

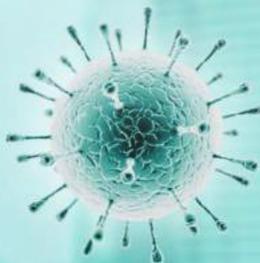


Sociedad Española de Enfermedades  
Infecciosas y Microbiología Clínica

# Las enfermedades infecciosas en 2050

CÓMO SERÁN LAS ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS EN 30 AÑOS

*Junio de 2022*





# Las enfermedades infecciosas en 2050

CÓMO SERÁN LAS ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS EN 30 AÑOS

*Junio de 2022*

Título: *Las enfermedades infecciosas en 2050*

© SEIMC

Coordinador: José Miguel Cisneros

ISBN 978-84-09-41523-6

Depósito Legal M-16236-2022

Empresa editora del documento: Producciones Pantuás S.L.

# ÍNDICE DE AUTORES

## *Coordinador*

**José Miguel Cisneros** | Hospital Universitario Virgen del Rocío

## *Autores*

**José Alcamí Pertejo** | Instituto de Salud Carlos III

**Miriam José Álvarez Martínez** | Hospital Clínic Barcelona

**José Ramón Arribas** | Hospital Universitario La Paz

**Rafael Cantón** | Hospital Universitario Ramón y Cajal

**José Miguel Cisneros** | Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Elisa Cordero** | Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Julián de la Torre** | Hospital Universitario Reina Sofía

**José Luis del Pozo** | Clínica Universidad de Navarra

**José María Eiros Bouza** | Hospital Universitario Río Hortega

**Federico García** | Hospital Universitario San Cecilio

**Julio García** | Hospital Universitario La Paz

**Miguel Ángel Goenaga** | Hospital Donostia

**M<sup>a</sup> Remedio Guna Serrano** | Hospital General Universitario de Valencia

**Luis Martínez-Martínez** | Hospital Universitario Reina Sofía

**Francisco Javier Membrillo de Novales** | Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla

**José M. Miró** | Hospital Clínic – Universidad de Barcelona

**Santiago Moreno Guillén** | Hospital Universitario Ramón y Cajal

**David Navarro** | Hospital Clínico Universitario de Valencia

**Enrique Navas Elorza** | Hospital Universitario Ramón y Cajal

**José Ramón Paño** | Hospital Clínico Universitario de Zaragoza

**José Antonio Pérez Molina** | Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Juan A. Pineda** | Hospital Universitario de Valme

**Tomàs Pumarola** | Hospital Universitario Vall d'Hebron

**Antonio Rivero Juárez** | Instituto Maimónides de Investigación biomédica de Córdoba (IMIBIC)

**Antonio Rivero Román** | Hospital Universitario Reina Sofía

**Jesús Rodríguez Baño** | Hospital Universitario Virgen Macarena

**David Rodríguez Lázaro** | Universidad de Burgos

**Joaquín Salas Coronas** | Hospital de Poniente

**Adrián Sánchez-Montalvá** | Hospital Universitario Vall d'Hebron

**María Paz Sánchez-Seco** | Instituto de Salud Carlos III

**César Sotomayor de la Piedra** | Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Mar Vera García** | Centro Sanitario Sandoval

**Jordi Vila** | Hospital Clínic – Universidad de Barcelona

# ÍNDICE

<b>Introducción</b>	<b>9</b>
<hr/>	
Autores: Antonio Rivero y Federico García	
<b>Tema 1. Gripe e infecciones por otros virus respiratorios</b>	<b>13</b>
<hr/>	
Autores: Elisa Cordero y Tomàs Pumarola	
<b>Tema 2: La infección por SARS-coV-2</b>	<b>19</b>
<hr/>	
Autores: Jesús Rodríguez Baño y Julio García	
<b>Tema 3: Infección por VIH</b>	<b>23</b>
<hr/>	
Autores: José Alcamí Pertejo y Santiago Moreno Guillén	
<b>Tema 4: Infecciones de transmisión sexual</b>	<b>27</b>
<hr/>	
Autores: Mar Vera García y César Sotomayor de la Piedra	
<b>Tema 5: Hepatitis vírica</b>	<b>31</b>
<hr/>	
Autores: Juan A. Pineda y Federico García	
<b>Tema 6: Tuberculosis</b>	<b>37</b>
<hr/>	
Autores: Adrián Sánchez-Montalvá y M <sup>a</sup> Remedio Guna Serrano	
<b>Tema 7: Malaria y otras enfermedades infecciosas transmitidas por artrópodos (dengue, West Nile...) y relacionadas con el cambio climático</b>	<b>45</b>
<hr/>	
Autores: Fco. Javier Membrillo de Novalés y Miriam José Álvarez Martínez	
<b>Tema 8. Nuevas amenazas por virus emergentes de origen zoonótico</b>	<b>49</b>
<hr/>	
Autores: David Rodríguez Lázaro y Antonio Rivero Juárez	
<b>Tema 9. Riesgos relacionados con bioterrorismo</b>	<b>53</b>
<hr/>	
Autores: Enrique Navas Elorza y José María Eiros Bouza	
<b>Tema 10. Infecciones en inmigrantes y refugiados</b>	<b>59</b>
<hr/>	
Autores: José Antonio Pérez Molina y Joaquín Salas Coronas	

<b>Tema 11. Fiebres hemorrágicas virales</b>	<b>63</b>
<hr/>	
Autores: José Ramón Arribas y María Paz Sánchez-Seco	
<b>Tema 12. Infecciones en pacientes inmunodeprimidos no VIH</b>	<b>69</b>
<hr/>	
Autores: Julián de la Torre y Luis Martínez-Martínez	
<b>Tema 13. Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS)</b>	<b>75</b>
<hr/>	
Autores: Jordi Vila y José M. Miró	
<b>Tema 14. Infecciones asociadas a la formación de biopelículas</b>	<b>79</b>
<hr/>	
Autores: Miguel Ángel Goenaga y José Luis del Pozo	
<b>Tema 15. Cambio en el diagnóstico microbiológico y la importancia del manejo de la información que se genera por profesionales específicamente formados</b>	<b>83</b>
<hr/>	
Autores: José Ramón Paño y David Navarro	
<b>Tema 16. Infecciones por bacterias multirresistentes</b>	<b>89</b>
<hr/>	
Autores: Rafael Cantón y José Miguel Cisneros	

# INTRODUCCIÓN

*Autores:*

**Antonio Rivero Román** | Hospital Universitario Reina Sofía

**Federico García** | Hospital Clínico Universitario San Cecilio

Las enfermedades infecciosas han sido una de las más importantes causas de morbimortalidad a lo largo de la toda la historia de la especie humana. Aunque, en algunos momentos recientes de nuestra historia, los avances científicos en el campo del diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades infecciosas han permitido aventurar que las enfermedades transmisibles dejarían de suponer un problema importante de salud, repetidamente la realidad ha ido demostrando lo contrario.

Los importantes éxitos alcanzados en los años 70-80 como la erradicación mundial de la viruela y los grandes avances para el control de la poliomielitis sirvieron para apoyar la errónea creencia de que las enfermedades transmisibles habían sido vencidas. Pocos años después, la pandemia de sida demostró que la realidad era bien distinta. Más recientemente, surgió la falsa percepción de que los sofisticados sistemas asistenciales y el potente arsenal terapéutico antiinfeccioso disponible eran herramientas capaces y suficientes para resolver cualquier amenaza infecciosa. El desarrollo de multirresistencias a los antimicrobianos y las nuevas amenazas zoonóticas, han vuelto a desmentir tan erróneos augurios.

El problema que supone esta cíclica falsa sensación de seguridad respecto a las enfermedades infecciosas y sus consecuencias se agrava con la pérdida de interés y atención de las autoridades sanitarias por las mismas. Buen ejemplo de ello, desgraciadamente, lo tenemos en nuestro país. España es el único país de la Unión Europea, junto a Chipre, en el que la especialidad de Enfermedades Infecciosas no está reconocida. Ello imposibilita el marco formativo adecuado para la formación nuevos especialistas en enfermedades infecciosas y por tanto va a poner en riesgo garantizar la continuidad de la atención a los pacientes con enfermedades infecciosas en el futuro próximo. Ello contrasta con la gran dimensión que las enfermedades infecciosas complejas han adquirido en los últimos años y la alta demanda asistencial que originan.

En este escenario nos ha parecido imprescindible realizar un análisis para tratar de predecir el impacto que las enfermedades Infecciosas tendrán en el horizonte del 2050. Este análisis se ha realizado en 16 capítulos que cubren los aspectos de las enfermedades infecciosas que podrían tener mayor relevancia en nuestro país en esa fecha. El informe globalmente estima que las enfermedades infecciosas seguirán siendo uno de los mayores problemas de salud en el año 2050. El informe es de un gran interés para los profesionales sanitarios y puede contribuir a la organización de los servicios y políticas sanitarias.

Por último, queremos destacar lo que para nosotros han sido los principales mensajes del informe.

1. La elevada variabilidad genética del virus de la gripe, la falta de predicción de los cambios genéticos y la existencia de reservorios animales sugieren que la aparición de futuras pandemias es una amenaza real.
2. El futuro de la infección por SARS-CoV-2 es incierto debido a que la duración de la inmunidad adquirida a través de la vacunación y/o de las infecciones ocurridas es desconocida y a la eventual aparición de nuevas variantes con capacidad de escape inmunológico y/o de producir enfermedad grave.
3. El mantenimiento de la endemidad de la infección por el VIH provocará que la atención a personas con VIH siga siendo muy relevante en 2050.
4. El incremento de la población expuesta a infecciones de transmisión sexual, provocará una alta morbilidad.
5. La aparición de nuevos agentes responsables de producir hepatitis de curso grave puede suponer un problema relevante en 2050.
6. Persistirá un alta alta morbi-mortalidad por tuberculosis.
7. El efecto del cambio climático sobre la distribución de diversos artrópodos vectores de enfermedades infecciosas y los hábitos migratorios de especies que actúan como sus reservorios, puede provocar epidemias de dengue, Zika o Chikungunya en nuestro país.
8. Es muy probable la emergencia de nuevos agentes virales de origen zoonótico.
9. En 2050 el empleo de agentes biológicos, microorganismos patógenos o toxinas como armas o medio de intimidación, seguirá siendo una amenaza real.

10. Las “enfermedades olvidadas” (*neglected diseases*) en migrantes y refugiados, provocadas por el aumento de la llegada de los mismos, se incrementarán.
11. Se prevé un incremento de casos de fiebres hemorrágicas virales en España.
12. Las infecciones en pacientes inmunodeprimidos por trasplantes de órganos o el empleo de terapias inmunosupresoras aumentarán.
13. Es muy probable el aumento de la morbimortalidad de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria.
14. El incremento continuado de las infecciones asociadas a dispositivos médicos implantables, será un grave problema de salud.
15. Se producirán importantes y progresivos cambios en las estrategias y técnicas de diagnóstico microbiológico, que requerirá profesionales específicamente formados para adaptarse a dichos cambios.
16. En 2050, el incremento continuado de las infecciones causadas por bacterianas y hongos resistentes a los antimicrobianos, pondrá en riesgo la medicina moderna.

En nombre de la sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica queremos agradecer a los autores el excelente trabajo realizado y al Dr. José Miguel Cisneros su magnífico trabajo de coordinación.



# TEMA 1. GRIPE E INFECCIONES POR OTROS VIRUS RESPIRATORIOS

*Autores:*

***Elisa Cordero*** | Hospital Universitario Virgen del Rocío

***Tomàs Pumarola*** | Hospital Universitario Vall d'Hebron

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

Las infecciones respiratorias agudas de etiología vírica son las más frecuentes en todos los grupos de edad a nivel mundial. La enfermedad se limita principalmente a las vías respiratorias superiores y es autolimitada, pero puede progresar a infecciones del tracto respiratorio inferior como bronquiolitis y neumonía, siendo los grupos de menor y mayor edad los que presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Existe una amplia variedad de virus causantes de infección respiratoria, los más importantes son los virus de la gripe A y B, el virus respiratorio sincitial, el metaneumovirus, los virus parainfluenza 1-4, el adenovirus, los enterovirus, los rinovirus, el bocavirus y en los últimos dos años el SARS-CoV-2. Publicaciones recientes demuestran que, en los adultos, hasta el 25% de las neumonías adquiridas en la comunidad son de etiología vírica<sup>1</sup>. Este porcentaje es mayor en los niños, especialmente en los menores de 5 años, debido a la gran proporción de casos causados por el virus respiratorio sincitial<sup>2</sup>.

La mayoría de estos virus presentan una importante variabilidad genética, de tal forma que se hallan en constante evolución, afectando a aspectos como el tropismo, la capacidad de transmisión, la virulencia, la evasión de la respuesta inmune y la resistencia a los fármacos antivirales. Adicionalmente, el virus de la gripe A puede ser causa de pandemias y es considerado como el prototipo de virus emergente<sup>3</sup>.

La gripe ha asolado a la humanidad durante siglos. Los virus de la gripe A y B son endémicos en humanos y son responsables de epidemias anuales en todo el mundo. Además, los virus de la gripe A han sido los responsables de cuatro pandemias entre 1918 y 2009. Las especies de aves acuáticas son

el reservorio natural de los virus de la gripe A, que se han adaptado para infectar a muchos otros animales, incluyendo cerdos, aves domésticas, perros, caballos y otros<sup>4</sup>. Esta adaptación ha proporcionado un reservorio animal muy amplio desde el cual las cepas zoonóticas con potencial pandémico pueden transmitirse a los humanos.

La pandemia provocada por el SARS-CoV-2 ha sido uno de los principales retos que han tenido que afrontar las sociedades y los sistemas de salud en todo el mundo en este siglo. La irrupción de un agente infeccioso desde el reservorio animal altamente transmisible y con una importante capacidad patogénica es uno de los fenómenos con mayor potencial disruptivo a nivel global, afectando, además de la salud, la economía, el trabajo, la movilidad, la cultura, y todos los ámbitos de actividad de las sociedades en su conjunto.

A pesar de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y de otros organismos internacionales sobre su importancia<sup>5-10</sup>, la preparación para las pandemias ha sido insuficiente. Esta falta de preparación, sumada a la intensidad y duración de la actual pandemia, ha mostrado la limitada validez y efectividad de los planes existentes para hacer frente a este tipo de crisis global.

La elevada variabilidad genética, la falta de predicción de estos cambios, la existencia de reservorios animales y la posibilidad de aparición de futuras pandemias hacen necesario establecer planes de futuro, para hacer frente a los brotes epidémicos anuales y a las futuras pandemias por virus respiratorios, basados, entre otros, en: la mejora de la vigilancia integrada, sindrómica, microbiológica y epidemiológica de los virus respiratorios, tanto en el ámbito de la asistencia primaria como hospitalaria; la coordinación entre laboratorios; el desarrollo de vacunas y antivirales y en la investigación. Todo ello de forma coordinada entre la sanidad humana y animal<sup>5-10</sup>.

## **PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS**

1. Reforzar los sistemas de vigilancia sindrómica, microbiológica y epidemiológica de los virus de la gripe, el virus respiratorio sincitial, el

SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios como enterovirus, metaneuvirus, virus parainfluenza, adenovirus, rinovirus y coronavirus estacionales, tanto en la atención primaria como hospitalaria, modificando y ampliando la notificación establecida hasta ahora.

2. Automatizar y centralizar, en un centro de mando único por comunidades autónomas, las diferentes fuentes de recogida de datos a fin de proporcionar todos los datos clínicos y microbiológicos en relación con estos virus en tiempo real, determinar incidencias y, de esta forma, anticipar posibles sobrecargas asistenciales en la atención primaria y hospitalaria y brotes epidémicos en poblaciones de riesgo que presenten cuadros graves para estas infecciones. Todo ello, incorporando herramientas de modelización, a través de la inteligencia artificial, y el análisis de grandes volúmenes de datos (*Big Data*), a fin de poder anticipar los escenarios más probables.
3. Disponer de una política de inversiones en estructuras y nuevos equipamientos, tecnología y modernización de espacios que permitan una atención adecuada a las necesidades que las crisis provocan.
4. Tomar medidas para afrontar el aumento de la demanda de antibióticos, oxígeno, material de protección personal para sanitarios y población general y respiradores que pudieran ser necesarios en caso de pandemia.
5. Mantener o reforzar las capacidades diagnósticas y de bioseguridad de los laboratorios y establecer una red colaborativa de laboratorios de microbiología con capacidad para caracterizar microbiológicamente las variantes genéticas y antigénicas de los virus respiratorios circulantes en la población con la finalidad de detectar aquellas variantes asociadas a una mayor transmisibilidad, gravedad, escape vacunal y resistencias a los tratamientos, según los requerimientos de la OMS y el ECDC.
6. Potenciar la utilización de técnicas de diagnóstico rápido, bajo supervisión microbiológica, de las infecciones del tracto respiratorio para evitar el uso innecesario de antibióticos.
7. Realizar evaluaciones continuas de la eficacia e inocuidad de los antivíricos y de la resistencia.
8. Establecer un sistema de monitorización de la efectividad vacunal, en lo que se refiere a cobertura, eficacia y seguridad tanto contra la gripe como contra la COVID-19.
9. Revisar las políticas de recursos humanos y de formación de aquellas especialidades más relacionadas con la atención de los pacientes afectados por infecciones emergentes y reemergentes, en especial las Enfermedades Infecciosas (en este caso promoviendo la creación de

- la especialidad), la Microbiología y Parasitología, la Enfermería y los Técnicos de Laboratorio.
10. Reforzar el sistema de vigilancia de los virus respiratorios en el reservorio animal.
  11. Coordinar y unificar las bases de datos y sistemas de vigilancia humana y animal.
  12. Crear un repositorio público, único y centralizado de secuencias y metadatos de los pacientes con salida a las bases de datos internacionales.
  13. Crear un grupo de expertos y una estructura de trabajo conjunta para el análisis de los datos (clínica, microbiología, epidemiología, sistemas de información y veterinaria) que pueda prestar asesoramiento técnico de alto nivel en la evaluación de riesgos, la prevención y el control de las infecciones en el que las pruebas científicas más recientes constituyan el fundamento de las decisiones normativas.
  14. Calcular las necesidades de tratamiento o profilaxis con antivíricos y de vacunación durante una pandemia y realizar un plan estratégico para su suministro.
  15. Identificar las prioridades en investigación e innovación que seleccionen proyectos de interés estratégico nacional a medio y largo plazo para asegurar la preparación frente a futuras pandemias y brotes epidémicos por microorganismos emergentes y reemergentes.
  16. Promover, a través de convocatorias competitivas de proyectos de investigación interdisciplinares, estudios colaborativos multicéntricos, a nivel local e internacional, priorizando el desarrollo de tratamientos antivíricos con actividad frente a los distintos virus respiratorios, el desarrollo de vacunas y de las herramientas diagnósticas para la preparación de futuras pandemias.
  17. Promover la vacunación frente al COVID-19 y la gripe en especial en aquellas poblaciones vulnerables con mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave.
  18. Fomentar las intervenciones no farmacológicas.
  19. Considerar la institución de mecanismos para la detección de los grupos vulnerables y de medidas para protegerlos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Burk M, el Kersh K, Saad M, et al. *Viral infection in community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis.* *Eur Respir Rev* 2016;25:178–88.
2. Shi T, McLean K, Campbell H, Nair H. *Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: a systematic review and meta-analysis.* *J Glob Health* 2015;5:010408.
3. Kim, H., Webster, R. G. & Webby, R. J. *Influenza virus: dealing with a drifting and shifting pathogen.* *Viral Immunol.* 31, 174–183 (2018).
4. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, Palese P, Shaw ML, Treanor J, Webster RG, García-Sastre A. *Influenza.* *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Jun 28;4(1):3.
5. (WHO), W.H.O. *Tool for Influenza Pandemic Risk Assessment (TIPRA).* (2016). Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250130>
6. CDC. *Influenza Risk Assessment Tool (IRAT).* Disponible en <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/national-strategy/risk-assessment.htm>
7. WHO. *Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS).* Disponible en [https://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/en/](https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/)
8. *Global Influenza Programme.* World Health Organization. Disponible en <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/avian-influenza>
9. *Maintaining surveillance of influenza and monitoring SARS-CoV-2 – adapting Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) and sentinel systems during the COVID-19 pandemic: interim guidance.* Geneva: WHO; 2020. Disponible en [https://www.who.int/publications-detail-redirect/maintaining-surveillance-of-influenza-and-monitoring-sars-cov-2-adapting-global-influenza-surveillance-and-response-system-\(gisrs\)-and-sentinel-systems-during-the-covid-19-pandemic](https://www.who.int/publications-detail-redirect/maintaining-surveillance-of-influenza-and-monitoring-sars-cov-2-adapting-global-influenza-surveillance-and-response-system-(gisrs)-and-sentinel-systems-during-the-covid-19-pandemic)
10. *European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 surveillance guidance: Transition from COVID-19 emergency surveillance to routine surveillance of respiratory pathogens.* ECDC Technical Report, October 2021. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-surveillance-guidance>.



# TEMA 2: LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

*Autores:*

**Jesús Rodríguez Baño** | Hospital Universitario Virgen Macarena

**Julio García** | Hospital Universitario La Paz

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

Después de dos largos años de pandemia por COVID-19 con 500 millones de personas infectadas y más de 6 millones de muertos en todo el mundo, podemos afirmar que el virus SARS-CoV-2 ha supuesto un desafío a nuestros sistemas nacionales de salud y ha tensionado al máximo los distintos sectores, científicos y administrativos responsables de su contención y manejo. Conviene señalar, que además de los efectos nocivos directos provocados por la enfermedad, la pandemia ha traído consigo secuelas negativas indirectas muy graves en otros ámbitos de la salud, como la salud mental<sup>1</sup>, patologías no infecciosas, oncológicas, cardiovasculares, ginecológicas, dermatológicas, etc<sup>2</sup>. La lista se hace interminable.

Esta crisis infecciosa mundial no ha sido la primera ni será la última, pero sí que se ha producido por primera vez en un mundo completamente globalizado en donde el intercambio de información, bienes, animales y personas se realiza en tiempo real. Lo que conlleva ventajas y desventajas en el control de la enfermedad, especialmente en la prevención, diagnóstico y tratamiento.

El agente causal se identificó en tiempo record<sup>3</sup>. Muy precozmente se conocieron aspectos esenciales de las características biológicas del virus, mecanismos de transmisión, interacción con el hospedador, patogenia de la enfermedad y respuesta inmune<sup>4</sup>. En paralelo, desde el inicio de la pandemia, ya se dispuso de la secuencia completa del genoma vírico, lo que permitió el desarrollo de protocolos diagnósticos basados en amplificación genómica con retrotranscripción (RT-PCR) para su detección directa en muestras clínicas<sup>5</sup>. Actualmente, se ha desarrollado una gran cantidad de métodos diagnósticos, desde las técnicas clásicas de RT-PCR, hasta las

PCR ultrarrápidas, sistemas sencillos de amplificación isotérmica para realizar en cualquier sitio, test serológicos rápidos y de alta resolución, sistemas inmunocromatográficos rápidos de detección de antígeno<sup>6</sup> y un gran impulso en la tecnología de secuenciación de genomas completos que está permitiendo monitorizar las mutaciones y los linajes y sublinajes que van apareciendo conforme el virus se replica<sup>7</sup>. La identificación del tipo de virus que produce la infección es esencial para la elección de los tratamientos más adecuados según las variantes y subvariantes.

Desde el punto de vista de la prevención y el tratamiento de la enfermedad, se han desarrollado en tiempo récord, vacunas basadas en una nueva tecnología de ácidos nucleicos, con un enorme éxito en la prevención de la infección grave, aunque menor en la transmisión del virus<sup>8</sup>. Esta tecnología, sin duda inaugura una nueva era en el campo de las vacunas y ha supuesto un hito en la historia de la medicina cuyo alcance veremos en los próximos años. El desarrollo de tratamientos eficaces de los pacientes infectados ha sido sin embargo más lento. Ha habido fracasos en la utilización de algunos fármacos y un éxito sin precedentes de los sistemas cooperativos para la realización de ensayos clínicos que han ido descartando aquellos tratamientos sin evidencia de beneficio clínico y han ido confirmando aquellos otros de probada eficacia. Actualmente, la utilización de dexametasona, distintos anticuerpos monoclonales y algunos antivíricos, suponen el principal arsenal terapéutico que mejora de forma significativa el pronóstico de la enfermedad<sup>9</sup>.

El futuro de la pandemia probablemente va a depender de dos aspectos: la duración de la inmunidad adquirida a través de la vacunación (y hasta qué punto, en caso de necesitarlo, es posible revacunar a toda la población con la periodicidad necesaria) y de las infecciones ocurridas; y la aparición de nuevas variantes, que a su vez incluye dos cuestiones relevantes: la capacidad de escape inmunológico de las variantes, y su capacidad para causar enfermedad grave.

En el momento actual, las personas que sufren un mayor riesgo de infección grave por SARS-CoV-2 son las personas inmunodeprimidas y las personas mayores con patologías de base predisponentes, junto con las personas no vacunadas.

## PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS

1. Diseño de un programa eficiente para la detección precoz de variantes de SARS-CoV-2, con la creación de redes colaborativas de microbiólogos expertos y con dotación de infraestructuras y medios necesarios
2. Medios adecuados para que, en caso de una nueva ola de alta intensidad, los laboratorios de Microbiología puedan dar respuesta de nuevo a la situación, sin las dificultades que se vivieron en la primera ola.
3. Mejora en los sistemas de ventilación y purificación de aire de los espacios públicos, especialmente los centros hospitalarios.
4. Diseño de un programa que permita evaluar con rapidez la posibilidad de escape inmunológico humoral y celular de las variantes que se describan.
5. Diseño de un programa de evaluación del impacto clínico de las nuevas variantes en cuanto a frecuencia de enfermedad grave y variaciones en la presentación y evolución clínica. Para ello se necesitan clínicos expertos en patología infecciosa y en metodología de investigación clínica, así como cohortes históricas bien diseñadas.
6. Aprovechar las situaciones de baja intensidad de transmisión y/o incidencia de infección grave para analizar los problemas estructurales de los centros hospitalarios en relación con la atención de personas con infección transmisible, y adecuarlas a las necesidades que pueden plantearse.
7. Disponer de programas de contingencia, con evaluación del personal y los medios necesarios para poder realizar una atención sanitaria adecuada en caso de nueva ola de alta intensidad.
8. Disponer de una estructura preparada para poder realizar ensayos clínicos aleatorizados pragmáticos en tiempo real, que puede encargarse al CIBER de Enfermedades Infecciosas en colaboración con la red de ensayos clínicos SCReN. Estos ensayos deben plantearse para fármacos u otras medidas de tratamiento, pero también para medidas de control de transmisión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Solmi M, Estradé A, Thompson T, Agorastos A, Radua J, Cortese S, et al. Physical and mental health impact of COVID-19 on children, adolescents, and their families: The Collaborative Outcomes study on Health and Functioning during Infection Times - Children and Ado-*

- lescents (COH-FIT-C&A). *J Affect Disord.* 2022;299(April 2021):367–76.
2. Chang AY, Cullen MR, Harrington RA, Barry M. The impact of novel coronavirus COVID-19 on noncommunicable disease patients and health systems: a review. *J Intern Med.* 2021;289(4):450–62.
  3. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265–9.
  4. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100–15.
  5. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill [Internet].* 2020 Jan 23;25(3):2431–8. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
  6. Peeling RW, Heymann DL, Teo Y-Y, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet [Internet].* 2022 Feb;399(10326):757–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621023461>
  7. John G, Sahajpal NS, Mondal AK, Ananth S, Williams C, Chaubey A, et al. Next-generation sequencing (Ngs) in covid-19: A tool for sars-cov-2 diagnosis, monitoring new strains and phylodynamic modeling in molecular epidemiology. *Curr Issues Mol Biol.* 2021;43(2):845–67.
  8. Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. Anti-Coronavirus Vaccines: Past Investigations on SARS-CoV-1 and MERS-CoV, the Approved Vaccines from BioNTech/Pfizer, Moderna, Oxford/AstraZeneca and others under Development Against SARSCoV- 2 Infection. *Curr Med Chem.* 2021;29(1):4–18.
  9. Chavda VP, Kapadia C, Soni S, Prajapati R, Chauhan SC, Yallapu MM, et al. A global picture: Therapeutic perspectives for COVID-19. *Immunotherapy.* 2022;14(5):351–71.

# TEMA 3: INFECCIÓN POR VIH

*Autores:*

**José Alcamí Pertejo** | Instituto de Salud Carlos III

**Santiago Moreno Guillén** | Hospital Universitario Ramón y Cajal

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

Aunque exista una percepción a nivel social de que la infección por VIH/SIDA es un problema resuelto, constituye todavía un problema sanitario de enorme importancia por motivos bien conocidos:

1. Es un problema de Salud Pública, por tratarse de una enfermedad transmisible que afecta a personas previamente sanas.
2. En España, afecta a más de 150.000 personas y el número de personas sigue aumentando, con un número importante de diagnósticos nuevos cada año<sup>1</sup>.
3. Afecta a dos grupos de población especialmente importantes desde la perspectiva de carga sanitaria. De un lado, pacientes muy jóvenes que representan un porcentaje importante de los nuevos diagnósticos y que requerirán medicación durante décadas. Por otro lado, una población envejecida en la que la infección por VIH genera un envejecimiento prematuro e incrementa el porcentaje de otras morbilidades, especialmente cardiovasculares y tumorales<sup>1</sup>.
4. El perfil de la epidemia es cambiante y en el momento actual se asocia con un fuerte incremento en las infecciones de transmisión sexual y el uso de drogas recreativas (*ChemSex*) generando nuevos desafíos en el seguimiento y tratamiento de los pacientes con VIH y los grupos en riesgo de infección<sup>2,3</sup>.
5. La mortalidad sigue siendo significativa (2% al año).
6. Aunque la medicación utilizada es altamente efectiva no está exenta de problemas importantes (toxicidad, resistencias, adherencia)<sup>4</sup>.
7. La carga económica asociada a la enfermedad es muy elevada y será más importante en el futuro, con un presupuesto global para afrontar este problema de hoy a 2031 estimado en 397-727 billones de dólares americanos<sup>5</sup>. Se teme que puede llegar un momento en que los países desarrollados carezcan de capacidad para afrontar el gasto en

medicación antirretroviral, dada la supervivencia de los pacientes en tratamiento, el aumento de los casos anuales, el elevado coste de la medicación y la necesidad de administrar tratamiento de por vida.

Previsión de la evolución en 2050 de continuar la situación actual sin cambios. Con una planificación adecuada de los recursos, una intervención energética con medidas eficaces de salud pública y los progresos científicos esperables – desarrollo de una vacuna preventiva eficaz- el VIH debería situarse en la vía de la erradicación como infección en los próximos 30 años. Desgraciadamente, la carencia de un abordaje global de la pandemia, la falta de inversión en investigación dirigida a la curación y desarrollo de vacunas y las insuficientes medidas de prevención alejan esta visión optimista. En el contexto actual el escenario más probable es el de una situación de endemidad duradera que se prolongará durante las próximas décadas si no se interviene a nivel global, tanto en países industrializados como en países con menos recursos.

## **PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS**

Nos encontramos ante una disyuntiva radical: erradicar la infección por VIH en una generación o mantener la situación actual de una infección crónica con un incremento lento pero progresivo del número de pacientes y un importante coste en salud tanto para los pacientes como para el conjunto del sistema sanitario. La mejora de la situación de la infección por VIH requiere intervenciones dirigidas a minimizar las nuevas infecciones, así como a mejorar la situación de las personas que viven con VIH (PVVIH)

1. Medidas para reducir las nuevas infecciones por VIH.
  - 1.1. Política activa para el diagnóstico y tratamiento de las personas infectadas por VIH que desconocen su infección (fracción oculta). En la actualidad se estima en un 14% de todas las infecciones, pero son los responsables de la inmensa mayoría de las nuevas infecciones<sup>6</sup>. Con el tratamiento de las personas infectadas se detiene la cadena de transmisión y se ha llegado a estimar que de identificarse y tratarse todas las personas infectadas por VIH dejaría de haber nuevas infecciones en pocos años<sup>7</sup>. Existen me-

- didadas propuestas para este propósito. Se trata de la medida prioritaria por su impacto y su facilidad de llevarla a la práctica.
- 1.2. Desarrollo de los programas de profilaxis preexposición (PrEP), como complemento de la anterior, de modo que lleguen a todos los grupos con prácticas de riesgo.
  - 1.3. Insistir en la educación en las personas más jóvenes sobre las medidas para prevenir la transmisión, incluyendo las dos medidas citadas y las barreras de protección físicas.
  - 1.4. Promover y apoyar la investigación en intervenciones biomédicas (vacunas frente al VIH y curación).
2. Medidas para mejorar la situación de las PVVIH.
- 2.1. Política activa para el diagnóstico y tratamiento de las personas infectadas por VIH que desconocen su infección (fracción oculta). El diagnóstico y tratamiento precoz se asocia con un aumento de la supervivencia y un menor consumo de recursos sanitarios<sup>8</sup>.
  - 2.2. Garantizar el acceso a los cuidados sanitarios de todas las PVVIH, incluyendo las personas procedentes de otros países, aún en situación irregular. Por tratarse de una enfermedad cuya transmisión se previene con el tratamiento debe evitarse que personas diagnosticadas no reciban tratamiento y puedan seguir siendo transmisoras en sus contactos.
  - 2.3. Crear dispositivos que permitan abordar el cuidado integral de la infección por VIH como una enfermedad crónica, con la comunicación adecuada entre los diferentes niveles sanitarios (Atención Primaria y Atenciones Hospitalaria) y los diferentes profesionales (médicos, farmacéuticos, enfermeros, preventivistas, trabajadores sociales, etc).
  - 2.4. Promover la lucha contra el estigma y la discriminación de las PVVIH a causa de su enfermedad<sup>9</sup>.
  - 2.5. Apoyar la investigación para la mejora de los modelos asistenciales y la solución a los problemas diagnósticos, terapéuticos y preventivos más importantes en nuestro medio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Ministerio de Sanidad. Vigilancia epidemiológica. En: <http://www.msbs.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm> (acceso 20 de abril de 2022).*

2. Ministerio de Sanidad. Chemsex. En: <http://www.mscbs.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/chemSex/home.htm> (acceso 20 de abril de 2022).
3. Ministerio de Sanidad. Infecciones de transmisión sexual. En: <http://www.mscbs.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/homeITS.htm> (acceso 20 de abril de 2022).
4. Antela A, Rivero A, Llibre JM, Moreno S. Redefining therapeutic success in HIV patients: an expert view. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: 2501–2518
5. Hecht R, et al. Financing of HIV/AIDS programme scale-up in low-income and middle-income countries, 2009–31. *Lancet* 2010; 376: 1254–60.
6. Nuñez O, Hernando V, Díaz A. Estimating the number of people living with HIV and the undiagnosed fraction in Spain in 2013. *AIDS*. 2018;32:2573-2581.
7. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock DM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. 2009;373:48-57.
8. INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373:795-807.
9. Pacto social por la no discriminación y la igualdad de trato asociada al VIH. En: <http://www.mscbs.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/estigma.htm> (acceso 20 de Abril de 2022).

# TEMA 4: INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

*Autores:*

**Mar Vera García** | Centro Sanitario Sandoval

**César Sotomayor de la Piedra** | Hospital Universitario Virgen del Rocío

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) se caracterizan porque su principal modalidad de adquisición es la vía sexual, describiéndose más de treinta agentes causales diferentes entre bacterias, virus y parásitos. Ocho son los responsables de las ITS con mayor incidencia en el mundo; cuatro bacterianas curables (sífilis, gonococia, clamidiasis y tricomoniasis) y cuatro virales incurables (hepatitis B -VHB-, virus herpes simple -VHS-, virus de la inmunodeficiencia humana -VIH-, y virus del papiloma humano -VPH-).

A nivel mundial, según las últimas estimaciones de la OMS, cada día más de un millón de personas contraen una ITS y en 2020 hubo 374 millones de nuevas ITS curables: clamidiasis (129 millones), gonococia (82 millones), sífilis (7,1 millones) y tricomoniasis (156 millones).

Las ITS han experimentado un incremento en los últimos años, afectando principalmente a la población joven de hombres que tienen sexo con hombres. Es por ello por lo que el abordaje de estas infecciones, incluido el VIH, es un desafío mundial que ha suscitado el interés de distintas entidades internacionales, que han dispuesto estrategias y planes globales para acompañar a los países en este gran reto.

Si se mantienen las tendencias sociales, demográficas y migratorias, la población expuesta a las ITS seguirá aumentando significativamente, con una alta carga de morbilidad en el mundo, por lo que es necesario nuevas medidas de intervención. Los costes socioeconómicos de estas infecciones y de sus complicaciones son considerables, puesto que figuran entre las

diez principales razones o motivos de consulta, consumiendo importantes recursos sanitarios y humanos.

Un estudio realizado por el grupo de I+D+i en Economía Pública y de la Salud de la Universidad de Cantabria se planteó un modelo econométrico que calculaba el coste de las ITS, de no incrementarse la inversión en la prevención de éstas, y una de las conclusiones señalaba que su coste podría verse incrementado en casi un 40% en tres años, pasando de aproximadamente 1.000 millones de euros en 2018 a 1.400 millones en 2021.

Las principales consecuencias para la salud de las ITS son las siguientes: a) muerte prenatal y neonatal tras la transmisión vertical, prematuridad o bajo peso del recién nacido, septicemia, neumonía, conjuntivitis neonatal y anomalías congénitas; b) cáncer de cuello uterino y de ano por la infección por el VPH. A escala mundial, el cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo más común de cáncer entre las mujeres; c) cirrosis o carcinoma hepatocelular relacionado con la infección crónica por el VHB; d) enfermedad pélvica inflamatoria e infertilidad femenina; e) aumentan el riesgo de adquisición y transmisión del VIH; y f) tienen un impacto negativo en la calidad de vida, salud mental, salud sexual y reproductiva de las personas.

## PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS

1. Conocer mejor la epidemia con el fin de aplicar respuestas de acuerdo con las necesidades de la población mediante:
  - 1.1. Creación y mantenimiento de un sistema sólido de información nacional que recoja datos e información sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento.
  - 1.2. Transición en la notificación de casos basados en síndromes, a la notificación etiológica mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) para *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* y *Mycoplasma genitalium*.
  - 1.3. Mejorar el sistema de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos de *N. gonorrhoeae* y *M. genitalium*.
  - 1.4. Monitorizar el impacto de las ITS, el comportamiento y la resistencia antimicrobiana en usuarios de la profilaxis Pre-Exposición al VIH (PrEP).

- 1.5. Potenciar la bioinformática avanzada, las tecnologías de la información y la comunicación para profundizar en la comprensión de la evolución, el comportamiento y la diversidad de las ITS, así como en la identificación de factores de riesgo y grupos de transmisión (clusters).
- 1.6. Garantizar la vinculación con otros componentes procedentes de otros sistemas de información (VIH, PROA, salud materna-reproductiva e infantil, etc.)
2. Estrategias básicas de alto impacto:
  - 2.1. Reforzar la capacidad de los laboratorios para impulsar los *point of care tests* (POCT).
  - 2.2. Mejorar el manejo de los pacientes sintomáticos y de los contactos.
  - 2.3. Utilizar plenamente las vacunas contra el VPH, VHB, VHA.
  - 2.4. Garantizar la asistencia sanitaria de calidad en atención primaria y hospitalaria.
  - 2.5. Actualizar las guías nacionales de ITS de manera anual.
3. Crear servicios de atención en salud sexual centrados en la persona:
  - 3.1. Crear intervenciones eficaces para la concienciación, la promoción de la salud y la comunicación asertiva y el empoderamiento, para reducir el estigma y la discriminación.
  - 3.2. Formación de profesionales en materia de salud sexual, derechos humanos, sexuales, ITS y VIH.
  - 3.3. Incluir una educación integral sobre salud sexual en los programas escolares.
  - 3.4. Vincular los servicios de atención a las ITS dentro de otros servicios y programas: salud materno-infantil, los servicios para el abordaje del VIH, etc.
  - 3.5. Aplicar las mismas estrategias para personas en centros penitenciarios.
4. Innovar en salud sexual e ITS
  - 4.1. Promover el desarrollo de vacunas frente a las diferentes ITS, especialmente: VHS, *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.
  - 4.2. Innovar en servicios de atención rápida para el manejo de las ITS, la telemedicina y las tecnologías de autodiagnóstico.
  - 4.3. Mejorar y apoyar el desarrollo de nuevos regímenes terapéuticos.

- 4.4. Identificar mejores estrategias de comunicación para adolescentes y colectivos más vulnerables para la adopción de prácticas sexuales más seguras.
- 4.5. Priorizar las anteriores estrategias en las ITS más importantes: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*, *Treponema pallidum* y VPH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2021. Sexually Transmitted Infections: Adopting a Sexual Health Paradigm. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/25955>.*
2. *Global Health sector strategy on Sexually Transmitted Infections 2016-2021 Towards ending STIs, WHO, 2016.*
3. *Planning Toolkit for using CDC's Recommendations for Providing Quality Sexually Transmitted Diseases Clinical Services. National Association of County and City Health Officials (NACCHO), 2020.*
4. *Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep 2021;70(No. RR-4):1-187. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1>.*

# TEMA 5: HEPATITIS VÍRICA

*Autores:*

**Juan A. Pineda** | Hospital Universitario de Valme

**Federico García** | Hospital Universitario San Cecilio

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

**Hepatitis A.** En España, la infección natural por VHA es progresivamente menos frecuente, debido al incremento paulatino de la población vacunada y, sobre todo, a la mejoría de las condiciones higiénicas y sociales. Pero, a la vez, los casos clínicos que se diagnostican se observan en edades cada vez más tardías, en donde son clínicamente más expresivos. Por ello, la hepatitis A es una causa significativa de morbilidad, absentismo laboral e, inusualmente, de hepatitis fulminante en el mundo desarrollado. En países en desarrollo, la infección se adquiere en edades infantiles, donde la expresión clínica, si existe, es más leve. Independientemente de ello, el VHA causa brotes epidémicos en situaciones de catástrofe, campos de refugiados y, por transmisión sexual, en hombres que tienen sexo con hombres; en este último caso, los brotes suelen presentarse con cierta periodicidad, que oscila entre los 7 y 10 años<sup>1,2</sup>.

La vacuna frente al VHA es una herramienta muy eficaz para la prevención de esta infección. No obstante, en la actualidad el Sistema Nacional de Salud financia su administración sólo en grupos específicos con más riesgo de exposición o evolución grave (con cierta heterogeneidad entre Comunidades Autónomas). En pacientes en vías de desarrollo, la implementación de la vacuna es aún más baja.

**Hepatitis B y delta.** Se estima que más de 250 millones de personas en el mundo están crónicamente infectadas por VHB<sup>3</sup>. En España, la prevalencia de infección activa actualmente se estima que está entre el 0.2% y el 0.5%<sup>4</sup>, con una proporción mucho más alta entre ciertos colectivos, como migrantes de áreas endémicas para VHB, personas que se inyectan drogas (PID), familiares de portadores y en los que viven con VIH. La sobreinfección por VHD se observa como promedio en un 4% de los portadores de una infección crónica por VHB, pero con una variabilidad enorme

entre países, alcanzando hasta el 70% en Nigeria. En Europa Occidental se estima que el 8% de los infectados por VHB tiene una sobreinfección delta, que afecta, mayoritariamente, a las PID<sup>5</sup>. Un problema es que parte importante de la población portadora, tanto de VHB como de VHB+VHD permanece sin diagnosticar. La infección por VHB es una causa importante de mortalidad de origen hepático en el mundo, pues puede causar hepatitis fulminante (sobre todo en coinfección por el VHD), cirrosis hepática y hepatocarcinoma, además de estar vinculada a un considerable número de enfermedades extrahepáticas<sup>3</sup>.

La vacuna contra el VHB es altamente eficaz, aunque hay grupos específicos, como los inmunocomprometidos en los que el grado de protección disminuye sensiblemente. En España el grado de protección es insuficiente, pues la vacunación sistemática de la población no se inició hasta los noventa del pasado siglo, y una parte importante de los mayores de 30 años no son inmunes. En países en desarrollo, la cobertura vacunal de la población es muy inferior. Por otra parte, aunque hay un número considerable de tratamientos antivirales disponibles y en investigación frente al VHB, todavía son pocos los enfermos en los que se consigue la curación de la infección (aclaramiento del HBsAg). Por todo ello, aunque la eliminación de la infección por VHB se ha planteado como un objetivo por la OMS para 2030, es improbable que se logre, incluso para 2050.

**Hepatitis C.** Los últimos datos disponibles desde el ministerio de Sanidad (2017-2018) mostraron una prevalencia de infección activa por el VHC en población de 20 a 80 años del 0,22%. Se calcula que unas 76.457 personas de la población general en esa franja etaria tendrían infección activa en España y que casi el 30% (29,4%, 22.478 pacientes) no estarían diagnosticadas; a estas habría que sumar 9.241 personas diagnosticadas, pero sin vincular a seguimiento<sup>6,7</sup>. Estos datos hacen sólo referencia a población general, y no aborda los pacientes de poblaciones vulnerables con escaso/difícil acceso al sistema sanitario.

En España, parece factible alcanzar los objetivos de eliminación de la OMS para la hepatitis C. Sin embargo, en ausencia de una vacuna efectiva frente a todos los genotipos de VHC, a nivel mundial parece difícil conseguir la eliminación, incluso para el año 2050. De hecho, la hepatitis C es posible que siga siendo una causa de morbimortalidad hepática importante en los países donde la penetración del tratamiento sea baja. Finalmente, no hay que olvidar una incidencia residual no desdeñable de complicaciones

hepáticas mayores en personas con infección curada por VHC (sobre todo hepatocarcinoma).

**Hepatitis E.** El virus de la hepatitis E (VHE) se comporta como un virus zoonótico, en el caso de los genotipos 3 y 4, que produce hepatitis agudas, con posibilidad de cronificación en especial en algunos genotipos, y asociada a una cierta morbimortalidad en poblaciones específicas como los inmunodeprimidos, trasplantados, embarazadas, y pacientes con hepatopatías de base<sup>8</sup>. Al no ser una enfermedad de declaración obligatoria, existen aún lagunas en cuanto a su epidemiología, en especial en las formas zoonóticas donde constituye un potencial problema zosanitario por su repercusión sobre la cadena alimentaria. En la actualidad hay escasas alternativas terapéuticas eficaces, y aunque se han desarrollado algunas vacunas sólo frente a determinados genotipos, su eficacia y disponibilidad son limitadas. En la situación actual, no existen posibilidades de eliminación antes de 2050.

**Hepatitis por virus emergentes.** Estamos asistiendo a un aumento de la detección en el ser humano de virus responsables de producir hepatitis “tradicionalmente” en animales. Un claro ejemplo son los Orthohepevirus C, de los que ya se han descrito casos en humanos en nuestro país<sup>9</sup>. Habrá que cuestionarse si este aumento es debido a un incremento en patrones de transmisión o a una mejora de los métodos que hacen posible su detección. Además, se están describiendo casos de hepatitis aguda en niños por virus previamente no conocidos, que en algunos casos cursan de forma grave y nuevos casos de hepatitis, incluidas fulminantes, que podrían ser víricas y que requieren investigación sobre su origen, difusión y manejo<sup>10</sup>.

## PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS

1. **Hepatitis A.** Dada la existencia de una vacuna muy eficaz y un reservorio único, el ser humano, la infección por VHA es erradicable. Para ello, sería necesaria la vacunación universal, incluyendo la vacuna frente a VHA en calendario vacunal infantil. Mientras tanto, en España sería necesario, además, el cribado de la población menor 40-50 años para anti-VHA y la vacunación de los seronegativos. Las dificultades que entrañan estas medidas, en especial en países en desarrollo,

hace que la eliminación de la infección por VHA antes de 2050 sea difícil, pero no imposible.

2. **Hepatitis B y delta.** Antes o después será necesario un cribado amplio de la población para infección por VHB, para identificar los portadores y someterlos a tratamiento antiviral. En colectivos específicos, como los migrantes de zonas de alta endemia, internos de prisiones, PID, etc. el cribado debe ser sistemático. Toda la población susceptible deberá ser vacunada, lo cual probablemente implicará un cribado a gran escala de la población para valorar la situación de inmunización. Asimismo, serán necesarias estrategias vacunales más eficaces en inmunocomprometidos. El diagnóstico en un solo paso de infección por VHD es una herramienta que debe implantarse ya en los portadores de HBsAg. Las estrategias diagnósticas para VHB y VHD deben llevar a identificar un buen número de portadores, hoy desconocidos, de los que, aquellos que cumplan los criterios vigentes en cada momento para tratamiento, deberían recibir fármacos, aunque precisamos desarrollar alternativas que aumenten la tasa de curación funcional o completa del VHB que ahora logramos, así como fármacos más efectivos que los disponibles frente al VHD.
3. **Hepatitis C.** a) Facilitar un mayor cribado de la población; en España, cribado etario, al menos oportunista; b) garantizar el acceso al cribado y tratamiento de las poblaciones vulnerables con incidencia más elevada de infección activa; c) potenciar el cribado y favorecer el acceso al tratamiento en países en vías de desarrollo; d) potenciar la investigación en vacuna frente al VHC para conseguir la “erradicación”; e) desarrollar medidas de identificación en pacientes en riesgo y diagnóstico precoz de complicaciones en pacientes con infección curada.
4. **Hepatitis E.** a) Aumentar el conocimiento sobre la epidemiología y el impacto real de la hepatitis E en la Salud Pública; b) potenciar el cribado, especialmente en poblaciones vulnerables; c) incrementar la investigación en vacunas pangenotípicas y de fácil producción; y d) en antivirales para el tratamiento, especialmente de las formas crónicas en inmunodeprimidos y las agudas que cursan como hepatitis grave.
5. **Hepatitis por virus emergentes.** a) Promover la existencia de sistemas de vigilancia que puedan detectar casos de hepatitis por virus emergentes; b) formación de equipos de investigación expertos multidisciplinarios capaces de investigar su origen y epidemiología; y c) desarrollar estudios que puedan aclarar los aspectos más relevantes del diagnóstico, prevención y tratamiento.

**Conclusiones.** Para el año 2050 existe la posibilidad de eliminación de las hepatitis A, B y C, pero sólo si se implementan las medidas necesarias para ello. En caso contrario, seguirán estando presentes. Es esperable la persistencia de hepatitis E, así como la aparición de hepatitis víricas por virus emergentes, especialmente virus zoonóticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Jacobsen KH. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. Cold Spring Harb Perspect Med 2018 Oct 1;8(10):a031716. doi: 10.1101/cshperspect.a031716.*
2. *Ndumbi P, Freidl GS, Williams CJ, Mårdh O, Varela C, Avellón A, et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. Euro Surveill 2018; 23:1700641.*
3. *González Grande R, Santaella Leiva I, López Ortega S, Jiménez Pérez M. Present and future management of viral hepatitis. World J Gastroenterol. 2021 Dec 21;27:8081-8102.*
4. *Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia epidemiológica de la Hepatitis B en España, 2019. Madrid; octubre 2020.*
5. *Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. Lancet 2011;378:73-85.*
6. *Ministerio de Sanidad. Guía de cribado de la infección por el VHC. Julio 2020. Disponible en: [https://www.mschs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA\\_DE\\_CRIBADO\\_DE\\_LA\\_INFECCION\\_POR\\_EL\\_VHC\\_2020.pdf](https://www.mschs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DE_CRIBADO_DE_LA_INFECCION_POR_EL_VHC_2020.pdf)*
7. *2º Estudio de seroprevalencia de la infección por Hepatitis C en población general en España. Ministerio de Sanidad. 2019. Guía de cribado de la infección por el VHC. Ministerio de Sanidad. Julio 2020*
8. *<https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/ge-hep-seimc-dc-2018-HepatitisE.pdf>*
9. *Rivero-Juárez A, et al. Orthohepevirus C infection as an emerging cause of acute hepatitis in Spain: First report in Europe. J Hepatol. 2022 Feb 12:S0168-8278(22)00075-7. doi: 10.1016/j.jhep.2022.01.028.*
10. *<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increase-acute-hepatitis-unknown-origin-among-children-united-kingdom>*



# TEMA 6: TUBERCULOSIS

*Autores:*

**Adrián Sánchez-Montalvá** | Hospital Universitario Vall d'Hebron

**M<sup>a</sup> Remedio Guna Serrano** | Hospital General Universitario de Valencia

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

La tuberculosis (TB) está causada por una bacteria llamada *Mycobacterium tuberculosis*, y es una de las enfermedades infecciosas más letales del mundo. Cada día, más de 4.100 personas pierden la vida a causa de la TB y cerca de 28.000 personas contraen esta enfermedad que paradójicamente, es prevenible y curable.

Según el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2021, la TB provocó la muerte de 1,5 millones de personas en el 2020, siendo la segunda causa de mortalidad por enfermedad infecciosa tras el SARS-CoV-2. La TB tiene una incidencia anual de 10,5 millones de casos nuevos; se estima que un cuarto de la población mundial está infectado por *M. tuberculosis*, y un 5-10% de estas personas acabarán desarrollando la enfermedad a lo largo de su vida. A pesar de ello, se ha logrado una reducción acumulada de la incidencia de tuberculosis del 11% entre 2015 y 2020. Lamentablemente, la pandemia de COVID-19 ha supuesto un revés en estos logros con una desestructuración de los planes nacionales de TB y de los servicios sanitarios en países de medios y bajos recursos, principalmente.

En España, se notificaron 3.400 casos de TB durante el 2020, lo que sitúa la tasa de incidencia en 7,3 casos por 100.000 habitantes, por encima de las incidencias de otros países de nuestro entorno. La TB está muy ligada a condicionantes socioeconómicos. El diagnóstico temprano de la enfermedad y la pronta detección de posibles resistencias a los fármacos empleados habitualmente en el tratamiento, son esenciales para disminuir la carga que supone la misma.

Según recalca la OMS (2021), el diagnóstico de la tuberculosis incluye como aspectos fundamentales: la baciloscopia, las técnicas de diagnósti-

co molecular rápido y el cultivo, a los que todos los ciudadanos deberían tener acceso. Apunta además que la TB resistente a fármacos de primera y segunda línea puede ser abordada mediante técnicas de secuenciación completa del genoma. A pesar de los avances, todavía estamos lejos de disponer de una prueba de serodiagnóstico rápida, sencilla, barata y con una elevada sensibilidad y especificidad.

La secuenciación completa del genoma se puede considerar como una alternativa prometedora a los métodos de estudio de sensibilidad fenotípicos y moleculares. El cribado de la infección tuberculosa especialmente en poblaciones vulnerables permite la oportunidad de intervenir antes de que se produzca la progresión a la enfermedad. De acuerdo con modelos matemáticos los grandes avances en el control de TB los conseguiremos diseñando planes que aborden el diagnóstico y el tratamiento de la ITL.

El desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas auxiliares y la mejora de las herramientas de procesamiento de la información nos permitirán disponer de pruebas de imagen de alta resolución a un coste contenido y con posibilidad de lectura automatizada. Por otro lado, la evolución en las técnicas de detección de marcadores de enfermedad a través de biología molecular o identificación de metabolitos nos permitirá avanzar en el diagnóstico precoz de las personas con TB o ITL.

El tratamiento de la TB se basa en una combinación de antibióticos desarrollada hace más de cuatro décadas, que se ha mantenido sin cambios hasta la actualidad. Durante los últimos años, hemos visto como *M. tuberculosis* ha sido capaz de desarrollar mecanismos de resistencia a los fármacos que componen la primera línea de tratamiento, lo que ha dificultado su manejo; al mismo tiempo, gracias a la aparición de nuevos fármacos y al reposicionamiento de antibióticos para otras indicaciones, han aparecido nuevas combinaciones eficaces de tratamiento tanto para TB sensible como TB con resistencias farmacológicas, ampliándose la farmacopea frente a *M. tuberculosis*, e incluso se ha conseguido reducir la duración del tratamiento con nuevas combinaciones de antibióticos. Por otra parte, el tratamiento de la ITL ha sufrido pocas modificaciones en los últimos 10 años. Los nuevos medicamentos o la optimización de los fármacos conocidos en TB abren nuevas posibilidades para desarrollar tratamientos más cortos y seguros para la ITL. De hecho, recientemente, se ha conseguido acortar el tratamiento de la ITL en personas coinfectadas con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con esquemas basados en rifamicinas a dosis altas.

La potenciación del sistema inmune para la prevención de la infección o el desarrollo de enfermedad tiene un largo y exitoso recorrido. La vacuna contra la TB (BCG) es la vacuna que más se ha utilizado en el mundo. Con una antigüedad de más de 90 años y con una eficacia limitada en población adulta, es necesario desarrollar nuevas vacunas contra *M. tuberculosis* que mejoren la eficacia y seguridad de la actual vacuna BCG, y que permitan abordar todo el espectro de la TB: 1) prevención de la infección (administración pre-exposición) 2) potenciación del control inmunológico en personas con infección latente (administración post-exposición sin enfermedad activa) 3) adyuvante al tratamiento farmacológico en TB activa (administración post-exposición con enfermedad activa).

Los sistemas de la información y las políticas sanitarias son elementos esenciales en la lucha contra la TB. El sistema de notificación debería disponer de sistemas automáticos de captación información y ser capaces de ofrecer información geoespacial en tiempo real, que junto con la información derivada de la secuenciación completa del genoma de los aislados de *M. tuberculosis*, permitiera tener una visión de la situación de la enfermedad en nuestro país y, por consiguiente, desarrollar políticas sanitarias coherentes, equitativas y dimensionadas. En un momento como el actual, en el que se ha llegado a una incidencia de TB por debajo de los 10 casos por 100.000 habitantes es necesario desarrollar políticas de búsqueda activa de casos en poblaciones de alto riesgo, y de diagnóstico de ITL en personas con factores que condicionen una mayor probabilidad de progresión a enfermedad activa. Para posibilitar estos cambios políticos es necesario que exista una concienciación social sobre la importancia de la TB en el mundo y en nuestro país.

La inversión urgente de recursos, apoyo, atención e información son vitales para ganar la lucha contra la tuberculosis. Todo el mundo tiene un papel que desempeñar para acabar con la TB: individuos, comunidades, empresas, gobiernos, sociedades; y la colaboración internacional y el intercambio de conocimientos son esenciales para ello. Además, el control de TB no será posible sin una adecuada política de control del VIH, enfermedad que se encuentra estrechamente ligada con la TB. Otro aspecto relevante para disminuir la incidencia en España es aumentar la cooperación al desarrollo, y especialmente, a los programas de control de TB y VIH de los países emisores de migrantes a nuestro país.

Las previsiones de futuro para el año 2050 en nuestra lucha contra esta enfermedad, a pesar de todos los contratiempos, son muy esperanzadoras.

Nunca ha habido un esfuerzo global tan grande para desarrollar nuevas tecnologías en el ámbito diagnóstico y nuevas combinaciones terapéuticas para personas con TB. Combinando estos avances, es posible que en un futuro realicemos tratamientos personalizados en base a una “firma biológica del individuo” y a la información de la expresión genómica de las mutaciones que determinen resistencia a fármacos antituberculosos, y que garantice que cada paciente reciba el tratamiento y el apoyo adecuados para superar la TB con eficacia y sin morbilidad significativa. Sin embargo, es necesario ser prudente en las expectativas, pues la experiencia nos dice que generalmente la realidad avanza a un ritmo más lento que nuestros deseos. Además, a diferencia de otras enfermedades la TB depende de factores que escapan al control de los actores involucrados.

## **PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS**

1. Desarrollar un marco jurídico y político que permita implementar medidas adecuadas en la lucha contra la TB.
  - 1.1. Garantizar un sistema sanitario universal, gratuito y equitativo, así como programas de soporte social, de baja por enfermedad y desempleo, entre otros.
  - 1.2. Colaborar estrechamente con los planes de control de la TB de los países emisores de migrantes. Promover la cooperación al desarrollo con los países emisores.
  - 1.3. Trabajar para garantizar una cohesión económica con un alto nivel de renta para todos los individuos de la sociedad.
  - 1.4. Trabajar para disminuir la brecha económica entre los países de bajos recursos y los países de altos recursos. Invertir en los programas de control de TB y VIH de los países emisores de migrantes.
2. Disponer de financiación constante y proporcional a las necesidades para el control de la TB.
  - 2.1. Invertir en investigación en TB.
  - 2.2. Desarrollar sistemas de información que permitan la visualización y geolocalización de los casos de TB. Disponer de datos actualizados ayudará a dimensionar adecuadamente las medidas de control.
  - 2.3. Promover la implementación de nuevas técnicas de cribado de

- ITL, sobre todo en poblaciones de alto riesgo de progresión a enfermedad tuberculosa.
- 2.4. Ampliar el objetivo de la estrategia de control de la TB hacia el diagnóstico y tratamiento de la ITL.
3. Asegurar el suministro y la accesibilidad de toda la población a las pruebas diagnósticas de última generación y terapias eficaces para control de la TB.
    - 3.1. Facilitar la financiación e implementar métodos diagnósticos novedosos (sobre todo técnicas moleculares rápidas) en todos los centros, que permitan un diagnóstico temprano de la enfermedad y rápida detección de posibles resistencias.
    - 3.2. Favorecer la implementación de la secuenciación completa del genoma como herramienta diagnóstica al servicio de la clínica, en el estudio de los patrones de sensibilidad genotípica de los aislados.
    - 3.3. Promover la implementación de nuevas técnicas por imagen y la aplicación de lecturas automatizadas que permitan el cribado de la TB.
    - 3.4. Facilitar la financiación de terapias eficaces e implementar las innovaciones de tratamiento y manejo de la TB, apostando por el uso de tratamiento orales y de corta duración.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Current Methods and Future of Tuberculosis (TB) Diagnosis*. Sanchit Sood, Rakesh Arya, Nirmita Dutta, Abhishek Paul, Rajendra Kumar Behera, Ranjan Kumar Nanda, and Gorachand Dutta. Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2021G. Dutta et al. (eds.), *Modern Techniques in Biosensors, Studies in Systems. Decision and Control* 327, [https://doi.org/10.1007/978-981-15-9612-4\\_7](https://doi.org/10.1007/978-981-15-9612-4_7)
2. *New developments in tuberculosis diagnosis and treatment*. Cara M. Gill, Lorraine Dolan, Laura M. Piggott and Anne Marie McLaughlin. *Breathe* 2022; 18: 210149 [DOI: 10.1183/20734735.0149-2021].
3. *Tuberculosis and its future management*. John C Moore-Gillon. *Thorax*. 2007 Dec;62(12):1019-21. doi: 10.1136/thx.2007.090936. PMID: 18025131.

4. *Current and future treatments for tuberculosis.* Anthony Lee, Yingda Linda Xie, Clifton E Barry, Ray Y Chen. *BMJ.* 2020 Mar 2;368:m216. doi: 10.1136/bmj.m216. PMID: 32122882
5. *The future of drug-resistant tuberculosis treatment: learning from the past and the 2019 World Health Organization consolidated guidelines.* José A Caminero, Alberto L García-Basteiro, Adrián Rendon, Alberto Piubello, Emanuele Pontali, Giovanni Battista Migliori. *Eur Respir J.* 2019 Oct 10;54(4):1901272. doi: 10.1183/13993003.01272-2019. PMID: 31601719
6. <https://www.technologynetworks.com/immunology/news/hope-for-future-tuberculosis-treatment-and-prevention-330638>
7. *Curving Tuberculosis: Current Trends and Future Needs.* Belen Rojano, J A Caminero, M Hayek. *Ann Glob Health.* 2019 Jan 22;85(1):5. doi: 10.5334/aogh.2415. PMID: 30741506
8. *Tuberculosis: Past, present and future of the treatment and drug discovery research.* Ameya D Bendre, Peter J Peters, Janesh Kumar. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2021 May 27;2:100037. doi: 10.1016/j.crpfar.2021.100037. eCollection 2021. PMID: 34909667
9. *MDR Tuberculosis Treatment.* Juan Espinosa-Pereiro, Adrian Sánchez-Montalvá, María Luisa Aznar, María Espiau. *Medicina (Kaunas).* 2022 Jan 26;58(2):188. doi: 10.3390/medicina58020188. PMID: 35208510
10. *Tuberculosis and immigration.* Adrián Sánchez-Montalvá, Fernando Salvador, Daniel Molina-Morant, Israel Molina. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* Aug-Sep 2018;36(7):446-455. doi: 10.1016/j.eimc.2017.10.006. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29221825
11. *Whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis for detection of drug resistance: a systematic review.* D. Papaventsis, N. Casali, I. Kontsevaya, F. Drobniewski, D.M. Cirillo, V. Nikolayevskyy. *Clinical Microbiology and Infection* 23 (2017) 61-68.
12. *Neoteric advancements in TB diagnostics and its future frame.* Kajal, Diksha Sharma, Rohit Rai. *Indian Journal of Tuberculosis* 68 (2021),313-320
13. *The implications of whole-genome sequencing in the control of tuberculosis.* Robyn S. Lee and Marcel A. Behr. *Ther Adv Infect Dis* (2016) 3(2) 47-62. DOI: 10.1177/2049936115624630
14. *Rapid diagnostics for tuberculosis detection. Module 3: Diagnosis.* WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. 2021 Update. WHO.
15. *Global tuberculosis report 2021.* World Health Organization 2021.

16. *Immune Biomarkers for Diagnosis and Treatment Monitoring of Tuberculosis: Current Developments and Future Prospects.* Yong YK, Tan HY, Saeidi A, Wong WF, Vignesh R, Velu V, Eri R, Larsson M and Shankar EM (2019). *Front. Microbiol.* 10:2789. doi: 10.3389/fmicb.2019.02789
17. *El futuro del diagnóstico de la resistencia a la tuberculosis: lo imprescindible sobre la secuenciación completa del genoma y los métodos rápidos de diagnóstico.* Miguel Moreno-Molina, Victoria Furió, Iñaki Comas. *Archivos de bronconeumología: Vol. 55, N-º 8, 2019, págs. 421-426*



# TEMA 7: MALARIA Y OTRAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS TRANSMITIDAS POR ARTRÓPODOS (DENGUE, WEST NILE...) Y RELACIONADAS CON EL CAMBIO CLIMÁTICO.

*Autores:*

**Francisco Javier Membrillo de Novales** | Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla

**Miriam José Álvarez Martínez** | Hospital Clínic Barcelona

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

Antecedentes y magnitud del problema. El cambio climático es una realidad científicamente indiscutible, que afecta a la distribución de diversos artrópodos vectores de enfermedades infecciosas<sup>1</sup>, y a la distribución y hábitos migratorios de especies que actúan como reservorios de dichas enfermedades. Para 2050 se estima que la temperatura en España continúe en aumento, aún en los modelos más optimistas, y en el supuesto de que las medidas implementadas por las autoridades se llevaran a cabo en su totalidad<sup>2</sup>.

El mosquito *Aedes albopictus* está presente en una amplia área geográfica de España<sup>3</sup>, y ya se han detectado los primeros casos de transmisión de virus de Dengue autóctonos en nuestro país<sup>4</sup>. Esta enfermedad puede cursar con un espectro variable desde cuadros leves, hasta una fiebre hemorrágica con riesgo vital. El mismo vector tiene capacidad de transmitir la infección por el virus del Chikungunya, que, aunque menos grave, puede producir con más frecuencia secuelas incapacitantes a medio-largo plazo. *Aedes albopictus* también transmite el virus del Zika, especialmente

peligroso en caso de contagio a embarazadas, con alto riesgo de malformaciones fetales<sup>5</sup>.

Ya pudimos comprobar en la década pasada cómo en un área geográfica con mosquitos *Aedes* ampliamente distribuidos, una arbovirosis, la infección por el virus del Zika, transmitida por los mismos podía introducirse rápidamente, produciendo cientos de miles de contagios y un reto para la salud pública, así como el paso a la endemia en la zona afectada<sup>6</sup>. De igual forma, un incremento en la distribución del mosquito *Culex* sumado a la disminución de esfuerzos de fumigación en el marco de la pandemia COVID-19, favoreció la aparición de un brote de enfermedad por virus *West Nile* en Sevilla<sup>7</sup>.

El mosquito *Anopheles atroparvus* está ampliamente distribuido en Europa y en España, y aunque se ha considerado siempre el continente como zona de anofelismo sin paludismo o malaria, estas circunstancias podrían cambiar. Las poblaciones de estos anofelinos son capaces de transmitir las especies importadas de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*, siendo por ahora, refractarios en cierto grado, a la especie de *Plasmodium falciparum*. Sin embargo, el elevado número de casos de paludismo importado, la transmisión autóctona esporádica en algunos países europeos y el incremento de temperaturas, podrían ser un riesgo para la reintroducción de la malaria<sup>8</sup>.

Consecuencias estimadas en 2050. En el año 2050, todos estos factores podrían llevar a las siguientes consecuencias:

- Aparición de epidemias de dengue, Zika o Chikungunya en todo el sur, centro y Levante español produciendo entre cientos y cientos de miles de contagios.
- Persistencia endémica de alguno de estos virus con circulación de varios serotipos de dengue, lo que conllevaría la aparición de cientos de casos de dengue hemorrágico en personas reinfectadas.
- En caso de introducción del virus Zika, necesidad de aislamiento, uso de repelentes insecticidas, ropa y mosquiteras en mujeres embarazadas o con deseo de concebir. Aparición de casos de malformaciones en recién nacidos en España por contagio de sus madres por virus Zika durante el embarazo
- Aumento de los casos de encefalitis por virus *West-Nile* en el suroeste español.
- Peligro de reintroducción de la malaria, erradicada en España en 1964.

## PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS

1. Incremento de los esfuerzos de control del avance del cambio climático, dentro de un enfoque sanitario.
2. Medidas educativas para transmitir a la población general los efectos del avance del cambio climático en la distribución de las enfermedades infecciosas.
3. Control de la expansión de los vectores:
  - 3.1. Aumento de las medidas de vigilancia entomológica y control de plagas. Estudios de competencia de mosquitos.
  - 3.2. Establecimiento de interconexiones entre salud humana y animal (*One Health*). Difusión periódica y eficaz de la información de vigilancia veterinaria a los profesionales de salud humana, con objeto de concienciar sobre la posibilidad de detección de casos autóctonos de enfermedades hasta entonces importadas.
4. Establecimiento de una red de vigilancia de enfermedades transmitidas por vectores:
  - 4.1. Dotar a los laboratorios de Microbiología de medios y personal suficientes para poder diagnosticar desde Atención Primaria casos sospechosos de enfermedades transmitidas por vectores 24 horas al día, 7 días a la semana.
  - 4.2. Disponibilidad de especialistas específicamente formados y capacitados para la sospecha clínica, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades transmitidas por vectores. Creación de la especialidad de Enfermedades Infecciosas.
5. Establecimiento de una red de unidades especializadas en Medicina Tropical y del Viajero en todos los hospitales de tercer nivel, suficientemente dotadas en personal y medios, así como de mecanismos de consulta y derivación eficaz desde niveles inferiores de atención sanitaria.
6. Acceso universal y gratuito a las unidades de Medicina Tropical, sin limitaciones administrativas ni geográficas, con un doble objetivo: proporcionar atención sanitaria eficaz a los pacientes sin acceso en la actualidad, y detección y control precoz de la introducción de enfermedades en nuestro país en beneficio de la salud comunitaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Bowler DE et al. Cross-realm assessment of climate change impacts on species' abundance trends. Nature Ecology & Evolution 1, 0067 (2017). DOI: 10.1038/s41559-016-0067.*
2. *Semenza JC, Paz S. Climate change and infectious disease in Europe: Impact, projection and adaptation. Lancet Reg Health Eur 2021 Oct; 9:100230. DOI: 10.1016/j.lanpe.2021.100230.*
3. *Collantes F et al. Review of ten-years presence of Aedes albopictus in Spain 2004-2014: known distribution and public health concerns. Parasit Vectors 2015 Dec 23;8:655. doi: 10.1186/s13071-015-1262-y.*
4. *Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Primeros casos de dengue autóctono en España. Actualización noviembre 2018 [Internet]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ERR\\_Dengue\\_autoctono\\_Espana\\_23.11.2018.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ERR_Dengue_autoctono_Espana_23.11.2018.pdf) (consultado 10 de abril de 2022)*
5. *Ades A et al. Researching Zika in pregnancy: lessons for global preparedness. Lancet Infect Dis. 2020 Apr; 20(4):e61-e68. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30021-9.*
6. *Yactayo S, Staples JE, Millot V, Cibrelus L, Ramon-Pardo P. Epidemiology of Chikungunya in the Americas. Infect Dis. 2016 Dec 15; 214(suppl 5):S441-S445. DOI: 10.1093/infdis/jiw390.*
7. *García San Miguel Rodríguez-Alarcón L et al. Unprecedented increase of West Nile virus neuroinvasive disease, Spain, summer 2020. Euro Surveill. 2021 May;26(19):2002010. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.19.2002010.*
8. *Birnberg L, Aranda C, Talavera S et al. Laboratory colonization and maintenance of Anopheles atroparvus from the Ebro Delta, Spain. Parasit Vectors. 2020 Aug 3;13(1):394.*

# TEMA 8. NUEVAS AMENAZAS POR VIRUS EMERGENTES DE ORIGEN ZONÓTICO

*Autores:*

**David Rodríguez Lázaro** | Universidad de Burgos

**Antonio Rivero Juárez** | Instituto Maimónides de Investigación biomédica de Córdoba (IMIBIC)

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

Uno de los principales retos sanitarios presentes y futuros es la identificación precoz de nuevos agentes virales emergentes con capacidad de infectar al ser humano. La Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó en el año 2018 en el listado de enfermedades infecciosas prioritarias a la “Enfermedad X”; una enfermedad teórica producida por un agente infeccioso desconocido con potencial pandémico. La emergencia de este patógeno tendría graves consecuencias sanitarias y económicas, con un impacto social incalculable. Considerando que tres de cada 4 patógenos emergentes descritos en los últimos años con capacidad infectiva al ser humano tienen un origen animal (zoonosis), y teniendo en cuenta que la gran mayoría de ellos son virus ARN, es más que probable que las futuras emergencias sanitarias sean producidas por éstos. Estimando que existen unos 600-800 mil virus desconocidos con potencial zoonótico, la probabilidad de emergencia en los próximos años de varios agentes virales como agentes causales de esta “Enfermedad X” es muy elevada.

La emergencia de los virus zoonóticos puede clasificarse en tres fases: i) fase de emergencia del patógeno, donde se produce el salto de especie al ser humano, ii) fase de brote, donde se produce transmisión entre personas de manera muy localizada, y iii) fase de epidemia, en la que se produce una transmisión muy eficiente entre seres humanos a gran escala. En cada una de estas fases se pueden implementar diferentes estrategias preventivas (contención y mitigación) con el objetivo de evitar o retrasar el paso a la siguiente fase o, en último término, controlar la epidemia. Pese a que esta estrategia es eficaz en el control de patógenos emergentes en fase de bro-

te y epidemia en los últimos años, es claramente insuficiente en el control de epidemias por agentes virales desconocidos. Esto se debe a que, ante la emergencia de un agente viral nuevo: i) no se dispone de la información sobre la conformación molecular y genómica, impidiendo su diagnóstico durante los primeros momentos de la emergencia, ii) se desconocen sus vías de transmisión, limitando el impacto de medidas preventivas, y iii) se carece del conocimiento de su patogenicidad y curso clínico, aspecto clave para un correcto manejo clínico. Además, la implementación de medidas de mitigación y control en fase de epidemia (confinamiento, cierre de actividad económica y limitación de movimientos) pueden no tener el alcance y dimensión necesarios, debido a su alto impacto social y económico. Por ello, es necesario un cambio de estrategia que permita identificar de manera muy precoz la emergencia de agentes virales zoonóticos, con el objetivo de minimizar su impacto a todos los niveles. A esta fase de control de la emergencia se le conoce como anticipación, y pasa en primer término por identificar nuevos agentes virales en población animal.

Pese a que en los últimos años el tiempo transcurrido entre la emergencia de un agente viral y la identificación del agente causal ha sido menor (en el caso del SARS-CoV-2 apenas unos días) en toda la historia de las enfermedades infecciosas nunca hemos sido capaces de anticipar la emergencia de un agente viral, aspecto de vital importancia para afrontar una futura pandemia. Esta falta de anticipación se debe a: i) la falta de una estrategia coordinada a nivel mundial de búsqueda de patógenos en reservorios animales, ii) la falta de estudios que evalúen el potencial zoonótico de los nuevos agentes virales identificados en especies animales, iii) la ausencia de evaluación de potenciadores condicionantes de su posible emergencia, y iv) la falta de comunicación entre los agentes implicados en el control y manejo de las enfermedades infecciosas en población humana y animal. Todo ello pone de manifiesto la incapacidad actual de la Sociedad para anticiparse a la emergencia de un nuevo agente viral zoonótico. Una prueba más es el reciente e inesperado brote producido por el virus de la viruela del mono. Este virus, ha salido sin saber aún cómo, de los bosques tropicales de África y se ha extendido en pocos días por varios países de Europa y de América del Norte, causando cientos de casos de infección.

Por lo tanto, es necesario un cambio radical en el paradigma del modelo de abordaje y manejo de las enfermedades infecciosas de origen zoonótico, siendo necesario la aplicación de un modelo multidisciplinar que permita el estudio de los agentes zoonóticos integrando a todos los agentes implicados

en el manejo de las enfermedades infecciosas a diferentes niveles de manera coordinada. Este modelo se conoce como *One Health* (Una única Salud), un abordaje holístico para el estudio de las enfermedades infecciosas de origen zoonótico, que integra tanto el estudio de los factores ambientales condicionantes de la emergencia como los diferentes aspectos relacionados con la Salud Humana y la Sanidad Animal. La estrecha relación entre el ser humano, el medioambiente y los animales hace que una perturbación directa o indirecta por parte del ser humano desencadene el paso de agentes virales de la fauna silvestre a animales domésticos o al ser humano. Por ello, el abordaje de las enfermedades infecciosas zoonóticas mediante la única consideración de los agentes que intervienen en la Salud Humana es insuficiente, siendo necesaria la implementación del modelo *One Health* para conseguir una anticipación rápida y eficaz, al integrar en un solo equipo todos los aspectos necesarios para su control y prevención. De no ser así, será imposible minimizar el impacto en Salud, Social y Económico causado por la próxima emergencia de un nuevo agente viral zoonótico en un futuro cercano.

## **PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS**

1. Priorizar una estrategia global de búsqueda de nuevos agentes virales en la población animal.
  - 1.1. Crear un sistema de anticipación de emergencias sanitarias en el que se favorezca el muestreo sistemático y monitorización de muestras ambientales, animales, así como de vectores para la búsqueda de nuevos agentes virales.
  - 1.2. Establecer como línea prioritaria de actuación, el desarrollo y validación de las herramientas metagenómicas necesarias para la búsqueda de nuevos agentes virales zoonóticos, garantizando su acceso libre y equitativo.
  - 1.3. Fomentar el estudio del potencial zoonótico de nuevos agentes virales de origen animal a nivel de investigación mediante la inversión en instalaciones y laboratorios de bioseguridad.
2. Impulsar las estrategias de trazabilidad molecular para el estudio de enfermedades zoonóticas.
  - 2.1. Implementar la secuenciación de los agentes virales zoonóticos como parte fundamental de los sistemas de vigilancia en Sanidad Animal y Humana.

- 2.2. Creación de repositorios de acceso a tiempo real de secuencias de agentes virales.
  - 2.3. Establecer sistemas de análisis que integren secuencias identificadas en muestras humanas y animales para el estudio de brotes por agentes virales de origen zoonótico para facilitar la identificación de su origen y su control.
3. Implantación del modelo *One Health* para el abordaje de las enfermedades infecciosas de origen zoonótico a nivel administrativo.
    - 3.1. Creación una única red de comunicación para el intercambio de información rápido y eficaz que integre a todos los agentes implicados en el manejo y control de las enfermedades infecciosas de origen zoonótico.
    - 3.2. Establecer un único sistema de control y respuesta precoz ante nuevas enfermedades infecciosas de origen zoonótico que integre a todos los agentes implicados.
    - 3.3. Aplicar el protocolo de Nagoya para muestras infecciosas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baker RE, Mahmud AS, Miller IF, et al. Infectious disease in an era of global change. *Nat Rev Microbiol.* 2022; 20 (4): 193-205.
2. Rees EM, Minter A, Edmunds WJ, Lau CL, Kucharski AJ, Lowe R. Transmission modelling of environmentally persistent zoonotic diseases: a systematic review. *Lancet Planet Health.* 2021; 5 (7): e466-e478.
3. Grubaugh ND, Ladner JT, Lemey P, et al. Tracking virus outbreaks in the twenty-first century. *Nat Microbiol.* 2019; 4 (1): 10-19.
4. Petersen E, Petrosillo N, Koopmans M; ESCMID Emerging Infections Task Force Expert Panel. Emerging infections-an increasingly important topic: review by the Emerging Infections Task Force. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24 (4): 369-375.
5. Simpson S, Kaufmann MC, Glozman V, Chakrabarti A. Disease X: accelerating the development of medical countermeasures for the next pandemic [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (12): e298]. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (5): e108-e115.
6. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, et al. Pathways to zoonotic spillover. *Nat Rev Microbiol.* 2017; 15 (8): 502-510.
7. Lloyd-Smith JO, Funk S, McLean AR, Riley S, Wood JL. Nine challenges in modelling the emergence of novel pathogens. *Epidemics.* 2015; 10: 35-39.

# TEMA 9. RIESGOS RELACIONADOS CON BIOTERRORISMO

*Autores:*

**Enrique Navas Elorza** | Hospital Universitario Ramón y Cajal

**José María Eiros Bouza** | Hospital Universitario Río Hortega

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

La amenaza biológica, entendida como el empleo deliberado de agentes patógenos, toxinas o elementos genéticos u organismos genéticamente modificados dañinos por parte de Estados, individuos, redes criminales u organizaciones terroristas, supone un riesgo real con posibles consecuencias catastróficas, como se reconoce en la Estrategia Nacional de Seguridad de 2021<sup>1</sup>.

El empleo de agentes biológicos, microorganismos patógenos o toxinas como armas o medio de intimidación y alarma a la población ha estado tradicionalmente circunscrito al ámbito militar. En los últimos años, el auge de los grupos terroristas y la posibilidad de que se utilicen armas biológicas ha convertido el bioterrorismo en un problema emergente. Los dos episodios más relevantes han sido el ataque con gas Sarín en 1995 en el metro de Tokio (Japón), por la secta *Aum Shinrikyo*, que posteriormente roció con esporas de una cepa atenuada de *Bacillus anthracis* sin causar víctimas y en 2001, los envíos anónimos por correo postal en Estados Unidos de sobres y paquetes con esporas de *B. anthracis* que afectaron a 22 personas, falleciendo cinco de ellas<sup>2</sup>.

En respuesta a la amenaza del bioterrorismo, y a las epidemias de Ébola, cólera, Creutzfeldt-Jakob, gripe aviar y SARS-coronavirus la OMS adoptó una nueva revisión del Reglamento Sanitario Internacional en 2005, estableciendo que cada estado miembro debe desarrollar la capacidad necesaria para responder con prontitud y eficacia en todos los niveles administrativos y durante las 24 h. del día.

Los métodos más comunes para dispersar agentes biológicos son la contaminación de los suministros de agua o alimentos y la dispersión de aero-

soles. Los agentes biológicos potencialmente implicados en bioterrorismo están clasificados en las tres categorías, A, B y C, según el riesgo que representan, definidas por los Centros de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos<sup>3</sup>. Los agentes de categoría A (*B. anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *variola major* (viruela), filovirus: Ébola y Marburg, Arenavirus: Lassa, Junin y Machupo; y toxina de *Clostridium botulinum*) son los considerados de alta prioridad, pues suponen un máximo riesgo para la seguridad del estado. Son microorganismos que pueden ser fácilmente diseminados o transmitidos de persona a persona, tienen una mortalidad elevada, podrían causar pánico en la Sociedad y requieren de una preparación especial y medidas de control complejas por parte de Salud Pública.

En España se creó en 2004 el denominado Sistema de Coordinación de Alertas y Emergencias de Sanidad y Consumo (SICAS) para coordinar la detección, información y el apoyo logístico al Sistema Nacional de Salud en situaciones de alerta sanitaria, y se puso en marcha el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), dependiente de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación (DGSPCI), perteneciente al actual Ministerio de Sanidad, Servicios Social e Igualdad.

Con la finalidad de disponer de una red de laboratorios de referencia con el nivel de seguridad biológica adecuado para la detección e identificación de microorganismos altamente patógenos, se creó posteriormente en España por orden del Ministerio de Presidencia PRE/305/2009 (BOE de 18 de febrero del 2009) la Red de Laboratorios de Alerta Biológica (RE-LAB). La gestión y la dirección científico-técnica de la RE-LAB corresponden actualmente al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MICU), a través del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y tiene una doble estructura organizativa: i) estructura de gestión formada por una Comisión de Coordinación y un Comité Científico-Técnico; y ii) estructura operativa que engloba a 13 laboratorios pertenecientes a diferentes Comunidades Autónomas, especializados en salud humana, sanidad ambiental, seguridad agroalimentaria, sanidad animal y sanidad vegetal.

La Ley 33/2011 General de Salud Pública optó por centralizar la gestión de cualquier crisis epidemiológica o pandémica en un sistema único y en 2013 se creó un nuevo Sistema Nacional de Alerta Precoz y Respuesta Rápida (SIAPR) que asumió las funciones de coordinación, notificación, evaluación e inteligencia epidemiológica, entre otras. El CCAES es responsable de

la elaboración y desarrollo de los planes de preparación y respuesta para hacer frente a las amenazas de salud pública, en estrecha coordinación con la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) y otros sistemas y redes de vigilancia y alertas internacionales y de la Administración General del Estado.

Para cumplir los objetivos de la Estrategia de Seguridad Nacional, el Consejo de Seguridad Nacional aprobó el Plan Nacional de Biocustodia en 2019 que articula la custodia efectiva de agentes biológicos relevantes, controlando su acceso, transporte seguro y la protección física de las instalaciones donde se manejan.

Estos son el marco normativo y las estructuras sanitarias básicas que soportan la respuesta del estado español ante las potenciales amenazas bioterroristas. La reciente invasión de Ucrania por Rusia, y las acusaciones mutuas de su capacidad de despliegue de agentes químicos y biológicos pone en evidencia que el riesgo de ataques con armas biológicas no va a disminuir en los próximos años, siendo de vital importancia disponer de planes actualizados de preparación y defensa frente al bioterrorismo.

La participación de los servicios de Microbiología y de Enfermedades Infecciosas en la organización y gestión de este tipo de emergencias sanitarias es fundamental, tanto para el diagnóstico como para la atención hospitalaria de los pacientes, que siguiendo las directrices del documento del Ministerio de Sanidad “Red de hospitales de atención a enfermedades infecciosas de alto riesgo en España” recaería en las Unidades de Aislamiento de Alto Nivel (UAAN) que se crearon tras la emergencia de Salud Pública de la epidemia en África Occidental de Enfermedad por Virus Ébola (EVE) que tuvo lugar entre 2014 y 2016<sup>4</sup>.

La implicación de la SEIMC en la preparación y alerta ante la amenaza bioterrorista puede comprobarse consultando el documento técnico 67 de la serie “Procedimientos de Microbiología”, editado por la Sociedad en 2020, titulado “El laboratorio de Microbiología en respuesta al Bioterrorismo”<sup>5</sup>, y que incluye los protocolos normalizados de trabajo de detección de ADN de *B. anthracis* y *Yersinia pestis* mediante PCR en tiempo real. Desde el Grupo de Gestión “GEGMIC” de nuestra Sociedad, se ha actualizado en 2019 el manual de seguridad que se debe aplicar en los laboratorios de Microbiología Clínica, desde las normas de seguridad en el trabajo hasta la gestión de residuos y los procedimientos de actuación en caso de

accidente biológico<sup>6</sup>. La SEIMC proporciona además su propio Programa de Control Externo de la Calidad para los laboratorios de Microbiología Clínica españoles.

## PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS

1. Preparación y Prevención. La detección, diagnóstico y reducción del daño causado por los agentes químicos y biológicos implica a numerosos estamentos y actividades, que van desde las fuerzas y cuerpos de seguridad del estado, a Protección Civil, a las agencias de Salud Pública y a la red sanitaria Pública y Privada.
2. Detección y Vigilancia. La detección precoz del ataque es fundamental para minimizar los daños: para ello es esencial disponer de un stock de medicamentos terapéuticos o profilácticos (antimicrobianos, antídotos o vacunas).
3. Diagnóstico y caracterización de los Agentes biológicos implicados. La existencia de una red de laboratorios con seguridad biológica y medios tecnológicos para la identificación de los agentes implicados resulta básica.
4. Respuesta. La respuesta de salud pública debe incluir la investigación epidemiológica, el tratamiento médico y la profilaxis de los potencialmente afectados, y las medidas de prevención y descontaminación del medio. Es preciso disponer de stock suficiente de material médico, equipos de protección y medicamentos para responder a la amenaza terrorista.
5. Comunicación. Dentro de los planes de preparación, es fundamental la política de comunicación, tanto interna (entre las administraciones sanitarias y no sanitarias) para garantizar el conocimiento de la situación en tiempo real, como la comunicación con el público, esencial para evitar el pánico e informar de las medidas de prevención a tomar y la actuación en caso de sospecha de exposición al agente biológico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Departamento de Seguridad Nacional, Gabinete de Presidencia del Gobierno. Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado. Gobierno de España. Estrategia de Seguridad Nacional 2021.*

<https://cpage.mpr.gob.es/producto/estrategia-de-seguridad-nacional-2021-2/>

2. Buitrago Serna MJ, Casas Flecha I, Eiros Bouza JM, Escudero Nieto R, Fedele CG, Jado García I, Pozo Sánchez F, Rubio Muñoz JM, Sánchez-Seco Fariñas MP, Valdezate Ramos S, Verdejo Ortes J. *Biodefensa: un nuevo desafío para la microbiología y la salud pública*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25: 190-8.
3. *Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response. Recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup*. *MMWR Recomm Rep*. 2000; 49(RR-4): 1-14.
4. Ministerio de Sanidad. *Red de hospitales de atención a enfermedades infecciosas de alto riesgo en España*. [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/activPreparacionRespuesta/doc/Red\\_hospitales\\_EIAR.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/activPreparacionRespuesta/doc/Red_hospitales_EIAR.pdf)
5. Delgado-Iribarren García-Campero A, Fernández Rodríguez A, Ybarra de Villavicencio C, Jado García I. *El laboratorio de Microbiología en respuesta al Bioterrorismo. Procedimientos en Microbiología Clínica (número 67), 2.ª edición 2019*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020; 38: 146. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X2030015X>) SEIMC.
6. Pérez Sáenz Juan JL, Alados Arboledas C. *GEGMIC. Manual de Seguridad*. DL-MO-001(2009). [https://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gegmic/dcientificos/documentos/gegmic\\_dyc1\\_2009.pdf](https://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gegmic/dcientificos/documentos/gegmic_dyc1_2009.pdf)



# TEMA 10. INFECCIONES EN INMIGRANTES Y REFUGIADOS

*Autores:*

**José Antonio Pérez Molina** | Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Joaquín Salas Coronas** | Hospital de Poniente

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

La migración es un proceso natural, tan antiguo como la vida en el planeta. Estos desplazamientos de las personas se deben tanto a causas económicas (migrantes) como a aquellas que huyen por motivos de persecución o conflicto (refugiados). Actualmente, hay más personas que migran en todo el mundo que en cualquier otro momento de la historia. Se debe en gran parte a que la población mundial se cuadruplicó durante el siglo XX. Se estima que en 2020 había en el mundo aproximadamente 281 millones de migrantes internacionales, el 3,6% de la población mundial<sup>1</sup>. En relación con los refugiados, el Alto Comisionado de la ONU para los Refugiados (ACNUR) estima que el año 2020 acabó con 82,4 millones de personas fuera de sus hogares. De ellas, 48 millones correspondían a desplazados internos, 26,4 millones a refugiados y 4,1 millones a solicitantes de asilo<sup>2</sup>.

Los migrantes y refugiados están expuestos a graves problemas de salud. A la escasez de alimentos y deficiente atención médica, se suma la elevada prevalencia de enfermedades transmisibles (VIH, hepatitis virales, tuberculosis) y “enfermedades olvidadas” (*neglected diseases*) en sus países de origen. El periplo migratorio suele agravar su condición debido a las múltiples dificultades que aumentan la frecuencia de enfermedades infecciosas, como intoxicaciones alimentarias, infecciones respiratorias, fiebre tifoidea, cólera y tuberculosis, así como epidemias de sarampión. Dificultades que se ven agravadas por la vacunación deficiente y las enfermedades de transmisión sexual que afectan a mujeres y niñas como resultado del abuso y la violación<sup>3</sup>.

El aumento de la llegada de migrantes y refugiados en los últimos años hacia y dentro de la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo (UE/EEE) ha convertido el desarrollo de la política migratoria, incluida la política de salud, en una prioridad para la región<sup>4</sup>. Las poblaciones migrantes en Europa se ven afectadas de manera desproporcionada por enfermedades infecciosas como la tuberculosis, el VIH y la hepatitis B y C. En consecuencia, las autoridades sanitarias europeas estiman que los programas de detección y vacunación pueden ser beneficiosos especialmente para los recién llegados. Estas recomendaciones engloban también el cribado de enfermedades parasitarias como la esquistosomiasis y la estrongiloidiasis, que además suponen un riesgo de introducción en zonas no endémicas, que ya ha sucedido con brotes de transmisión autóctona de esquistosomiasis urinaria en Almería (España)<sup>5</sup> y Córcega (Francia)<sup>6</sup>.

**Previsión de evolución en 2050.** No es previsible que las migraciones disminuyan a medio y largo plazo, porque los factores que las fomentan como la búsqueda de oportunidades, la crisis climática, los conflictos y las desigualdades económicas entre países no es probable que se solucionen a corto plazo.

Los datos y la información sobre el futuro son escasos. Con frecuencia se realizan predicciones para sucesos específicos, como patrones climáticos. Sin embargo, es difícil predecir el futuro de una combinación de cuestiones complejas, que son multidimensionales y cubren diversas áreas y pueden evolucionar de manera muy diferente según cómo se “combinen” varios factores. La migración internacional y la movilidad humana están impulsadas por una combinación de tendencias predecibles (es decir, la demografía) y otros factores menos predecibles, que pueden conducir a un cambio rápido o no tan rápido. Los escenarios de migración buscan alinearse con los horizontes temporales de procesos políticos más amplios, como la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. Como resultado, la mayoría de los escenarios de migración cubren períodos de 10 a 20 años en el futuro<sup>7</sup>.

En cualquier caso, si atendemos exclusivamente al factor demográfico, se estima que, en el año 2030, África subsahariana seguirá siendo la región del mundo con el crecimiento demográfico más rápido, con proyecciones para 2050 de alrededor de 2 mil millones de personas viviendo en ese continente. La cantidad de personas de 15 a 19 años que recién comienzan su vida laboral y que necesitan trabajo seguirá siendo de cuatro a cinco veces

mayor que la de 55 a 59 años, es decir, los que se acercan a la edad de jubilación. Si no surgen nuevas oportunidades, tanto el potencial de conflicto sobre recursos y puestos de trabajo como la presión hacia la migración seguirán siendo elevados<sup>8</sup>.

Por lo tanto, es necesario preparar un escenario en el que la asistencia a migrantes y refugiados va a seguir siendo una constante en nuestro país. Incluso una situación de políticas restrictivas frente a la migración, lejos de solucionar el problema, precarizaría la situación de este colectivo agravando su salud individual e impactando negativamente en la salud colectiva.

## **PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS**

Las medidas en materia de salud e inmigración, desde el punto de vista de las enfermedades infecciosas, deben cubrir principalmente dos necesidades: la prevención primaria y el tratamiento de enfermedades transmisibles. La prevención primaria se centra en el cribado de infecciones transmisibles que son prevalentes en las regiones de origen de los inmigrantes, así como en el cribado de infecciones inmunoprevenibles. Esto permite un diagnóstico y tratamiento precoz, mejorando la salud individual e impidiendo la transmisión a la comunidad de acogida de infecciones como la tuberculosis, la infección por el VIH, el VHB o la enfermedad de Chagas. Adicionalmente, la vacunación de migrantes susceptibles previene la aparición de brotes que podrían afectar a colectivos todavía no vacunados y poblaciones vulnerables. Tampoco debemos olvidar la posibilidad de introducción y asentamiento de patógenos exóticos, para los que los programas de detección y tratamiento son imprescindibles. Para llevar a cabo estas acciones es necesario:

1. Disponer de sistemas de vigilancia epidemiológica, que son imprescindibles para monitorizar las tendencias y necesidades relacionadas con los patógenos transmisibles.
2. Políticas de salud pública adecuadas. Son necesarios programas estandarizados de cribado y atención a los migrantes consensuados a nivel nacional, para que las medidas en este ámbito sean homogéneas entre todas las CCAA, sobre todo en un área de la medicina donde no existen fronteras.

3. Profesionales cualificados para la atención a los migrantes. Es imprescindible la existencia de médicos cualificados en la atención a migrantes, cuyas competencias deben englobar un amplio conocimiento en enfermedades infecciosas y medicina tropical, así como ser capaces de dar una asistencia culturalmente adaptada a las necesidades de los migrantes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *World Migration Report 2022*. McAuliffe, M. and A. Triandafyllidou (eds.), 2021. International Organization for Migration (IOM), Geneva.
2. *Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Refugiados*. ACNUR. Website: <https://www.acnur.org>.
3. Pérez-Molina JA, Álvarez-Martínez MJ, Molina I. Medical care for refugees: A question of ethics and public health. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(2):79-82. doi: 10.1016/j.eimc.2015.12.007.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. *Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA*. Stockholm: ECDC; 2018.
5. Salas-Coronas J, Bargues MD, Lozano-Serrano AB, Artigas P, Martínez-Ortí A, Mas-Coma S, et al. Evidence of autochthonous transmission of urinary schistosomiasis in Almeria (southeast Spain): An outbreak analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2021;44:102165. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102165.
6. Boissier J, Grech-Angelini S, Webster BL, Allienne JF, Huyse T, Mas-Coma S, et al. Outbreak of urogenital schistosomiasis in Corsica (France): an epidemiological case study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):971-9. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00175-4.
7. Sohst, R., J. Tjaden, H. de Valk and S. Melde. *The Future of Migration to Europe: A Systematic Review of the Literature on Migration Scenarios and Forecasts*. International Organization for Migration, Geneva, and the Netherlands Interdisciplinary Demographic Institute, the Hague. 2020.
8. Friedrich-Ebert-Stiftung, *Global Future and International Organization for Migration. Tomorrow's World of Migration*. Geneva, Switzerland: FES, Global Future, IOM, 2017.

# TEMA 11. FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

*Autores:*

**José Ramón Arribas** | Hospital Universitario La Paz

**María Paz Sánchez-Seco** | Instituto de Salud Carlos III

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

**Fiebre hemorrágica Crimea-Congo (FHCC).** España es el único país de Europa occidental en el que se han descrito casos autóctonos de FHCC, en total 10 hasta la fecha<sup>1</sup>. Los dos primeros casos humanos fueron diagnosticados en 2016<sup>2</sup>. De los 10 casos, 3 fallecieron. La Organización Mundial de la salud ha incluido la FHCC en su lista priorizada de enfermedades con mayor riesgo para la salud pública debido a su potencial epidémico y/o porque las vacunas y los tratamientos frente a ellas son limitados o inexistentes<sup>3</sup>. En la actualidad no existe una vacuna aprobada para la FHCC y existen dudas sobre la eficacia del tratamiento con ribavirina. Estas carencias son relevantes porque la FHCC en pacientes hospitalizados puede tener una elevada mortalidad y además supone también un riesgo para los trabajadores sanitarios habiéndose descrito numerosos contagios nosocomiales, uno de ellos en España<sup>2</sup>.

El virus se transmite, fundamentalmente, por la picadura de garrapatas del género *Hyalomma* infectadas. *H. marginatum* y *H. lusitanicum* son los vectores potenciales principales en España y se ha demostrado la presencia de garrapatas infectadas en Castilla y León, Madrid, Castilla-La Mancha, Extremadura y Andalucía<sup>1</sup>. Aunque diferencias en la metodología hacen difícil la comparación, las tasas de positividad son similares a las de Turquía, Albania o Kosovo<sup>1</sup>.

Previsión de la evolución en 2050 de continuar la situación actual sin cambios. Aunque en su última evaluación rápida del riesgo (Agosto/2020) el CCAES consideraba que el riesgo de que se produzcan más casos esporádicos es moderado<sup>4</sup>, el peor escenario, no descartable, sería que para el 2050 España pudiera tener una evolución similar a la de otros países

como Turquía donde el primer caso se diagnosticó en 2002 y en 2015 se diagnosticaron más de 9.000 casos confirmados. El aumento del número de casos en España podría tener unas consecuencias muy negativas sobre sectores como el turismo, ocio al aire libre, actividad cinegética, e incluso la industria ganadera española. Además, la disponibilidad de un laboratorio de bioseguridad de nivel 4 en territorio nacional obligará a disponer de un dispositivo asistencial para atender a los trabajadores que sufran accidentes que conlleven riesgo de contagio.

Las predicciones sobre la evolución de la incidencia de la enfermedad son difíciles en una zoonosis donde las garrapatas y diferentes especies animales tienen un papel crucial en su ciclo natural. Sin embargo, incluso en el escenario más favorable (no expansión de la enfermedad), tenemos un virus potencialmente mortal y van a aparecer casos humanos por lo que se necesita una detección lo más temprana posible para la adopción de medidas de salud pública y tratamiento del paciente.

**Filovirus (Ébola, Marburg) y virus de Lassa.** España es el único país de Europa en el que se produjo un caso autóctono de enfermedad por virus Ébola en 2014 por transmisión desde un paciente evacuado de Sierra Leona a una trabajadora sanitaria<sup>5</sup>. Este caso, que ocurrió durante la gran epidemia de Ébola de 2014 en África occidental, causó una gran alarma social y demostró nuestra falta de preparación frente a enfermedades infecciosas de alto riesgo. La enfermedad por virus Lassa ocasiona entre 300.000 y 500.000 casos anuales localizados preferentemente en África occidental.

Previsión de la evolución en 2050 de continuar la situación actual sin cambios. España no es un país endémico para los filovirus Ébola y Marburg ni para el virus Lassa. Lo esperable es que el sistema sanitario se tenga que volver a enfrentar en algún momento a la repatriación de casos en cooperantes en la zona o bien la asistencia a casos importados. Desde 2014 no han dejado de producirse brotes de Ébola en África Central y Occidental. Las enfermedades por virus Ébola, Marburg y Lassa también están incluidas en la lista priorizada de la OMS de enfermedades con mayor riesgo para la salud pública<sup>3</sup>.

## **PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS**

### **Fiebre hemorrágica Crimea-Congo (FHCC)**

Propuestas de acción:

1. Mayor dotación económica para proyectos de investigación de FHCC (vacunas, tratamientos, estudio de vectores, caracterización de los virus circulantes, estudios de patogenicidad, etc).
2. Fortalecimiento de la capacidad del sistema sanitario para atender a los pacientes con FHCC en condiciones de máxima seguridad para los trabajadores sanitarios. Garantizar la sostenibilidad de las Unidades de Aislamiento de Alto Nivel que es el dispositivo asistencial más apropiado para el cuidado de los pacientes graves.
3. Reserva estratégica de equipos de protección individual.
4. Fomentar la educación de los profesionales sanitarios para aumentar el índice de sospecha de la enfermedad.
5. Aumentar la educación de la población respecto a las medidas preventivas para evitar las picaduras de garrapatas.
6. Desarrollo y validación de herramientas diagnósticas que permitan detectar muy tempranamente las infecciones atendiendo a la amplia variabilidad genética de los virus circulantes en el país.
7. Establecimiento y coordinación de redes de laboratorios de referencia locales y nacional.

Recursos necesarios:

1. Mantenimiento y fortalecimiento de la red de Unidades de Aislamiento de Alto Nivel (UAAN) capaces de dar asistencia inmediata a estos pacientes.
2. Protocolos asistenciales para casos leves en hospitales que no dispongan de UAAN.
3. Incremento de la dotación presupuestaria para proyectos de investigación sobre prevención (vacunas), tratamiento, diagnóstico y control del vector.
4. Establecimiento y mantenimiento de una red de laboratorios de referencia para el diagnóstico y confirmación de casos.

## Filovirus (Ébola, Marburg) y virus de Lassa

### Propuestas de acción:

1. Fortalecimiento de la capacidad del sistema sanitario para atender a los pacientes con enfermedad por virus Ébola, Marburg o Lassa en condiciones de máxima seguridad para los trabajadores sanitarios. Garantizar la sostenibilidad de las UAN que es el dispositivo asistencial más apropiado para el cuidado de estos pacientes.
2. Reserva estratégica de equipos de protección individual.
3. Reserva estratégica de vacunas (rVSV-ZEBOV y Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo) y anticuerpos monoclonales (REGN-EB3 y ansuvimab) frente a virus Ébola.
4. Reserva estratégica de ribavirina intravenosa para tratamiento de la enfermedad por el virus de Lassa.
5. Establecimiento y mantenimiento de una red de laboratorios de referencia para el diagnóstico y confirmación de casos.
6. Inversión en proyectos de investigación orientados al desarrollo de metodología diagnóstica.

### Recursos necesarios:

1. Para estar bien preparados necesitaríamos los recursos ya expuestos anteriormente añadiendo las reservas de antivirales y vacunas mencionadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Sánchez-Seco M, Sierra M, Estrada-Peña A, et al. Widespread Detection of Multiple Strains of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Ticks, Spain. Emerg Infect Dis. 2022;28(2):394-402. <https://doi.org/10.3201/eid2802.211308>*
2. *Negredo A, de la Calle-Prieto F, Palencia-Herrejón E, et al. Autochthonous Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Spain. N Engl J Med 2017;377(2):154-61.*
3. *<https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>*

4. [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/Crimea\\_Congo/docs/20200827\\_ERR\\_Crimea\\_Congo\\_Salamanca.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/Crimea_Congo/docs/20200827_ERR_Crimea_Congo_Salamanca.pdf)
5. Mora-Rillo M, Arsuaga M, Ramírez-Olivencia G, et al. Acute respiratory distress syndrome after convalescent plasma use: treatment of a patient with Ebola virus disease contracted in Madrid, Spain. *Lancet Respir Med* 2015;3(7):554–62.



# TEMA 12. INFECCIONES EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS NO VIH

*Autores:*

**Julián de la Torre** | Hospital Universitario Reina Sofía

**Luis Martínez-Martínez** | Hospital Universitario Reina Sofía

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

El trasplante de órganos sólidos (TOS) (principalmente riñón, hígado, corazón y pulmón) representa en la actualidad una posibilidad terapéutica para pacientes que se encuentran en fases terminales de patologías que afectan a dichos órganos<sup>1</sup>. El número global de TOS está creciendo en los últimos años, en relación con nuevas indicaciones para los mismos y su realización en pacientes con edades más avanzadas.

Existe, igualmente, un creciente uso de tratamientos biológicos para múltiples patologías, que está suponiendo un aumento de la población en riesgo de sufrir reactivaciones de infecciones latentes de diversa etiología o de infectarse por agentes típicamente asociados a la inmunodepresión<sup>2,3</sup>.

Por desgracia, las infecciones son una de las principales causas de morbi-mortalidad en este grupo de enfermos, por su impacto directo y por la trascendencia de la denominada inmunomodulación determinada microbiológicamente [bien definida en el caso de la infección por citomegalovirus (CMV) y otros herpesvirus, poliomavirus, virus de la hepatitis C...], que incrementa el riesgo de aparición de otras infecciones oportunistas y de ciertos tumores<sup>4</sup>.

La patología infecciosa es la primera causa de muerte en receptores de TOS en el primer año tras el trasplante. Además, la infección supone un mayor riesgo de pérdida del órgano trasplantado y un incremento de costes, asociado sobre todo a una mayor estancia hospitalaria<sup>5,6</sup>. La immuno-

supresión del receptor de TOS conlleva problemas diagnósticos adicionales en comparación con pacientes no comprometidos inmunológicamente.

Está ya ampliamente aceptado que en receptores de TOS y otros inmunodeprimidos, la prevención de la infección es más sencilla y eficiente que el tratamiento de la enfermedad ya establecida. Es, por tanto, aconsejable también, controlar (eliminar) patologías activas o latentes en los receptores de TOS. Las diversas estrategias de profilaxis antimicrobiana, en muchos casos basadas en la monitorización microbiológica del paciente están teniendo un impacto positivo para algunos agentes, pero por desgracia, para otros microorganismos, aún hay pocas herramientas de diagnóstico microbiológico que permitan individualizar adecuadamente la situación en cada caso<sup>4</sup>.

Además del impacto global que viene teniendo la pandemia de COVID-19 en los programas de TOS<sup>7</sup>, en los últimos años se han identificado en pacientes con TOS diversos casos, a veces inesperados, de infecciones procedentes de donantes, tanto asociadas a virus (Virus del Nilo Occidental, virus de la coriomeningitis linfocitaria, virus de las hepatitis, herpesvirus, retrovirus...)<sup>8</sup> como a otros agentes (*Mycobacterium tuberculosis* multi-resistente, micosis endémicas, *Strongyloides stercoralis*, *Trypanosoma cruzi*...)<sup>10</sup>.

No es descartable que, en los próximos años, surjan otras epidemias o se reconozcan nuevos patógenos que afecten a receptores de TOS, pacientes en tratamiento con nuevas terapias biológicas u otros grupos de inmunodeprimidos. La introducción de nuevos inmunosupresores puede modular los riesgos actuales o, por el contrario, contribuir a generar nuevos problemas ahora poco reconocidos. Es posible que el desarrollo de programas de xenotransplante implique la aparición de microorganismos (virus en particular) que superen la barrera de especie<sup>11</sup>.

Una de las principales amenazas actuales para pacientes inmunodeprimidos son las infecciones por bacterias multirresistentes. Aunque las opciones de tratamiento han mejorado en estos últimos años (en particular para el caso de las bacterias gramnegativas), aún existen situaciones (p. ej., cepas productoras de metalo-betalactamasas) para las que las opciones terapéuticas siguen siendo muy limitadas<sup>12</sup>. Además, la aparición de clones con nuevos mecanismos de resistencia frente a la práctica totalidad de

los antimicrobianos introducidos en la práctica clínica, supone un riesgo continuo y creciente de fracaso terapéutico<sup>13</sup>.

El análisis del microbioma humano con técnicas de secuenciación masiva comienza a aportar información relevante tanto desde el punto de vista de la fisiopatología de la infección en inmunodeprimidos<sup>14, 15</sup>. El uso de técnicas de metagenómica con fines diagnósticos tendrá, también, un impacto muy positivo en el manejo del paciente con TOS o con otros tipos de inmunosupresión<sup>16, 17</sup>.

## PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS

1. Es necesario implementar nuevos métodos de diagnóstico microbiológico que mejoren la identificación de microorganismos (y de sus mecanismos de resistencia a los antimicrobianos) causantes de infecciones en el paciente inmunodeprimido. Deben considerarse no solo bacterias, sino también hongos, virus y parásitos. Estos nuevos métodos deben perseguir (manteniendo su fiabilidad diagnóstica) la rapidez en la obtención de resultados, y deben complementarse con herramientas adecuadas para hacer llegar la información obtenida al clínico responsable del paciente.
2. Debemos contar con sistemas de vigilancia que identifiquen con rapidez y eficacia la aparición de nuevos agentes biológicos transmisibles de importancia médica. Ello tiene especial interés en un entorno de creciente globalización, donde la transmisión de patógenos infecciosos se verá favorecida por los viajes internacionales o los movimientos migratorios. En este sentido, las herramientas de microbiología molecular deberán asegurar el reconocimiento de nuevos clones y variantes de bacterias multirresistentes o hipervirulentas cuyo impacto en la población de enfermos inmunodeprimidos tendría consecuencias nefastas. Estos sistemas de vigilancia no solo deben de considerar al ser humano, sino también a los animales y al medioambiente.
3. A nivel terapéutico deben desarrollarse nuevos agentes antimicrobianos eficaces frente bacterias multirresistentes, hongos emergentes, virus, parásitos (con especial énfasis en el caso de la infección por *Leishmania*). Algunos de estos agentes tendrán, igualmente, interés en programas de profilaxis, preferiblemente individualizada, para lo cual la monitorización inmunológica, incluyendo el estudio de la in-

munidad celular, será imprescindible. Idealmente, la disponibilidad de marcadores genéricos del estado inmunitario será de utilidad para planificar el uso de inmunosupresores y los TOS.

4. La profilaxis de la infección en receptores de TOS y en otros grupos de pacientes inmunodeprimidos debe mejorar mediante el desarrollo de vacunas frente a patógenos para los cuales aún no hay opciones disponibles. Sin duda, las vacunas frente a agentes de alta prevalencia como CMV o los virus respiratorios (virus respiratorio sincitial, rinovirus...) tendrá un impacto muy positivo en el manejo del paciente inmunodeprimido.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Gavaldà J, Aguado JM, Manuel O, Grossi P, Hirsch HH; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. A special issue on infections in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Infect 2014, 20 Suppl 7:1-3.*
2. *Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, Fernández-Ruiz M, Torre-Cisneros J. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents). Clin Microbiol Infect 2018, 24 Suppl 2:S10-S20.*
3. *Bryant PA, Baddley JW. Opportunistic Infections in Biological Therapy, Risk and Prevention. Rheum Dis Clin North Am 2017, 43:27-41.*
4. *Fishman JA. From the classic concepts to modern practice. Clin Microbiol Infect 2014, 20 Suppl 7:4-9.*
5. *Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO. Universal prophylaxis is cost effective in cytomegalovirus serology-positive kidney transplant patients. Transplantation 2011, 91:237-44.*
6. *Menzin J, Meyers JL, Friedman M, Korn JR, Perfect JR, Langston AA, Danna RP, Papadopoulos G. The economic costs to United States hospitals of invasive fungal infections in transplant patients. Am J Infect Control 2011, 39:e15-20.*
7. *Aubert O, Yoo D, Zielinski D, Cozzi E, Cardillo M, Dürr M, Domínguez-Gil B, Coll E, Da Silva MI, Sallinen V, Lemström K, Midtvedt K, Ulloa C, Immer F, Weissenbacher A, Vallant N, Basic-Jukic N, Tanabe K, Papatheodoridis G, Menoudakou G, Torres M, Soratti C, Hansen Krogh D, Lefaucheur C, Ferreira G, Silva HT Jr, Hartell D,*

- Forsythe J, Mumford L, Reese PP, Kerbaul F, Jacquelinet C, Vogelaar S, Papalois V, Loupy A. COVID-19 pandemic and worldwide organ transplantation: a population-based study. *Lancet Public Health* 2021, 6:e709-e719.
8. Arana C, Cofan F, Ruiz P, Hermida E, Fernández J, Colmenero J, Fornis X, Escude L, Cucchiari D, Moreno A, Bodro M, Herrera S, Rodríguez C, Paredes D, Diekmann F. Primary herpes simplex virus type 1 infection with acute liver failure in solid organ transplantation: Report of three cases and review. *IDCases* 2022, 28:e01485.
  9. Soto RA, McDonald E, Annambhotla P, Velez JO, Laven J, Panella AJ, Machesky KD, White JL, Hyun J, Freuck E, Habel J, Oh D, Levi M, Hasz R, Eidbo E, Staples JE, Basavaraju SV, Gould CV. West Nile Virus Transmission by Solid Organ Transplantation and Considerations for Organ Donor Screening Practices, United States. *Emerg Infect Dis* 2022, 28:403-406.
  10. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, Dilektasli AG, Aguado JM; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014, 20 Suppl 7:89-101.
  11. Nellore A, Fishman JA. Donor-derived infections and infectious risk in xenotransplantation and allotransplantation. *Xenotransplantation* 2018, 25:e12423.
  12. Bassetti M, Falletta A, Cenderello G, Giacobbe DR, Vena A. Safety evaluation of current therapies for high-risk severely ill patients with carbapenem-resistant infections. *Expert Opin Drug Saf* 2022, 21(4):487-498.
  13. Kois AK, Nicolau DP, Kuti JL. Unresolved issues in the identification and treatment of carbapenem-resistant Gram-negative organisms. *Curr Opin Infect Dis* 2020, 33:482-494.
  14. Gabarre P, Loens C, Tamzali Y, Barrou B, Jaisser F, Tourret J. Immunosuppressive therapy after solid organ transplantation and the gut microbiota: Bidirectional interactions with clinical consequences. *Am J Transplant* 202, 22:1014-1030.
  15. Pan L, Wu F, Cai Q, Xu Z, Hu H, Tang T, Yue R, Hou Y, Zhang X, Fang Y, Huang X, Kang Y. Whole Genome Profiling of Lung Microbiome in Solid Organ Transplant Recipients Reveals Virus Involved Microecology May Worsen Prognosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022, 12:863399.
  16. Sun H, Wang F, Zhang M, Xu X, Li M, Gao W, Wu X, Han H, Wang Q, Yao G, Lou Z, Xia H, Shi Y, Li Q. Diagnostic Value of Bronchoalveolar

*Lavage Fluid metagenomic Next-Generation Sequencing in Pneumocystis jirovecii pneumonia in Non-HIV Immunosuppressed Patients. Front Cell Infect Microbiol 2022, 12:872813.*

17. *Wilson MR, Zimmermann LL, Crawford ED, Sample HA, Soni PR, Baker AN, Khan LM, DeRisi JL. Acute West Nile Virus Meningoencephalitis Diagnosed Via metagenomics Deep Sequencing of Cerebrospinal Fluid in a Renal Transplant Patient. Am J Transplant 2017, 17:803-808.*

# TEMA 13. INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA (IRAS)

*Autores:*

**Jordi Vila** | Hospital Clínic – Universidad de Barcelona

**José M. Miró** | Hospital Clínic – Universidad de Barcelona

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

Hablamos de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) para referirnos a aquellas infecciones que se adquieren en dispositivos asistenciales relacionados con la asistencia sanitaria (hospitales de agudos o crónicos, geriátricos, centros de diálisis, centros de media o larga estancia, centros de rehabilitación o en los propios hospitales de día) y que no existían antes del ingreso. Estas infecciones son un importante problema de Salud Pública en España, Europa y a nivel mundial. Provocan un aumento de las estancias hospitalarias, discapacidad a largo plazo, mayor resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos, costes adicionales tanto para el propio paciente como para el sistema sanitario, y muertes innecesarias. La prevención y control de estas infecciones constituyen una línea de actuación prioritaria de las estrategias de seguridad del paciente. La prevalencia de las infecciones nosocomiales en países desarrollados fluctúa entre 5%-12%. El estudio EPINE en España<sup>1</sup>, arrojó en 2019 que las infecciones más prevalentes fueron las respiratorias seguidas de las infecciones urinarias, las infecciones quirúrgicas, las bacteriemias y las infecciones asociadas a catéteres y otras localizaciones<sup>1</sup>.

Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) son lugares donde el riesgo de padecer una infección se incrementa notablemente, debido a la presencia de enfermos con patologías graves e inmunodeprimidos, el uso de más técnicas invasivas, de tratamientos con antimicrobianos durante más tiempo y mayor cantidad de microorganismos multirresistentes. Globalmente, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), enterococos resistentes a la vancomicina, enterobacterias productoras de

carbapenemasas y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, son los microorganismos multirresistentes más frecuentes<sup>1</sup>.

Si bien los programas de intervención llevados a cabo fundamentalmente en UCIs han disminuido la incidencia de este tipo de infecciones, desconocemos si esta tendencia a la baja continuará o por el contrario habrá un rebrote de este tipo de infecciones, lo que hace importante mantener las medidas de prevención como se indica a continuación y probablemente incorporar nuevas.

Un aspecto importante a destacar es el incremento constante de la resistencia bacteriana a los antibióticos, incluso en países en los que se supone hacen un uso más racional de los antibióticos como son los países nórdicos. Así pues, debemos extremar las medidas para controlar la aparición y diseminación de bacterias multirresistentes<sup>2</sup>. La problemática de la resistencia bacteriana a los antibióticos es el área de la medicina en la que el concepto de *One Health* es más apropiado. Los hospitales actúan como generadores y receptores de bacterias multirresistentes.

Otro aspecto a tener en cuenta es el papel de la colonización intestinal en el posterior desarrollo de infecciones. Estos pacientes colonizados muestran un alto riesgo de desarrollar infecciones causadas por cepas resistentes y aumento de la morbilidad y mortalidad cuando se infectan, especialmente en el contexto de esquemas de antibióticos empíricos inapropiados<sup>3</sup>.

## **PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS<sup>4,5</sup>.**

Partiendo de la base de que las IRAS probablemente aumentarán progresivamente en los próximos años debemos tomar una serie de medidas con la finalidad de aminorar dicho incremento. Es muy importante implantar medidas de prevención y control de las IRAS. Entre éstas, las principales medidas deben ir dirigidas a controlar la aparición de bacterias multirresistentes y en segundo lugar a disminuir la diseminación de las mismas<sup>2,5</sup>. Entre estas medidas caben destacar:

1. Potenciar el programa PROA (Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos, que en inglés se denomina “*Antimicrobial Stewardship Programs*”) en la totalidad de los hospitales lo que nos permitirá

reducir la incidencia de bacterias multirresistentes mediante un uso más racional de los antibióticos<sup>6</sup>.

2. Implementar los programas PRODIM (programa de optimización del diagnóstico microbiológico)<sup>7</sup> y de pruebas de diagnóstico rápido que en minutos mejor que horas proporcionen información sobre la causa de la infección y si es una bacteria a que antibióticos es sensible. Para el año 2050 se espera disponer de la tecnología necesaria para detectar el microorganismo causante de sepsis y la detección de determinantes de resistencia en 1 hora y la sensibilidad antibiótica en 4-6 horas directamente de sangre. Probablemente estas pruebas irán acompañadas de algoritmos de inteligencia artificial que facilitarán el diagnóstico.
3. Es imprescindible que los equipos de PROA y PRODIM trabajen junto a los equipos de prevención y control. La separación actual en la mayoría de los centros es inaceptable y este es un reto prioritario para los próximos años con el fin de optimizar el manejo de las IRAS y mejorar los resultados.
4. Mejores sistemas de control ambiental con mejor de depuración de aire, agua y superficies y de infecciones mediante alertas automatizadas de infecciones resistentes a los antibióticos y mejor gestión de la información mediante algoritmos basados en inteligencia artificial.
5. Descolonización intestinal mediante técnicas no tan agresivas como la descontaminación intestinal selectiva con antibióticos. Para ello podremos utilizar el trasplante fecal o un método más selectivo como la utilización de fagos o el sistema CRISPR-Cas<sup>2</sup>.

Finalmente, posiblemente dispondremos de estrategias de tratamiento basadas no solo en nuevos antibióticos con nuevas proteínas diana o combinaciones de antibióticos con inhibidores de mecanismos de resistencia, sino de nuevos enfoques basados en el uso, por ejemplo, de fagos o lisinas, inhibidores de factores de virulencia y vacunas frente a patógenos multirresistentes entre otros<sup>8</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Estudio de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) 2021. Disponible: <https://epine.es/>*

2. Vila J. *Microbiota transplantation and/or CRISPR-Cas in the battle against antimicrobial resistance. Clin Microbiol Infect.* 2018; 24; 684-686.
3. Prado V, Hernández-Tejero M, Mücke MM, et al. *Rectal colonization by resistant bacteria increases the risk of infection by the colonizing strain in critically ill patients with cirrhosis. J Hepatol.* 2022 May;76(5):1079-1089.
4. <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/infection-prevention-control>
5. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/core-requirements-healthcare-settings>
6. Molina J; Peñalva G, Gil-Navarro MV, Praena J, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, Ferrándiz C, Aldabó T, Aguilar M, Olbrich P, Jiménez-Mejías ME, Gascón ML, Amaya-Villar R, Neth O, Rodríguez-Hernández MJ, Gutiérrez-Pizarra A, Garnacho-Montero J, Montero C, Cano J, Palomino J, Valencia R, Álvarez R, Cordero E, Herrero M, Cisneros JM. *Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. Clin Infect Dis.* 2017;65:1992-1999.
7. Bou G, Cantón R, Martínez-Martínez L, Navarro D, Vila J. *Fundamentals and implementation of microbiological diagnostic stewardship programs. Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2021; 39: 248-251.
8. Vila J, Moreno-Morales J, Ballesté-Delpierre C. *Current landscape in the discovery of novel antibacterial agents. Clin Microbiol Infect.* 2019; 26: 596-603.

# TEMA 14. INFECCIONES ASOCIADAS A LA FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS

*Autores:*

**Miguel Ángel Goenaga** | Hospital Donostia

**José Luis del Pozo** | Clínica Universidad de Navarra

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

La mayoría de las bacterias y hongos son capaces de agruparse tanto en la naturaleza como en el ser humano formando comunidades microbianas llamadas biopelículas. En su interior los microorganismos están protegidos del sistema inmune del paciente, así como de la acción de los antibióticos y antisépticos. Las biopelículas pueden ocasionar tres tipos de enfermedades: 1) infecciones asociadas a dispositivos médicos implantables, 2) infecciones crónicas no asociadas a dispositivos médicos, y 3) enfermedades relacionadas con disfunción de los dispositivos. La carga de estas infecciones es enorme, representando un importante problema de salud. El uso de dispositivos biomédicos implantables se ha convertido en una parte integral de la medicina moderna. En los últimos años, hemos sido testigos de un aumento exponencial en el número de pacientes a los que se implanta un dispositivo favorecido por el envejecimiento de la población y el desarrollo tecnológico.

La colocación de estos dispositivos lleva asociado un riesgo inherente de infección con formación de biopelículas en su superficie. Los microorganismos asociados a biopelículas causan hasta el 70% de las infecciones en nuestro medio: endocarditis, osteomielitis, sinusitis, infecciones del tracto urinario, prostatitis, infecciones pulmonares crónicas en pacientes con fibrosis quística, infecciones crónicas de úlceras y heridas, otitis media crónica, sinusitis crónica, caries dental, periodontitis, infecciones del tracto biliar, y muchas otras infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, especialmente con los dispositivos biomédicos implantables. Se calcula que las tasas de infección son de aproximadamente un 2% para las prótesis

articulares y los implantes mamarios, un 4% para las válvulas cardíacas mecánicas, los marcapasos y los desfibriladores, un 10% para las derivaciones ventriculares y un 40-60% para los dispositivos de asistencia ventricular. Estas infecciones son una catástrofe para el paciente, comprometen su calidad de vida, pueden ser mortales, a menudo requieren la retirada o el recambio del dispositivo y suponen un sobrecoste importante. Según el informe del Ministerio de Sanidad sobre los Costes hospitalarios de los procesos obstétricos/quirúrgicos más frecuentes en el Sistema Nacional de Salud (SNS), la sustitución con prótesis ocupa el segundo lugar (la atención al parto ocupa el primer lugar). En concreto, en el año 2017 hubo 42.558 intervenciones de sustitución de rodilla con una estancia hospitalaria media de 5,44 días y un coste de 7.840 euros por prótesis.

La enfermedad por biopelículas es muy resistente a la acción de los antibióticos y a menudo conduce a tratamientos prolongados o a medidas extremas, como la retirada y sustitución de los dispositivos infectados. El tratamiento antimicrobiano puede suprimir los síntomas de la infección al eliminar los microorganismos que se desprenden de la población adherida, pero frecuentemente no consigue erradicar los microorganismos que siguen incrustados en la biopelícula. Cuando se suspende el tratamiento antimicrobiano, la biopelícula puede actuar como reservorio ocasionando la reaparición de los síntomas de infección. Es obvio que se necesitan nuevas opciones terapéuticas para controlar estas infecciones.

## **PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS**

1. Diseño de superficies de implantes con propiedades antiadherentes, incluyendo la posibilidad de liberación localmente controlada de fármacos.
2. La modulación de las vías de señalización molecular en el interior de la biopelícula podría ser un nuevo método para prevenir su formación. Esto necesitaría de una comprensión muy exhaustiva de las biopelículas a nivel genético y molecular.
3. La actividad de sustancias alternativas a los antibióticos, como los fagos, enzimas, sustancias desestabilizantes de las biopelículas, etc.
4. Los prototipos que incluyen el uso de corriente eléctrica, radiofrecuencia, campos electromagnéticos y ultrasonidos son muy prometedores, pero están aún en fase preclínica de desarrollo.

5. Crear un registro de dispositivos implantables en nuestros hospitales y otro de complicaciones infecciosas relacionadas convirtiéndolos en un requisito de calidad asistencial. Ambos registros contribuirán a mejorar los indicadores de salud del sistema sanitario en términos sociales, económicos y/o de calidad de vida.
6. Mejorar la prevención de las infecciones relacionadas con los dispositivos médicos implantables a nivel de la industria que fabrica los dispositivos (diseño de mejores biomateriales con menor riesgo de infección asociado).
7. Promover las pruebas de diagnóstico microbiológico de estas infecciones para evitar tratamientos antibióticos innecesarios y dirigir mejor los indicados.
8. Promover y facilitar la investigación básica sobre las biopelículas para poder diseñar estrategias terapéuticas más eficaces.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Lewis K. Riddle of biofilm resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2001*
2. *Del Pozo JL, Patel R. The challenge of treating biofilm-associated bacterial infections. Clin Pharmacol Ther. 2007*
3. *Del Pozo JL. Novel treatment dynamics for biofilm-related infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021*



# TEMA 15. CAMBIO EN EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO Y LA IMPORTANCIA DEL MANEJO DE LA INFORMACIÓN QUE SE GENERA POR PROFESIONALES ESPECÍFICAMENTE FORMADOS

*Autores:*

**José Ramón Paño** | Hospital Clínico Universitario de Zaragoza

**David Navarro** | Hospital Clínico Universitario de Valencia

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

Las técnicas de diagnóstico microbiológico en uso adolecen de algunas limitaciones que dificultan el abordaje terapéutico personalizado y de precisión de las enfermedades infecciosas, en particular una sensibilidad y tiempo de respuesta mejorables. En un contexto de globalización de la resistencia antimicrobiana, y de emergencia de nuevas infecciones, estas carencias diagnósticas dificultan abordar estos problemas con suficientes garantías. Es esencial poder optimizar la selección de pacientes que precisan tratamiento antimicrobiano, así como la selección del antimicrobiano o antimicrobianos que ofrezcan mayor probabilidad de curación, y a su vez menor riesgo de efectos adversos, incluyendo entre éstos la resistencia antimicrobiana. Para ello es fundamental disponer de un diagnóstico microbiológico preciso, fiable y rápido. Afortunadamente, el desarrollo tecnológico está permitiendo la aplicación de nuevas técnicas y estrategias al diagnóstico microbiológico, con el correspondiente avance en rendimiento, sensibilidad y especificidad, así como en la reducción del tiempo de respuesta. Entre estas técnicas cabe destacar la secuenciación metagenómica de alto rendimiento (mNGS) y la incorporación de múltiples ciencias ómicas complementarias y como principales estrategias, la descentralización de las pruebas diagnósticas, y la continuidad asistencial.

Desgraciadamente, la disponibilidad de un diagnóstico microbiológico preciso, fiable y rápido, aun cuando necesaria, no basta para garantizar que las decisiones clínicas sean óptimas. La toma de decisiones clínicas, tanto diagnósticas como terapéuticas, precisa de la integración de la información microbiológica con los aspectos clínicos y epidemiológicos más relevantes de cada caso. Sin este proceso de integración coordinada y proactivo de análisis de la información, las decisiones terapéuticas no serán óptimas, algo que en estos momentos no debemos permitir si queremos evitar el impacto en salud que se prevé supondrá la resistencia a los antibióticos en 2050.

Finalmente, la ausencia de una formación reglada de expertos en Enfermedades Infecciosas, con la consiguiente incertidumbre en cuanto a la distribución de éstos en el sistema sanitario constituye una de las principales barreras para reducir el hiato entre información (diagnóstico) y acción (tratamiento).

## **PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS**

1. Incorporar nuevas tecnologías en los próximos años para aumentar el rendimiento del diagnóstico microbiológico convencional. La mNGS del microbioma humano en las mucosas, podría posibilitar la predicción del riesgo individual de contraer determinadas enfermedades infecciosas, anticipar su evolución natural, así como aconsejar intervenciones terapéuticas concretas. Permite además identificar marcadores genotípicos de resistencia a antimicrobianos y establecer la presencia de determinantes de virulencia microbiana. La complementación de la microbiómica, con otras ciencias ómicas (genómica, epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica y lipidómica) -“multi-omics”- y la “big data” mediante plataformas de inteligencia artificial tiene potencial para avanzar en la medicina de precisión e individualizada.
2. Enfoque 24/7. Las innovaciones mencionadas no pueden únicamente redundar en beneficio de aquellos pacientes cuya atención es tributaria de centros suficientemente dotados en tecnología, o solo en determinadas franjas horarias; muy al contrario, deben alcanzar a todos los ciudadanos, por igual, y en todo momento (24/7); puesto que no puede pretenderse que todos los laboratorios de microbiología presten ese

tipo de servicios, es necesario diseñar redes logísticas “inter-centro” que lo permitan.

3. La práctica de pruebas diagnósticas en el punto de atención al paciente (POC), fuera del hospital, permite tomar con rapidez decisiones clínico-terapéuticas que mejoran el manejo de determinadas infecciones y reducen la prescripción de tratamientos antibióticos innecesarios o inadecuados y a la vez contribuir al enfoque 24/7 deseado. La disponibilidad como POC de técnicas moleculares o basadas en la tecnología CRISPR, pueden potenciar enormemente la aproximación diagnóstica sindrómica.
4. Igualmente necesario es enfocar el uso de estas nuevas tecnologías hacia la toma de decisiones terapéuticas y de control de las infecciones, mediante un abordaje coordinado y proactivo entre el clínico y el microbiólogo. Esto solo puede lograrse mediante actuaciones multidisciplinarias coordinadas a través de los PRODIM (“Programas de Optimización del Diagnóstico Microbiológico”) y los PROA (“Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos”), de índole institucional, que deben estar muy bien coordinadas entre sí y que idealmente deben formar parte de un único programa con esta doble vertiente diagnóstica y terapéutica.
9. Formación del microbiólogo clínico y del infectólogo en el futuro. La complejidad del proceso diagnóstico, vinculada a la incorporación de nuevas tecnologías y plataformas, unida también a la necesidad de aprovechar los beneficios derivados de los avances diagnósticos mediante acciones terapéuticas y preventivas individualizadas obliga a una estrecha coordinación entre microbiólogo y clínico que deberán tener una gran preparación, no sólo científica técnica sino también en otras disciplinas o materias auxiliares, como la economía de la salud y la ciencia de datos. La transversalidad de las enfermedades infecciosas hace necesario que existan infectólogos y que su formación sea reglada, de forma análoga al resto de especialidades clínicas. El infectólogo debe no solo conocer sino ser capaz de aplicar los principios de diagnóstico, prevención y tratamiento de las infecciones en diferentes contextos clínicos, especialmente en aquellos de mayor complejidad, por el tipo de infección o por el tipo de hospedador. Su formación debe ser fundamentalmente clínica, con una base generalista sobre la que debe rápidamente asentar habilidades y competencias especializadas, pero también debe ser microbiológica, para conocer las posibilidades y los límites de las técnicas diagnósticas y epidemiológica. Por su parte, el microbiólogo no debe formarse sólo en la selección y ejecución de

las técnicas diagnósticas más oportunas, sino que debe conocer bien los diferentes contextos clínicos y asistenciales en los que los recursos diagnósticos que va a gestionar tienen que aportar valor, para conocer de primera mano las barreras y dificultades de la práctica diaria e integrarlas de manera satisfactoria. Ambos especialistas durante su formación deben familiarizarse con los PRODIM y los PROA como iniciativas institucionales que promueven la mejora de la calidad asistencial a través de la “multidisciplinaridad”.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Beeching NJ, Rautelin H, Stahl JP, Leegaard TM. Training and assessment of medical specialists in clinical microbiology and infectious diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Nov;27(11):1581-1588.
2. Brockhoff RA, Hicks SR, Salmanton-García J, Dušek D, Stahl JP, Beeching NJ, Cornely OA. Training in infectious diseases across Europe in 2021 - a survey on training delivery, content and assessment. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:1693.e1-1693.e8.
3. Bou G, Calbo E, Crespo M, Cantón R, Álvarez de Luna FF, García Rodríguez J, et al. Justification for 24/7 clinical microbiology services. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2022;40:1-4.
4. Bou G, Cantón R, Martínez-Martínez L, Navarro D, Vila J. Fundamentals and implementation of Microbiological Diagnostic Stewardship Programs. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2021;39:248-251.
5. COvid-19 Multi-omics Blood ATlas (COMBAT) Consortium A blood atlas of COVID-19 defines hallmarks of disease severity and specificity. *Cell.* 2022;185:916-938.e58. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, Humburg P, Hutton P, Mills TC, Rautanen A, Gordon AC, Garrard C, Hill AV, Hinds CJ, Knight JC. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016;4:259-71.
6. Drancourt M, Michel-Lepage A, Boyer S, Raoult D. The Point-of-Care Laboratory in Clinical Microbiology. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Jul;29(3):429-47.
7. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS.* 2022; doi: 10.1111/apm.13225.

8. *Pérez-Cobas AE, Baquero F, de Pablo R, Soriano MC, Coque TM. Altered Ecology of the Respiratory Tract Microbiome and Nosocomial Pneumonia. Front Microbiol. 2022 12:709421.*
9. *Rautanen A, Mills TC, Gordon AC, Hutton P, Steffens M, Nuamah R, et al. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: an observational cohort study. Lancet Respir Med. 2015;3:53-60.*
10. *Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. Cell. 2022;185:881-895.e20.*



# TEMA 16. INFECCIONES POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES

*Autores:*

**Rafael Cantón** | Hospital Universitario Ramón y Cajal

**José Miguel Cisneros** | Hospital Universitario Virgen del Rocío

## MAGNITUD DEL PROBLEMA Y CONSECUENCIAS ESTIMADAS

La resistencia a los antimicrobianos y las infecciones provocadas por bacterias resistentes y multirresistentes han aumentado progresivamente en los últimos años. Diferentes informes alertan de este hecho, incluidos los realizados por las agencias de Salud Pública, ECDC y CDC, y la propia OMS<sup>1-3</sup>. Fruto de ello se han establecido diferentes planes que tratan de evitar su continuo aumento, aunque su implementación y desarrollo es desigual en los diferentes países, incluidos los de la Unión Europea<sup>4-6</sup>. La consecuencia más inmediata del aumento de las resistencias bacterianas es la ineficacia de los tratamientos antimicrobianos y la mayor carga de enfermedad de las infecciones producidas por ellas<sup>1</sup>.

En 2016 se publicó un informe encargado por el gobierno del Reino Unido, y que posteriormente tuvo una enorme notoriedad, en el que se indicaba que, de no tomarse medidas frente a las resistencias a los antimicrobianos, en el año 2050 se producirían en el mundo más de 10 millones de muertes, siendo incluso superior a la mortalidad producida por el cáncer<sup>7</sup>. En Europa, la mortalidad alcanzaría las 390.000 personas<sup>8</sup>. Estas cifras, tildadas de alarmistas, han sido corroboradas en un análisis de la literatura publicado recientemente en el que se estimó que en el año 2019 se produjeron en el mundo 4.95 millones de muertes asociadas a la resistencia, de las cuales 1.27 millones estarían directamente relacionadas con ella<sup>9</sup>.

También impactantes son las cifras publicadas por el ECDC en las que la mortalidad directa en España en el año 2015 habría sido de 1.899 personas, cifra que supera a las producidas por accidentes de tráfico<sup>10</sup>. Este dato podría estar infra estimado ya que la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en un estudio realizado en

2018 en España durante una semana en 82 hospitales e incluyendo un análisis de la mortalidad dentro de los 28-días siguientes al diagnóstico de una infección por bacterias multirresistentes mostró, extrapolando los datos a toda la población española, que la mortalidad anual habría sido de 29.586 personas<sup>11</sup>.

Asimismo, se han realizado diferentes estudios y estimaciones en relación al impacto económico de las resistencias a los antimicrobianos tanto desde un prisma del incremento del coste del manejo individual de las infecciones multirresistentes, como desde una perspectiva global del impacto en el producto interior bruto (PIB)<sup>12</sup>. En el primer caso, se ha demostrado que el tratamiento de una infección por una bacteria multirresistente puede ser hasta siete veces más caro que el de una sensible, todo ello sin tener en cuenta la prolongación en el tiempo del ingreso o los años de vida ajustados por discapacidad (DALYS)<sup>1,12</sup>. El Banco Mundial estimó para el 2050, en un análisis con bajo impacto de la resistencia, una caída del PIB del 1,1% en caso de no actuar frente a las resistencias, reflejando un déficit de un billón de dólares anuales a partir del 2030. En un escenario de alto impacto, la caída del PIB llegaría al 3,8% en 2050, con un déficit de 3,4 billones de dólares en 2030<sup>13</sup>.

## **PROPUESTAS DE ACCIÓN Y RECURSOS NECESARIOS**

1. Financiación adecuada de las medidas que se describen continuación. Es imprescindible que la lucha contra las resistencias, que en España está representada desde 2014 por el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN)<sup>14</sup>, figure en los presupuestos generales del estado, como sucede, por ejemplo, con la donación y el trasplante de órganos<sup>15</sup>, con una financiación acorde a la magnitud del problema de salud que representan estas infecciones.
2. Implantación de los PROA en hospitales, atención primaria y centros sociosanitarios, convirtiéndolos en un requisito de calidad asistencial imprescindible para la acreditación del centro.
3. Implantación de programas de diagnóstico microbiológico rápido en los hospitales. Para ello es necesario dotar de los recursos técnicos y humanos necesarios y extender el trabajo de los Servicios de Microbiología al formato 24 horas por siete días a la semana, convirtiéndolos

en un requisito de calidad asistencial imprescindible para la acreditación del centro.

4. Implantación de programas de prevención (y control) de las IRAS y específicamente de las infecciones por BMR en los hospitales y centros sociosanitarios, convirtiéndolos en un requisito de calidad asistencial imprescindible para la acreditación del centro.
5. Coordinación integrada de estos tres programas, mediante equipos multidisciplinares, para optimizar los resultados en salud de los mismos.
6. Creación de la especialidad de enfermedades infecciosas, para lograr que los equipos multidisciplinares de estos programas tengan todos los especialistas necesarios<sup>16</sup>.
7. Alcanzar la transparencia y la competitividad de los tres programas a nivel de centros, de territorios, nacional y de la Unión Europea. Para ello es necesario que existan registros públicos obligatorios, en estos cuatro niveles, que muestren de manera actualizada los resultados en salud de los programas.
8. Priorizar la financiación para la investigación en BMR y en nuevos antimicrobianos.
9. Acelerar la accesibilidad a los nuevos antimicrobianos tras su autorización por las agencias reguladoras.
10. Realizar todas estas medidas en el marco de “una salud”. Para ello es necesario coordinar las actividades de estos tres programas centrados en la salud humana, con las dirigidas a la lucha contra las resistencias en la salud animal, la alimentación y el medio ambiente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleesschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019 Jan;19(1):56-66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
2. CDC. *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019.

- <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>
3. WHO. WHO Strategic Priorities on Antimicrobial Resistance <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351719/9789240041387-eng.pdf>
  4. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). 2017 [https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-01/amr\\_2017\\_action-plan\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf)
  5. WHO. Global action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015 <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
  6. Özçelik EA, Doucet C, Kang H, Levy N, Feldhaus I, Hashiguchi TCO, Lerouge A, Cecchini M. A comparative assessment of action plans on antimicrobial resistance from OECD and G20 countries using natural language processing. *Health Policy*. 2022 Mar 27;S0168-8510(22)00067-7. doi: 10.1016/j.healthpol.2022.03.011.
  7. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014. [https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf)
  8. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Tackling drug resistant infections globally: final report and recommendations London. [http://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf). 2016.
  9. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
  10. Dirección General de Tráfico. Balance 2015: 1.689 fallecidos. <https://revista.dgt.es/es/reportajes/2016/12DICIEMBRE/1213balance-de-accidentes-2015.shtml>
  11. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Registro hospitalario de pacientes afectados por las resistencias bacterianas. SEIMC. 2018. [https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimc-Registro\\_de\\_Pacientes\\_BMR.pdf](https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimc-Registro_de_Pacientes_BMR.pdf)
  12. Ouakrim DA, Cassini A, Cecchini M, Plachouras D. The health and economic burden of antimicrobial resistance. En: *Challenges to Tackling Antimicrobial Resistance Economic and Policy Responses*. Anderson M, Cecchinnii M, Mossialos E, North J (Ed). Cambridge University Press 2020. pp- 23-43. <https://doi.org/10.1017/9781108864121>.
  13. World Bank Group. Drug-resistant infections: a threat to our economic future. Washington DC. <http://documents.worldbank.org/curated/>

*en/32331\_14933\_96993\_758/pdf/114679-REVIS\_EDv2-Drug-Resistant-Infections-Final-Report.pdf. 2017.*

14. <https://www.resistenciaantibioticos.es/es>
15. Ley 11/2020, de 30 de diciembre, de Presupuestos Generales del Estado para el año 2021. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2020-17339>
16. Beeching NJ et al. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:1581; disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.07.009>





