>2</sup>, H. Vílchez<sup>3</sup>, L. Sorli<sup>4</sup>, R. Rigo<sup>5</sup>, S. Luque<sup>4</sup>, M. Mancheño<sup>1</sup>, J. Cobo<sup>6</sup>, N. Benito<sup>7</sup>, L. Morata<sup>8</sup>, B. Sobrino<sup>9</sup>, A. Ribera<sup>10</sup>, M.D. del Toro<sup>11</sup>, A. Bahamonde<sup>12</sup>, J.M. Barbero<sup>13</sup>, E. Muñoz<sup>14</sup>, M. Fernández-Sampedro<sup>15</sup>, M.J. García Pais<sup>16</sup>, M. Riera<sup>17</sup> y O. Murillo<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>3</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>4</sup>Hospital del Mar, Barcelona. <sup>5</sup>Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat. <sup>6</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>7</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. <sup>8</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. <sup>9</sup>Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. <sup>10</sup>Hospital de Barcelona-SCIAS, Barcelona. <sup>11</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. <sup>12</sup>Hospital de El Bierzo, Ponferrada. <sup>13</sup>Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares. <sup>14</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda. <sup>15</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>16</sup>Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo. <sup>17</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma.

**Introducción:** El tratamiento de las IOA por BGN-RQ, igual que por BGN multi-resistentes, queda limitado al uso mayoritario de β-lactámicos. Su pronóstico es peor que usando fluoroquinolonas, sobre todo si existe material ortopédico (MO). Algunos datos sugieren que podría mejorarse con la optimización PK/PD de β-lactámicos más colistina. El objetivo fue describir nuestra experiencia con βL+C, su eficacia y seguridad, frente a IOA por BGN-RQ.

**Material y métodos:** Estudio observacional, prospectivo, no comparativo, multicéntrico (14 hospitales), de pacientes con IOA por BGN-QR, tratados con  $\beta$ L (bolus o perfusión continua/extendida [PC/E]) +C, con o sin cirugía. Reclutamiento aún abierto (análisis febrero-diciembre-2018). Se determinaron concentraciones plasmáticas de  $\beta$ -lactámicos (PC/E) y colistina. Eficacia: ausencia de fracaso con aislamiento del mismo BGN-QR.

**Resultados:** Se incluyeron 27 pacientes (edad 74 años, IQR 51-80; 48% mujeres; Charlson 1, IQR 1-2); 4 aún bajo tratamiento. Diecinueve casos implicaron MO: 11 prótesis articulares y 8 osteosíntesis (10 manejados con desbridamiento y retención del MO); el resto fueron 6 osteomielitis y 2 artritis. Las etiologías más frecuentes fueron enterobacterias (17 casos; *Escherichia coli* en 10) y *Pseudomonas aeruginosa* (10); en total, 16 (59%) fueron cepas MDR/XDR (10 enterobacterias y 6 *P. aeruginosa*). Hubo 10 infecciones polimicrobianas (con Gram-positivos en 8). De los 23 casos con tratamiento finalizado (42 días, IQR 38-60), en 5 fue exclusivamente  $\beta$ L+C (38 días, IQR 29-42), y en 18 esta combinación duró 24 días (IQR 20-30), representando el 53% (IQR 41-64%) del tratamiento total. En conjunto, se suspendió el tratamiento  $\beta$ L+C por toxicidad en 4 casos (15%), y en todos revirtió. Los  $\beta$ -lactámicos más usados fueron meropenem (11), ceftriaxona (6) y ceftazidima (5), administrados en PC/E en 14 casos (meropenem, ceftazidima, piperacilina/tazobactam y aztreonam). Se documentó toxicidad en 4 casos (15%) tras 27 días (rango 6-29), todos con  $\beta$ L-PC/E; solo en uno se suspendió (nefritis inmunoalérgica; ceftazidima, 6 g/d-PC, concentración plasmática 65 mg/l) y en 3 se mantuvo/redujo dosis: leucopenia leve (piperacilina/tazobactam, 12 g/d-PC, 21 mg/l); clínica gastrointestinal (piperacilina/tazobactam, 12 g/d-PC, 76 mg/l) y "piernas inquietas" (meropenem, 6 g/d-PE, 107 mg/l). Colistina se administró durante 27 días (IQR 6-53), con dosis  $\geq$  9MU en 16 pacientes (59%) y menor en el resto. Se suspendió por concentraciones elevadas o alteraciones de la creatinina en 6 casos, pero solo 3 presentaron daño renal agudo (AKIN 3), recuperado posteriormente, con concentraciones medianas de colistina mayores que el resto (3,20 mg/l frente a 0,98,  $p = 0,014$ ). En los 23 casos evaluados no hubo fracasos tras 88 días (IQR 15-140) desde la finalización del tratamiento. Dos casos precisaron cirugías suplementarias (11 y 22 días después de iniciar  $\beta$ L+C) y en uno se cambió el  $\beta$ -lactámico por persistencia de signos inflamatorios (9 días después); no se documentó BGN-RQ y mostraron buena evolución posterior.

**Conclusiones:** el análisis inicial muestra la combinación  $\beta$ L+C como una alternativa eficaz para el tratamiento de IOA complejas por BGN-RQ y MDR/XDR. La toxicidad, siempre reversible, no resultó un factor limitante. La determinación de concentraciones plasmáticas podría ser útil para monitorizar el tratamiento. Estos resultados animan a conseguir mayor seguimiento y experiencia al completar el estudio COLBETA17.

### 0182. USO COMBINADO DEL FAGO MUTANTE LÍTICO AB105-2 $\Phi$ ΔCI CON DIFERENTES ANTIBIÓTICOS EN CEPAS CLÍNICAS DE ACINETOBACTER BAUMANNII MULTIRRESISTENTES

L. Blasco<sup>1</sup>, M. López<sup>1</sup>, L. Fernández-García<sup>1</sup>, A. Ambroa<sup>1</sup>, I. Bleriot<sup>1</sup>, R. Trastoy<sup>1</sup>, J. Ramos-Vivas<sup>2</sup>, T. Coenye<sup>3</sup>, J.M. Cisneros<sup>4</sup>, J. Pachón<sup>4</sup>, G. Bou<sup>1</sup> y M. Tomás<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña.

<sup>2</sup>Servicio Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla e Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL), Santander.

<sup>3</sup>Laboratory of Pharmaceutical Microbiology, Ghent University, Gante.

<sup>4</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla.

**Introducción:** La emergencia de las bacterias multirresistentes constituye una de las principales alertas sanitarias identificadas por la OMS. La búsqueda de agentes microbianos como alternativa a los antibióticos

ha llevado a investigar la combinación de antibióticos y fagos (virus que infectan bacterias). El beneficio debido a la combinación de antibióticos y bacteriófagos sería la aparición de sinergia entre ambos denominada, que consiste en que la actividad antibacteriana de ambos elementos juntos es mayor que la de cada uno de ellos por separado. En este trabajo vamos a evaluar la capacidad antimicrobiana en combinación con distintos antibióticos del fago mutante lítico Ab105-2 $\Phi$ ΔCI, derivado del fago Ab105-2 $\Phi$  aislado por nuestro grupo a partir de la cepa de *Acinetobacter baumannii* Ab105 GEIH-2010.

**Material y métodos:** Las cepas clínicas de *A. baumannii* utilizadas: i) Ab177 (GEIH\_2000) que no contiene fagos y ii) Ab104Δ2 $\Phi$ (GEIH\_2010) cepa mutada sin el fago Ab105-2 $\Phi$ . El bacteriófago mutante estable lítico se obtuvo utilizando el plásmido, Ab105-2 $\Phi$ ΔCI. Se hicieron ensayos de microdilución (CMI) combinando antibióticos con bacteriófagos. Se emplearon distintas concentraciones de antibiótico en combinación con concentraciones de bacteriófagos equivalentes a MOI (Multiplicity of Infection): 100, 10, 1 y 0,1. Se calcularon los valores de sinergia mediante el cálculo de la concentración fraccional inhibitoria (FICI).

**Resultados:** Cuando las distintas combinaciones de fagos y antibióticos se probaron en la cepa Ab177 se comprobó que la CMI para los antibióticos se reducía en todos los casos, alcanzado niveles de sinergia entre el fago y el imipenem, meropenem y doxiciclina. Cuando las mismas pruebas se realizaron empleando como huésped la cepa Ab104Δ2 $\Phi$ , la reducción de la CMI se produjo para el meropenem y para la doxiciclina, alcanzando sinergia en este último caso. Estos resultados, probablemente se deban a la presencia en esta cepa de otro profago, que active mecanismos de exclusión de la superinfección.

Antibiótico	Ab177				Ab104Δphi			
	CMI	CMI antibiótico combinada	MOI	FICI	CMI	CMI antibiótico combinada	MOI	FICI
Meropenem	32	4	1	0,135 (S)	> 128	64	100	1,5 (I)
Imipenem	16	4	1	0,35 (S)	128	128	100	2 (I)
Ciprofloxacino	> 64	64	100	1,5 (I)	> 64	> 64	100	2 (I)
Doxiciclina	64	2	10	0,13 (S)	> 64	64	0,1	0,5 (S)
Gentamicina	128	64	10	0,6 (Ad)	> 64	> 64	100	2 (I)
Azitromicina	> 64	64	10	0,6 (Ad)	> 64	> 64	100	2 (I)

S: sinergia; I: indiferente; Ad: aditivo.

**Conclusiones:** La combinación del fago lítico Ab1052 $\Phi$ ΔCI con antibióticos para los que las cepas de *A. baumannii* son resistentes, permite reducir su CMI hasta valores asociados a sensibilidad, además de obtener valores de sinergia y adición, lo que supone una posible solución para el tratamiento de infecciones provocadas por *A. baumannii* multirresistentes.

### 0183. USO DE CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM EN PACIENTES CON SEPSIS POR KP KPC-3 EN VIDA REAL. EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

M. Santos Peña, J.M. Sánchez Calvo y S. López Cárdenas

Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera.

**Introducción:** El aumento de Enterobacterias productoras de carbapenemasas conlleva el uso de nuevos antibióticos ante los perfiles de multirresistencia encontrados. Una de las enterobacterias que ha aumentado sensiblemente el uso de estos antimicrobianos en nuestra área es la *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC-3 (KP KPC-3).

**Objetivos:** Evaluar el perfil de los pacientes que recibieron la terapia, así como la seguridad y eficacia de ceftazidima-avibactam en pacientes con sepsis producida por KP KPC-3.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo. Analizamos todos los pacientes tratados con ceftazidima-avibactam desde enero del 2014 a enero del 2019. Evaluamos características basales de los pacientes, efectos adversos, mortalidad asociada y el perfil de sensibilidad encontrado en los clones aislados. Todos estos datos han sido recogidos de la historia clínica. Realizamos chi-cuadrado para analizar diferencias de mortalidad entre clones. Los datos son procesados con el paquete estadístico SPSS v25.

**Resultados:** 19 pacientes recibieron tratamiento con ceftazidima-avibactam. El 58% fueron hombres; mediana edad de 73 años (rango 36-87 años). 5 pacientes presentaban enfermedad hematológica y 4 tumores de órgano sólido, todos con tratamiento quimioterápico activo en el momento de la infección. 6 padecían insuficiencia renal al menos moderada. El 74% tenía contacto frecuente con el sistema sanitario previo al ingreso, el resto se colonizaron durante el ingreso. 13 tenían al menos un ingreso hospitalario en los 6 meses previos y 7 de ellos en los últimos 3 meses, tan solo uno estaba institucionalizado. 11 de los aislamientos fueron en hemocultivos, 6 en urocultivo, un caso en biopsia de tejido osteoarticular y un caso en exudado de herida. El origen de la sepsis más frecuente fue la urológica (7) seguido de infección de catéter central (3) y osteoarticular (3), 2 casos fueron bacteriemias sin foco claro, 2 sepsis de origen respiratorio y 2 de origen intraabdominal tras cirugía. En cuanto a la sensibilidad de las cepas, todas fueron sensibles a ceftazidima-avibactam, 9 fueron sensibles a gentamicina, 4 a amikacina, 1 a colistina, 4 presentaban sensibilidad intermedia a gentamicina y una fue resistente a todo excepto a ceftazidima-avibactam (según puntos EUCAST actualizados). 1 paciente presentó rash cutáneo como efecto adverso, sin comunicarse más incidencias. 42% (n = 8) fallecieron a causa del proceso infeccioso. 18 eran portadores rectales de KPC en el momento de la infección. 10 recibieron tratamiento previo con carbapenemas. La mediana de retraso en la instauración de tratamiento dirigido fue de 3 días (0-14 días), completaron una media de 12 días de tratamiento. Comparamos clones sensibles a amikacina con los sensibles a gentamicina para saber si hay diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mortalidad. Tras comprobar la normalidad de ambas variables realizamos Chi-cuadrado donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad.

**Conclusiones:** Ceftazidima-avibactam es un tratamiento con buen perfil de seguridad y eficacia para el tratamiento de la sepsis producidas por KP KPC-3. No encontramos diferencias de mortalidad entre clones sensibles a gentamicina y amikacina. Es fundamental extremar medidas higiénicas para prevenir nuevas colonizaciones dada la elevada mortalidad asociada al proceso.

#### 0184. REDUCCIÓN DE ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA EN PACIENTES TRATADOS CON DE DALBAVANCINA

F. Arnaiz de las Revillas Almajano<sup>1</sup>, D. Gómez Gómez<sup>2</sup>, A. Arnaiz García<sup>1</sup>, M. Fernández Sampedro<sup>1</sup>, M. Gutiérrez Cuadra<sup>1</sup>, C. Armiñanzas Castillo<sup>1</sup> y M.C. Fariñas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas; <sup>2</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

**Introducción y objetivos:** La dalbavancina está aprobada para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos (IPPB) pero la información sobre la eficacia y seguridad de la dalbavancina en otras infecciones es muy escasa. La farmacocinética de la dalbavancina permite su utilización de forma ambulatoria. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y la seguridad de este fármaco y la reducción de costes con respecto a los pacientes que permanecían ingresados para recibir otros antibióticos.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes tratados con dalbavancina en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla desde el 1 de junio de 2016 hasta el 31

de diciembre de 2018. Se calculó el coste de una terapia de igual duración de vancomicina o daptomicina por cada caso y lo que realmente se gastó con el tratamiento de dalbavancina. El coste de cada terapia se calculó como el coste asociado de la colocación de las vías venosas utilizadas, de la estancia en el hospital o de las horas en el hospital de día en cada caso y de la dalbavancina o daptomicina.

**Resultados:** Se administró dalbavancina a 18 pacientes de los cuales el 44% (8/18) eran hombres. La media de la edad fue 55,6 ± 22,7 años. La media de la dosis total de antibiótico fue de 2.944 ± 1.199 mg. En un 33,3% (6/18) de los pacientes se utilizó por una IPPB, en un 38,9% (7/18) por una osteomielitis, y en un 11,1% (2/18) por una infección de prótesis articular, por una bacteriemia, por una espondilodiscitis y por una endocarditis respectivamente. Un 38,9% (7/18) de las infecciones fueron causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina, un 38,9% (7/18) por estafilococos coagulasa negativos y un 5,6% (1/18) por *Enterococcus faecalis*. En el 22,2% (4/18) de los casos el tratamiento fue empírico. En el 27,8% (5/18) de los casos fue el único tratamiento utilizado, en el 22,2% (4/18) se empleó como tratamiento de inicio seguido por otros antimicrobianos de administración oral y en el 50% (9/18) se utilizó para completar un tratamiento ya iniciado. La evolución fue favorable en el 88,9% (16/18) de los casos, con recidiva de la infección en el 11,1% (2/18). Ambos casos (2/2) se trataban de IPPB. El 22,2% (4/18) de los pacientes presentaron alteración de las enzimas de colestasis sin condicionar la suspensión del tratamiento en ningún caso. Se estima que utilización de dalbavancina redujo la estancia hospitalaria una media de 33,4 ± 17 días con respecto a la utilización de otros antibióticos que precisan administración diaria y los costes directos medios con la utilización de dalbavancina fueron 3.797,9 ± 1.603,1€. Si se hubiera utilizado vancomicina el coste medio hubiese sido 11.454,5 ± 5.612€ (p < 0,001) y 15.371,5 ± 6.294,1 € (p < 0,001) si se hubiera utilizado daptomicina.

**Conclusiones:** La utilización de dalbavancina es una alternativa eficaz, segura y eficiente para el tratamiento de infecciones causadas por grampositivos. En los pacientes que la situación clínica permite la administración ambulatoria de este tratamiento permite reducir la estancia hospitalaria y por lo tanto el gasto sanitario.

#### 0185. ACTIVIDAD ANTI-HELICOBACTER PYLORI DE EXTRACTOS BIOACTIVOS OBTENIDOS A PARTIR DE SUBPRODUCTOS DE LA INDUSTRIA ENOLÓGICA

T. Alarcón<sup>1</sup>, J.M. Silvan<sup>2</sup>, M. Prodanov<sup>2</sup> y A. Martínez-Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. <sup>2</sup>Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación, Madrid.

**Introducción:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es uno de los principales patógenos humanos y afecta aproximadamente al 50% de la población mundial. Habitualmente se ha utilizado una terapia basada en diferentes antibióticos para su control. Sin embargo, en los últimos años se han incrementado de forma significativa las cepas resistentes, por lo que se requieren nuevas herramientas terapéuticas para su tratamiento. El presente trabajo tiene como objetivo principal evaluar el efecto antimicrobiano de un extracto obtenido a partir de subproductos de vinificación.

**Material y métodos:** Se utilizaron 5 cepas (Hp1-Hp5) provenientes de aislamientos clínicos realizados a partir de biopsias de estómago en el Hospital de la Princesa. Los cultivos se incubaron durante 48 h a 37 °C en condiciones de microaerofilia utilizando un incubador de atmósfera variable (VAIN) (85% N<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub>, 5% O<sub>2</sub>). Se estudió la sensibilidad antibiótica utilizando el E-test (Biomerieux). Se analizó la respuesta a los siguientes antibióticos: (amoxicilina (AMX), claritromicina (CLA), rifampicina (RIF), levofloxacino (LEV), tetraciclina (TET) y metronidazol (MTZ). Las placas se incubaron durante 3-5 días a 37 °C en el VAIN. Para la interpretación de los resultados se siguieron los puntos de corte recomendados por el Comité Europeo de

Análisis de la Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST, 2018). Para la determinación de la actividad antibacteriana del extracto se estudió la capacidad inhibitoria del extracto (1 mg/l) mediante la técnica de recuento en placa (UFC/ml). La caracterización de la composición fenólica del extracto se realizó por HPLC-MS.

**Resultados:** Se observó que la resistencia a los antibióticos ensayados varía en función de la cepa de *H. pylori*, por lo que tiene un carácter cepa-dependiente. Todas las cepas estudiadas fueron resistentes al metronidazol. En cambio, solo una cepa en cada caso fue resistente para la amoxicilina (Hp3), tetraciclina (Hp2) y levofloxacino (Hp4), convirtiéndose en los antibióticos más efectivos dentro de los estudiados. La claritromicina y la rifampicina presentaron también altos índices de resistencia, siendo 4 de las 5 cepas estudiadas resistentes a estos antibióticos. El extracto obtenido a partir de subproductos de vinificación y utilizado en este trabajo presentó actividad antibacteriana sobre las cinco cepas estudiadas, provocando una reducción aproximada entre 4 y 8 log en dependencia de la cepa analizada. Los flavanoles (catequinas y proantocianidinas) fueron los compuestos fenólicos mayoritarios, representando alrededor del 75,4% de los compuestos fenólicos totales presentes en el extracto. Detrás se ubicaron los flavonoles (32,4%). Las antocianinas, los ácidos fenólicos y los estilbenos estuvieron en menor proporción.

**Conclusiones:** Los subproductos de la industria enológica constituyen una fuente económica de compuestos bioactivos que por sus propiedades antimicrobianas podrían ser de utilidad como opción terapéutica frente a *H. pylori*, contribuyendo también a aliviar el problema medioambiental de gran impacto ecológico que representan estos vertidos.

Agradecimientos: los autores agradecen la financiación otorgada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades a través del proyecto AGL2017-89566-R.

#### 0186. DISEÑO Y EVALUACIÓN DE MICELAS POLIMÉRICAS CARGADAS CON ANFOTERICINA B COMO OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE CANDIDIASIS SISTÉMICA EN UN MODELO DE *GALLERIA MELLONELLA*

J.C. Villamil<sup>1</sup>, C.M. Parra<sup>2</sup> y L.D. Pérez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. <sup>2</sup>Pontificia Universidad Javeriana, Unidad de Proteómica y micosis humanas, Bogotá.

<sup>3</sup>Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

**Introducción:** La enfermedad fúngica invasiva (EFI) son un tipo de micosis que atacan a pacientes inmunocomprometidos generando un daño sistémico grave debido a su diseminación por torrente sanguíneo. El principal agente etiológico de estas infecciones son las especies del género *Candida sp.* Para el tratamiento de estas micosis se emplea anfotericina B, un anti fúngico tipo polieno de amplio espectro de acción, cuyo uso en clínica se ve limitado por su nefrotoxicidad la cual se asocia a la concentración empleada. Para mitigar este problema y poder usar anfotericina B sin ninguna restricción se han diseñado diversos sistemas de encapsulación como los liposomales que han disminuido en parte los efectos tóxicos pero constituyen un tratamiento costoso además que se deben emplear dosis más altas. Por esta razón se están diseñando micelas poliméricas de diferentes compuestos que permiten encapsular y hacer una liberación controlada de anfotericina B y así disminuir su toxicidad.

**Objetivos:** Evaluar *in vitro* la citotoxicidad, hemólisis y concentración mínima inhibitoria (MIC) de tres sistemas micelares basados en colesterol (CH), policaprolactona (PCL) y polietilenglicol (PEG) cargados con anfotericina B y su eficacia *in vivo* para contrarrestar candidiasis generada en el modelo *Galleria mellonella*.

**Material y métodos:** Se realizó la síntesis y caracterización química de micelas poliméricas, luego cada sistema micelar se cargó con anfotericina B. Se trabajó con tres micelas: PEG-PCL, PEG-CH, PEG-PCL-CH. El ensayo de citotoxicidad se realizó sobre fibroblastos L929 por la técnica de

MTT, para la prueba de hemólisis se obtuvieron glóbulos rojos O+ los cuales se enfrentaron con las micelas poliméricas por 1 h, transcurrido este tiempo se leyó hemoglobina libre y calculó porcentaje de hemólisis. Para la MIC se empleó el protocolo descrito por EUCAST (método para determinar concentración mínima inhibitoria). Las concentraciones evaluadas para citotoxicidad, hemólisis y MIC fueron 60 mg/l – 0,11 mg/l. Para el ensayo *in vivo* se emplearon larvas de *Galleria mellonella* las cuales fueron inoculadas con 10 µl de *Candida albicans* a una concentración de  $5 \times 10^7$  células/ml y tratadas inmediatamente con una dosis de 4 mg/kg de peso de cada sistema micelar cargado con anfotericina B, por cada sistema micelar a evaluar se emplearon 10 individuos. El ensayo se monitorizó diariamente observando la supervivencia y melanización de las larvas hasta completar 7 días, como control se empleó Fungizone®.

**Resultados:** De las 3 micelas evaluadas PEG-PCL-CH obtuvo una MIC de 0,46 mg/l muy cercana a la de Fungizone® (0,23 mg/l), el ensayo de MTT arrojó una disminución de la citotoxicidad en un 20% en la mayoría de las concentraciones evaluadas; el porcentaje de hemólisis disminuyó en un rango de 77% a 7% en las primeras 5 concentraciones evaluadas. El ensayo *in vivo* arrojó como resultado para las formulaciones de PEG-PCL-CH una supervivencia de la población de las larvas del 70% muy similar a la de Fungizone®.

**Conclusiones:** Las micelas poliméricas a base de colesterol como vehículo para encapsular anfotericina B pueden a futuro constituir una opción terapéutica para el tratamiento de la EFI porque se demuestra su eficiencia y baja citotoxicidad a comparación de los tratamientos convencionales.

#### Sesión oral 20:

Infecciones gastrointestinales

Sábado, 25 de mayo de 2019 - Sala Berlín - 09:30 h

#### 0187. EXPERIENCIA CON FIDAXOMICINA EN “VIDA REAL” EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*. ESTUDIO OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO

R. Escudero Sánchez<sup>1</sup>, Á. Gutiérrez Rojas<sup>2</sup>, A. Valencia Alijo<sup>2</sup>, A. Ramos Martínez<sup>2</sup>, S. Cuellar Tovar<sup>3</sup>, M. Tacias Pitarch<sup>3</sup>, M. Salavert Lletí<sup>2</sup>, E. Merino de Lucas<sup>4</sup>, L. Giner Oncina<sup>4</sup>, S. García Fernández<sup>1</sup> y J. Cobo Reinoso<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>2</sup>Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda. <sup>3</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia. <sup>4</sup>Hospital General Universitario, Alicante.

**Introducción:** Fidaxomicina mostró una menor tasa de recurrencias que vancomicina en un seguimiento de 4 semanas tras la finalización del tratamiento de la infección por *C. difficile* (ICD). El elevado coste de fidaxomicina ha ocasionado una utilización restrictiva del fármaco, posicionándolo en pacientes con mayor riesgo de recurrencia que los incluidos en los ensayos clínicos. Por tanto, se necesitan estudios en “vida real” que cuantifiquen la eficacia en periodos más largos de seguimiento.

**Material y métodos:** Estudio observacional multicéntrico retrospectivo de los pacientes que recibieron fidaxomicina como tratamiento de la ICD (2013-2017). La ICD se definió por la presencia de síntomas y signos característicos de la infección por *C. difficile* junto con una prueba microbiológica positiva para la detección de *C. difficile* toxigénico. La gravedad del episodio se estableció según los criterios de la IDSA (2010). Se cuantificaron las recurrencias ocurridas a las 8 y 12 semanas de iniciar el tratamiento con fidaxomicina, y se consideró como éxito terapéutico la ausencia de recurrencias.

**Resultados:** Se incluyeron 244 pacientes de cuatro hospitales españoles. La adquisición más frecuente fue nosocomial 108 (44,3%). La ICD fue diagnosticada en 151 pacientes (61,9%) por detección directa

de la toxina en heces. La edad media fue de 68,1 años, el índice de Charlson (media) fue 2,9; 95 pacientes (38,9%) se encontraban inmunosuprimidos, y se consideró que la ICD era grave o grave-complicada en 98 pacientes (40,2%). Cerca de la mitad de los pacientes (119; 48,8%) comenzaron el tratamiento del episodio de ICD con fidaxomicina como primer fármaco. Recibieron fidaxomicina para un primer episodio 96 pacientes (39%). Nueve pacientes (3,7%) recibieron una pauta "extend" (Cornely et al, Lancet Infect Dis 2012;12:281-9). Seis pacientes mostraron efectos adversos (2,5%), de intensidad leve. Se obtuvo éxito terapéutico en 209 pacientes (85,7%) a las 8 semanas. En la duodécima semana recurrieron 47 pacientes (éxito 80,7%) con un tiempo medio hasta el fracaso de  $38,4 \pm 18,0$  días. La edad  $\geq 85$  años (OR 2,3; IC95% [1,05-5,11]) y haber tenido al menos un episodio previo de ICD (OR 3,14; IC95% [1,23-8,01]) fueron identificados como factores de recurrencia a las 8 semanas y también a las 12 semanas (OR 2,01; IC95% [1,01-4,35] y OR 2,93; IC95% [1,33-6,47] respectivamente). Fallecieron 34 pacientes en las doce semanas siguientes a la ICD, aunque solo en 5 (2%) se relacionó la muerte con la ICD.

Episodios previos	N.º pacientes	Fracaso según el episodio por el que reciben fidaxomicina (n.º pacientes y %)	
		8.ª semana	12.ª semana
0	96	6 (6,3%)	9 (9,4%)
1	95	15 (15,8%)	19 (20%)
2	44	12 (27,3%)	15 (34,1%)
$\geq 3$	9	2 (22,2%)	4 (44,4%)
Total	244	35	47

**Conclusiones:** Los resultados del tratamiento con fidaxomicina en la práctica clínica habitual son similares a los publicados en los ensayos clínicos a pesar de una evaluación más exigente y haberse empleado en una población de más riesgo. La edad superior a 84 años y el empleo de fidaxomicina después de un primer episodio son factores independientes de recurrencia con fidaxomicina.

#### 0188. TRASFERENCIA DE MICROBIOTA FECAL (TMF) MEDIANTE COLONOSCOPIA EN LA INFECCIÓN POR *C. DIFFICILE* (ICD) CON RECURRENCIA MÚLTIPLE. EXPERIENCIA DE TRES AÑOS

J. Cobo, R. del Campo, J.M. Foruny, F. Dronda, A. García de Paredes, C. Quereda, R. Escudero, B. Peñas, S. García y A. López-Sanromán

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

**Introducción:** La recurrencia de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) es un problema frecuente. Algunos pacientes encadenan episodios repetidos de difícil control. Existe evidencia de que la transferencia de microbiota fecal (TMF) proporciona altas tasas de curación, pero la experiencia comunicada en España es muy escasa. En nuestro centro pusimos en marcha un programa multidisciplinar asistencial de TMF mediante colonoscopia para la ICD con recurrencia múltiple (más de dos episodios) en el año 2015. Nuestro objetivo es revisar la eficacia del TMF después de 3 años de funcionamiento del programa.

**Material y métodos:** La indicación de la TMF se estableció por un infectólogo, la selección del donante y la colonoscopia fue realizada por un equipo de gastroenterólogos y la preparación de la muestra la llevó a cabo el Servicio de Microbiología. Las características y procedimientos del programa están disponibles en López-Sanromán A. Gastroenterol Hepatol. 2017;40(9):605-14. El seguimiento de los pacientes se realizó mayoritariamente mediante entrevista telefónica.

**Resultados:** Se han realizado 30 TMF en 29 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue 83,5 (rango 42-98) y el 62% fueron mujeres. Doce (41,4%) procedían de otros hospitales. El número medio de episodios previos de ICD fue 3,6 (rango 2-7). No se detectaron complicaciones relacionadas con el procedimiento. Estuvieron libres de recurrencia a las 8 semanas y a los 6 meses el 82,8% (24 pacientes) y el 75,9% (22

pacientes), respectivamente. Un paciente presentó una recurrencia a los 11 meses. La ICD pudo controlarse tras la TMF con otros tratamientos diferentes de la TMF en 26 de los 29 casos (89,7%). En 5 de las 8 (62,5%) recurrencias detectadas durante el seguimiento se documentó el uso de antibióticos como factor precipitante. Cuatro de los 8 (50%) pacientes con recurrencia después de la TMF fallecieron (en tres casos relacionado con al ICD), mientras que solo 2 de los 21 (9,5%) casos que no recurrieron fallecieron (por causas diferentes a la ICD), ( $p = 0,029$ ).

**Conclusiones:** Confirmamos la elevada eficacia de la TMF mediante colonoscopia en la ICD con recurrencia múltiple. El empleo de antibióticos tras la TMF es una causa frecuente de fracaso. La elevada mortalidad en los casos con fracaso de la TMF sugiere que la TMF, tal vez no solo reduce el riesgo de recurrencia, sino también la mortalidad de los pacientes con ICD con recurrencia múltiple.

#### 0189. SELECCIÓN DE DONANTES PARA TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EN INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* RECURRENTE: EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL

A. García García de Paredes, J. Cobo Reinoso, R. del Campo, J.R. Foruny Olcina, S. García Fernández, C. Fernández Fernández, B. Peñas García, A. López-Sanromán y A. Albillos

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

**Introducción:** El trasplante de microbiota fecal (TMF) es efectivo y seguro para el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridium difficile* (IRCD), siendo actualmente la terapia recomendada a partir de la segunda recurrencia. La información sobre el reclutamiento de donantes para TMF es escasa en nuestro medio.

**Material y métodos:** Descripción de nuestra experiencia en el reclutamiento y la selección de donantes para TMF entre 2015 y 2018. Los potenciales donantes se sometieron a un proceso de selección escalonado: 1. Cuestionario de preselección para descartar factores de riesgo. 2. Estudio en sangre y en heces de los candidatos elegibles tras el cuestionario.

**Resultados:** Se estudiaron 78 potenciales donantes para 76 pacientes candidatos a recibir TMF por IRCD, 30 de los cuales (39,4%) finalmente precisaron el procedimiento. En 42 pacientes (55,3%) se estudió un donante; en 15 pacientes (19,7%) dos donantes y en dos pacientes (2,7%) tres. Diecisiete pacientes (22,3%) carecían de potenciales donantes en su entorno. De los 78 donantes evaluados 60 (77%) eran consanguíneos, 4 eran cónyuges (5%) y 14 (18%) donantes no relacionados. Once de los 78 donantes (14%) no fueron válidos tras el estudio: 4 (5%) se excluyeron tras el cuestionario de preselección por viajes a países de riesgo. De los 74 potenciales donantes restantes en los que se obtuvieron exámenes de sangre y heces uno fue excluido por hallazgos serológicos (IgM e IgG positivo para VHE) y 6 por hallazgos en heces (cinco por presencia de *Blastocystis hominis* y uno por calprotectina de 192  $\mu\text{g/g}$ ).

**Conclusiones:** 1. El 86% de los donantes fueron válidos tras el estudio de selección. 2. El empleo de cuestionarios de preselección contribuyó a la selección de donantes. 3. Aproximadamente uno de cada cuatro pacientes carecía de potenciales donantes en su entorno, lo que apoya la creación bancos de heces.

#### 0191. TRANSMISIÓN NOSOCOMIAL DE *CLOSTRIDIODES DIFFICILE* IDENTIFICADA MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE GENOMA COMPLETO

S. García-Fernández<sup>1</sup>, M. Frentrup<sup>2</sup>, M. Steglich<sup>2</sup>, A. Gonzaga<sup>2</sup>, M. Cobo<sup>1</sup>, N. López-Fresneña<sup>1</sup>, J. Cobo<sup>1</sup>, M.I. Morosini<sup>1</sup>, R. Cantón<sup>1</sup>, R. del Campo<sup>1</sup> y U. Nübel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>2</sup>Leibniz Institute DSMZ, Braunschweig.

**Introducción y objetivos:** La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es la principal causa de diarrea asociada al consumo de antibióticos.

El tipado de los aislados causantes de ICD permite conocer la epidemiología e identificar la aparición y dispersión de clones. El objetivo del estudio fue investigar la epidemiología de *C. difficile* en un hospital terciario. Mediante ribotipado y secuenciación de genoma completo (SGC) en un conjunto de aislados obtenidos en un período de 3 años (2014-2016), se establecieron las rutas y frecuencias de transmisión de este microorganismo.

**Material y métodos:** Se incluyeron todos los pacientes mayores de 2 años diagnosticados de ICD entre 2014 y 2016. Los casos se clasificaron de acuerdo al lugar de adquisición (ámbito hospitalario o comunitario). Se realizó el ribotipado en los aislados recuperados mediante PCR y electroforesis capilar y posteriormente SGC empleando la tecnología NextSeq 500 (Illumina) en los aislados pertenecientes a los ribotipos más prevalentes. Integrando la información genómica y epidemiológica, se describieron los eventos de transmisión de *C. difficile*.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio (36 meses) se procesaron 9.335 muestras de heces para diagnosticar ICD. En el 7,9% se identificó la presencia de toxina de *C. difficile*, correspondiéndose con 589 (6,3%) nuevos casos de ICD. La incidencia media en los 3 años fue estable (4,3 casos por 10.000 pacientes/día). Los casos se clasificaron como adquisición hospitalaria (72%), comunitaria (25%) e indeterminado (3%). En los casos adquiridos en el hospital, trascurrió una media de 12,9 días (rango, 2 a 116) desde el ingreso hasta el diagnóstico de ICD. Se identificaron casos en 33 servicios diferentes, siendo los principales: medicina interna (25%), gastroenterología (12%) y cirugía general (12%). El ribotipado se realizó en 367 aislados (62% de los nuevos casos), correspondiéndose con 96 ribotipos diferentes, indicando gran diversidad poblacional. Sin embargo, los 5 ribotipos más frecuentes agruparon el 63% de los casos. Los ribotipos mayoritarios fueron el 078 y 106 (ambos, 20%). La SGC se realizó en 262 aislados pertenecientes a los ribotipos presentes con, al menos, 2 casos. Siguiendo el criterio previamente descrito (Eyre *et al*, 2013) que establece la probable transmisión hospitalaria ( $\leq 2$  SNPs de diferencia entre 2 genomas), se identificaron 10 clústeres de transmisión diferentes, agrupando entre 2 y 27 casos, que se corresponderían con 41 posibles eventos de transmisión. La proporción de casos conectados varió ampliamente por ribotipo, desde el 3% en el 020 al 60% en el 027, lo que sugiere una transmisión nosocomial diferente por ribotipos. Solamente el 17% de los eventos de transmisión ocurrieron en pacientes que habían coincidido al mismo tiempo en el mismo servicio. Por el contrario, el 44% ocurrió entre pacientes que no coincidieron en el tiempo en el hospital, lo que sugiere transmisión sin contacto directo entre los pacientes.

**Conclusiones:** La SGC reveló eventos de transmisión frecuentes y no sospechados debido a que la incidencia de ICD se mantiene estable. La SGC es una herramienta muy útil para identificar la transmisión hospitalaria de *C. difficile*.

#### 0192. BROTE DE GASTROENTERITIS AGUDA (GEA) POR *CRYPTOSPORIDIUM* SP. ASOCIADO A UNA FUENTE DE JUEGO PÚBLICA EN BARCELONA

T. Cornejo Sánchez<sup>1</sup>, J.P. Millet Vilanova<sup>2</sup>, A. de Andrés Aguayo<sup>2</sup>, L. Goterris Bonet<sup>1</sup>, C. Rius I Gibert<sup>2</sup>, S. Sabaté Camps<sup>3</sup>, G. Álvarez Vilaplana<sup>3</sup>, P. Gallés I Clarà<sup>4</sup>, A. Gómez Gutiérrez<sup>4</sup>, M. Pasarín Rúa<sup>2</sup>, E. Sulleiro Igual<sup>1</sup>, L. Forns Cantón<sup>2</sup>, M. Jané I Checa<sup>5</sup>, T. Pumarola Suñé<sup>1</sup> y V. Rodríguez Garrido<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Servei d'Epidemiologia; <sup>3</sup>Microbiologia, Laboratori; <sup>4</sup>Direcció de Salut Ambiental. Servei de Qualitat i Intervenció Ambiental, Agència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona. <sup>5</sup>Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública, Barcelona.

**Introducción:** *Cryptosporidium* sp. es un parásito intracelular que puede causar un cuadro de gastroenteritis aguda (GEA) y producir

numerosos brotes en la comunidad. El agua contaminada es la fuente más habitual de infección, aunque se conoce también la gran capacidad de infección por transmisión persona a persona.

**Objetivos:** Descripción de un brote de GEA de origen hídrico (fuente de juego) instalada en un parque público en Barcelona (Agosto 2018).

**Materiales y métodos:** Población de estudio: personas que se bañaron en la fuente de agua ubicada en un parque de Barcelona en el periodo comprendido desde el 10 al 30 de agosto de 2018. Caso primario: personas con clínica compatible con infección por *Cryptosporidium* spp. o *Clostridium perfringens* tras el baño en la fuente; caso secundario: aquellos que inician clínica de GEA tras 10-12 días de haber tenido contacto con un caso primario. Tras el análisis microbiológico se definió caso como aquellas personas con detección de *Cryptosporidium* sp. y/o *Clostridium perfringens* en heces. Se realizó una encuesta epidemiológica ad-hoc. Se realizó estudio microbiológico de heces (27 muestras) mediante técnicas convencionales; también se analizaron muestras ambientales (15 muestras de agua y frotis) mediante técnicas convencionales y/o acreditadas.

**Resultados:** Desde 15 de agosto se detectaron 60 casos primarios y 10 casos secundarios. Media de edad: 7 años (rango 1-47). De los afectados, 68 (97,1%) presentaron diarrea, y 50 (71,4%) dolor abdominal, además de otra sintomatología; tres pacientes requirieron ingreso hospitalario. De los 70 casos detectados se analizaron las heces de 26 afectados, en las cuales se les detectó *Cryptosporidium* sp en 17 usuarios, *Clostridium perfringens* fue positivo en 2 muestras y en 9 casos se detectó ambos microorganismos. En uno de los casos se detectó la presencia de *Giardia lamblia*. El análisis de muestras ambientales de la fuente de juego (30 Agosto) confirmó la presencia de *Cryptosporidium* sp, *Clostridium perfringens* y *Giardia lamblia*. El 30 de agosto de 2018 se declaró el brote a la Direcció General d'Emergències i Resposta de Salut Pública de Catalunya, y el mismo día, desde el Servei de Qualitat i Intervenció Ambiental de la ASPB se procedió al cierre de la instalación. Después del cierre no se detectaron nuevos casos primarios.

**Conclusiones:** Los estudios microbiológicos de heces, aguas y superficies, conjuntamente con el estudio epidemiológico confirmaron que se trataba de un brote por exposición al agua contaminada de las fuentes de juego, siendo el agente principal causante del brote *Cryptosporidium* sp. Se trata del primer brote descrito en nuestro país vehiculado por una fuente de juegos. Son necesarias guías específicas para el control y seguimiento de las instalaciones de fuentes de juego y elementos similares, ya que la legislación actual (para piscinas y aguas de red) resulta inadecuada debido a las características tan peculiares de diseño de las mismas.

#### 0194. NOROVIRUS EN BROTES DE ENTERITIS AGUDA EN INSTITUCIONES CERRADAS Y SEMICERRADAS DE CATALUÑA

T. Cornejo<sup>1</sup>, L. Coronas<sup>2</sup>, V. Rodríguez<sup>1</sup>, L. Goterris<sup>1</sup>, J.J. González López<sup>1</sup>, M. Jané<sup>3</sup>, N. Torner<sup>3</sup>, A. Domínguez<sup>4</sup>, T. Pumarola<sup>1</sup> y R.M. Bartolomé Comas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona. <sup>3</sup>Subdirecció de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública, Generalitat de Catalunya, Barcelona. <sup>4</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona.

**Introducción y objetivos:** Norovirus (NVs) es el virus entérico más prevalente en brotes de enteritis aguda (BEA). Afecta a personas de todos los grupos de edad y causa brotes de enteritis por transmisión alimentaria o hídrica así como brotes por transmisión interpersonal. Se han descrito 7 genogrupos de NVs de los cuales 3 de ellos (GI, GII y GIV) provocan gastroenteritis en humanos. Los genogrupos se dividen en genotipos y en los últimos 20 años el más prevalente a nivel mundial ha sido NVsGII.4. En 2015 se detectó NVsGII.17 y en 2016

apareció NVsGII.2, que desplazó a GII.4. En este estudio se pretende estudiar el genotipo y la filogenia de NVs, así como su implicación y prevalencia en brotes de enteritis en instituciones cerradas o semicerradas de Cataluña.

**Material y métodos:** Durante los años 2017 y 2018 en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona) se analizaron las muestras de heces de los BEA de instituciones cerradas o semicerradas (residencias geriátricas, guarderías, escuelas, hospitales, centros sociosanitarios...) ocurridos en Cataluña, excepto los de la ciudad de Barcelona. La presencia de NVs GI y GII se investigó mediante PCR a tiempo real. A las muestras positivas para NVs se les realizó el genotipado mediante amplificación y secuenciación parcial de la región C. Se asignó el genotipo utilizando la base de datos de Norovirus Typing Tool v2.0. Para el estudio filogenético se utilizó Mega v7.

**Resultados:** De un total de 134 BEA (1639 muestras de heces) 45 (34%) tuvieron lugar en instituciones cerradas o semicerradas. De estos 38 (84%) fueron positivos a NVs. De estos brotes se genotiparon 239 cepas de NVs, de las cuales se muestran los resultados en la tabla. En relación al estudio filogenético, se detectaron 2 clados de NVsGII.2 y 6 clados distintos de NVsGII.4, siendo uno de estos una sola muestra que se separaba del resto del brote al que pertenecía. En las secuencias de NVsGII.17 se detectó un solo clado.

Número de muestras y de BEA de NVsGII.17, NVsGII.2, NVsGII.4 y otros genotipos

Genotipos	N.º muestras (%)	N.º de BEA
GII.17	71 (29,7)	6
GII.2	53 (22,2)	7
GII.4	26 (10,9)	7
Otros*	89 (37,2)	18

\*GI.1 (3 BEA), GI.2 (1 BEA), GI.3 (4 BEA), GI.4 (2 BEA), GI.6 (4 BEA), GII.6 (4 BEA).

**Conclusiones:** Norovirus es el principal agente causal de BEA ocurridos en instituciones cerradas o semicerradas, lo que indica la importancia de la vigilancia epidemiológica para detectarlos y para poder adoptar las medidas de prevención y control adecuadas. En relación a los genotipos estudiados, detectamos que actualmente coexisten los tres genotipos (NVsGII.17, NVsGII.4 y NVsGII.2) en un número semejante de BEA de cada uno de ellos. En el estudio filogenético realizado destaca la gran variabilidad que existe en NVsGII.4, lo cual podría ser debido a su persistencia a lo largo de la última década.

### 0195. CARACTERIZACIÓN DE ESCHERICHIA COLI PRODUCTOR DE TOXINA SHIGA SEROTIPO O157:H7 EN AISLAMIENTOS HUMANOS Y DE RUMIANTES

M. Alkorta Gurrutxaga<sup>1</sup>, A. Hurtado Esgueva<sup>2</sup>,  
M. Gómez Ruiz de Arbulo<sup>1</sup>, D. Grandioso Vas<sup>1</sup>, T. Martín Peñaranda<sup>1</sup>,  
M. Gomáriz Díaz<sup>1</sup> y J.M. Marimón Ortiz de Zárate<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Donostia, San Sebastián. <sup>2</sup>Instituto Vasco de Investigación y Desarrollo Agrario, Derio.

**Introducción y objetivos:** *Escherichia coli* productor de toxina shiga (stx) (ECTS) serotipo O157:H7 causa en el ser humano toxiinfecciones alimentarias. Las toxinas stx1, stx2 y otros factores de virulencia (enterohemolisina [ehxA]), intimina [eaeA]...) le proporcionan capacidad de producir desde diarrea autolimitada a colitis hemorrágica grave, ocasionalmente complicadas con síndrome hemolítico-urémico (SHU). Los rumiantes son su principal reservorio siendo el consumo de alimentos con este origen, insuficientemente cocinados la principal vía de transmisión. El objetivo de este estudio es caracterizar cepas de ECTS O157:H7 aisladas de heces humanas y de rumiantes de nuestro medio.

**Material y métodos:** Entre 2014 y 2018, las heces no formes de pacientes con gastroenteritis fueron procesadas mediante multiplex PCR [FTD Bacterial gastroenteritis, Fast Track diagnostic® (2014-marzo

2017) y Allplex™ GI-Bacterial (II) Assay, Seegene (abril 2017-2018)], que incluyen la detección de los genes *sxt1/sxt2*. Las heces stx-positivas, fueron cultivadas en medio SMAC (BioMérieux) (37 ± 2 °C, 24-48 h). Las colonias sorbitol-negativas fueron aglutinadas para *E. coli* O157 (Latex Test Kit Oxoid) y el serogrupo confirmado por detección del antígeno somático O157 (*rfbE*). Los aislados de origen animal (procedentes de 54 rebaños) fueron obtenidos en un estudio de prevalencia en el que se muestrearon 301 explotaciones de rumiantes (ovejas, vacas de carne y vacas lecheras). Pooles de heces de 25 animales por rebaño diluidas al 1:10 en Tryptic Soy Broth (mTSB, BioMérieux) e incubadas a 41 ± 1 °C 6-7 h, se sembraron en agar MacConkey (24 h, 37 ± 1 °C). Tras un cribado mediante PCR a tiempo real para detectar el gen *rfbE*, las muestras positivas se sometieron a separación inmunomagnética (Dynabeads anti-*E. coli* O157) y posterior siembra en agar cromogénico (chromID™ O157:H7/NM, BioMérieux). En ambos casos las colonias identificadas como *E. coli* O157:H7 fueron caracterizadas mediante PCR para la presencia de los genes que codifican las toxinas *sxt1*, *sxt2*, *ehxA*, *eaeA*.

**Resultados:** Se aislaron 60 cepas de ECTS O157:H7 en animales y 71 en humanos. En la tabla se muestran los genes de virulencia detectados en los 131 aislamientos. La mayoría de los pacientes en los que se aisló ECTS O157:H7 sufrió diarrea autolimitada, no asociada a brotes. El 27% necesitó hospitalización (el 95% eran adultos ≥ 24 años), cuatro con SHU y dos fallecieron. El 31% de los casos ocurrió en ≤ 5 años.

	Vacas de carne n = 21	Vacas lecheras n = 16	Ovejas n = 23	Humanos n = 71
Sxt1+sxt2				2
Stx1+eaeA+ehxA				1
Stx2+eaeA		1	2	2
Stx2+eaeA+ehxA	18	13	19	15
Sxt1+sxt2+eaeA				11
Sxt1+sxt2+eaeA+ehxA	3	2	2	40

**Conclusiones:** La infección humana por ECTS O157:H7 es frecuente en nuestro medio con una incidencia de 2/100.000 habitantes. En niños ≤ 5 años la incidencia aumenta a 12/100.000 habitantes. Stx2 y eaeA, ambos asociados a infección severa, se encuentran en el 100% de los aislados de origen animal, y el 99% y 97% respectivamente de las cepas aisladas en humanos. Los perfiles mayoritarios en humanos y animales fueron diferentes: "sxt1+sxt2+eaeA+ehxA" (56%) frente a "stx2+eaeA+ehxA" (83%), respectivamente. Esto, junto a la mayor diversidad observada en humanos, sugiere que el origen de muchas infecciones humanas no está en el ganado rumiante local.

### Sesión oral 21:

*Infecciones de transmisión sexual*

Sábado, 25 de mayo de 2019 - Sala Amsterdam - 09:30 h

### 0196. ADHESIÓN A LAS CONSULTAS DE SEGUIMIENTO TRAS EL DIAGNÓSTICO DE UNA INFECCIÓN DE TRANSMISIÓN SEXUAL (ITS) O EXPOSICIÓN DE RIESGO, AL UTILIZAR DIFERENTES ESTRATEGIAS

V. Díaz-Brito, E. Moreno, E. Esteve, A. González-Cuevas,  
M.E. Guerrero, E. Sánchez y A. Capella

Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi.

**Introducción:** Diariamente son diagnosticadas 1 millón de infecciones de transmisión sexual (ITS), lo que las convierte en un problema prioritario de Salud Pública a nivel mundial. Su elevada incidencia y morbilidad, hacen necesario un diagnóstico amplio y precoz, para adecuar su tratamiento y posterior seguimiento. Tras el diagnóstico

de una ITS o exposición sexual de riesgo, está recomendado el cribado serológico de ITS asociadas, frecuentemente asintomáticas y con un periodo de incubación/ventana que requiere una estrategia secuencial para su diagnóstico, lo que condiciona una pérdida de adhesión a las consultas. Existe poca literatura que analice este aspecto, siendo principalmente artículos de profilaxis postexposición al VIH (PEP), donde estrategias como la visita virtual se han implementado para mejorar la adhesión al seguimiento. El presente estudio tiene como objetivo conocer la adhesión a las consultas de una unidad de ITS y evaluar la influencia de diversas estrategias de seguimiento.

**Material y métodos:** En una unidad especializada en ITS y durante un periodo de tres años, a los pacientes diagnosticados de ITS o expuestos al VIH que iniciaron PEP, se les agendó un cribado serológico 0-1-3 meses para VIH-VHB-VHA-VHC y sífilis. Los pacientes podían escoger entre visita presencial o virtual (telefónica) para la valoración de los resultados. Se registraron los datos demográficos, tipo de práctica sexual, caso índice o contacto, ITS, agente etiológico, tipo de consulta y adhesión a ella.

**Resultados:** Se registraron 131 visitas iniciales, correspondientes a 128 pacientes de  $32 \pm 12$  años de edad media, 58,6% de sexo masculino. Un cuarto de los pacientes había nacido fuera de España [33 (25,8%)] y más de la mitad poseían un nivel secundario o superior de estudios [68 (53,1%)]. Todas las mujeres realizaron prácticas heterosexuales y más de un tercio [27 (36%)] de los hombres practicaban sexo con otros hombres. Fueron casos índice 98 (74,8%) de las visitas iniciales, contactos 20 (15,3%) y PEP 13 (9,9%). Se diagnosticaron 123 ITS (en 120 pacientes) durante la visita basal: 53 (43,1%) uretritis/orquitis, 46 (37,4%) cervicitis/EPI, 12 (9,8%) asintomáticos con serología luética positiva, 6 (4,9%) úlceras genitales, 3 (2,4%) proctitis y 3 (2,4%) otros diagnósticos. En 119 (96,7%) casos hubo diagnóstico microbiológico con la detección de 131 agentes etiológicos (15 ITS con 2 microorganismos): 57 (43,5%) *Chlamydia t*, 56 (42,7%) *Neisseria g.* y 18 (13,7%) lúes. El abandono del seguimiento en las visitas 0m, 1m y 3m fue de 10 (9,9%), 25 (21,2%) y 31 (33,3%) respectivamente, realizando el seguimiento completo menos de la mitad de los pacientes [65 (49,6%)]. De las 338 visitas de seguimiento realizadas, 74 (21,9%) fueron virtuales, no existiendo diferencias en la adhesión según el tipo de visita [v0m: 7,8% frente a 6,2% ( $p = 1$ ); v1m: 24,4% frente a 28,6% ( $p = 0,8$ ); v3m: 32,2% frente a 26,7% ( $p = 0,7$ ); frecuencia de no presentados a la visita presencial frente a virtual].

**Conclusiones:** Menos de la mitad de los pacientes con diagnóstico de ITS o en PEP realizaron el seguimiento serológico completo (49,6%). La frecuencia de abandonos fue elevada y directamente proporcional al tiempo de seguimiento, no existiendo diferencias significativas entre visitas virtuales o presenciales. Parece necesario diseñar nuevas estrategias para mejorar la adhesión a las consultas de seguimiento ITS.

## 0197. INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN VIAJEROS INTERNACIONALES E INMIGRANTES EN ESPAÑA (2009-2017): RESULTADOS DE LA RED COLABORATIVA +REDIVI

M. Díaz Menéndez<sup>1</sup>, C. Crespillo-Andújar<sup>1</sup>, B. Treviño-Maruri<sup>2</sup>, A. Rodríguez-Guardado<sup>3</sup>, I. Molina<sup>4</sup>, B. Monge-Mailló<sup>5</sup>, E. Trigo<sup>1</sup>, J. Fernández Suárez<sup>6</sup>, N. Serre Delcor<sup>2</sup>, J. Ruiz Giardin<sup>7</sup>, F. de la Calle-Prieto<sup>1</sup>, J.A. Pérez-Molina<sup>5</sup> y Grupo de Trabajo +REDIVI

<sup>1</sup>Hospital Universitario La Paz-Carlos III, Madrid. <sup>2</sup>Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional Vall d'Hebron-Drassanes, Barcelona.

<sup>3</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>4</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>5</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. <sup>6</sup>Hospital de Basurto, Bilbao. <sup>7</sup>Hospital de Fuenlabrada, Madrid.

**Introducción y objetivos:** Los desplazamientos internacionales pueden predisponer a un mayor riesgo de adquirir infecciones de trans-

misión sexual (ITS). Objetivo: describir las características sociodemográficas de los viajeros internacionales e inmigrantes con ITS tras su regreso/llegada a España.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo descriptivo de pacientes con diagnóstico de ITS y registrados en +REDIVI (2009-2017), red multicéntrica (21 hospitales y un centro de atención primaria) que recoge información sobre inmigrantes y viajeros con infecciones importadas.

**Resultados:** De 16.834 registros, 758 pacientes (4,5%) tuvieron al menos una ITS; edad mediana 36,6 (RIQ 30-45,2), 48,1% mujeres. La mayoría eran inmigrantes (81,8%) y 80,5% procedían de África subsahariana o Centro-Sur América (tabla 1). La infección asintomática por VIH y la sífilis constituyen cerca del 90% del total de ITS registradas (tabla 2). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de ITS y ser hombre (RR: 1,3;  $p < 0,001$ ; IC 1,1-1,5), inmunodeprimido (RR: 10,8;  $p < 0,001$ ; IC: 9,5-12,3) e inmigrante (RR: 11,2;  $p < 0,001$ ; IC: 7,6-16,6). La duración del viaje (en los viajeros) o la edad no modificó la probabilidad de adquirir ITS.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas

	+REDIVI N = 16.076	ITS N = 758
Tipo de caso (n, %)		$p < 0,001$
Inmigrante	8.756 (54,5)	620 (81,8)
VFR	2.937 (18,3)	112 (14,7)
Viajero	4.385 (27,3)	26 (3,3)
Inmunosupresión (n, %)	575 (3,6)	277 (36,5) $p < 0,001$
Procedencia * (n, %)		$p < 0,001$
Norteamérica	226 (1,4)	9 (1,2)
Centro-Sudamérica	7.905 (47,2)	276 (36,4)
Caribe	594 (3,7)	39 (5,1)
Norte África	561 (3,5)	20 (5,1)
África Subsahariana	4.930 (30,7)	334 (44,1)
Subcontinente indio	176 (1,1)	8 (1,1)
Asia	178 (1,1)	9 (1,2)
Oriente Medio	919 (5,7)	13 (1,7)
Oceanía	4 (0,0)	0
Europa	422 (2,6)	50 (6,6)
*Consulta previaje (n, %)		$p < 0,001$
Sí	2.742 (37,3)	27 (19,6)
No	4.578 (62,7)	111 (80,4)
Motivo consulta (n, %)		$p < 0,001$
Cribado en asintomático	6.335 (39,4)	224 (29,6)
Alteración analítica	2.851 (17,7)	222 (29,3)
Gastrointestinal	2.212 (13,8)	32 (4,2)
Fiebre	2.603 (16,2)	100 (13,2)
Dermatológico	983 (6,1)	54 (7,1)
Genitourinario	215 (1,3)	50 (6,6)
Otros	1.545 (9,6)	76 (10)

\*Región de procedencia del viaje (viajeros) y de nacimiento (inmigrantes); VFR: *visiting friends and relatives*.

**Tabla 2.** Distribución de ITS según tipo de viajero

	Total ITS N = 758	Inmigrantes 620/758 (81,8%) N (%)	VFR 112/758 (14,7%) N (%)	Viajeros 26/758 (3,4%) N (%)
VIH asintomático	355 (46,8)	324 (52,3)	21 (18,8)	10 (38,5)
Uretritis inespecífica	7 (0,9)	4 (0,6)	2 (1,8)	1 (3,8)
Infección VIH aguda	20 (2,6)	13 (2,1)	3 (2,7)	4 (15,4)
Sífilis	343 (45,3)	258 (41,6)	79 (70,5)	6 (23,1)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	13 (1,7)	10 (1,6)	3 (2,7)	0
<i>Herpes simplex</i>	25 (3,3)	19 (3,1)	2 (1,8)	4 (15,4)
ITS inespecífica	4 (0,5)	4 (0,6)	0	0
Chancroide	0	0	0	0
<i>Lymphogranuloma venereum</i>	10 (1,3)	7 (1,1)	2 (1,8)	1 (3,8)
Gonorrea	3 (0,4)	2 (0,3)	1 (0,9)	0
Úlcera genital	2 (0,3)	2 (0,3)	0	0

**Conclusiones:** Las ITS representan un porcentaje importante de diagnósticos en +REDIVI y son más comunes entre varones, inmunode-



primidos e inmigrantes. Estos hallazgos pueden ayudar a identificar grupos de mayor riesgo sobre los que poder implementar intervenciones específicas antes y después del viaje.

### 0198. EPIDEMIOLOGÍA GENÓMICA Y RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN GONOCOCOS EN ESPAÑA

C. Francés Cuesta<sup>1</sup>, J. Serra-Pladevall<sup>2</sup>, A. Fabregat<sup>3</sup>, B. Romero<sup>4</sup>, B. Menéndez<sup>5</sup>, A. Andreu Domingo<sup>2</sup>, T. Pumarola<sup>2</sup>, J.C. Galán Montemayor<sup>4</sup>, J. Colomina<sup>6</sup> y F. González Candelas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FISABIO-Universidad de Valencia, Valencia. <sup>2</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>3</sup>Hospital de la Ribera, Alzira. <sup>4</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>5</sup>Clínica Sandoval, Madrid. <sup>6</sup>Hospital Clínico Universitario, Valencia.

**Introducción:** La gonorrea es la segunda infección bacteriana de transmisión sexual más frecuente con una incidencia creciente a escala global. Esto, junto con el creciente número de aislados resistentes a antibióticos, ha convertido a *Neisseria gonorrhoeae* en una amenaza para la salud pública. El objetivo de este estudio es analizar la estructura poblacional del gonococo circulante en tres regiones españolas, así como identificar los determinantes de resistencia presentes en los aislados.

**Material y métodos:** Obtuvimos ADN de 342 gonococos procedentes de Comunidad Valenciana (CV), Cataluña y Madrid. Obtuvimos secuencias genómicas completas mediante Illumina NextSeq. Los aislados fueron tipados *in silico* utilizando SRST2 y la base de datos para MLST. Se realizó una agrupación jerárquica de los aislados mediante hierBAPS. Tras el mapeo frente a la referencia FA1090, reconstruimos la filogenia por máxima verosimilitud. Usamos ARIBA para identificar los determinantes de resistencia y compararlos con los datos fenotípicos.

**Resultados:** El 91,8% de las muestras provenían de hombres y eran principalmente uretrales (62%). Se encontraron 45 STs diferentes, siendo los ST7363 y ST1901 mayoritarios, sin apreciarse diferencias geográficas. También se clasificaron en 12 grupos obtenidos por análisis Bayesiano (hierBAPS). El 53,6% de los aislados fueron sensibles a cefalosporinas, pero un 2,4% mostraron resistencia o sensibilidad reducida, conteniendo el determinante *penA* mosaico tipo XXXIV o X. El 44,7% mostró sensibilidad reducida y el 18,4% resistencia a penicilina; presentando los más resistentes el determinante plasmídico *bla<sub>TEM</sub>*. El 57,6% fue sensible a azitromicina frente a un 20,1% resistente intermedio o alto; la mutación C2597T en 23S rDNA se asocia a resistencia baja, por lo que las cepas más resistentes pueden explicarse por la interrupción del promotor de *mtrR* (represor de la bomba MtrCDE). El 24,9% mostró resistencia intermedia o alta a doxiciclina; parece ser más relevante la presencia del determinante plasmídico *tetM* que la de mutaciones en el determinante cromosómico (*rpsJ*). El 20,8% fue resistente a fluoroquinolonas, en-

contrándose mutaciones en los dos determinantes asociados (*parC* y *gyrA*).

**Conclusiones:** 1) No se observaron diferencias significativas en la distribución de STs entre las 3 regiones de estudio. 2) Fenotípicamente, hay gran resistencia a penicilina, doxiciclina y fluoroquinolonas, pero bastante sensibilidad a cefalosporinas. 3) Muchos casos en los que el determinante no se detectó pero el fenotipo fue resistente pueden ser explicados por la inactivación del represor de la bomba MtrCDE.

### 0199. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE NEISSERIA GONORRHOEAE EN ESPAÑA. ¿MONOTERAPIA O BITERAPIA?

P. Salmerón<sup>1</sup>, B. Viñado<sup>1</sup>, M. Arando<sup>1</sup>, B. Romero<sup>2</sup>, B. Menéndez<sup>2</sup>, J. Colomina<sup>3</sup>, O. Martínez<sup>4</sup>, I. Ferrer<sup>5</sup>, N. Oliver<sup>6</sup>, E. Alcoceba<sup>7</sup>, L. Villa<sup>8</sup>, A. Torreblanca<sup>9</sup> y J. Serra-Pladevall<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario, Valencia. <sup>4</sup>Hospital de la Ribera, Alzira. <sup>5</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. <sup>6</sup>Hospital Universitario de Valme, Sevilla. <sup>7</sup>Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. <sup>8</sup>Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. <sup>9</sup>Hospital de Cabueñes, Gijón.

**Introducción:** La gonorrea es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más frecuentes. El aumento de las tasas de resistencia a los antibióticos utilizados en el tratamiento se está convirtiendo en un problema de salud pública a nivel mundial. Los objetivos de este estudio son describir las características epidemiológicas y demográficas de pacientes con gonorrea y la sensibilidad antimicrobiana de las cepas.

**Material y métodos:** Estudio multicéntrico en el que participan 9 hospitales de España. Se incluyeron todos los aislados de *Neisseria gonorrhoeae* (NG) desde abril de 2018 hasta agosto de 2018. Se determinó la sensibilidad antimicrobiana a ceftriaxona, cefixima, azitromicina, ciprofloxacino, gentamicina y fosfomicina por la técnica de difusión en gradiente (E-test) utilizando los puntos de corte de EUCAST. Estudio (PI17/02017) financiado por el Instituto de Salud Carlos III junto al European Regional Development Fund.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 505 casos. El 76,3% de los pacientes presentaban sintomatología. De los pacientes asintomáticos, 20,7% eran estudio de contactos y 76,8% pertenecían a programas de cribado. El 0,8% de los aislados fueron resistentes a ceftriaxona (rango 0,0-2,9%) y el 3% a cefixima (rango 0,0-9,0%). Los valores de CMI<sub>50</sub> y CMI<sub>90</sub> de ceftriaxona fueron < 0,016 y 0,064 µg/ml y de cefixima 0,016 y 0,094 µg/ml, respectivamente. El 16,0% de las cepas fueron resistentes a azitromicina (0,0-44,1%) y 2 aislados presentaron resistencia de alto nivel (CMI ≥ 256 µg/ml). La tasa de resistencia a azitromicina variaba enormemente en función del centro de procedencia, siendo las más altas en el H.U. Valme (44,1%; 15/34) y en el H.U. Clí-

**Tabla.** Comunicación 0199  
Características de los pacientes

		Hombre (N = 446) N.º (%)			Mujer (N = 43)
		HSH (N = 229)	HSM (N = 85)	Desconocido (N = 132)	N.º (%)
Muestra	Genital <sup>a</sup>	124 (54,1)	85 (100)	126 (95,5)	35 (81,4)
	Rectal	93 (40,6)	-	-	2 (4,7)
	Orofaringe	12 (5,2)	-	-	5 (11,6)
	NSNC	-	-	6 (4,5)	1 (2,3)
Coinfección <sup>b</sup>	Sí	57 (24,9)	18 (21,2)	17 (12,9)	10 (23,3)
	No	166 (72,5)	62 (72,9)	65 (49,2)	26 (60,5)
	NSNC	6 (2,6)	5 (5,9)	50 (37,9)	7 (16,3)
ITS < 12 meses <sup>b</sup>	Sí	138 (60,3)	15 (17,6)	10 (7,6)	3 (7,0)
	No	69 (30,1)	63 (74,1)	68 (51,5)	26 (60,5)
	NSNC	22 (9,6)	7 (8,2)	54 (40,9)	14 (32,6)

HSH: hombres que tienen sexo con hombres; HSM: hombres que tienen sexo con mujeres; NSNC: no sabe, no contesta. <sup>a</sup>Incluye uretral y vaginal/endocervical. <sup>b</sup>Incluye sífilis, *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, linfogranuloma venéreo, *Mycoplasma genitalium*, herpes virus.

nico de Valencia (38,9%; 14/36). No se encontró ningún aislado con resistencia dual a azitromicina y ceftriaxona. El 53,3% fueron resistentes a ciprofloxacino (rango 61,5-41,7%). NG permanece sensible a gentamicina y fosfomicina a pesar de que no están establecidos los puntos de corte por EUCAST.

**Conclusiones:** La sensibilidad de NG a cefalosporinas de amplio espectro permanece alta. La tasa de resistencia a azitromicina es alarmantemente alta lo que pone en duda la idoneidad del tratamiento empírico actual. Gentamicina y fosfomicina podrían ser alternativas de tratamiento. Es necesario el desarrollo de programas de monitorización de resistencias para el correcto manejo de esta infección.

## 0200. EVALUACIÓN DE LA VIRULENCIA EN GENOTIPOS INVASIVOS Y NO INVASIVOS DE *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

J.M. López-Pintor<sup>1</sup>, A. Maruri<sup>1</sup>, L. Martínez García<sup>1</sup>, B. Menéndez<sup>2</sup>, T. Puerta<sup>2</sup>, M. Rodríguez Domínguez<sup>1</sup> y J.C. Galán Montemayor<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>2</sup>Centro Sanitario Sandoval, Madrid.

**Introducción y objetivos:** La actual epidemia de linfogranuloma venéreo (LGV) ha revelado de forma inesperada una alta proporción de casos asintomáticos. Para explicar la correlación entre la infección y la amplia sintomatología causada por *C. trachomatis* (CT) se han propuesto varios factores de virulencia, como la presencia de plásmido críptico o el número de copias de dicho plásmido (NCP). Además, existen otros genes específicos que podrían estar involucrados. En este trabajo analizamos dichos factores de virulencia en variantes de CT tanto LGV como no-LGV en función del tipo de muestra.

**Material y métodos:** El estudio se llevó a cabo en 200 muestras clínicas (138 CT LGV y 62 CT no-LGV) procedentes de pacientes sintomáticos y asintomáticos atendidos en tres centros especializados en ITS de Madrid. El genotipo se asignó según la secuenciación y el análisis filogenético de los genes *pmpH* y *ompA*, que codifican para proteínas de membrana. Se analizaron 139 muestras rectales, 23 faríngeas y 38 genitales. La determinación del NCP se realizó mediante cuantificación por PCR a tiempo real del gen plasmídico *pgp8* y del gen cromosómico *omcB*. Cada muestra fue analizada por triplicado, y los resultados se estandarizaron utilizando el gen humano RNAsA. El NCP estimado se calculó como  $1/\text{ratio}$ , siendo el  $\text{ratio} = 2^{\wedge}(\text{pgp8}/\text{omcB})$ . Además, los genes de virulencia *pgp3* y *pgp4* (presentes en el plásmido críptico), la región intergénica entre ambos genes plasmídicos y el gen cromosómico *glgA* fueron secuenciados. El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético local.

**Resultados:** La secuenciación de los genes asociados a factores de virulencia (*pgp3*, *pgp4* y *glgA*) no reveló diferencias entre las distintas variantes de LGV y no-LGV. La comparación de NCP entre genotipos invasivos (LGV) y no invasivos (no-LGV) en nuestra población arrojó resultados similares (16.9 y 16.6, respectivamente). Las distintas variantes de LGV que circulan en nuestro entorno (L2, L2b y SPA112) tampoco revelaron diferencias entre sus NCP (16,6; 16,6; y 16,9, respectivamente). Por otro lado, NCP fue inferior en los genotipos no invasivos G, J y K. Sin embargo, si se establecieron diferencias cuando se compararon genotipos en función del origen de la muestra. Así un NCP muy alto (30) fue observado en los genotipos no invasivos E y F procedentes de muestras genitales (n = 15), pero el NCP fue de 14 para estos mismos genotipos procedentes de muestras rectales y faríngeas (n = 14).

**Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que las diferencias en NCP entre CT no-LGV se relacionan más con la adaptación biológica al nicho ecológico que con la virulencia. Por otro lado, no se detectaron diferencias entre las variantes de LGV independientemente de la ubicación, lo que sugiere que la asociación LGV-recto podría relacionarse más con las conductas sexuales que con el tropismo celular.

## 0201. PROPUESTA DE GENES PARA AUMENTAR LA RESOLUCIÓN DE LA EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE LINFOGRANULOMA VENÉREO

J.M. González-Alba<sup>1</sup>, L. Martínez-García<sup>1</sup>, T. Puerta<sup>2</sup>, A. Comunió<sup>3</sup>, B. Menéndez<sup>2</sup>, M.C. Rodríguez<sup>1</sup>, A. Maruri<sup>1</sup>, J. del Romero<sup>2</sup> y J.C. Galán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>2</sup>Centro Sanitario Sandoval, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. <sup>3</sup>Centro ITS Montesa, Madrid.

**Introducción y objetivos:** En 2007, se propuso un esquema de MLST para la caracterización de cepas de *Chlamydia trachomatis* (CT), mejorando nuestro conocimiento acerca de la epidemiología molecular de este microorganismo. En 2015 una nueva combinación de genes fue propuesta por la Universidad de Uppsala para la epidemiología de CT. Sin embargo, la aplicación de estos esquemas tiene aún poco poder discriminatorio para caracterizar la epidemia de linfogranuloma venéreo (LGV) que se ha dispersado por toda Europa. El objetivo de este estudio es la identificación de una nueva combinación de genes que permitan caracterizar mejor la epidemia de LGV específicamente.

**Material y métodos:** En un primer lugar, se descargaron todas las secuencias de genomas completos de LGV disponibles en las bases de datos. Las secuencias fueron alineadas y se realizaron los árboles filogenéticos de cada gen. Posteriormente se seleccionaron aquellos genes que acumulaban mayores polimorfismos para obtener reconstrucciones con mayor resolución. El índice discriminatorio D (distancia evolutiva media entre la población) fue establecido para los genes usados en los esquemas MLST ya descritos y comparado con los genes ahora seleccionados. Finalmente, estos genes fueron secuenciados en cepas de LGV de nuestra colección para reconstruir su estructura poblacional e inferir su poder de resolución.

**Resultados:** Los genes inicialmente seleccionados (basados en el número de polimorfismos acumulados) fueron cinco: CT\_Lon0054 (*sfuC*); CT\_Lon0087 (HP); CT\_Lon243 (Ubiquitinasa); CT\_Lon0301 (HP) y *ompA*. El índice D fue 0,0082; 0,0021; 0,0130; 0,0063 y 0,0254, respectivamente. De los genes propuestos en el esquema descrito en 2007, el índice D en LGV fue 0 para los genes *glyA*, *leuS*, *lysS*, *pdhA*, *pykF* y *yhbGy* solo *mdhC* tuvo un valor de 0,0001. Por otro lado, los resultados del índice D para los genes del esquema propuesto en 2015 en LGV fueron: 0,0007 (*ct172*), 0,0012 (*hctB* y *ct058*), 0,013 (*pbpB*) 0,068 (*ct144*) y 0,0254 (*ompA*). Los cinco genes de nuestra propuesta fueron secuenciados, incluyendo el gen *ct144* del esquema de 2015 en un total de 75 cepas de LGV detectadas en 2018 en Madrid y una nueva reconstrucción fue obtenida. Con dicha reconstrucción somos capaces de identificar las tres principales variantes según el método tradicional basado en *pmpH-ompA* (L2b, L2, SPA112) además de inferir la progresiva selección y dispersión temporal de nuevas variantes.

**Conclusiones:** Proponemos un esquema de genes seleccionados para analizar con más precisión la epidemiología molecular la epidemia de LGV. Los genes seleccionados permiten definir una estructura poblacional compleja de la epidemia en un área geográfica pequeña (ciudad) y en un corto período de tiempo (2018), revelando el potencial de resolución de estos genes comparado con otros esquemas desarrollados para CT.

## 0202. IMPACTO DE LA RECOMBINACIÓN DE *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* EN LA COLONIZACIÓN DE NUEVOS NICHOS ECOLÓGICOS

L. Martínez-García<sup>1</sup>, T. Puerta<sup>2</sup>, J.M. González-Alba<sup>1</sup>, J. Gutiérrez<sup>3</sup>, B. Menéndez<sup>1</sup>, M. Rodríguez-Domínguez<sup>1</sup>, J. del Romero<sup>2</sup> y J.C. Galán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid. <sup>2</sup>Centro Sanitario Sandoval, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. <sup>3</sup>Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

**Introducción y objetivos:** El brote de linfogranuloma venéreo (LGV) que comenzó en Holanda en el año 2003 ha favorecido un gran desa-

rollo durante los últimos 15 años de la epidemiología molecular de *Chlamydia trachomatis* (CT). Actualmente la epidemia de LGV, junto a la elevada tasa de coinfecciones con otras CT no-LGV, puede permitir la selección de nuevas variantes mediante recombinación, principal fuerza evolutiva en dicha especie. El objetivo de este estudio es describir la evolución de un recombinante intragénico en *pmpH* identificado previamente, con el fin último de poner de manifiesto su posible adaptación a otros nichos ecológicos.

**Material y métodos:** El estudio se realizó en muestras positivas para CT procedentes de dos centros de ITS de dos ciudades diferentes (Madrid y Granada). La tasa de coinfección por genotipos LGV y no-LGV se realizó mediante una PCR a tiempo real basada en la delección intragénica en el gen *pmpH*. La identificación del recombinante en *pmpH* se realizó mediante una PCR diseñada específicamente para su detección. Posteriormente la secuenciación completa de los genes *pmpH* y *ompA* fue utilizada para el análisis filogenético y las reconstrucciones evolutivas.

**Resultados:** Las tasas de coinfecciones por genotipos LGV y no-LGV fueron más altas en muestras rectales (20%). En 2014 en Madrid se identifica el recombinante intragénico en el gen *pmpH* entre un genotipo LGV y un no-LGV con *ompA* del genotipo G, asociado únicamente a muestras rectales. En 2016 se describe tanto en muestras rectales como uretrales el mismo recombinante en *pmpH* con el gen *ompA* del genotipo urogenital J. Este genotipo se ha asociado tanto a tropismo rectal como uretral (tropismo mixto). En 2017, el recombinante en *pmpH* con el gen *ompA* J se identifica en Granada en varias muestras uretrales y de semen, y en 2018 se detecta el mismo recombinante con un gen *ompA* tipo E (tropismo genital).

**Conclusiones:** El escenario presentado en este trabajo permite inferir una hipótesis adaptativa en CT. En aquellos nichos ecológicos con alto porcentaje de coinfecciones (LGV y CT) la recombinación facilita la selección de nuevas variantes. La transferencia del gen *ompA* con distintos tropismos (rectal, mixto, genital) facilita la adaptación a nuevos nichos ecológicos y probablemente la selección de las combinaciones con mayor capacidad replicativa para esos nichos. Este proceso podría acelerarse debido a la coexistencia de la actual epidemia de LGV y las altas tasas de infecciones por CT.

### 0203. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE *MYCOPLASMA GENITALIUM* EN CASOS CON INFECCIÓN POR CEPAS RESISTENTES A MACRÓLIDOS: RECIDIVA O REINFECCIÓN?

L. Piñero, P. Idigoras, J. Indurain, T. Martín y G. Cilla

Hospital Universitario Donostia-Instituto de Investigación Sanitaria BioDonostia, San Sebastián.

**Introducción:** *Mycoplasma genitalium* es una importante causa de infecciones de transmisión sexual (ITS), relacionado habitualmente con persistencia o recurrencia de la infección por fallo del tratamiento antibiótico o del control de los contactos sexuales. El diagnóstico molecular de la infección y de su susceptibilidad antibiótica con técnicas rápidas permite un tratamiento dirigido, indicado con azitromicina 500 mg un día seguido de 250 mg cuatro días.

**Objetivos:** Emplear una metodología molecular capaz de caracterizar cepas de *M. genitalium* a partir de muestra directa, con suficiente capacidad discriminativa para estudiar y diferenciar entre infecciones persistentes (recidiva de la misma cepa por fallo del tratamiento antibiótico) y recurrentes (reinfección con otra cepa por un contacto distinto), en casos con cepas sensibles a macrólidos inicialmente y resistentes en el control postratamiento.

**Material y métodos:** Entre 2014 y 2018 se analizó la susceptibilidad a macrólidos mediante una técnica molecular rápida (Touati. JCM. 2014;52:1549-55) en casos de infección por *M. genitalium*. En los casos objeto del estudio con ADN sobrante, se estudiaron 4 fragmentos genéticos (adhesina, lipoproteína y espaciadores transcritos internos

entre 16S/23S y 23S/5S del operón ARNr) mediante amplificación/secuenciación y análisis de las secuencias (Jensen. JCM. 2003;41:261-6; Ma. JCM. 2004;42:4876-83). La combinación de los diferentes perfiles obtenidos en cada gen permitió clasificar las cepas según un tipo de perfil.

**Resultados:** Se detectaron mutaciones asociadas con resistencia en 68/391 (17,4%) casos. La resistencia se detectó solo en el control postratamiento en 25/391 (6,4%) casos (25/68 [36,8%] de los casos resistentes). Se dispuso de ADN sobrante en 18 casos y se obtuvo un amplificado para su caracterización en 36/37 muestras de 17/18 pacientes. La combinación de los cuatro genes diferenció 20/36 (55,6%) tipos de perfiles diferentes. En 15/17 pacientes se observó el mismo tipo de perfil, sugiriendo recidiva de la misma cepa. En 2/17 pacientes el tipo de perfil fue diferente, sugiriendo reinfección por una cepa distinta. En uno de estos casos, en el control postratamiento se detectó una infección mixta (una cepa sensible y otra resistente), por lo que no se puede descartar definitivamente recidiva por selección de la cepa resistente minoritaria no detectada inicialmente.

**Conclusiones:** La metodología molecular empleada permitió diferenciar recidivas de reinfecciones. A pesar de un adecuado tratamiento dirigido con macrólidos en cepas inicialmente sensibles, son posibles la recidiva y la reinfección (6,4%). La recidiva con la misma cepa por desarrollo de mutaciones de resistencia durante el tratamiento fue más frecuente (15/17). Además, la información obtenida en el control de los contactos sexuales no es completamente fiable, por lo que no se pueden descartar reinfecciones con otra cepa resistente a macrólidos por un contacto distinto (2/17). En esta ITS es especialmente importante realizar un control postratamiento y en los casos positivos realizar un nuevo análisis de la susceptibilidad a macrólidos para pautar un tratamiento alternativo en caso de resistencia.

### 0204. PREVALENCIA DE *MYCOPLASMA GENITALIUM* RESISTENTE A FLUOROQUINOLONAS EN POBLACIÓN ASINTOMÁTICA DE RIESGO

M. Fernández Huerta<sup>1</sup>, M.J. Barberá<sup>1</sup>, J. Esperalba<sup>1</sup>, C. Fernández-Naval<sup>1</sup>, M. Vall<sup>1</sup>, M. Arando<sup>1</sup>, J. Serra-Pladevall<sup>1</sup>, T. Pumarola<sup>1</sup>, G. Murray<sup>2</sup>, S. Bone<sup>3</sup> y M. Espasa<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. <sup>2</sup>Royal Women's Hospital, Melbourne. <sup>3</sup>SpeedX Pty Ltd, Eveleigh. <sup>4</sup>Corporació Sanitari Parc Taulí, Sabadell.

**Introducción y objetivos:** *Mycoplasma genitalium* (MG) es una infección de transmisión sexual (ITS) que se ha relacionado con uretritis en hombres y enfermedad pélvica inflamatoria en mujeres. No obstante, como con otros micoplasmas, MG se encuentra frecuentemente en la zona genital sin clínica asociada. Un estudio previo realizado en Barcelona detectó una prevalencia de MG del 7% en población asintomática con prácticas de riesgo, siendo mayor en población de hombres que tienen sexo con hombres (HSH). La tasa global de MG con resistencia a macrólidos fue del 52% en esta cohorte, siendo del 70% en el subgrupo de HSH. El objetivo de este estudio es estimar la prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas, tratamiento de segunda línea frente a la infección por MG, en población asintomática con conductas sexuales de riesgo.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo realizado sobre 64 muestras positivas para MG de 60 individuos asintomáticos procedentes del programa Drassanes Exprés (Hospital Universitario Vall d'Hebron), plataforma *point of care* de cribado de ITS, en el periodo octubre 2017-enero 2018. Las muestras procesadas fueron: 40 frotis rectales, 7 frotis vaginales y 17 orinas. Se analizó la presencia de mutaciones en el gen *parC* asociadas a resistencia a fluoroquinolonas usando paralelamente: (1) tecnología real-time PCR MG+parC beta de SpeedX® (MgPa, G248T, A247C, G259A, G259T, G259C) y (2) secuenciación Sanger (primers parC124F/parC478R).

**Resultados:** Ambas técnicas detectaron mutaciones asociadas a resistencia a fluoroquinolonas en 5 pacientes (8,3% [IC95%, 0,0-18,4%]) (tabla). Por otro lado, 3 muestras no pudieron estudiarse por secuenciación.

Mutaciones en *parC* en nuestra cohorte

Conducta sexual	Muestra	Estatus de resistencia AZM	Mutaciones en <i>parC</i>	Mutaciones en <i>gyrA</i>
HSH	Recto	Resistente	C184T (P62S), C234T, T424C, A436G (I46V), C438T	-
HSH	Recto	Sensible	C184T (P62S), C234T, G248A (S83N), T424C, A436G (I46V), C438T	-
HSH	Recto	Resistente	G248A (S95N)	-
HSH	Orina	Resistente	G259T (D87Y)*	No
Mujer	Vagina	Sensible	C184T (P62S)	-
HSH	Recto	Resistente	G259T (D87Y)*	ND
HSH	Recto	Resistente	G248T (S831)*	No
Mujer	Recto	Sensible	G248A (S83N)	-
HSH	Recto	Resistente	G248T (S831)*	No
Mujer	Vagina	Sensible	G167A (G56D)	-
HSH	Recto	Sensible	G191A	-
HSH	Recto	Resistente	A173C (K58T)	-
HSH	Recto	Resistente	A173C (K58T)	-
HSH	Recto	Resistente	C184T (P62S)	-
HSH	Recto	Resistente	G225A	-
HSH	Recto	Sensible	C234T	-
HSH	Recto	Sensible	G259T (D87Y)*	No
HSM	Orina	Sensible	C234T	-
HSM	Orina	Sensible	T424C	-

\*Mutaciones detectadas por el kit MG+parC beta y asociadas a resistencia a fluoroquinolonas. AZM, azitromicina; HSH, hombres que tienen sexo con hombres; HSM, hombres que tienen sexo con mujeres; ND, no determinadas.

**Conclusiones:** La concordancia del nuevo kit MG+parC beta de Spe-eDx® con la secuenciación fue del 100%. La prevalencia de mutaciones asociada a resistencia a fluoroquinolonas en población asintomática fue del 8% y aparecieron solo en población HSH. Cuatro de las cinco infecciones con mutaciones asociadas a resistencia a fluoroquinolonas eran también resistentes a macrólidos. Es necesario profundizar en el impacto fenotípico de las mutaciones halladas en *parC* que no siempre implican fracaso terapéutico al moxifloxacino.

#### 0205. IMPORTANCIA DE LA MONITORIZACIÓN DE LA CARGA VIRAL DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL PRONÓSTICO DE LAS MUJERES INFECTADAS

S. Rojo, M.E. Álvarez Argüelles, Á. Leal, C. Castelló, A. Palacio, I. Cuevas, J. ÁlvarezTauliS. Melón

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo.

**Introducción y objetivos:** La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una causa necesaria pero no suficiente para desarrollar un cáncer de cérvix. Actualmente existe un especial interés en establecer cofactores que estén implicados en este proceso. Por ello el objetivo de este trabajo fue intentar establecer una relación entre la carga viral (CV) del virus y la evolución de las pacientes infectadas.

**Material y métodos:** Desde febrero del 2014 a diciembre de 2016 se estudiaron 410 exudados endocervicales pertenecientes a 120 mujeres (40,1 ± 12 años; rango 22-68). Estas mujeres eran seguidas durante al menos 2 años (al menos 3 determinaciones de CV del VPH) por presentar lesiones precancerosas causadas por el VPH y periódicamente se realizó la detección del mismo mediante el sistema COBAS HPV Test (ROCHE Molecular Systems, California) que detecta la región L1 del VPH y la β-globina humana. La carga viral normalizada se realizó por extrapolación del Ct de la muestra frente a Ct de la β-globina con una recta de regresión previamente estandarizada en el laboratorio. Los resultados se expresaron en copias virales por 1.000 células. Los genotipos de alto riesgo se genotiparon mediante hibridación con INNOLIPA HPV genotyping extra II (INNOGENETICS Bélgi-

ca). La evolución de las mujeres se clasificó como “buena” si tuvieron una regresión de la lesión inicial o “mala” si necesitaron una intervención quirúrgica para eliminarla. Debido a que en las infecciones mixtas no pudimos saber la influencia de cada genotipo, éstas fueron excluidas del estudio.

**Resultados:** De 120 mujeres, 86 (71,7%) tuvieron una infección por un único genotipo y 60 (69,7%) tuvieron una mala evolución. De ellas, 44 (73,3%) tuvieron una infección por genotipos de la familia α9, de los cuales el VPH 16 supuso el 54,5%. El descenso de la carga viral de las pacientes se muestra en la tabla. La carga viral disminuyó significativamente en las pacientes infectadas por un genotipo de la familia α9 y buena evolución.

Descenso de la CV durante la evolución de las pacientes

Evolución	Genotipos α9	Genotipos no α9	Total	IC95%	M/T*
Buena	-1,5 ± 2,2	-1,7 ± 3,2	-1,3 ± 2,6	-2,3- -0,2	11/26
Mala	-0,1 ± 1,2	-0,5 ± 1,9	-0,2 ± 1,4	-0,5-0,1	25/60
	p = 0,002	p = 0,2	p = 0,012		

Genotipos α9: VPH 16/31/33/35/52/58; Genotipos no α9: VPH 18/39/45/51/53/56/59/66/68.

\*Mujeres con un descenso de 1,5 log/total.

**Conclusiones:** Una disminución inferior a 1,5 log de copias de VPH/1.000 células a lo largo del seguimiento de las mujeres se relaciona con una peor evolución de las mismas.

#### Sesión P-01:

Acción y resistencia a antimicrobianos y biocidas  
Viernes, 24 de mayo de 2019 - Sala Póster - 14:30 h

#### 0206. DESCRIPCIÓN DE LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA A CARBAPENEMAS DE BACILOS GRAMNEGATIVOS DE HOSPITALES ANDALUCES DURANTE DOS AÑOS (PROGRAMA CARBAPIRASOA)

L. López Cerero<sup>1</sup>, J.A. Lepe<sup>2</sup>, F. Galán<sup>3</sup>, L. Martín Hita<sup>4</sup>, W.E. Sánchez Yebra<sup>5</sup>, M.D. Rojo<sup>6</sup>, M.V. García<sup>7</sup>, B. Palop<sup>8</sup>, A. Peña<sup>9</sup>, F.J. Antúnez<sup>1</sup>, F. Fernández Cuenca<sup>1</sup>, I. López<sup>1</sup>, G. Peñalva<sup>2</sup>, J.M. Cisneros<sup>2</sup>, Á. Pascual<sup>1</sup> y R. Álvarez Marín<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. <sup>2</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>3</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. <sup>4</sup>Hospital Universitario Ciudad de Jaén, Jaén. <sup>5</sup>Hospital Torrecárdenas, Almería. <sup>6</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. <sup>7</sup>Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. <sup>8</sup>Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. <sup>9</sup>Hospital Universitario de San Cecilio, Granada.

**Introducción:** La diseminación de bacilos gramnegativos resistentes a carbapenemas (BGN-RC) es un importante problema de salud pública, facilitado en los hospitales por el consumo elevado de estos fármacos. El proyecto CarbaPIRASOA estudia el efecto de un conjunto de medidas orientadas a mejorar la prescripción de carbapenémicos sobre la incidencia de BGN-RC en siete hospitales andaluces, y realiza la caracterización molecular de los aislados.

**Objetivos:** Describir los mecanismos de resistencia a carbapenemas en BGN-RC en los centros participantes desde la implantación de CarbaPIRASOA.

**Material y métodos:** Periodo: 1/10/2016-30/9/2018, con medición trimestral. Lugar: siete hospitales de 2.º y 3.º nivel de Andalucía. Microorganismos: se remitieron todos los aislados no repetidos, procedentes de muestras clínicas o de vigilancia, de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y enterobacterias resistentes a, al menos, una carbapenema o enterobacterias con sospecha de producción de carbapenemasas (puntos de corte y recomendaciones de