



LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN LAS INFECCIONES EN EL TRASPLANTE RENAL

Drs. Oscar Len
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona



Sumario

Bacterias

ESKAPE

CDAD

Virus

CMV

Bacterias multiresistentes

Nueva campaña concienciación sobre la resistencia antibiótica



**ANTIBIOTICS
DON'T
WORK
FOR
EVERYTHING**

Keep  Antibiotics Working

Prioridad para las organizaciones internacionales

GLOBAL ACTION PLAN ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE



RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS

Semana Europea del Uso Prudente de los Antibióticos (Del 14 al 18 de noviembre de 2016)



PROBLEMÁTICA MUNDIAL



- 4ª vez que se trata un problema sanitario en Naciones Unidas, la primera fue el SIDA.
- Observan con preocupación que las resistencias a los antibióticos causarán la muerte de millones de personas y tendrán enormes repercusiones en la salud pública mundial y en su economía.
- 193 Estados se comprometen a:
 - Planes de acción nacionales.
 - Movilizar financiación.
 - Adoptar medidas de vigilancia, regulación y uso adecuado de antibióticos.
 - Apoyar el enfoque multisectorial y multidisciplinar.



Organización Mundial de la Salud "Es una de las mayores amenazas mundiales"



Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura: Plan de acción sobre resistencias a los antimicrobianos 2016-2020



700.000 personas morirán en 2016

Fallecimientos para 2050 (millones)



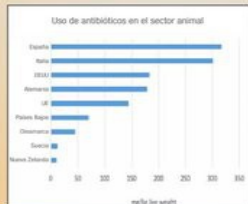
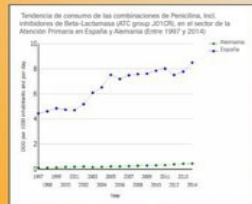
- Accidentes Tráfico: 1,2
- Resistencias a los Antibióticos: 10
- Cáncer: 8,5



SITUACIÓN EN ESPAÑA

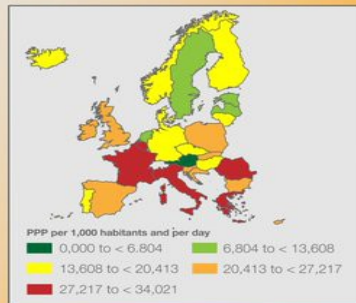
Los indicadores de resistencias y consumo de antibióticos en nuestro país, son preocupantes: Según la AEMPS: 2.500 muertes al año, el doble que las muertes por accidentes de tráfico.

Cólin Nunan, de la Alliance to Save Our Antibiotics: "La razón principal para esta diferencia, es que España permite la medicación masiva de forma rutinaria, mientras los países nórdicos no".



LAS RESISTENCIAS EN EUROPA

25.000 Muertes anuales
1.5 billones Gasto de asistencia sanitaria



RETOS ACTUALES:

- Desconocimiento de la población: Solo 37% de los españoles sabe que los antibióticos no matan virus.
- Recursos: Financiación para contar con las herramientas adecuadas.
- Plan de lucha contra las resistencias a los antibióticos: Aprobada su elaboración en 2013, necesita un impulso decisivo para su puesta en marcha.
- Formación Profesional: Reconocimientos de la especialidad de Enfermedades Infecciosas. Mantener el excelente nivel científico-técnico de la Microbiología en España.

RECOMENDACIONES SEIMC
www.seimc.org



Resistencias antimicrobianas

700000 muertes en 2016
(2500 en España) y se prevén 107 millones en 2050

4ª vez que se trata este tema en la ONU

Amenaza mundial (OMS)

Planes nacionales de ataque

Definiciones

Bad bugs, No drugs NO ESCAPE

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

Klebsiella pneumoniae

Clostridium difficile

Acinetobacter spp

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacter spp

Enterobacteriaceae

Definiciones multirresistencia

Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* y *A. Baumannii*

MDR: resistencia al menos a un antibiótico en tres o más familias

XDR: resistencia al menos a un antibiótico en todas menos una o dos familias

PDR: resistencia a todos los antibióticos en todas las familias

Classification schem

Ambler Molecular class	Bush Functional group	Nomenclature	Inhibited by AMC	Representative Enzymes
				http://www.lahey.org/studies/webt.htm http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/pathogens/submit_beta_lactamase
A	2a	Reduced spectrum Penicillinase	+	Gram positives penicillinases
	2b	Broad espectro	+	TEM-1, TEM-2, SHV-1
	2be	Extended-Spectrum or ESBL	+	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
	2br	Inhibitor-resistant TEM (IRT)	-	TEM-30, SHV-10
	2c	Carbenicillinase	+	PSE-1 , CARB-3
	2e	Cefuroximase	+	<i>P.vulgaris</i> (K1)
	2f	Carbapenemase no metallo-beta-lactamase	+	KPC-2, IMI-1, SME-1
C	1	Cephalosporinase	-	AmpC, cefamicinases plasmidiques (ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1)
D	2d	Oxacillinase	-	OXA-1, 10, 11, 15, 23, 48
B	3	Carbapenemase metallo-beta-lactamase	- EDTA Inhib.	L1 of <i>S.maltophilia</i> IMP-1, VIM-1, NDM
ND	4	Others	-	Penicillinase of <i>B. cepacia</i>

Patrones de resistencia

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido (1978)

AmpC β -lactamasas (1981)

CRE: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (2001)

NDM: New Delhi Metallo β -lactamasas (2012)

BLEE

Mediada por plásmido, transmisible, siempre “on”

En todas Enterobacteriae (+ *E. coli* o *Klebsiella* spp)

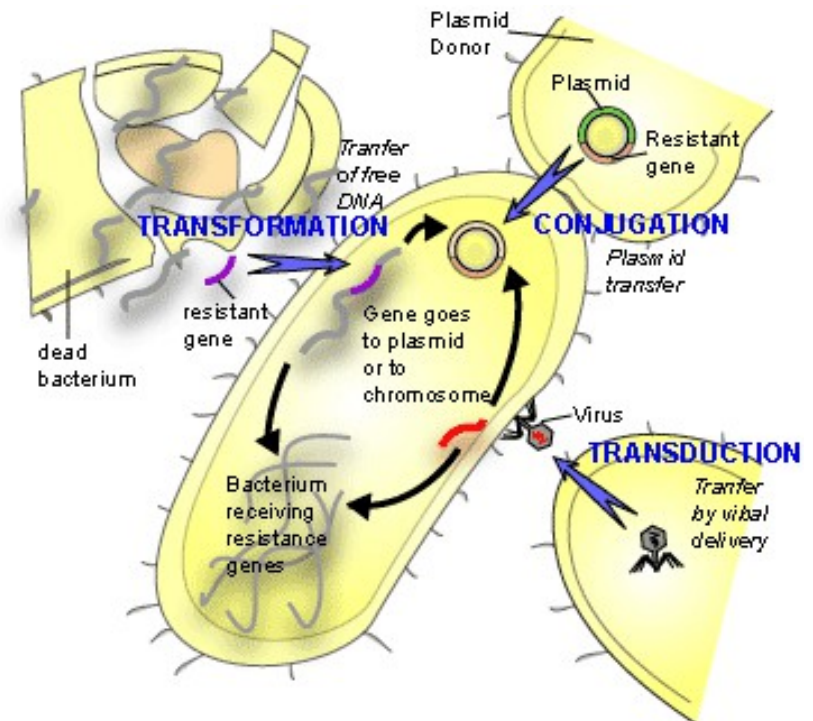
Disminuye sensibilidad cefalosporinas y aztreonam

Sensible a cefoxitina, pero evitar

BLEE resistencia mediada por plásmidos

Confiere resistencia a múltiples antibióticos

- TMP-SMX
- Tetraciclinas
- Fluoroquinolonas
- Aminoglicósidos



AmpC

β -lactamasas cromosómica inducible
CTX para *Enterobacter* spp

Asociadas con “SPICE/SPACE”

Serratia spp

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter/Indole positive Proteae (*Proteus*,
Morganella, *Providencia* spp)

Citrobacter spp

Enterobacter cloacae

AmpC

Resistente a todos β -lactámicos, inhibidores de β -lactamasa y aztreonam

Excepción: cefepime y carbapenem

MIC “creep” con el tiempo

Inducible con la presencia de cefalosporinas de 3^a generación

CRE

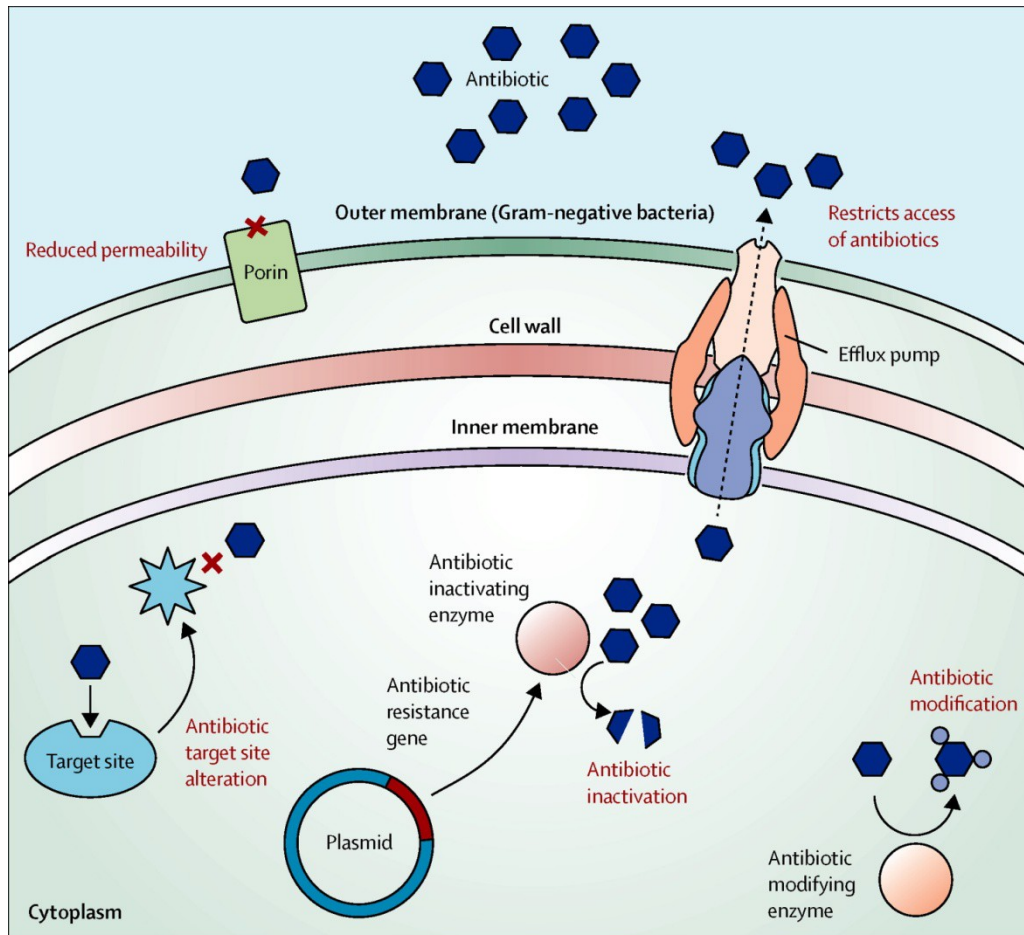
“definición conservadora”: ausencia de sensibilidad a Imipenem o Meropenem

MICs elevadas a carbapenems

Parecido a microorganismos BLEE

También resistencia a AG y FQ

P. aeruginosa posee múltiples mecanismos resistencia



P. aeruginosa posee múltiples mecanismos resistencia

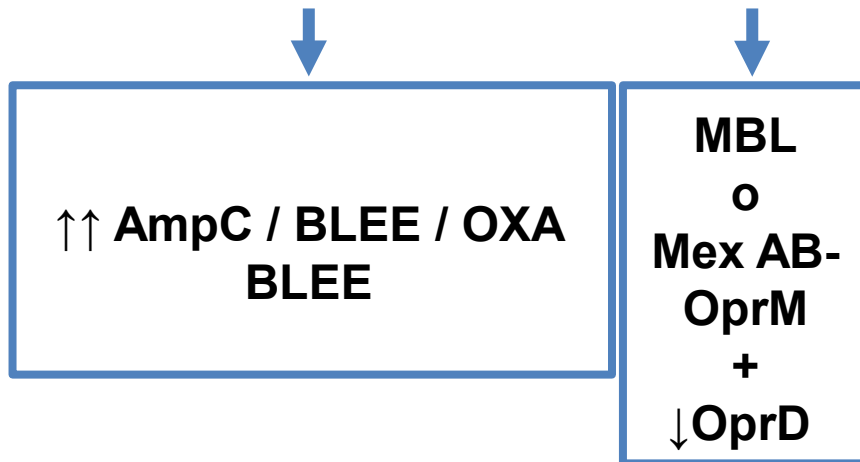
PIP	PTZ	CAZ	CEP	AZT
>64	>64	64	>16	>16
R	R	R	R	R



↑↑ **AmpC / BLEE / OXA**
BLEE

P. aeruginosa posee múltiples mecanismos resistencia

PIP	PTZ	CAZ	CEP	AZT	IMI	MER
>64	>64	64	>16	>16	>8	>8
R	R	R	R	R	R	R

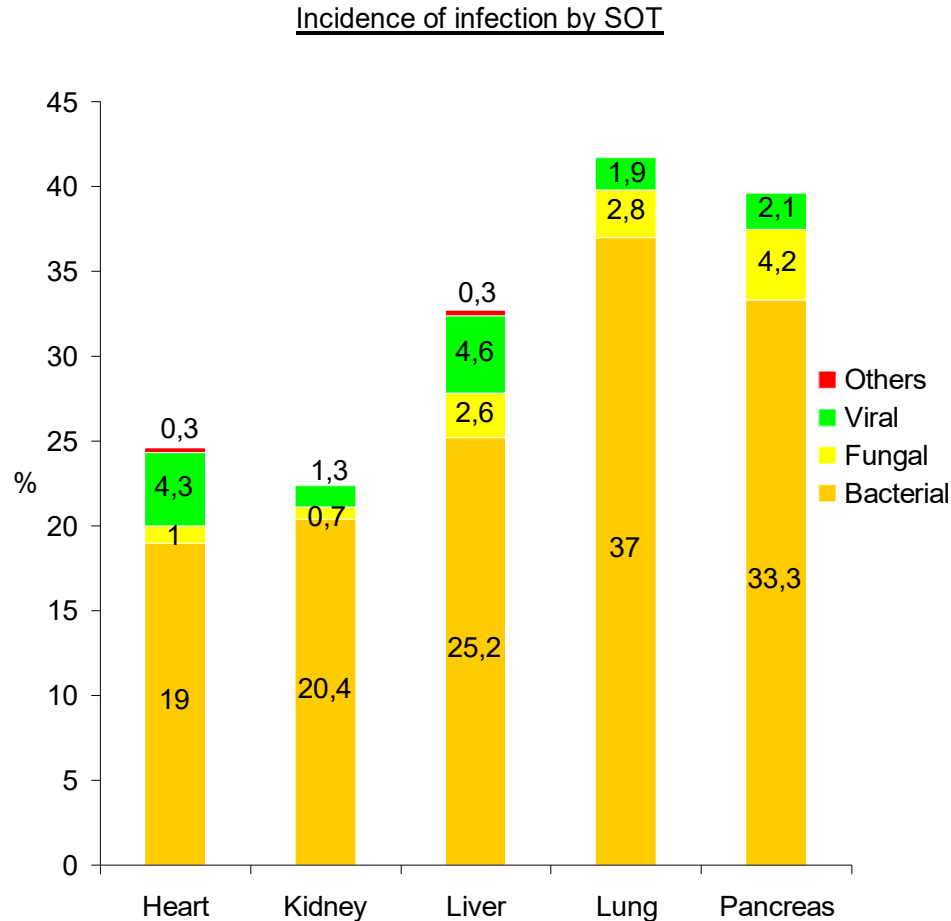


Epidemiología

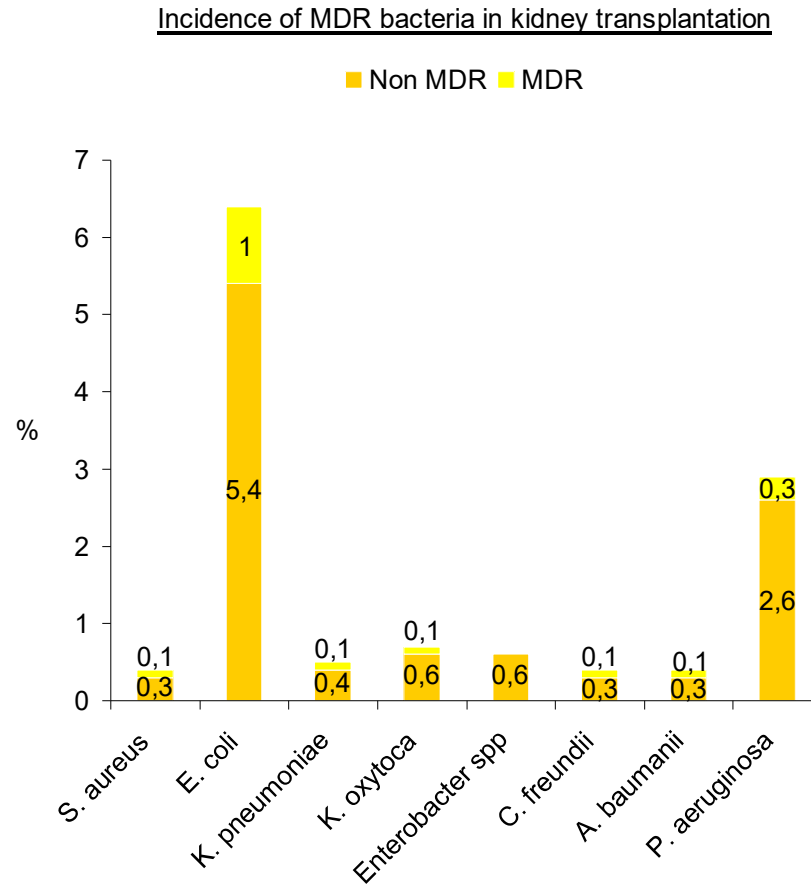
Cronología infección

Infecciones nosocomiales	Activación de infección latente	Infección adquirida en la comunidad
< 1 mes	1-6 meses	> 6 meses
<p>Infección con microorganismos resistentes a los antibióticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● SARM ● Enterobacterias BLEE ● Candida no albicans <p>Broncoaspiración Infección catéter Infección herida quirúrgica Fugas anastomóticas e isquemia Colitis por <i>Clostridium difficile</i></p> <p>Infecciones derivadas del donante (raras):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● VHS ● CML ● Rabia ● Virus del Nilo Occidental ● VIH ● <i>Trypanosoma cruzi</i> <p>Infecciones derivadas del receptor (colonización):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Aspergillus ● Pseudomonas 	<p>Con profilaxis PCP y antiviral (CMV y VHB):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Nefropatía virus BK ● Colitis <i>C. difficile</i> ● Infección VHC ● Infección adenovirus, influenza ● Infección <i>Cryptococcus neoformans</i> ● Tuberculosis <p>Complicaciones anastomosis</p> <p>Sin profilaxis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● PCP ● Infección por virus herpes: VHS, VVZ, CMV, VEB. ● Infección VHB ● Infección por listeria, nocardia, toxoplasma, leishmania, <i>T. cruzi</i> 	<p>Neumonía adquirida en la comunidad Infección tracto urinario Infección por aspergillus, mucorales Infección por nocardia, rhodococcus Infecciones virales tardías:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● CMV: colitis, retinitis ● VHB, VHC ● Encefalitis por virus herpes ● Leucoencefalopatía multifocal progresiva ● Sarcoma Kaposi, ELPT

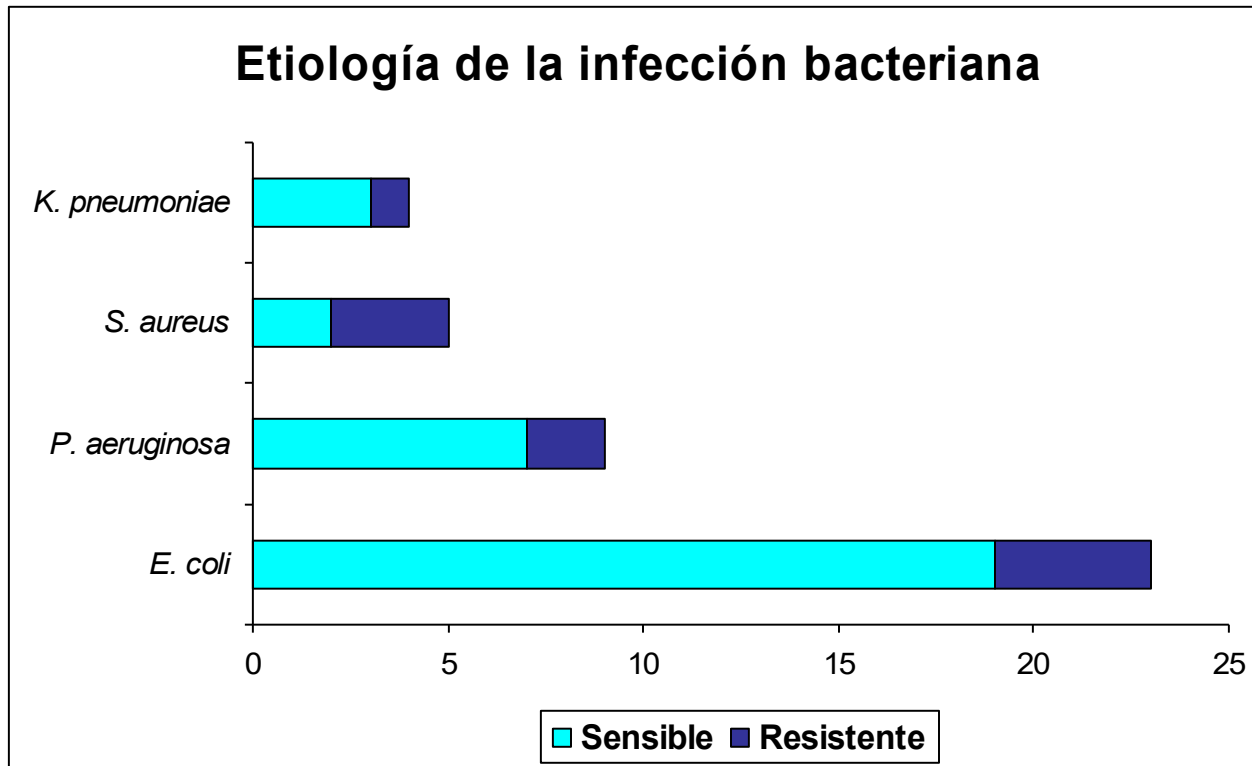
La principal etiología de la infección tras el TOS es la bacteriana



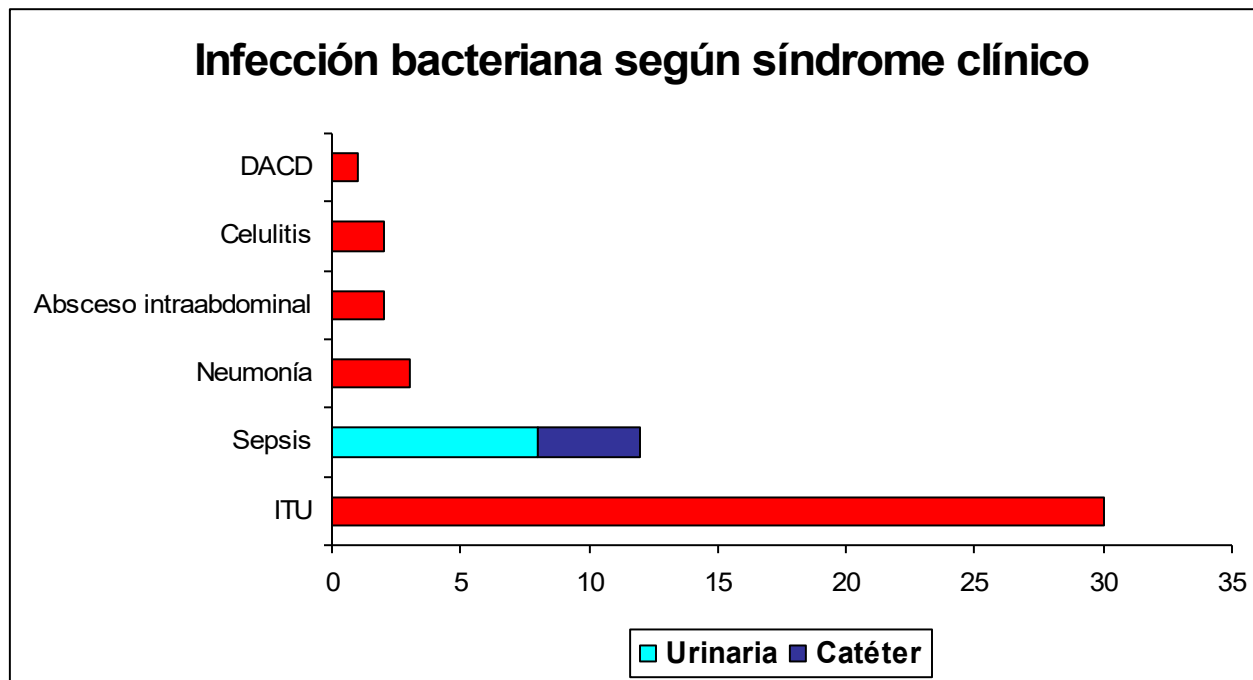
La etiología en el trasplante renal es BGN



La etiología es BGN



La ITU es la infección más frecuente en el trasplante renal



La ITU más frecuente es la cistitis

	Kidney
Frequency, patients (%)	150/2052 (7.3%)
Incidence (episodes/1000 transplantation days)	0.45
Clinical forms, episodes (%)	
Cystitis	169/206 (82%)
Pyelonephritis	37/206 (18%)
Chronology, episodes (%)	
<1 month	75/206 (36.5%)
2–6 months	97/206 (47%)
>6 months	34/206 (16.5%)

Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options

**J. Origüen^{1,*}, M. Fernández-Ruiz^{1,*},
F. López-Medrano¹, T. Ruiz-Merlo¹,
E. González², J.M. Morales²,
S. Fiorante¹, R. San-Juan¹, J. Villa³,
M.Á. Orellana³, A. Andrés²,
J.M. Aguado¹**

Transpl Infect Dis 2016; **18**: 575–584.

Introducción

ITU es frecuente en trasplante renal

0,45 episodios por 1000 días
trasplante

Tratamiento empírico es fundamental



El tiempo cambia las cosas ...

Objetivo

Conocer los cambios en los patrones de sensibilidad antibiótica uropatógenos

Metodología

Estudio comparativo cohortes históricas

Cohorte A Enero 2002- Diciembre 2004

Cohorte B Enero 2011- Diciembre 2013

Seguimiento 2-3 años

quincenal 3 meses

mensual 1 año

trimestral resto

Urocultivo en cada visita y con clínica

Resultados

Baseline and clinical characteristics of patients included in both study cohorts

Variable	Cohort A (n = 189)	Cohort B (n = 115)	P-value
Age of recipient, years, mean \pm SD	49.7 \pm 13.1	54.4 \pm 15.2	0.005
Gender (male), n (%)	113 (59.8)	61 (53)	0.282
Underlying end-stage renal disease, n (%)			
Glomerulonephritis	46 (24.3)	24 (20.9)	0.575
Diabetic nephropathy	27 (14.3)	27 (23.5)	0.045
Nephroangiosclerosis	22 (11.6)	12 (10.4)	0.850
Polycystic kidney disease	20 (10.6)	17 (14.8)	0.280
Chronic interstitial nephropathy	28 (15)	7 (6.1)	0.025
Other	46 (24.3)	28 (24.3)	1.000
Living donor, n (%)	0 (0)	12 (10.4)	0.001
Previous KT, n (%)	21 (8.5)	16 (13.9)	0.474
Double KT, n (%)	16 (11.1)	2 (1.7)	0.022
Combined transplantation, n (%)	3 (1.6)	1 (0.9)	1.000
Pancreas-kidney	1 (0.5)	0 (0.0)	
Liver-kidney	2 (1.1)	1 (0.9)	
Recipient CMV seropositivity, n (%)	169 (89.4)	105 (91.3)	0.694
Post-transplant complications, n (%)			
Surgical reintervention	32 (16.9)	13 (11.3)	0.243
CMV disease	17 (8.9)	14 (12.2)	0.435
Acute graft rejection	36 (19.0)	22 (19.1)	1.000
Graft lost	2 (1.1)	3 (2.6)	0.370
All-cause mortality	1 (0.5)	3 (2.6)	0.154

Resultados

Baseline and clinical characteristics of patients included in both study cohorts

Variable	Cohort A (n = 189)	Cohort B (n = 115)	P-value
Age of recipient, years, mean \pm SD	49.7 \pm 13.1	54.4 \pm 15.2	0.005
Gender (male), n (%)	113 (59.8)	61 (53)	0.282
Underlying end-stage renal disease, n (%)			
Glomerulonephritis	46 (24.3)	24 (20.9)	0.575
Diabetic nephropathy	27 (14.3)	27 (23.5)	0.045
Nephroangiosclerosis	22 (11.6)	12 (10.4)	0.850
Polycystic kidney disease	20 (10.6)	17 (14.8)	0.280
Chronic interstitial nephropathy	28 (15)	7 (6.1)	0.025
Other	46 (24.3)	28 (24.3)	1.000
Living donor, n (%)	0 (0)	12 (10.4)	0.001
Previous KT, n (%)	21 (8.5)	16 (13.9)	0.474
Double KT, n (%)	16 (11.1)	2 (1.7)	0.022
Combined transplantation, n (%)	3 (1.6)	1 (0.9)	1.000
Pancreas-kidney	1 (0.5)	0 (0.0)	
Liver-kidney	2 (1.1)	1 (0.9)	
Recipient CMV seropositivity, n (%)	169 (89.4)	105 (91.3)	0.694
Post-transplant complications, n (%)			
Surgical reintervention	32 (16.9)	13 (11.3)	0.243
CMV disease	17 (8.9)	14 (12.2)	0.435
Acute graft rejection	36 (19.0)	22 (19.1)	1.000
Graft lost	2 (1.1)	3 (2.6)	0.370
All-cause mortality	1 (0.5)	3 (2.6)	0.154

Resultados

Baseline and clinical characteristics of patients included in both study cohorts

Variable	Cohort A (n = 189)	Cohort B (n = 115)	P-value
Age of recipient, years, mean \pm SD	49.7 \pm 13.1	54.4 \pm 15.2	0.005
Gender (male), n (%)	113 (59.8)	61 (53)	0.282
Underlying end-stage renal disease, n (%)			
Glomerulonephritis	46 (24.3)	24 (20.9)	0.575
Diabetic nephropathy	27 (14.3)	27 (23.5)	0.045
Nephroangiosclerosis	22 (11.6)	12 (10.4)	0.850
Polycystic kidney disease	20 (10.6)	17 (14.8)	0.280
Chronic interstitial nephropathy	28 (15)	7 (6.1)	0.025
Other	46 (24.3)	28 (24.3)	1.000
Living donor, n (%)	0 (0)	12 (10.4)	0.001
Previous KT, n (%)	21 (8.5)	16 (13.9)	0.474
Double KT, n (%)	16 (11.1)	2 (1.7)	0.022
Combined transplantation, n (%)	3 (1.6)	1 (0.9)	1.000
Pancreas-kidney	1 (0.5)	0 (0.0)	
Liver-kidney	2 (1.1)	1 (0.9)	
Recipient CMV seropositivity, n (%)	169 (89.4)	105 (91.3)	0.694
Post-transplant complications, n (%)			
Surgical reintervention	32 (16.9)	13 (11.3)	0.243
CMV disease	17 (8.9)	14 (12.2)	0.435
Acute graft rejection	36 (19.0)	22 (19.1)	1.000
Graft lost	2 (1.1)	3 (2.6)	0.370
All-cause mortality	1 (0.5)	3 (2.6)	0.154

Resultados

Species distribution among isolated uropathogens in both study cohorts

Isolated uropathogens, <i>n</i> (%)	All isolates		<i>P</i> -value
	Cohort A (<i>n</i> = 336)	Cohort B (<i>n</i> = 716)	
Enterobacteriaceae	257 (76.5)	520 (72.6)	0.201
<i>Escherichia coli</i>	200 (59.5)	333 (46.5)	0.001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32 (9.5)	112 (15.6)	0.007
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5 (1.5)	22 (3.1)	0.147
<i>Proteus mirabilis</i>	12 (3.6)	20 (2.8)	0.564
<i>Morganella morganii</i>	6 (1.8)	11 (1.5)	0.792
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (0.6)	22 (3.1)	0.013
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (1.8)	57 (7.9)	0.001
<i>Streptococcus agalactiae</i>	18 (5.4)	16 (3.2)	0.013
<i>Enterococcus faecalis</i>	33 (9.8)	79 (11)	0.593
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (1.5)	23 (3.2)	0.149
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7 (2.1)	14 (1.9)	1.000
Others	10 (2.9)	6 (0.8)	0.013

Resultados

Species distribution among isolated uropathogens in both study cohorts

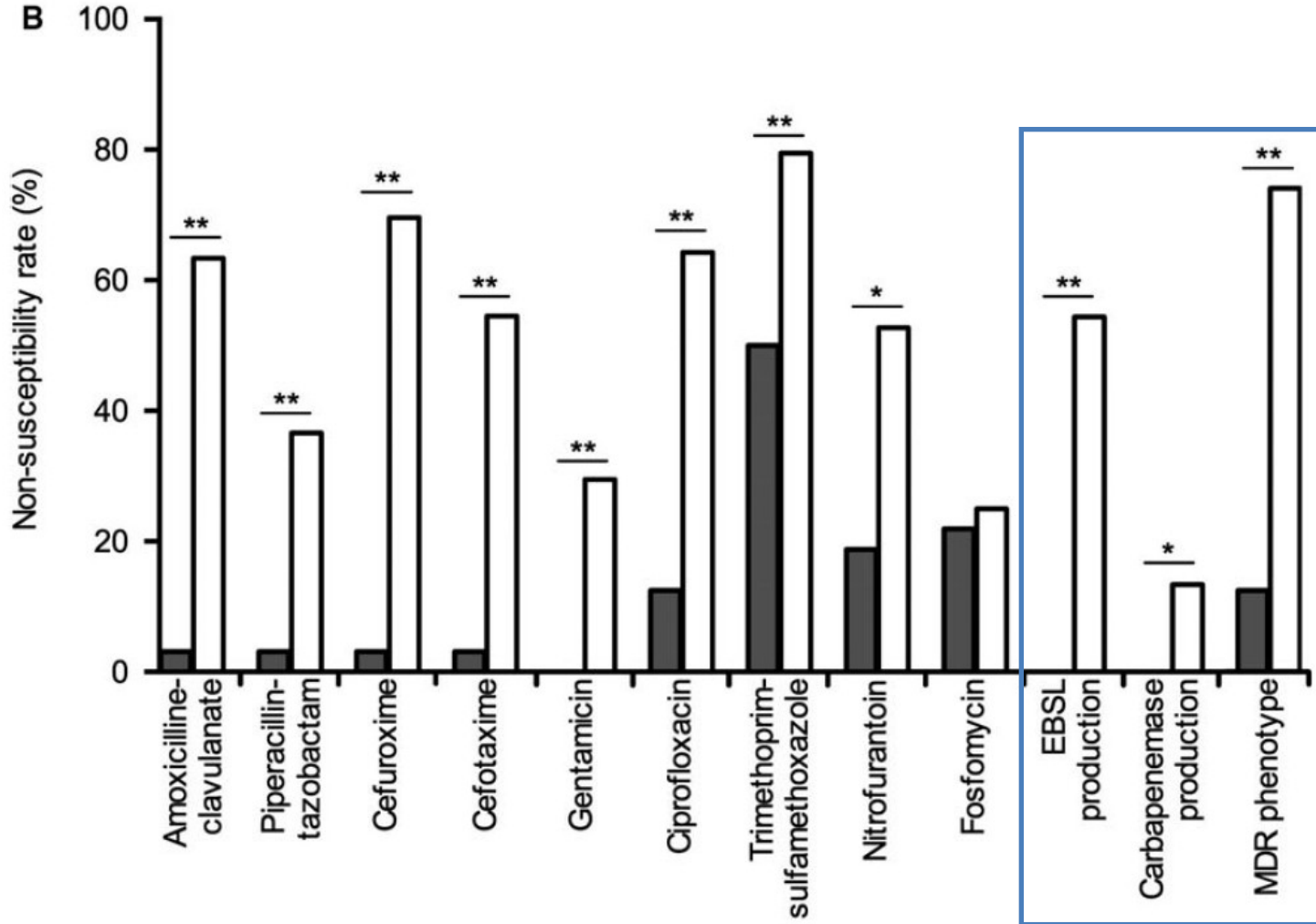
Isolated uropathogens, <i>n</i> (%)	All isolates		<i>P</i> -value
	Cohort A (<i>n</i> = 336)	Cohort B (<i>n</i> = 716)	
Enterobacteriaceae	257 (76.5)	520 (72.6)	0.201
<i>Escherichia coli</i>	200 (59.5)	333 (46.5)	0.001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32 (9.5)	112 (15.6)	0.007
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5 (1.5)	22 (3.1)	0.147
<i>Proteus mirabilis</i>	12 (3.6)	20 (2.8)	0.564
<i>Morganella morganii</i>	6 (1.8)	11 (1.5)	0.792
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (0.6)	22 (3.1)	0.013
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (1.8)	57 (7.9)	0.001
<i>Streptococcus agalactiae</i>	18 (5.4)	16 (3.2)	0.013
<i>Enterococcus faecalis</i>	33 (9.8)	79 (11)	0.593
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (1.5)	23 (3.2)	0.149
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7 (2.1)	14 (1.9)	1.000
Others	10 (2.9)	6 (0.8)	0.013

Resultados

Comparison of non-susceptibility and multi-resistance rates in Enterobacteriaceae isolates in both cohorts

Phenotype, <i>n</i> (%)	All isolates			Isolates producing symptomatic UTI		
	Cohort A (<i>n</i> = 257)	Cohort B (<i>n</i> = 521)	<i>P</i> -value	Cohort A (<i>n</i> = 32)	Cohort B (<i>n</i> = 49)	<i>P</i> -value
Non-susceptibility ¹						
Amoxicillin	201 (78.2)	471 (90.4)	0.001	28 (87.5)	44 (89.8)	0.734
Amoxicillin-clavulanate	30 (11.7)	203 (38.9)	0.001	8 (25.0)	18 (36.7)	0.334
Piperacillin-tazobactam	7 (2.7)	91 (17.5)	0.001	1 (3.1)	11 (22.4)	0.023
Cefuroxime	43 (16.7)	199 (38.2)	0.001	8 (25.0)	27 (55.1)	0.011
Cefotaxime	36 (14.0)	160 (30.7)	0.001	3 (9.4)	22 (44.9)	0.001
Cefepime	21 (8.2)	132 (25.3)	0.001	3 (9.4)	21 (42.8)	0.001
Meropenem	0 (0.0)	12 (2.3)	0.01	0 (0.0)	1 (2.0)	1.000
Imipenem	0 (0.0)	21 (4.1)	0.001	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Gentamicin	29 (11.3)	103 (19.7)	0.001	3 (9.4)	15 (30.6)	0.029
Ciprofloxacin	94 (36.6)	284 (54.5)	0.001	10 (31.3)	33 (60.0)	0.003
Trimethoprim-sulfamethoxazole	176 (68.5)	425 (81.6)	0.001	20 (62.5)	33 (67.3)	0.881
Nitrofurantoin	25 (9.7)	93 (17.9)	0.003	3 (9.4)	11 (22.4)	0.147
Fosfomycin	25 (9.7)	68 (13.1)	0.198	5 (15.3)	4 (8.2)	0.471
EBSL production	17 (6.6)	136 (26.1)	0.001	3 (9.4)	21 (42.9)	0.001
Amoxicillin-clavulanate susceptible	13 (76.5)	61 (44.8)		3 (100.0)	12 (57.1)	
Piperacillin-tazobactam susceptible	14 (82.3)	91 (66.9)		3 (100.0)	16 (76.2)	
Carbapenemase production	0 (0.0)	26 (5.0)	0.001	0 (0.0)	1 (2.0)	1.000
Multidrug resistance	113 (43.9)	353 (67.8)	0.001	19 (59.4)	35 (71.4)	0.336

Resultados



Discusión

Modificación tratamiento empírico

mayor presión antibiótica

mayor aparición de resistencias

Utilidad inhibidores de betalactamasas?

Profilaxis con cotrimoxazol?

Fosfomicina!!

Principales factores de riesgo de resistencia

Profilaxis antibiótica

Tratamiento de la bacteriuria asintomática

RESEARCH ARTICLE

Open Access



The impact of trimethoprim-sulfamethoxazole as *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis on the occurrence of asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients: a retrospective before-after study

Ramandeep Singh^{1*}, Frederike J. Bemelman¹, Caspar J. Hodiamont², Mirza M. Idu³, Ineke J. M. ten Berge¹ and Suzanne E. Geerlings⁴

Introducción

Alta incidencia bacteriuria tras trasplante renal

asintomática

cistitis

pielonefritis

Cotrimoxazol profilaxis PJP

Objetivo

Impacto cotrimoxazol

incidencia infección tracto urinario

patrón resistencias antibióticas

Metodología

Estudio retrospectivo unicéntrico cohorte
Julio 2005-Julio 2009. Holanda.

Caso

Periodo 2007-2009. Cotrimoxazol

Control

Periodo 2005-2007. Sin cotrimoxazol

Catéter intraureteral y sonda vesical x 7 días

Profilaxis cotrimoxazol 400/80 mg/día x

6 meses

Seguimiento un año

Resultados

Table 1 Comparison between the group without and with TMP-SMX as PJP prophylaxis

	Total N= 343 (100 %)	No TMP-SMX N= 131 (38.2 %)	TMP-SMX N= 212 (61.8 %)	P value
Variables				
Age recipient	52 (40–61)	52 (40–59)	52 (39–61)	0.420
BMI recipient	25.2 +/-4.5	24.7 +/- 4.2	25.5 +/-4.6	0.128
Female gender	152 (44.3)	65 (49.6)	87 (41.0)	0.120
Diabetes Mellitus (a)	94 (27.4)	25 (19.1)	69 (32.5)	0.007
Age donor	50 (40–57)	49 (39–57)	51 (41–57)	0.232
Allograft from deceased donor	215 (62.7)	83 (63.4)	132 (62.3)	0.839
Delayed graft function	109 (31.8)	42 (32.1)	67 (31.6)	0.930
Acute rejection	80 (23.3)	31 (23.7)	49 (23.1)	0.925
Indwelling urological catheter (b)	53 (15.5)	10 (7.6)	43 (20.3)	0.002
First transplantation	294 (85.7)	113 (86.3)	181 (85.4)	0.821
CMV disease	26 (7.6)	13 (9.9)	13 (6.1)	0.197
Maintenance therapy				<0.001
Tacrolimus-MMF-steroids	205 (59.8)	49 (37.4)	156 (73.2)	
MMF-cyclosporine-steroids	38 (11.1)	28 (21.4)	10 (4.7)	
MA-cyclosporine-steroids	100 (29.2)	54 (41.2)	46 (21.7)	

Resultados

Table 1 Comparison between the group without and with TMP-SMX as PJP prophylaxis

	Total N = 343 (100 %)	No TMP-SMX N = 131 (38.2 %)	TMP-SMX N = 212 (61.8 %)	P value
Variables				
Age recipient	52 (40–61)	52 (40–59)	52 (39–61)	0.420
BMI recipient	25.2 +/-4.5	24.7 +/- 4.2	25.5 +/-4.6	0.128
Female gender	152 (44.3)	65 (49.6)	87 (41.0)	0.120
Diabetes Mellitus (a)	94 (27.4)	25 (19.1)	69 (32.5)	0.007
Age donor	50 (40–57)	49 (39–57)	51 (41–57)	0.232
Allograft from deceased donor	215 (62.7)	83 (63.4)	132 (62.3)	0.839
Delayed graft function	109 (31.8)	42 (32.1)	67 (31.6)	0.930
Acute rejection	80 (23.3)	31 (23.7)	49 (23.1)	0.925
Indwelling urological catheter (b)	53 (15.5)	10 (7.6)	43 (20.3)	0.002
First transplantation	294 (85.7)	113 (86.3)	181 (85.4)	0.821
CMV disease	26 (7.6)	13 (9.9)	13 (6.1)	0.197
Maintenance therapy				<0.001
Tacrolimus-MMF-steroids	205 (59.8)	49 (37.4)	156 (73.2)	
MMF-cyclosporine-steroids	38 (11.1)	28 (21.4)	10 (4.7)	
MA-cyclosporine-steroids	100 (29.2)	54 (41.2)	46 (21.7)	

Resultados

Table 1 Comparison between the group without and with TMP-SMX as PJP prophylaxis

	Total N= 343 (100 %)	No TMP-SMX N= 131 (38.2 %)	TMP-SMX N= 212 (61.8 %)	P value
Variables				
Age recipient	52 (40–61)	52 (40–59)	52 (39–61)	0.420
BMI recipient	25.2 +/-4.5	24.7 +/- 4.2	25.5 +/-4.6	0.128
Female gender	152 (44.3)	65 (49.6)	87 (41.0)	0.120
Diabetes Mellitus (a)	94 (27.4)	25 (19.1)	69 (32.5)	0.007
Age donor	50 (40–57)	49 (39–57)	51 (41–57)	0.232
Allograft from deceased donor	215 (62.7)	83 (63.4)	132 (62.3)	0.839
Delayed graft function	109 (31.8)	42 (32.1)	67 (31.6)	0.930
Acute rejection	80 (23.3)	31 (23.7)	49 (23.1)	0.925
Indwelling urological catheter (b)	53 (15.5)	10 (7.6)	43 (20.3)	0.002
First transplantation	294 (85.7)	113 (86.3)	181 (85.4)	0.821
CMV disease	26 (7.6)	13 (9.9)	13 (6.1)	0.197
Maintenance therapy				<0.001
Tacrolimus-MMF-steroids	205 (59.8)	49 (37.4)	156 (73.2)	
MMF-cyclosporine-steroids	38 (11.1)	28 (21.4)	10 (4.7)	
MA-cyclosporine-steroids	100 (29.2)	54 (41.2)	46 (21.7)	

Resultados

Table 1 Comparison between the group without and with TMP-SMX as PJP prophylaxis

	Total N = 343 (100 %)	No TMP-SMX N = 131 (38.2 %)	TMP-SMX N = 212 (61.8 %)	P value
Bacteriuria outcomes:				
No bacteriuria	211 (61.5)	94 (71.7)	117 (55.2)	0.002
Bacteriuria	132 (38.5)	37 (28.2)	95 (44.8)	
<i>Subtype of bacteriuria</i>				
- only ASB	63 (18.4)	17 (13.0)	46 (21.7)	
- cystitis	26 (7.6)	5 (3.8)	21 (9.9)	
- AGPN	43 (12.5)	15 (11.5)	28 (13.2)	

Resultados

Table 1 Comparison between the group without and with TMP-SMX as PJP prophylaxis

	Total N = 343 (100 %)	No TMP-SMX N = 131 (38.2 %)	TMP-SMX N = 212 (61.8 %)	P value
Bacteriuria outcomes:				
No bacteriuria	211 (61.5)	94 (71.7)	117 (55.2)	0.002
Bacteriuria	132 (38.5)	37 (28.2)	95 (44.8)	
<i>Subtype of bacteriuria</i>				
- only ASB	63 (18.4)	17 (13.0)	46 (21.7)	
- cystitis	26 (7.6)	5 (3.8)	21 (9.9)	
- AGPN	43 (12.5)	15 (11.5)	28 (13.2)	

Resultados

Table 4 Univariable and multivariable Cox regression analysis for developing cystitis within one year after transplantation according to TMP-SMX prophylaxis administration

	Outcome cystitis HR (95 % CI)	<i>P</i> value
TMP-SMX: univariable model (a)	3.12 (1.18–8.28)	0.022
TMP-SMX: first multivariable model (b)	2.29 (0.79–6.67)	0.127
TMP-SMX: second multivariable model (c)	2.21 (0.76–6.39)	0.144

Table 5 Univariable and multivariable Cox regression analysis for developing AGPN within one year after transplantation according to TMP-SMX prophylaxis administration

	Outcome AGPN HR (95 % CI)	<i>P</i> value
TMP-SMX: univariable model (a)	1.46 (0.78–2.73)	0.239
TMP-SMX: first multivariable model (b)	1.12 (0.57–2.21)	0.751

Resultados

Table 4 Univariable and multivariable Cox regression analysis for developing cystitis within one year after transplantation according to TMP-SMX prophylaxis administration

	Outcome cystitis HR (95 % CI)	<i>P</i> value
TMP-SMX: univariable model (a)	3.12 (1.18–8.28)	0.022
TMP-SMX: first multivariable model (b)	2.29 (0.79–6.67)	0.127
TMP-SMX: second multivariable model (c)	2.21 (0.76–6.39)	0.144

Table 5 Univariable and multivariable Cox regression analysis for developing AGPN within one year after transplantation according to TMP-SMX prophylaxis administration

	Outcome AGPN HR (95 % CI)	<i>P</i> value
TMP-SMX: univariable model (a)	1.46 (0.78–2.73)	0.239
TMP-SMX: first multivariable model (b)	1.12 (0.57–2.21)	0.751

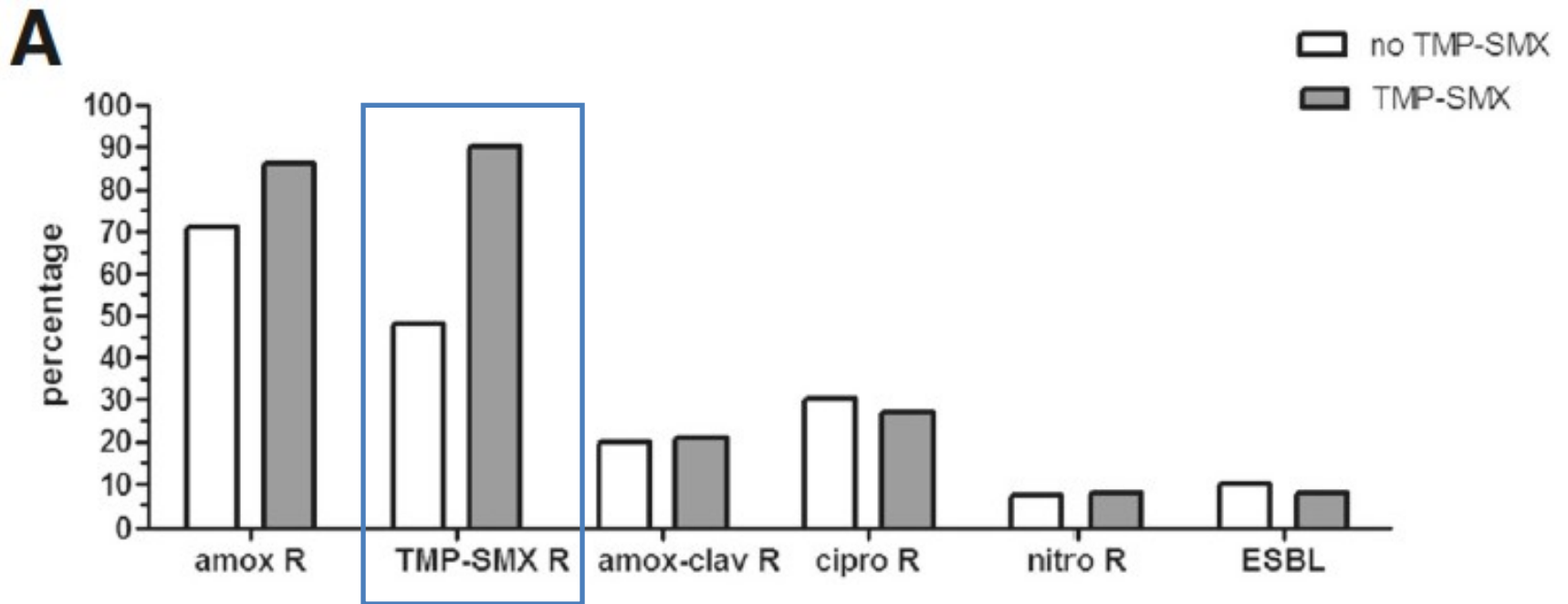
Resultados

Table 6 Causative microorganisms of the unique bacteriuria episode according to TMP-SMX prophylaxis administration

	Entire cohort N = 315 (100 %)	No TMP-SMX N = 79 (25.2 %)	TMP-SMX N = 236 (74.9 %)
<i>Escherichia coli</i>	128 (40.6)	31 (39.2)	97 (41.1)
<i>Enterococcus</i> spp.	70 (22.2)	18 (22.8)	52 (22.0)
<i>Enterobacter</i> spp.	15 (4.8)	7 (8.9)	8 (3.4)
<i>Klebsiella</i> spp.	20 (6.3)	2 (2.5)	18 (7.6)
<i>Proteus</i> spp.	12 (3.8)	6 (7.6)	6 (2.6)
<i>Pseudomonas</i> spp.	38 (12.1)	7 (8.9)	31 (13.1)
Others	32 (10.2)	8 (10.1)	24 (10.2)

Resultados

Antimicrobial resistance pattern among all unique *E. coli* isolates



Discusión

No es útil en la prevención ITU

Favorece resistencia a cotrimoxazol

Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial

J. Origüen^{1,*†}, F. López-Medrano^{1,†},
M. Fernández-Ruiz¹, N. Polanco², E. Gutiérrez²,
E. González², E. Mérida², T. Ruiz-Merlo¹,
A. Morales-Cartagena¹, M. A. Pérez-Jacoiste
Asín¹, A. García-Reyne¹, R. San Juan¹,
M. Á. Orellana³, A. Andrés² and J. M. Aguado¹

Introducción

Bacteriuria asintomática es muy frecuente en trasplante renal

Tratamiento controvertido

Objetivo

Evaluar cribado y tratamiento bacteriuria
asintomática

Disminuir episodios infección tracto urinario

Metodología

Ensayo clínico, abierto, grupos paralelos.

Randomización 1:1

Abril 2011-Febrero 2014. España.

Exclusión

<18 años

portador doble J

embarazo

trasplante renopancreático

Metodología

Seguimiento con urocultivo

quincenal 3 meses

mensual primer año

trimestral segundo año

Todos episodios tratados dos primeros meses

Tratamiento casos 3 a 7 días (recidiva 14 días)

Profilaxis con cotrimoxazol 9 meses

Metodología

End point primario

Pielonefritis

End point secundario

Función renal 12 y 24 meses

Rechazo

Infección *Clostridium difficile*

Infección por microorganismos
multirresistentes

Pérdida del injerto

Mortalidad

Resultados

439 episodios de bacteriuria

sólo 3,6% fueron seguidos de ITU por mismo microorganismo

Esterilización orina:

51% tratamiento

32,7% sin tratamiento

Bacteriuria persistente, mismo patógeno,
> 6 meses, sin síntomas, 14% grupo control

Resultados

Resultados

Table 3: Occurrence of study outcomes in the study groups (per-protocol population)

	Treatment group (n = 26)	Control group (n = 50)	OR (95% CI)	p-value
Primary study outcome				
Acute pyelonephritis, n (%)	1 (3.8)	4 (8.0)	0.46 (0.05–4.34)	0.65
Secondary study outcomes				
Lower UTI, n (%)	2 (7.7)	6 (12.0)	0.61 (0.11–3.26)	0.71
Overall UTI, n (%)	3 (11.5)	8 (16.0)	0.68 (0.16–2.83)	0.74
Hospital admission for UTI, n (%)	0 (0.0)	2 (4.0)	0.65 (0.55–0.76)	0.54
<i>Clostridium difficile</i> infection, n (%)	2 (7.7)	3 (6.0)	1.30 (0.20–8.35)	1.00
Infection or colonization caused by MDR bacteria, n (%)	2 (7.7)	9 (18.0)	0.38 (0.07–1.90)	0.31
Acute graft rejection, n (%)	6 (23.1)	9 (18.0)	1.36 (0.43–4.37)	0.60
Graft loss, n (%)	1 (3.8)	1 (2.0)	1.96 (0.12–32.66)	1.00
All-cause mortality, n (%)	1 (3.8)	1 (2.0)	1.96 (0.12–32.66)	1.00
eGFR, mL/min/1.73 m ² , mean ± SD				
At month 12	45.9 ± 16.5	47.34 ± 15.3		0.72
At month 24	46.3 ± 16.3	47.1 ± 15.2		0.88

Discusión

Tratar todos los episodios de bacteriuria
asintomática es
imposible!!
innecesario!!

Tratamiento

Factores de riesgo BGN MDR en trasplante renal

Edad > 50 años

Infección por VHC

Terapia sustitutiva renal tras el trasplante

Reintervención quirúrgica

Trasplante combinado páncreas-riñón

Nefrostomía postrasplante

Scores predictivos

Predictive scores for infection due to ESBL-producers at hospital admission according to published studies.

	Score in Ref. 70	Score in Ref. 71
Recent use of β -lactams or fluoroquinolones	2	3
Recent hospitalisation (3 months)	3	2
Transfer from another healthcare facility	3	4
Charlson index >3	2	–
Recent history of urinary catheter	2	5
Age ≥ 70 years	2	–
Immunosuppression	–	2

Tratamiento empírico

Adquirida en la comunidad con factores de riesgo enterobacteria BLEE

Dos factores de riesgo (>8) sin sepsis

Un factor de riesgo (>3) con sepsis

Colonización previa

Ertapenem (otro carbapenem o piperacilina-tazobactam)

Factores de riesgo *P. aeruginosa* MDR en trasplante renal

Trasplante previo

Adquisición nosocomial

Ingreso previo en UCI

Shock séptico

Tratamiento empírico

Nosocomial con riesgo *Pseudomonas aeruginosa*

Meropenem

(piperacilina+ o ceftolozano+tazobactam)

Sepsis

Añadir amikacina

Tratamiento dirigido

Unidad de trasplante renal

Equipo multidisciplinar

Consultar con Enfermedades Infecciosas

Diarrea associada a *Clostridium*
difficile

Epidemiología

MAJOR ARTICLE

Diagnostic Yields in Solid Organ Transplant Recipients Admitted With Diarrhea

Ignacio A. Echenique,¹ Sudhir Penugonda,¹ Valentina Stosor,^{1,2} Michael G. Ison,^{1,2} and Michael P. Angarone¹

¹Division of Infectious Diseases and ²Division of Organ Transplantation, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

Introducción

Incidencia diarrea 22-50%

Efecto secundario micofenolato

Estudio inicial

Coprocultivo

Determinación toxina CD

PCR sangre CMV

Objetivo

Determinar etiología diarrea TOS

Metodología

Estudio retrospectivo unicéntrico
cohorte

Marzo 2012- Septiembre 2013. USA

Selección caso codificación ICD-9 TOS
ingresado

Nosocomial >72 h

Metodología

Panel estudio

PCR sangre CMV

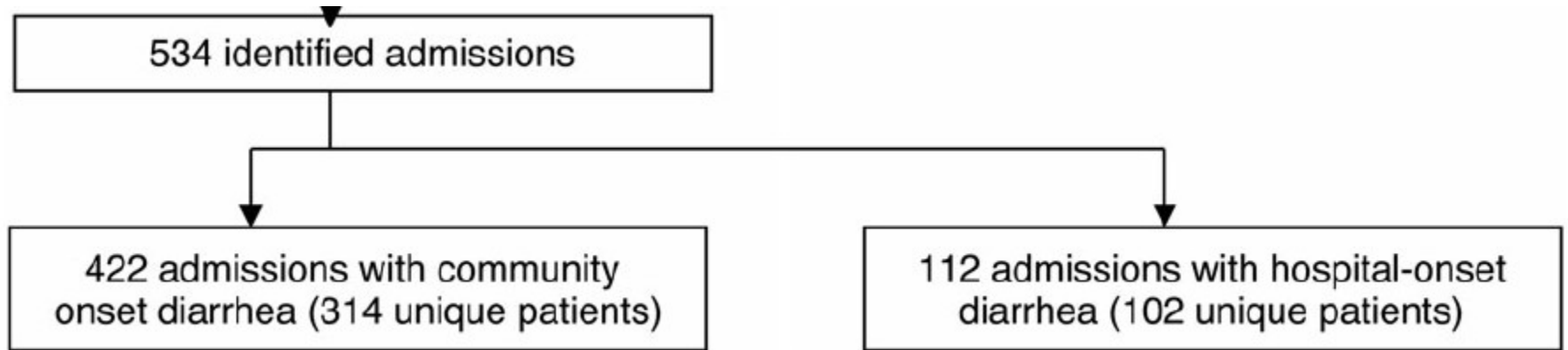
PCR heces CD y norovirus

EIA heces *Giardia*

lamblia/Cryptosporidium

Coprocultivo

Resultados



Resultados

Table 1. Demographic Characteristics of Patients

Characteristic	Community-Onset Diarrhea (n = 422)		Hospital-Onset Diarrhea (n = 112)		P Value
Unique patients	314	74.40%	102	91.10%	<.005
Age on admission, years, median (IQR)	55.9	41.7–64.3	57.5	49.2–66.1	.273
Race					.004
White	213	50.5	72	64.3	
Black	112	26.5	17	15.2	
Asian	21	5	6	5.4	
Other	57	13.5	7	6.3	
Declined	16	3.8	7	6.3	
Unknown	3	0.7	3	2.7	
Transplant type					.003
Kidney alone	169	40.1	23	20.5	
Liver alone	95	22.5	37	33	
Heart alone	47	11.1	13	11.6	
Bowel alone	3	0.7	0	0	
Simultaneous ^a	60	14.2	24	21.4	
Recurrent ^b	46	10.9	14	12.5	
Other transplant ^c	2	0.5	1	0.89	
Transplant occurred during admission	0	0	38	33.9	<.005
Days from first transplant to diarrhea, median (IQR)	1028.6	240.4–2372.1	242.9	0.3–2091	<.005

Resultados

Table 2. Clinical Characteristics and Outcomes

Characteristic	Community-Onset Diarrhea (n = 422)		Hospital-Onset Diarrhea (n = 112)		P Value
Admission length of stay, days, median (IQR)	3.17	1.91–5.50	17.7	7.63–28.4	<.005
Course					.835
Self-limited	386	91.50	102	91.10	
Continued diarrhea	31	7.35	8	7.14	
Bowel resection	5	1.18	2	1.79	
Mortality during admission	4	0.95	10	8.93	<.005
Readmission with acute diarrhea					.397
Within 30 days	43	59.70	16	69.60	
Within 30–90 days	29	40.30	7	30.40	
MPA and MMF usage on admission (n = 405)					<.005
MPA	185	57.90	12	14.10	
MMF	135	42.20	73	85.90	
MMF management					.861
No change	85	63.00	46	63.00	

Resultados

Table 2. Clinical Characteristics and Outcomes

Characteristic	Community-Onset Diarrhea (n = 422)		Hospital-Onset Diarrhea (n = 112)		P Value
Admission length of stay, days, median (IQR)	3.17	1.91–5.50	17.7	7.63–28.4	<.005
Course					.835
Self-limited	386	91.50	102	91.10	
Continued diarrhea	31	7.35	8	7.14	
Bowel resection	5	1.18	2	1.79	
Mortality during admission	4	0.95	10	8.93	<.005
Readmission with acute diarrhea					.397
Within 30 days	43	59.70	16	69.60	
Within 30–90 days	29	40.30	7	30.40	
MPA and MMF usage on admission (n = 405)					<.005
MPA	185	57.90	12	14.10	
MMF	135	42.20	73	85.90	
MMF management					.861
No change	85	63.00	46	63.00	

Resultados

Table 2. Clinical Characteristics and Outcomes

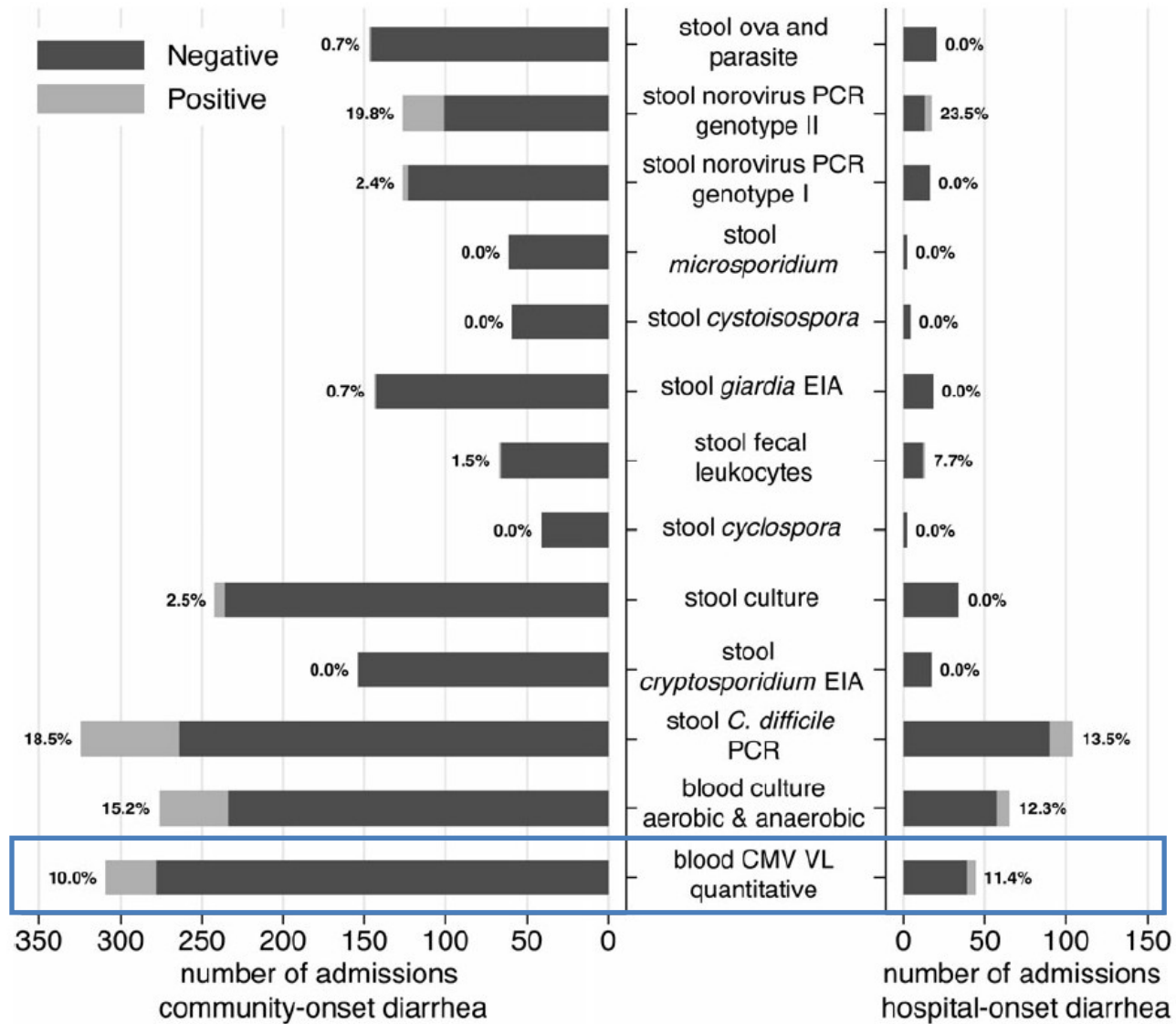
Characteristic	Community-Onset Diarrhea (n = 422)		Hospital-Onset Diarrhea (n = 112)		P Value
Admission length of stay, days, median (IQR)	3.17	1.91–5.50	17.7	7.63–28.4	<.005
Course					.835
Self-limited	386	91.50	102	91.10	
Continued diarrhea	31	7.35	8	7.14	
Bowel resection	5	1.18	2	1.79	
Mortality during admission	4	0.95	10	8.93	<.005
Readmission with acute diarrhea					.397
Within 30 days	43	59.70	16	69.60	
Within 30–90 days	29	40.30	7	30.40	
MPA and MMF usage on admission (n = 405)					<.005
MPA	185	57.90	12	14.10	
MMF	135	42.20	73	85.90	
MMF management					.861
No change	85	63.00	46	63.00	

Resultados

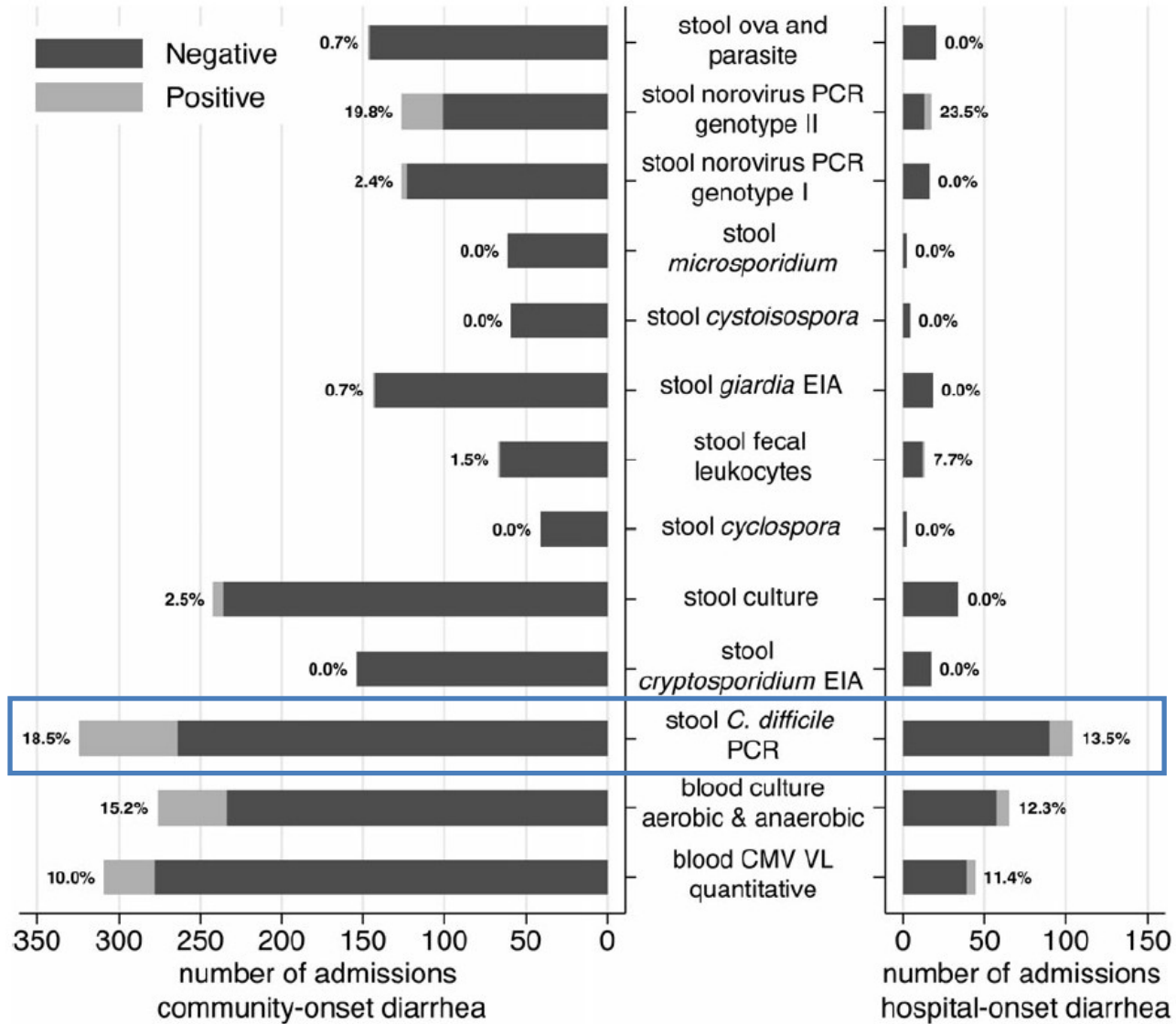
Table 2. Clinical Characteristics and Outcomes

Characteristic	Community-Onset Diarrhea (n = 422)		Hospital-Onset Diarrhea (n = 112)		P Value
Admission length of stay, days, median (IQR)	3.17	1.91–5.50	17.7	7.63–28.4	<.005
Course					.835
Self-limited	386	91.50	102	91.10	
Continued diarrhea	31	7.35	8	7.14	
Bowel resection	5	1.18	2	1.79	
Mortality during admission	4	0.95	10	8.93	<.005
Readmission with acute diarrhea					.397
Within 30 days	43	59.70	16	69.60	
Within 30–90 days	29	40.30	7	30.40	
MPA and MMF usage on admission (n = 405)					<.005
MPA	185	57.90	12	14.10	
MMF	135	42.20	73	85.90	
MMF management					.861
No change	85	63.00	46	63.00	

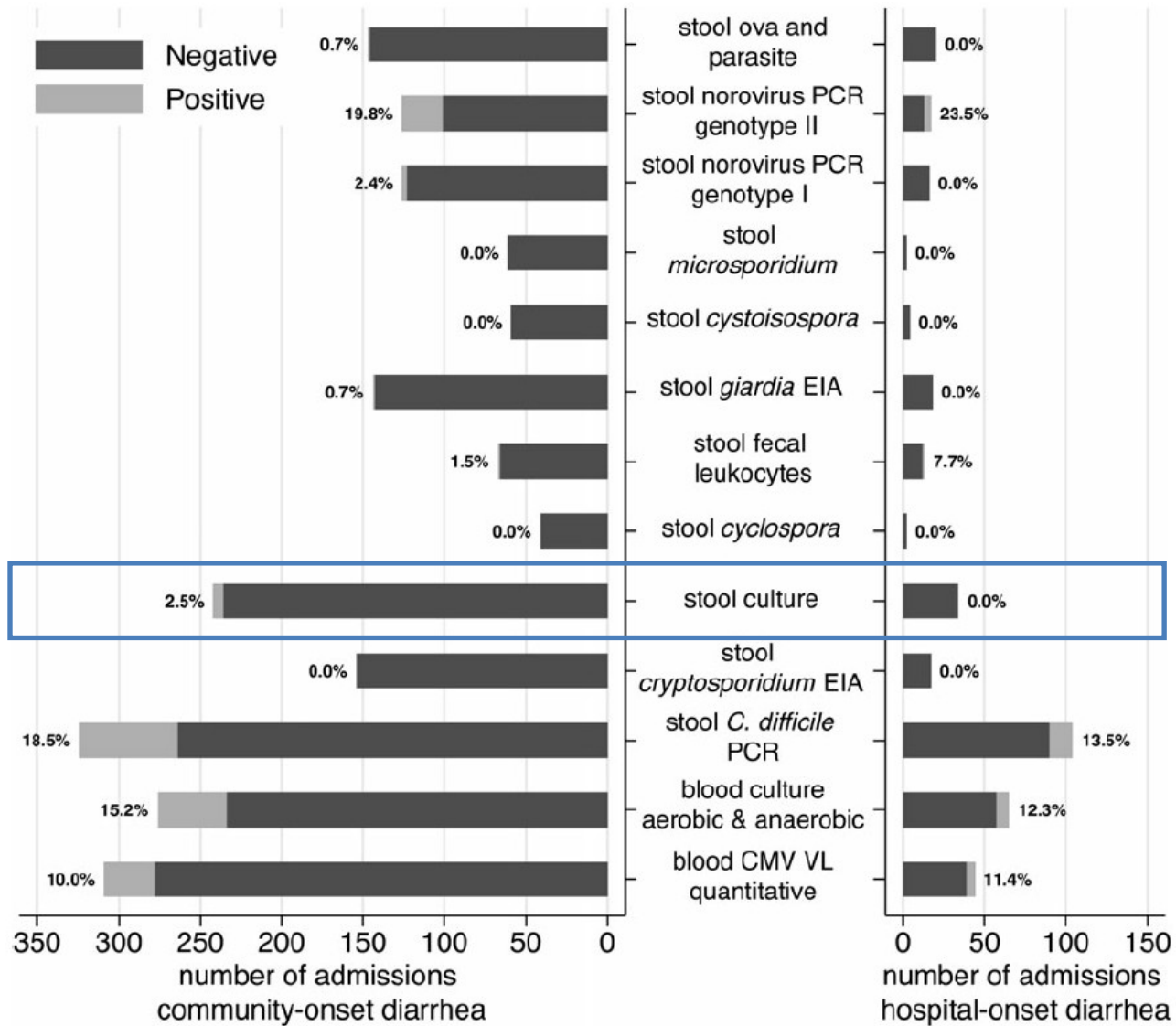
Resultados



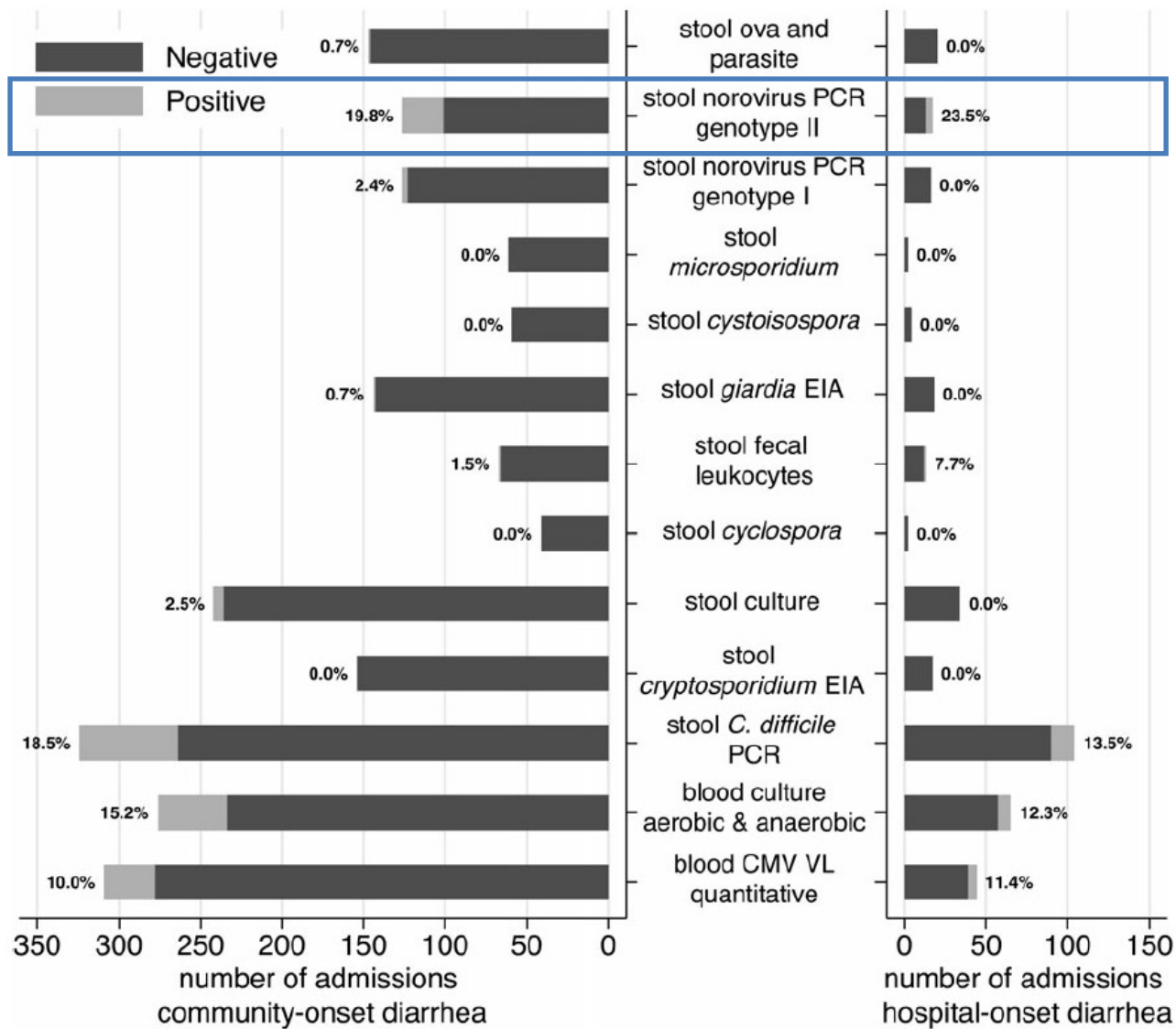
Resultados



Resultados



Resultados



Resultados

Table 3. Etiology of Diarrhea Among Hospitalized Solid Organ Transplant Recipients

Etiology	Community-Onset Diarrhea (n = 422)		Hospital-Onset Diarrhea (n = 112)		P Value
	No.	%	No.	%	
Single diagnosis (n = 523)					.03
NOS	257	60.9	85	75.9	
<i>Clostridium difficile</i> infection	55	13.0	13	11.6	
Norovirus	34	8.1	3	2.7	
CMV disease/colitis	26	6.2	3	2.7	
Other ^a	42	10.0	6	5.4	

Discusión

Mayoría episodios autolimitados (> nosocomial)

DACD, norovirus y CMV (por orden)

Necesidad coprocultivo??? (> nosocomial)

Brief Communication

Hospital-Onset *Clostridium difficile* Infection Among Solid Organ Transplant Recipients

**J. P. Donnelly^{1,2,3}, H. E. Wang¹, J. E. Locke⁴,
R. B. Mannon^{4,5,6}, M. M. Safford²
and J. W. Baddley^{4,7,*}**

Introducción

Infección nosocomial más frecuente
USA

Incidencia TOS 3%

Asocia mortalidad y pérdida injerto

Objetivo

Determinar

factores asociados CDI

costes

impacto evolución TOS

Metodología

Estudio retrospectivo multicéntrico
cohorte

Enero 2012- Diciembre 2014. USA

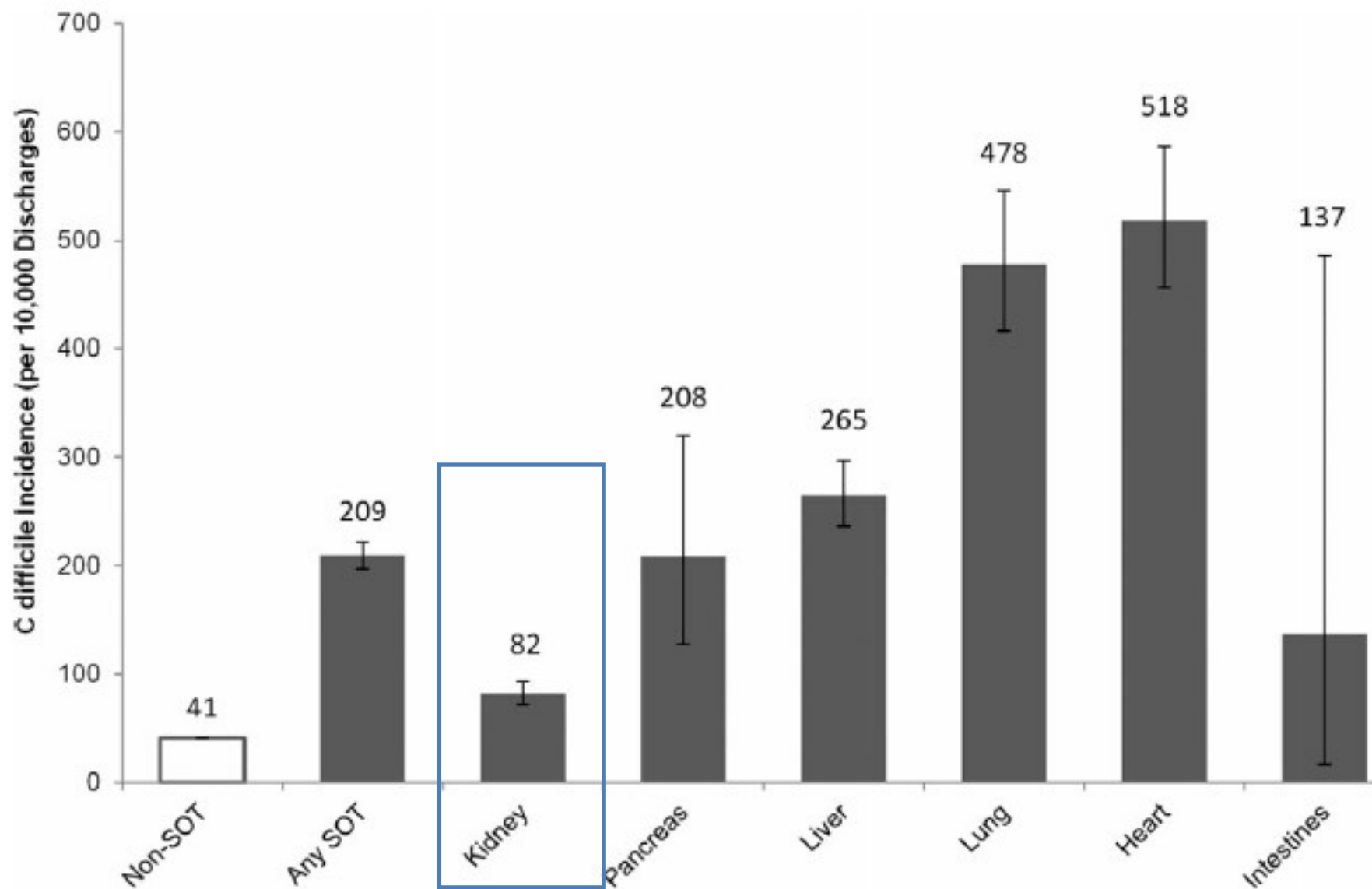
Selección caso codificación ICD-9 TOS
ingresado

Resultados

Table 1: Distribution of health services utilization, mortality, and complications by SOT type, 2012 to 2014

SOT type	No. of transplants N (column %)	Inpatient LOS (days) median (IQR)	Total inpatient costs (D + I) (\$) median (IQR)	Inpatient mortality, n (row %)	30-day readmission, n (row %)
Any transplant	52 989 (100)	7 (5–14)	118 907 (92 038–173 313)	1195 (2.3)	15 580 (29.4)
Kidney	29 206 (55.1)	5 (4–7)	98 762 (80 423–117 879)	106 (0.4)	7209 (24.7)
Pancreas	960 (1.8)	8 (6–12)	88 866 (59 998–116 621)	4 (0.4)	339 (35.3)
Liver	11 234 (21.2)	11 (7–23)	152 763 (116 737–204 452)	426 (3.8)	3846 (34.2)
Lung	4333 (8.2)	17 (12–30)	198 101 (156 981–271 172)	222 (5.1)	1526 (35.2)
Heart	4629 (8.7)	25 (14–51)	225 666 (169 980–346 474)	365 (7.9)	1351 (29.2)
Intestines	146 (0.3)	41 (26–74)	341 535 (235 269–549 267)	20 (13.7)	86 (58.9)

Resultados



Resultados

Discharge characteristics by hospital-onset *C. difficile* infection status among SOTs, 2012 to 2014

Characteristic	No CDI n=51880	CDI n=1109	OR (95% CI)
Lung SOT	8	18.7	2.49 (1.86-3.34)
Heart SOT	8.5	21.6	3.03 (2.31-3.97)
Admitted to ICU	55.6	84	1.8 (1.45-2.24)
In-hospital stroke	1	4.4	1.6 (1.15-2.22)
Aspiration pneumonia	1.2	5.7	2.33 (1.75-3.1)
Postoperative infection	1.6	5.1	1.7 (1.27-2.28)

Resultados

Clinical measures associated with hospital-onset *C. difficile* infection among SOTs, 2012 to 2014

Prognostic outcome	No CDI	CDI	Adjusted OR (95% CI)
	% (95% CI)	% (95% CI)	
Inpatient mortality	2.1 (2.0–2.3)	6.8 (5.2–8.6)	1.22 (0.90–1.65)
30-Day readmission	29.5 (29.1–29.9)	44.4 (41.1–47.8)	1.40 (1.22–1.61)
Organ-specific complication	24.5 (24.1–24.9)	42.9 (39.7–46.2)	1.78 (1.54–2.05)
Cytomegalovirus infection	2.4 (2.3–2.5)	6.0 (4.6–7.7)	1.51 (1.12–2.04)

Health services utilization	No CDI	CDI	Adjusted β † (95% CI)
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Inpatient length of stay (days)	7 (5–14)	25 (15–51)	0.47 (0.44–0.51)
Direct cost (Dec 2014 dollars)	89 059 (66 907–129 553)	163 624 (110 470–249 895)	0.22 (0.19–0.24)
Total cost (Dec 2014 dollars)	117 463 (90 629–172 235)	223 608 (151 847–347 294)	0.22 (0.20–0.25)

Resultados

Clinical measures associated with hospital-onset *C. difficile* infection among SOTs, 2012 to 2014

Prognostic outcome	No CDI	CDI	Adjusted OR (95% CI)
	% (95% CI)	% (95% CI)	
Inpatient mortality	2.1 (2.0–2.3)	6.8 (5.2–8.6)	1.22 (0.90–1.65)
30-Day readmission	29.5 (29.1–29.9)	44.4 (41.1–47.8)	1.40 (1.22–1.61)
Organ-specific complication	24.5 (24.1–24.9)	42.9 (39.7–46.2)	1.78 (1.54–2.05)
Cytomegalovirus infection	2.4 (2.3–2.5)	6.0 (4.6–7.7)	1.51 (1.12–2.04)

Health services utilization	No CDI	CDI	Adjusted β † (95% CI)
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Inpatient length of stay (days)	7 (5–14)	25 (15–51)	0.47 (0.44–0.51)
Direct cost (Dec 2014 dollars)	89 059 (66 907–129 553)	163 624 (110 470–249 895)	0.22 (0.19–0.24)
Total cost (Dec 2014 dollars)	117 463 (90 629–172 235)	223 608 (151 847–347 294)	0.22 (0.20–0.25)

Resultados

Clinical measures associated with hospital-onset *C. difficile* infection among SOTs, 2012 to 2014

Prognostic outcome	No CDI	CDI	Adjusted OR (95% CI)
	% (95% CI)	% (95% CI)	
Inpatient mortality	2.1 (2.0–2.3)	6.8 (5.2–8.6)	1.22 (0.90–1.65)
30-Day readmission	29.5 (29.1–29.9)	44.4 (41.1–47.8)	1.40 (1.22–1.61)
Organ-specific complication	24.5 (24.1–24.9)	42.9 (39.7–46.2)	1.78 (1.54–2.05)
Cytomegalovirus infection	2.4 (2.3–2.5)	6.0 (4.6–7.7)	1.51 (1.12–2.04)

Health services utilization	No CDI	CDI	Adjusted β † (95% CI)
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Inpatient length of stay (days)	7 (5–14)	25 (15–51)	0.47 (0.44–0.51)
Direct cost (Dec 2014 dollars)	89 059 (66 907–129 553)	163 624 (110 470–249 895)	0.22 (0.19–0.24)
Total cost (Dec 2014 dollars)	117 463 (90 629–172 235)	223 608 (151 847–347 294)	0.22 (0.20–0.25)

Resultados

Clinical measures associated with hospital-onset *C. difficile* infection among SOTs, 2012 to 2014

Prognostic outcome	No CDI	CDI	Adjusted OR (95% CI)
	% (95% CI)	% (95% CI)	
Inpatient mortality	2.1 (2.0–2.3)	6.8 (5.2–8.6)	1.22 (0.90–1.65)
30-Day readmission	29.5 (29.1–29.9)	44.4 (41.1–47.8)	1.40 (1.22–1.61)
Organ-specific complication	24.5 (24.1–24.9)	42.9 (39.7–46.2)	1.78 (1.54–2.05)
Cytomegalovirus infection	2.4 (2.3–2.5)	6.0 (4.6–7.7)	1.51 (1.12–2.04)

Health services utilization	No CDI	CDI	Adjusted β † (95% CI)
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Inpatient length of stay (days)	7 (5–14)	25 (15–51)	0.47 (0.44–0.51)
Direct cost (Dec 2014 dollars)	89 059 (66 907–129 553)	163 624 (110 470–249 895)	0.22 (0.19–0.24)
Total cost (Dec 2014 dollars)	117 463 (90 629–172 235)	223 608 (151 847–347 294)	0.22 (0.20–0.25)

Discusión

Incidencia 5x no TOS

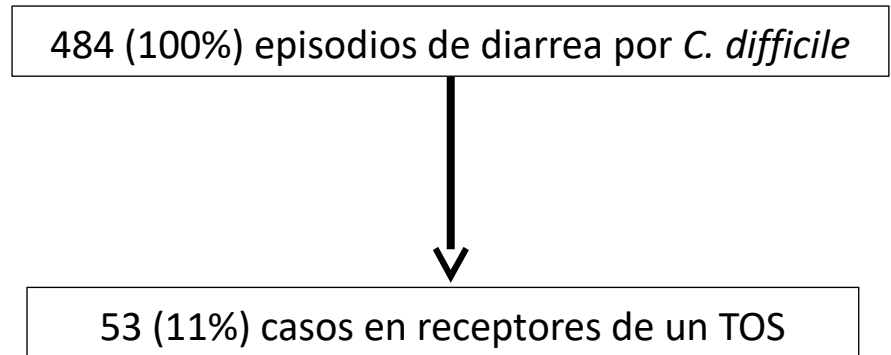
Asocia

más reingresos

más estancia hospitalaria

más gastos

El trasplante renal tiene la menor incidencia de DACD



	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Episodios totales de DACD en TOS (%)	Episodios de DACD en trasplantados desde 2006	N de TOS desde 2006	Incidencia de DACD en TOS desde 2006 x100
T. hepático	59	56	59	51	34	46	38	25*	21	343	6,1%
T. renal	48	64	81	75	55	95	104	17	8	522	1,5%
T. de Pulmón	26	43	50	51	61	49	66	11	10	346	2,8%
								53	39	1211	3,2%

* 2 pacientes con trasplante hepatorenal

La DACD en el TOS en pacientes más complicados

Variable		Pacientes no trasplantados con DACD N=417 (100%)	Pacientes sometidos a TOS con DACD N=53 (100%)	P
Datos demográficos	Edad (mediana/RIC) años	68 (RIC: 54-78)	56 (RIC: 46,5-62)	<0,001
	Sexo (varón)	199 (48%)	36 (68%)	0,006
Mediana de tiempo del trasplante a la DACD		-	175 d. (RIC: 48-826)	-
Comorbilidades	Diabetes mellitus	93 (22%)	15 (28%)	0,33
	Insuficiencia renal crónica	42 (10%)	14 (26%)	0,001
	Índice de Charlson>3	90 (22%)	22 (42%)	0,001
Factores de riesgo	Inh. Bombas de protones	337 (81%)	49 (94%)	0,019
	Tratamiento antibiótico	352 (85%)	46 (87%)	0,704
	Inmunosupresores	28 (7%)	47 (89%)	<0,001
	Corticoides	76 (18%)	39 (74%)	<0,001
	Nutrición enteral	32 (8%)	9 (17%)	0,024
	Nutrición parenteral	63 (15%)	6 (11%)	0,463

La DACD en el TOS en pacientes más complicados

Variable		Pacientes no trasplantados con DACD N=417 (100%)	Pacientes sometidos a TOS con DACD N=53 (100%)	P
Datos demográficos	Edad (mediana/RIC) años	68 (RIC: 54-78)	56 (RIC: 46,5-62)	<0,001
	Sexo (varón)	199 (48%)	36 (68%)	0,006
Mediana de tiempo del trasplante a la DACD		-	175 d. (RIC: 48-826)	-
Comorbilidades	Diabetes mellitus	93 (22%)	15 (28%)	0,33
	Insuficiencia renal crónica	42 (10%)	14 (26%)	0,001
	Índice de Charlson>3	90 (22%)	22 (42%)	0,001
Factores de riesgo	Inh. Bombas de protones	337 (81%)	49 (94%)	0,019
	Tratamiento antibiótico	352 (85%)	46 (87%)	0,704
	Inmunosupresores	28 (7%)	47 (89%)	<0,001
	Corticoides	76 (18%)	39 (74%)	<0,001
	Nutrición enteral	32 (8%)	9 (17%)	0,024
	Nutrición parenteral	63 (15%)	6 (11%)	0,463

La DACD en el TOS en pacientes más complicados

Variable		Pacientes no trasplantados con DACD N=417 (100%)	Pacientes sometidos a TOS con DACD N=53 (100%)	P
Datos demográficos	Edad (mediana/RIC) años	68 (RIC: 54-78)	56 (RIC: 46,5-62)	<0,001
	Sexo (varón)	199 (48%)	36 (68%)	0,006
Mediana de tiempo del trasplante a la DACD		-	175 d. (RIC: 48-826)	-
Comorbilidades	Diabetes mellitus	93 (22%)	15 (28%)	0,33
	Insuficiencia renal crónica	42 (10%)	14 (26%)	0,001
	Índice de Charlson>3	90 (22%)	22 (42%)	0,001
Factores de riesgo	Inh. Bombas de protones	337 (81%)	49 (94%)	0,019
	Tratamiento antibiótico	352 (85%)	46 (87%)	0,704
	Inmunosupresores	28 (7%)	47 (89%)	<0,001
	Corticoides	76 (18%)	39 (74%)	<0,001
	Nutrición enteral	32 (8%)	9 (17%)	0,024
	Nutrición parenteral	63 (15%)	6 (11%)	0,463

La DACD en el TOS en pacientes más complicados

Variable		Pacientes no trasplantados con DACD N=417 (100%)	Pacientes sometidos a TOS con DACD N=53 (100%)	P
Datos demográficos	Edad (mediana/RIC) años	68 (RIC: 54-78)	56 (RIC: 46,5-62)	<0,001
	Sexo (varón)	199 (48%)	36 (68%)	0,006
Mediana de tiempo del trasplante a la DACD		-	175 d. (RIC: 48-826)	-
Comorbilidades	Diabetes mellitus	93 (22%)	15 (28%)	0,33
	Insuficiencia renal crónica	42 (10%)	14 (26%)	0,001
	Índice de Charlson>3	90 (22%)	22 (42%)	0,001
Factores de riesgo	Inh. Bombas de protones	337 (81%)	49 (94%)	0,019
	Tratamiento antibiótico	352 (85%)	46 (87%)	0,704
	Inmunosupresores	28 (7%)	47 (89%)	<0,001
	Corticoides	76 (18%)	39 (74%)	<0,001
	Nutrición enteral	32 (8%)	9 (17%)	0,024
	Nutrición parenteral	63 (15%)	6 (11%)	0,463

La DACD en el TOS en pacientes más complicados

Variable		Pacientes no trasplantados con DACD N=417 (100%)	Pacientes sometidos a TOS con DACD N=53 (100%)	P
Datos demográficos	Edad (mediana/RIC) años	68 (RIC: 54-78)	56 (RIC: 46,5-62)	<0,001
	Sexo (varón)	199 (48%)	36 (68%)	0,006
Mediana de tiempo del trasplante a la DACD		-	175 d. (RIC: 48-826)	-
Comorbilidades	Diabetes mellitus	93 (22%)	15 (28%)	0,33
	Insuficiencia renal crónica	42 (10%)	14 (26%)	0,001
	Índice de Charlson>3	90 (22%)	22 (42%)	0,001
Factores de riesgo	Inh. Bombas de protones	337 (81%)	49 (94%)	0,019
	Tratamiento antibiótico	352 (85%)	46 (87%)	0,704
	Inmunosupresores	28 (7%)	47 (89%)	<0,001
	Corticoides	76 (18%)	39 (74%)	<0,001
	Nutrición enteral	32 (8%)	9 (17%)	0,024
	Nutrición parenteral	63 (15%)	6 (11%)	0,463

La DACD en el TOS en pacientes más complicados

Variable		Pacientes no trasplantados con DACD N=417 (100%)	Pacientes sometidos a TOS con DACD N=53 (100%)	P
Datos demográficos	Edad (mediana/RIC) años	68 (RIC: 54-78)	56 (RIC: 46,5-62)	<0,001
	Sexo (varón)	199 (48%)	36 (68%)	0,006
Mediana de tiempo del trasplante a la DACD		-	175 d. (RIC: 48-826)	-
Comorbilidades	Diabetes mellitus	93 (22%)	15 (28%)	0,33
	Insuficiencia renal crónica	42 (10%)	14 (26%)	0,001
	Índice de Charlson>3	90 (22%)	22 (42%)	0,001
Factores de riesgo	Inh. Bombas de protones	337 (81%)	49 (94%)	0,019
	Tratamiento antibiótico	352 (85%)	46 (87%)	0,704
	Inmunosupresores	28 (7%)	47 (89%)	<0,001
	Corticoides	76 (18%)	39 (74%)	<0,001
	Nutrición enteral	32 (8%)	9 (17%)	0,024
	Nutrición parenteral	63 (15%)	6 (11%)	0,463

Manejo tratamiento antibiótico

Variable		Pacientes no trasplantados con DACD N=417 (100%)	Pacientes sometidos a TOS con DACD N=53 (100%)	P
Datos demográficos	Edad (mediana/RIC) años	68 (RIC: 54-78)	56 (RIC: 46,5-62)	<0,001
	Sexo (varón)	199 (48%)	36 (68%)	0,006
Mediana de tiempo del trasplante a la DACD		-	175 d. (RIC: 48-826)	-
Comorbilidades	Diabetes mellitus	93 (22%)	15 (28%)	0,33
	Insuficiencia renal crónica	42 (10%)	14 (26%)	0,001
	Índice de Charlson>3	90 (22%)	22 (42%)	0,001
Factores de riesgo	Inh. Bombas de protones	337 (81%)	49 (94%)	0,019
	Tratamiento antibiótico	352 (85%)	46 (87%)	0,704
	Inmunosupresores	28 (7%)	47 (89%)	<0,001
	Corticoides	6 (1%)	39 (74%)	<0,001
	Nutrición enteral	32 (8%)	9 (17%)	0,024
	Nutrición parenteral	63 (15%)	6 (11%)	0,463

- ✓ 27 (51%) se retiró
- ✓ 9 (17%) ya retirado
- ✓ 6 (11%) se cambió
- ✓ 4 (8%) no se retiró

La DACD en el TOS no es grave

Variable		Pacientes sometidos a TOS con DACD N=53 (100%)
Síntomas clínicos	Diarreas	52 (98%)
	Dolor abdominal	34 (64%)
	Fiebre ($T \geq 38$ Cº)	11 (21%)
Laboratorio	Leucocitos (mediana /RIC) (10 ⁹ /L)	5900 (4075-9650)
	Creatinina (mediana /RIC) (mg/dl)	1,06 (0,78-1,62)
	Albumina (mediana /RIC) (g/dl)	2,83 (2,21-3,03)

La DACD en el TOS no es grave

Variable		Pacientes sometidos a TOS con DACD N=53 (100%)
Síntomas clínicos	Diarreas	52 (98%)
	Dolor abdominal	34 (64%)
	Fiebre (T \geq 38 Cº)	11 (21%)
Laboratorio	Leucocitos (mediana /RIC) (109/L)	5900 (4075-9650)
	Creatinina (mediana /RIC) (mg/dl)	1,06 (0,78-1,62)
	Albumina (mediana /RIC) (g/dl)	2,83 (2,21-3,03)

La DACD en el TOS no es grave

Variable	Pacientes sometidos a TOS con DACD N=53 (100%)	Pacientes no trasplantados con DACD N=417 (100%)	P
Curación	40 (75%)	311 (76%)	0,975
Ingreso en UCI	3 (6%)	11 (3%)	0,224
Colectomía	1 (2%)	10 (2%)	0,813
Fallecimiento en los primeros 30 días del diagnóstico	6 (11%)	43 (10%)	0,821
Enfermedad complicada*	7 (13%)	58 (14%)	0,889
Recidiva	7 (13%)	53 (13%)	0,944

*Enfermedad complicada por *C.DIFF*: Requerimiento de ingreso en UCI o colectomía o fallecimiento en los primeros 30 días

Diarrea en el trasplante

Nuestra experiencia en tratamiento

Metronidazol 45 (85%) pacientes

Vancomicina 4 (7,5%)

Vancomicina asociada a metronidazol otros 4 (7,5%)

Tratamiento de la DACD

Tratamiento de la DACD

Medidas generales

- Tratamiento general de soporte
- Evitar fármacos predisponentes
- Profilaxis de la enf. tromboembólica
- Continuar ingesta oral si no íleo

Antibióticos

- Vancomicina
- Metronidazol
- FIDAXOMICINA
- Otros: Rifaximina, nitazoxanida, teico, tigeciclina... cadazolid, rinidazol

Terapias biológicas

- TRASPLANTE FECAL
- Colonización por *C. difficile* no toxigénico
- Probióticos (*S. boulardii*...)

Agentes inmunológicos

- Inmunoglobulinas
- AC MONOCLONALES
- Vacuna toxoide

1. Surawicz CM, et al Am J Gastroenterol 2013
2. McFarland LV, et al. JAMA 1994
3. Surawicz CM, et al. Clin Infect Dis 2000
4. Hickson M, et al. BMJ 2007
5. van Nood E, et al. N Engl J Med 2013
6. Bauer MP, et al. Clin Microbiol Infect 2009

Crterios de gravedad de la DACD

Escala de Zar → clasifica como enfermedad leve-moderada o severa segun puntuación:

1 punto de puntuación:

edad >60 a,

temperatura >38.3°C,

valor de albúmina <2.5 mg/dL,

leucocitos en sangre periférica >15.000 cels/mm³ (en las 1as 48 h)

Puntuación 2 puntos:

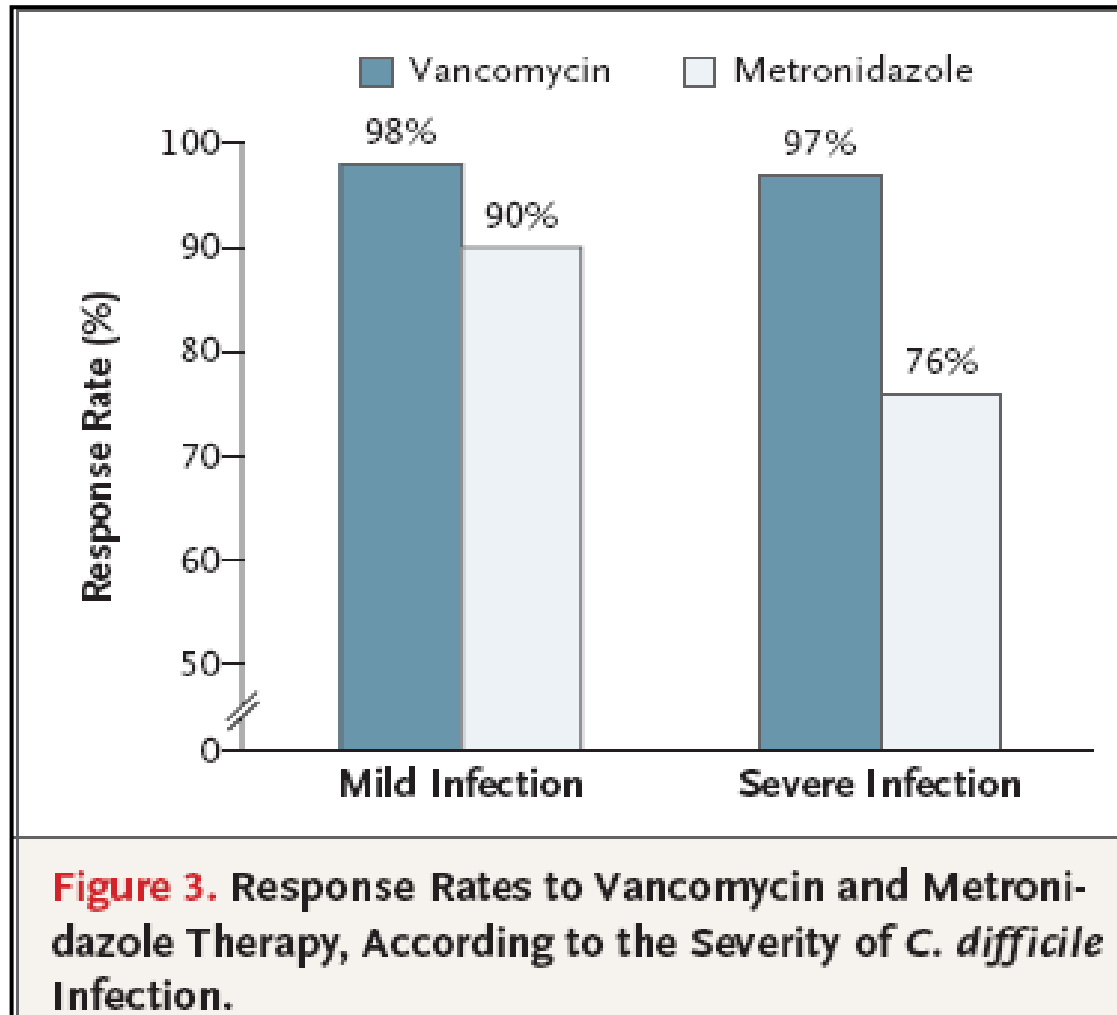
visualización de pseudomembranas en la endoscopia o

requerimiento de ingreso en UCI



**≥ 2 puntos
enfermedad severa**

Tratamiento de la DACD



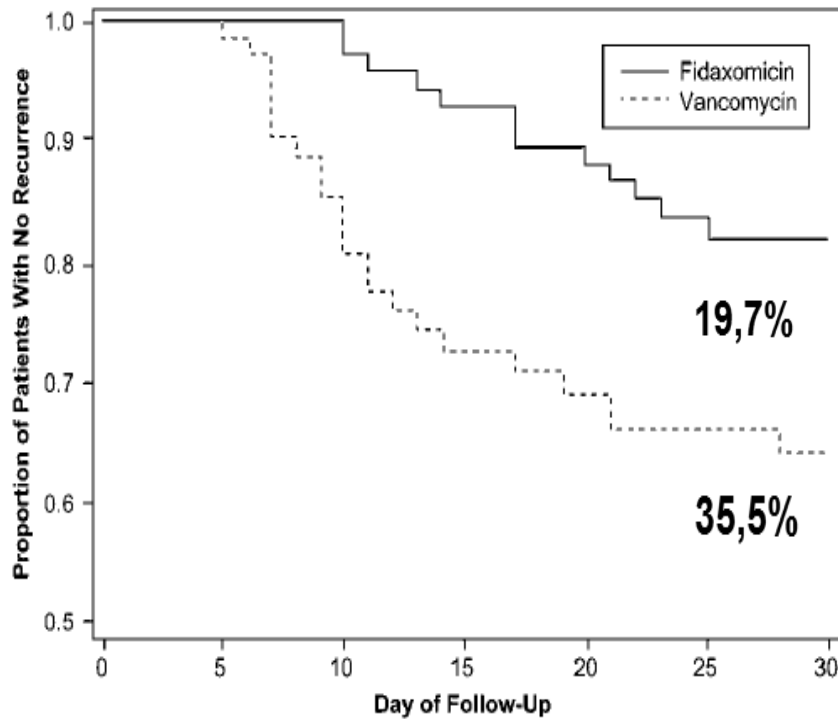
Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

Thomas J. Louie, M.D., Mark A. Miller, M.D., Kathleen M. Mullane, D.O.,
Karl Weiss, M.D., Arnold Lentnek, M.D., Yoav Golan, M.D.,
Sherwood Gorbach, M.D., Pamela Sears, Ph.D., and Youe-Kong Shue, Ph.D.,
for the OPT-80-003 Clinical Study Group*



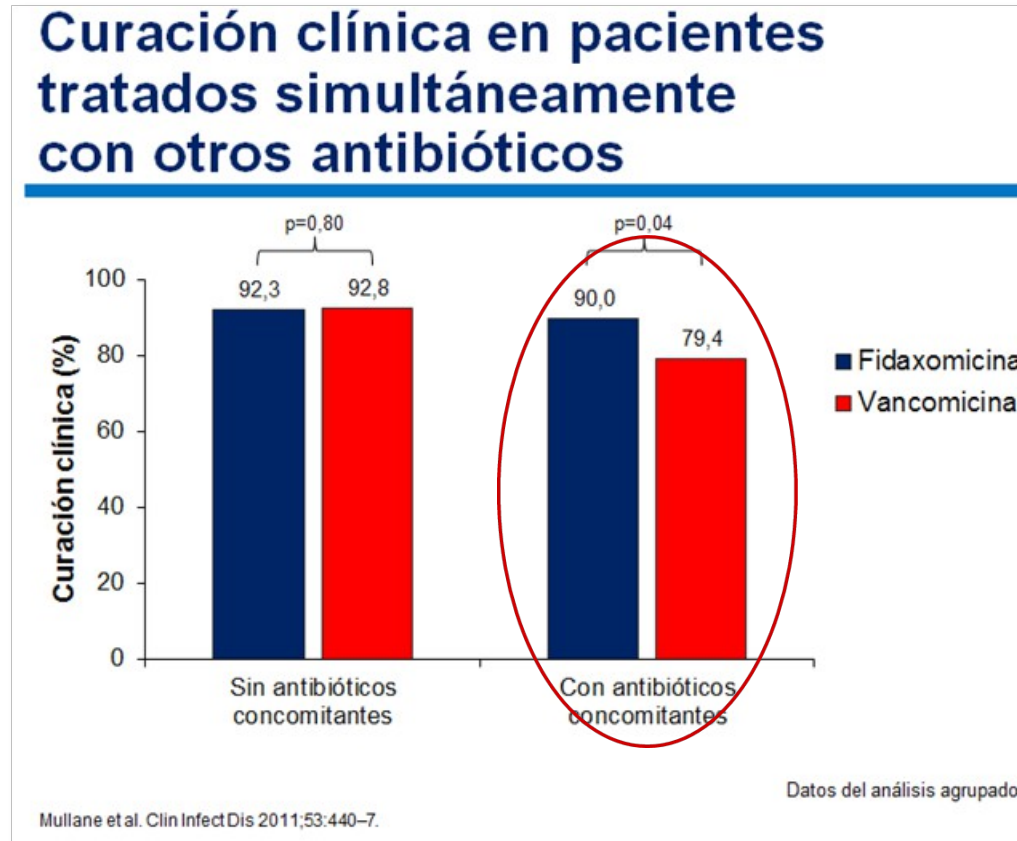
Fidaxomicina 200 mg/12 h vs Vancomicina 125 mg/6h x 10 d

Fidaxomicina superior a vancomicina tras 1ª recaída

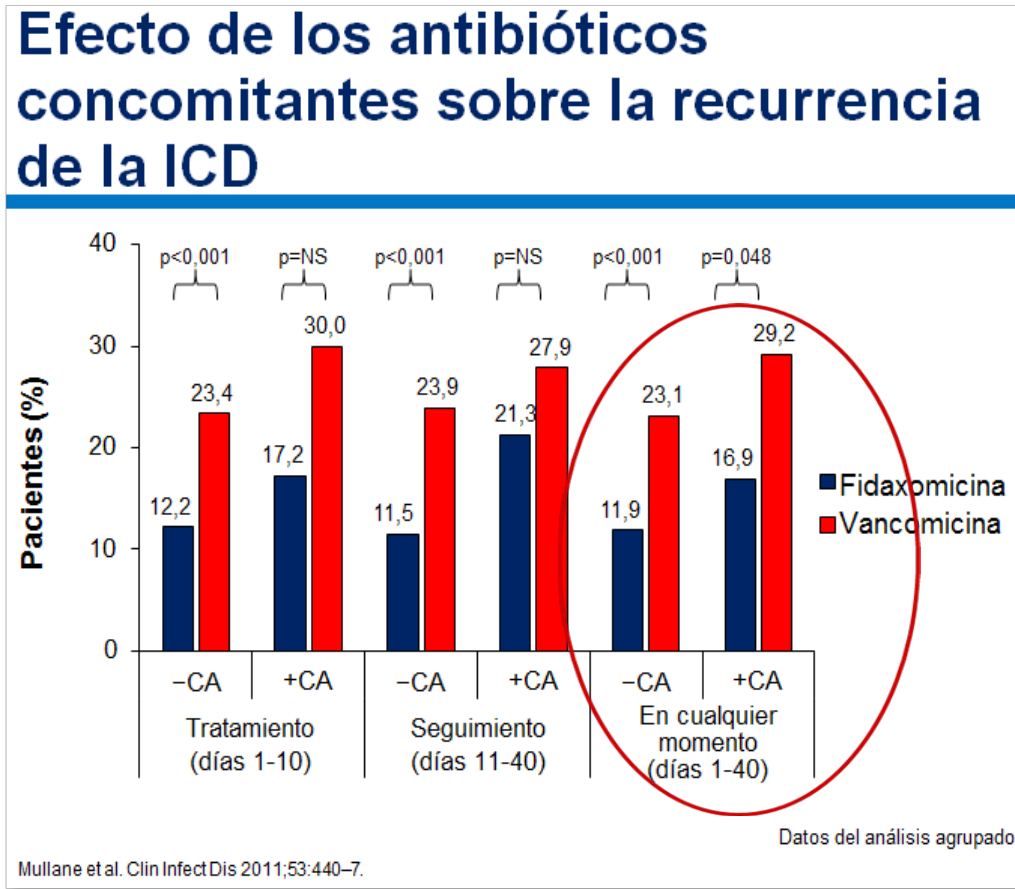


Reducción → 45 %

Fidaxomicina superior a vancomicina si antibiótico concomitante



Fidaxomicina superior a vancomicina si antibiótico concomitante



Nuestro protocolo terapéutico

Episodio leve/moderado:

Metronidazol 500 mg/8 h vo x 10-14 días

Episodio grave

Vancomicina 125 mg/6 h vo x 10-14 días

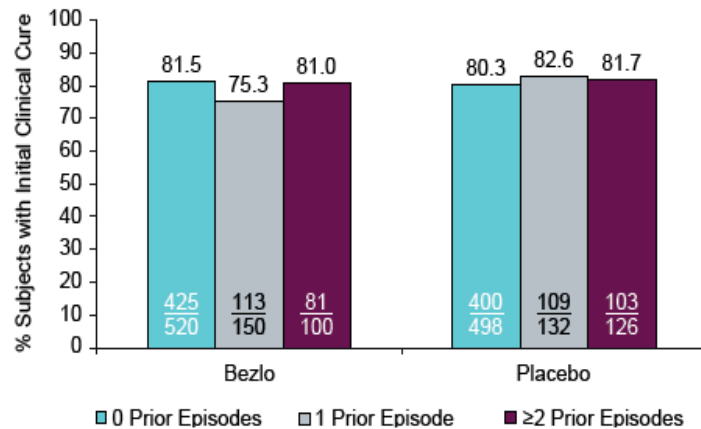
Fidaxomicina 200 mg/12 h vo x 10 días (no retirada antibiótico sistémico, quimioterapia, insuficiencia renal avanzada)

Nuestro protocolo terapéutico

- Recidiva
 - Primera:
 - mismo tratamiento (excepto fidaxomicina)
 - Fidaxomicina
 - Posteriores:
 - Vancomicina en pauta decreciente
 - Bezlotoxumab
 - Trasplante fecal

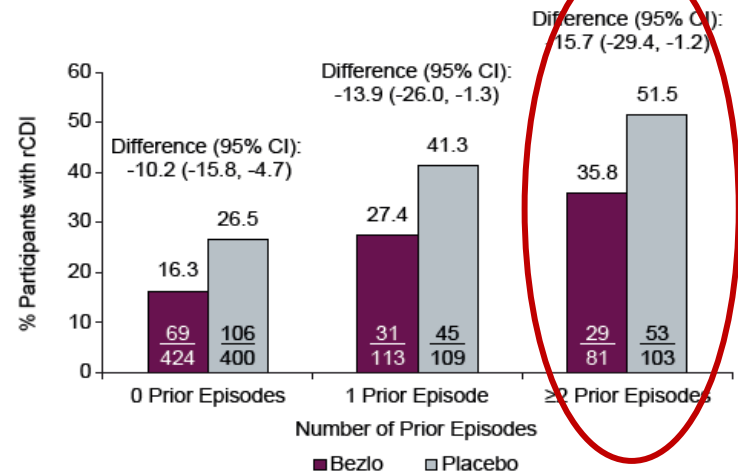
Efficacy of Bezlotoxumab in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI): Pooled Analysis of Data From the MODIFY Trials

Figure 2. Proportion of Participants with Initial Clinical Cure by Number of Prior CDI Episodes (mITT Population)



La proporción de participantes con curación clínica inicial fue similar entre los grupos de tratamiento y en función de los subgrupos definidos por el número de episodios anteriores de infección por *C. difficile*

Figure 3. Proportion of Participants with rCDI by Number of Prior CDI Episodes (mITT Population with Initial Clinical Cure)



Bezlo redujo la tasa de rCDI en comparación con placebo en los pacientes con CDI recurrente, incluyendo aquellos con recurrencias previas múltiples

Decreased Diversity of the Fecal Microbiome in Recurrent *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea

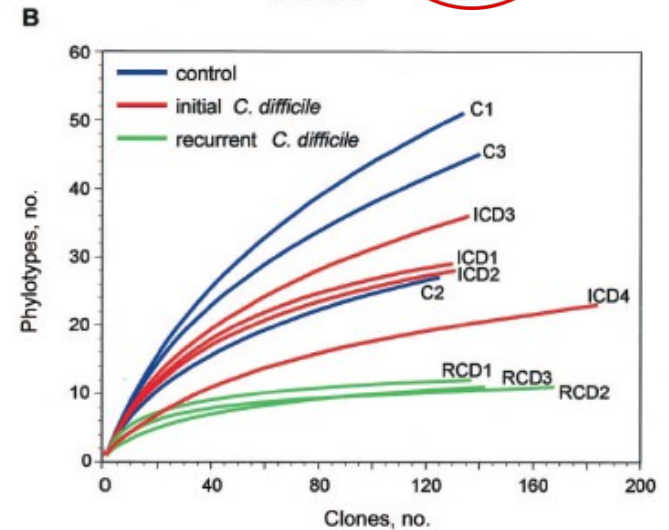
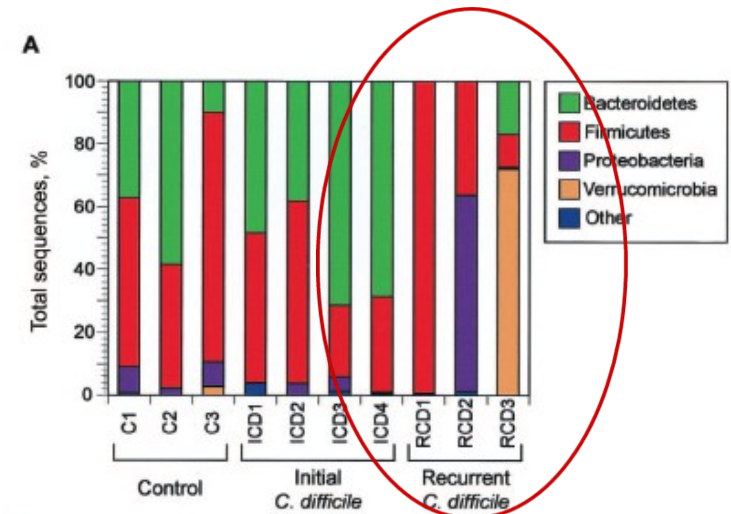
Estudio de la microbiota fecal el pacientes DACD (episodio primario y recurrencias) vs controles (culture-independent phylogenetic analysis of 16S rRNA-encoding gene sequences)

	Age	Sex	Antibiotic(s) ^a	Total sequences, no.	OTUs, no. ^b	<i>Clostridium difficile</i> sequences, %	Shannon index
Initial episode CDAD							
ICD1	82	Male	MET, LEV	130	29	3.1	2.84
ICD2	87	Male	P/T, CTX, AZM	131	28	0	2.77
ICD3	84	Female	VAN, CTX, AZM	136	36	0	3.04
ICD4	79	Female	IMP, LEV, P/T	184	23	1.6	1.68
Recurrent CDAD							
RCD1	83	Male	NFN, T/S, VAN	137	12	31	1.97
RCD2	84	Male	MET	168	11	8.9	1.56
RCD3	80	Male	MET	142	11	0	1.15
Control subjects							
C1	67	Male		134	51	0	3.57
C2	71	Female		125	27	0	2.54
C3	65	Female		140	45	0	3.38

Decreased Diversity of the Fecal Microbiome in Recurrent *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea

Estudio de la microbiota fecal el pacientes DACD (episodio primario y recurrencias) vs controles (culture-independent phylogenetic analysis of 16S rRNA-encoding gene sequences)

	Age	Sex	Antibiotic(s) ^a	Total sequences, no.	OTUs, no. ^b	<i>Clostridium difficile</i> sequences, %	Shannon index
Initial episode CDAD							
ICD1	82	Male	MET, LEV	130	29	3.1	2.84
ICD2	87	Male	P/T, CTX, AZM	131	28	0	2.77
ICD3	84	Female	VAN, CTX, AZM	136	36	0	3.04
ICD4	79	Female	IMP, LEV, P/T	184	23	1.6	1.68
Recurrent CDAD							
RCD1	83	Male	NFN, T/S, VAN	137	12	31	1.97
RCD2	84	Male	MET	168	11	8.9	1.56
RCD3	80	Male	MET	142	11	0	1.15
Control subjects							
C1	67	Male		134	51	0	3.57
C2	71	Female		125	27	0	2.54
C3	65	Female		140	45	0	3.38



Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial

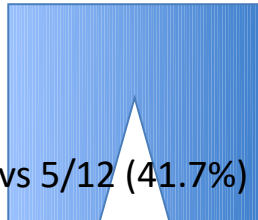
Susy S. Hota,^{1,2,4} Valerie Sales,^{2,3,4} George Tomlinson,^{4,5} Mary Jane Salpeter,^{1,6} Allison McGeer,^{2,7,8} Bryan Coburn,^{2,4,9} David S. Guttman,^{10,11} Donald E. Low,^{2,7,8,a} and Susan M. Poutanen^{2,7,8}

Estudio fase 2/3, 1 centro,

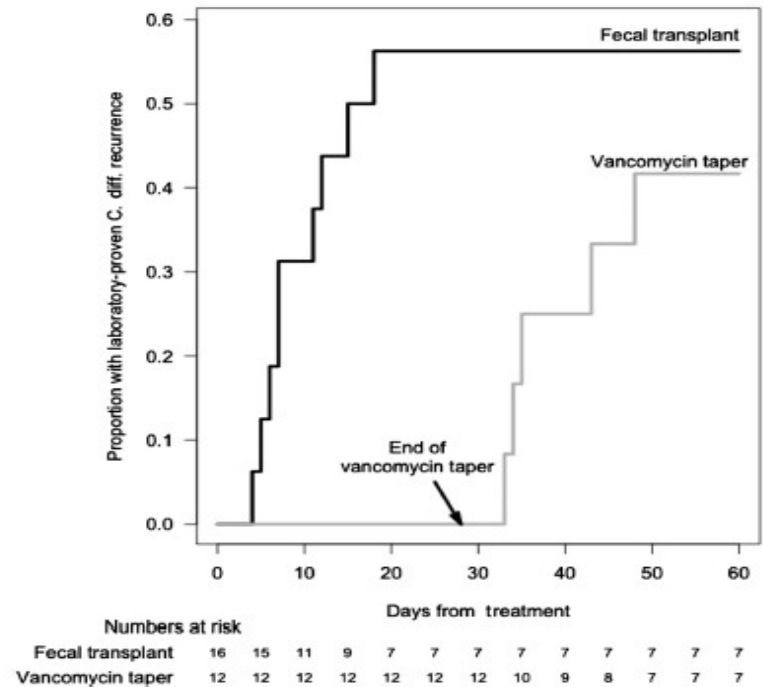
N =30 pacientes con rDADC. Asignación 1:1

vanco vo x 14 d seguido enema TMF

vs vancomina en "tapping" x 6 semanas



9/16 (56.2%) TMF vs 5/12 (41.7%) "tapping" recidivaron



Citomegalovirus

Sumario

Definición y alcance

Discusión

Solución

Sumario

Definición y alcance

Discusión

Solución

Conclusiones

Qué se considera resistencia?

Disminución de susceptibilidad
de una cepa de CMV a un antiviral
demostrada por medios fenotípicos

Factores de riesgo

Exposición prolongada a antivirales

La profilaxis genera más resistencia, o no...

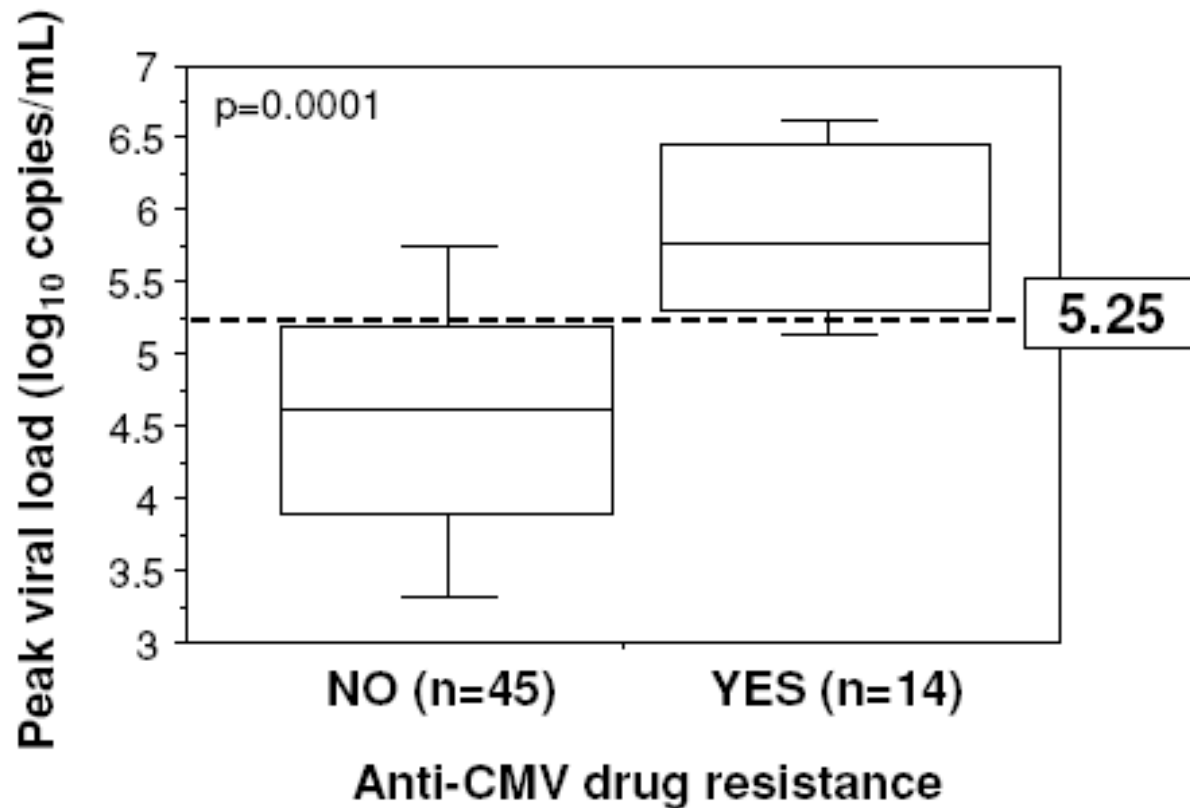
	D+R-		p-Value
	Prophylactic (n = 32)	Preemptive (n = 80)	
CMV infection (%)	11 (34)	48 (60)	0.02
CMV disease (%)	5 (16)	21 (26)	0.3
Time of CMV infection (median, days)	132 [56–206]	33 [16–256]	0.002
Late-onset infection (%)	9 (28)	6 (8)	0.003
Baseline viral load (mean, log ₁₀ copies/mL)	4.3 ± 1.6	3.7 ± 1.1	0.5
Peak viral load (mean, log ₁₀ copies/mL)	4.2 ± 1.1	5.0 ± 1.0	0.06
Prophylaxis: valganciclovir for 3 months	32 (100)	0 (0)	
Initial anti-CMV therapy for CMV infection (curative not prophylactic)			
Valganciclovir (%)	1 (3)	31 (39)	0.0002
IV ganciclovir (%)	7 (22)	17 (21)	0.9
Agranulocytosis (%)	6 (18)	16 (20)	0.9
Treatment failure (%)	1 (3)	25 (31)	0.001
Anti-CMV drug resistance (%)	1 (3)	13 (16)	0.05
Recurrent CMV (%)	3 (9)	18 (23)	0.1

Factores de riesgo

Exposición prolongada a antivirales

Replicación viral activa:

La carga viral se relaciona con la aparición de resistencias



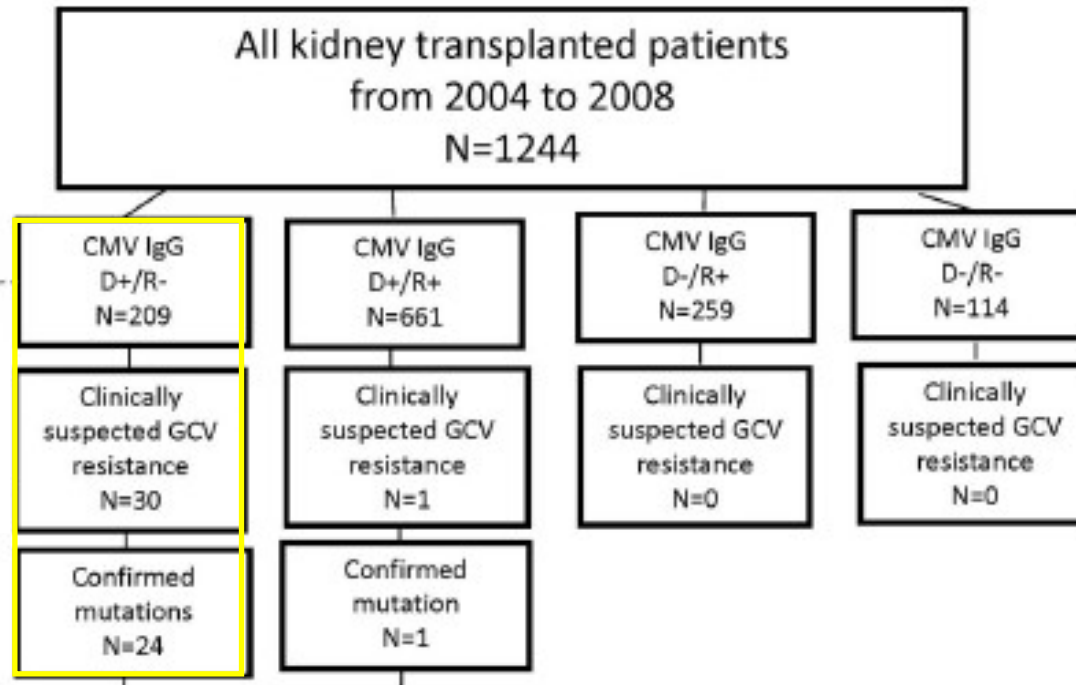
Factores de riesgo

Exposición prolongada a antivirales

Replicación viral activa:

Falta de inmunidad previa D+/R-

La falta de inmunidad se relaciona con la aparición de resistencias



Factores de riesgo

Exposición prolongada a antivirales

Replicación viral activa:

Falta de inmunidad previa D+/R-

Sobreinmunosupresión

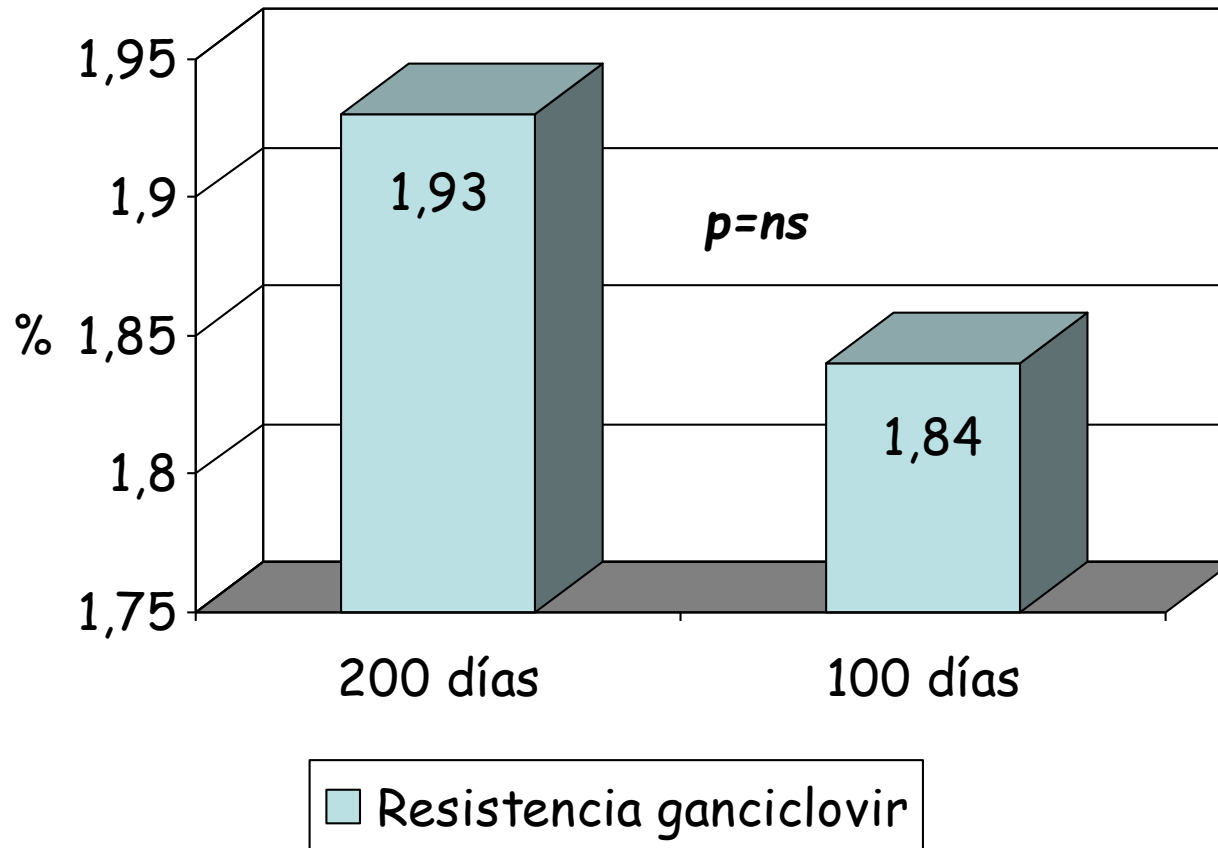
La incidencia es relativamente baja

En profilaxis:

De 0 a 3%

No aumenta con la duración

La incidencia no se relaciona con duración de profilaxis



La incidencia es mayor tras tratamiento

En profilaxis:

De 0 a 3%

No aumenta con la duración

Tras tratamiento:

De 5 a 12%

Superior en trasplante de pulmón

La resistencia retrasa la erradicación viral

Table 4. Rates of cytomegalovirus viral load eradication according to the presence or absence of ganciclovir resistance mutations

Eradication outcome	Rates of CMV eradication		OR (95% CI)	P-value
	No evidence of confirmed or probable mutations, n (%)	Evidence of confirmed or probable mutations, n (%)		
Day 21 eradication				
Success ^a	146 (55.1)	1 (10)	11.04 (1.38–88.40)	0.024
Failure ^b	119 (44.9)	9 (90)		
Day 49 eradication				
Success ^a	213 (81.0)	5 (38.5)	6.82 (2.14–21.72)	0.001
Failure ^b	50 (19.0)	8 (61.5)		

Table 5. Probability of virological failure at days 21 and 49 from multivariate logistic regression analysis

Explanatory factor	Day 21		Day 49	
	P-value	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)
Baseline viral load (>10,000 copies/ml)	<0.001	23.95 (9.98–57.49)	0.001	5.89 (2.04–16.95)
Confirmed or probable resistance	0.05	32.47 (2.94–358.87)	0.001	8.50 (2.28–31.65)
Negative CMV IgG at time of CMV disease	0.021	3.35 (1.20–9.36)	0.815	1.15 (0.35–3.76)
Transplanted organ	0.147	–	0.087	–
Sex	0.159	1.65 (0.82–3.31)	0.134	1.86 (0.83–4.21)
Age group ^a	0.441	–	0.965	–
Treatment ^b	0.451	0.78 (0.40–1.50)	0.266	0.64 (0.29–1.41)
Diagnosis ^c	0.893	0.96 (0.49–1.88)	0.398	1.40 (0.64–3.08)

La resistencia se relaciona con mayor mortalidad

Demographic and clinical characteristics of 13 solid organ transplant recipients with ganciclovir-resistant CMV

#	Type	M/F	D/R	Time to CMV	CMVIG	TI	Other	Foscarnet	Alive
1	Kidney	M	D+/R-	5 months	Y	N	OGCV	N	Y
2	Kidney	F	D+/R-	2 years	Y	N	OGCV	N	Y
3	Kidney	M	D+/R-	3 months	Y	GI	OGCV	Y	N
4	Kidney	M	D+/R-	5 months	Y	GI, P	OGCV	Y	N
5	Kidney	F	D+/R-	< 7 months	N	R, GI	-	Y	N
6	Heart	M	D+/R-	7 months	N	GI	OGCV	Y	Y
7	Lung	M	D+/R-	6 weeks	Y	GI, P	3x/week	Y	N
8	Lung	F	D+/R-	3 months	Y	P	3x/week; OGCV	N	Y
9	Lung	M	D+/R-	4 months	N	P	-	Y	N
10	Lung	M	D+/R+	4 months	N	P	3x/week	Y	N
11	Lung	M	D+/R-	2 months	Y	P, GI	3x/week	Y	N
12	Lung	F	D+/R-	4.5 months	Y	P	3x/week	Y	N
13	Lung	F	D+/R-	3 months	N	P	-	Y	N

Sumario

Definición y alcance

Discusión

Solución

Sumario

Definición y alcance

Discusión

Solución

Conclusiones

Cuándo sospechamos resistencia?

No disminución de viremia tras 2 semanas de tratamiento a dosis plenas

Recurrencia de viremia o enfermedad

Cómo diagnosticamos resistencia?

Método fenotípico

Requiere cultivo CMV

Concentraciones crecientes antivírico

Medida de concentración necesaria para inhibir el 50% crecimiento (CI50)

Ventajas

Estudio sensibilidad

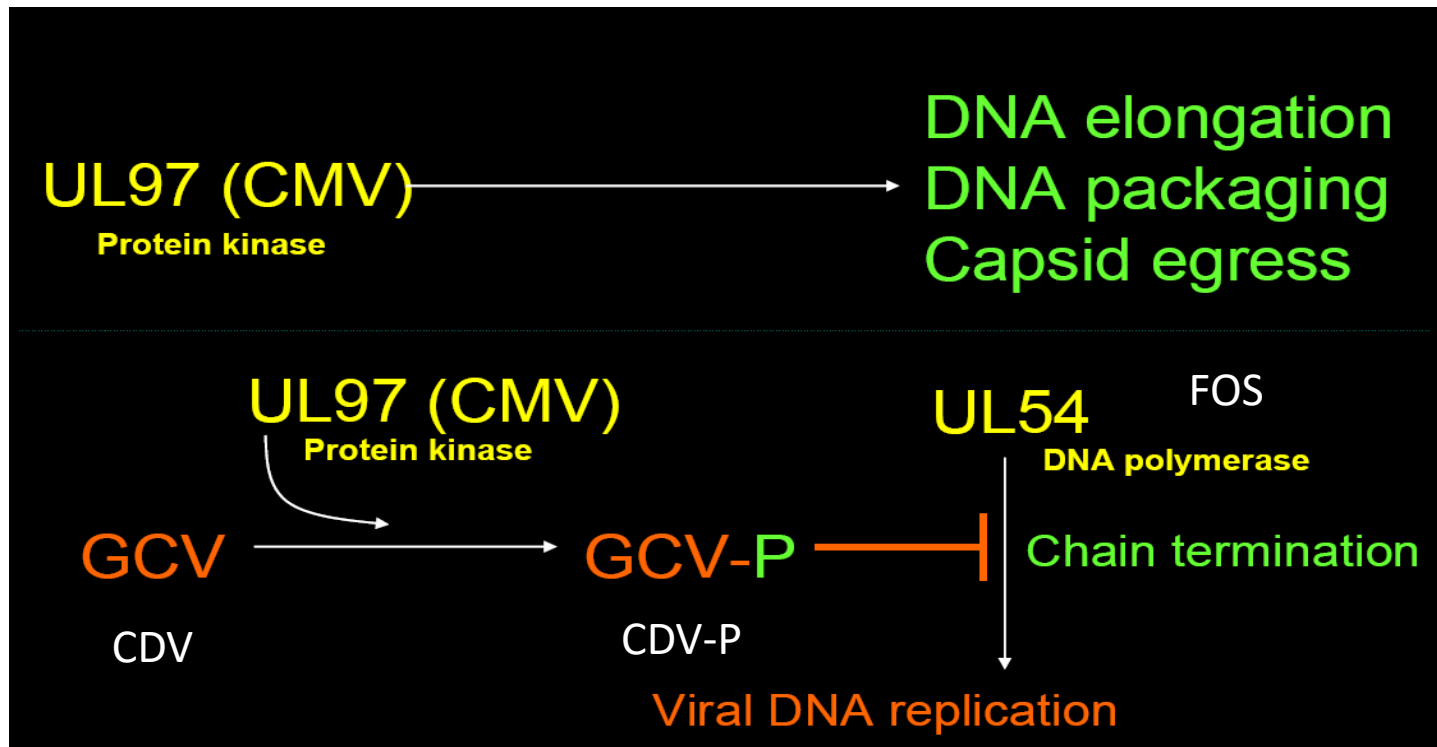
Caracteriza mutaciones no descritas

Desventajas

Lento y laborioso

Falta de estandarización

Cómo diagnosticamos resistencia?



Mutaciones en UL97 (quinasa)

Primeras en aparecer 90%
Resistencia a ganciclovir



80%

TABLE 8. Ganciclovir resistance levels associated with UL97 genotypes by Fold change in ganciclovir EC50^a

Genotype frequency	5–15×	2–5×	<2×
Most common	M460V/I, H520Q, A594V, L595S, C603W	C592G	
Less common at codons 460, 590–607	M460T, A594G, 595del, ^b 596del, L595F/W, K599T, C603R, C607Y, del(≥3) ^c	A594E/T, E596G, C603S, 600del ₂ , ^b C607F	A591V, N597D, K599E/R, L600I, 600del, ^b T601M, D605E ^d

Mutaciones en UL54 (DNA polimerasa)

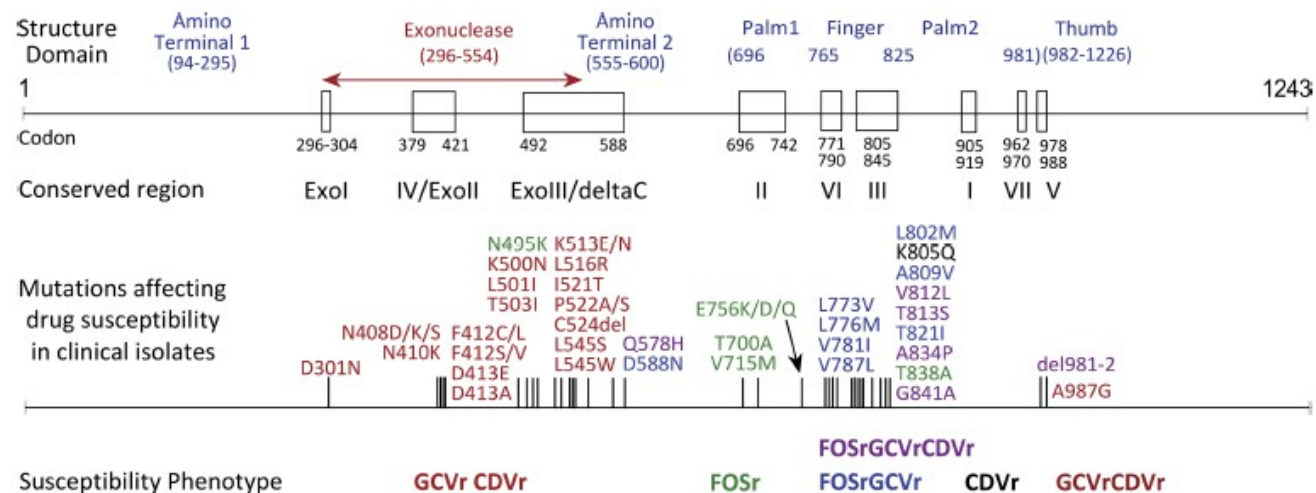
Aparecen después de UL97

Aumentan resistencia a ganciclovir

Resistencia a otros fármacos

Foscarnet

Cidofovir



Las técnicas genotípicas tienen limitaciones

Diferencias según compartimento estudiado

Falsos positivos por problemas técnicos

Falsos negativos 20-30% (subpoblaciones)

Mutación no = resistencia

- presencia seriada

- tratamiento previo

- proximidad a mutaciones conocidas

- corroborar mediante estudio fenotípico

Las técnicas genotípicas tienen margen de mejora

PCR a tiempo real para mutaciones concretas = mayor rapidez

Pirosecuenciación

Secuenciación masiva y más rápida

Detecta poblaciones virales <6%

Detección en fase precoz tratamiento

Antes de evidencia de fracaso de tratamiento

Antes de cualquier ajuste de tratamiento

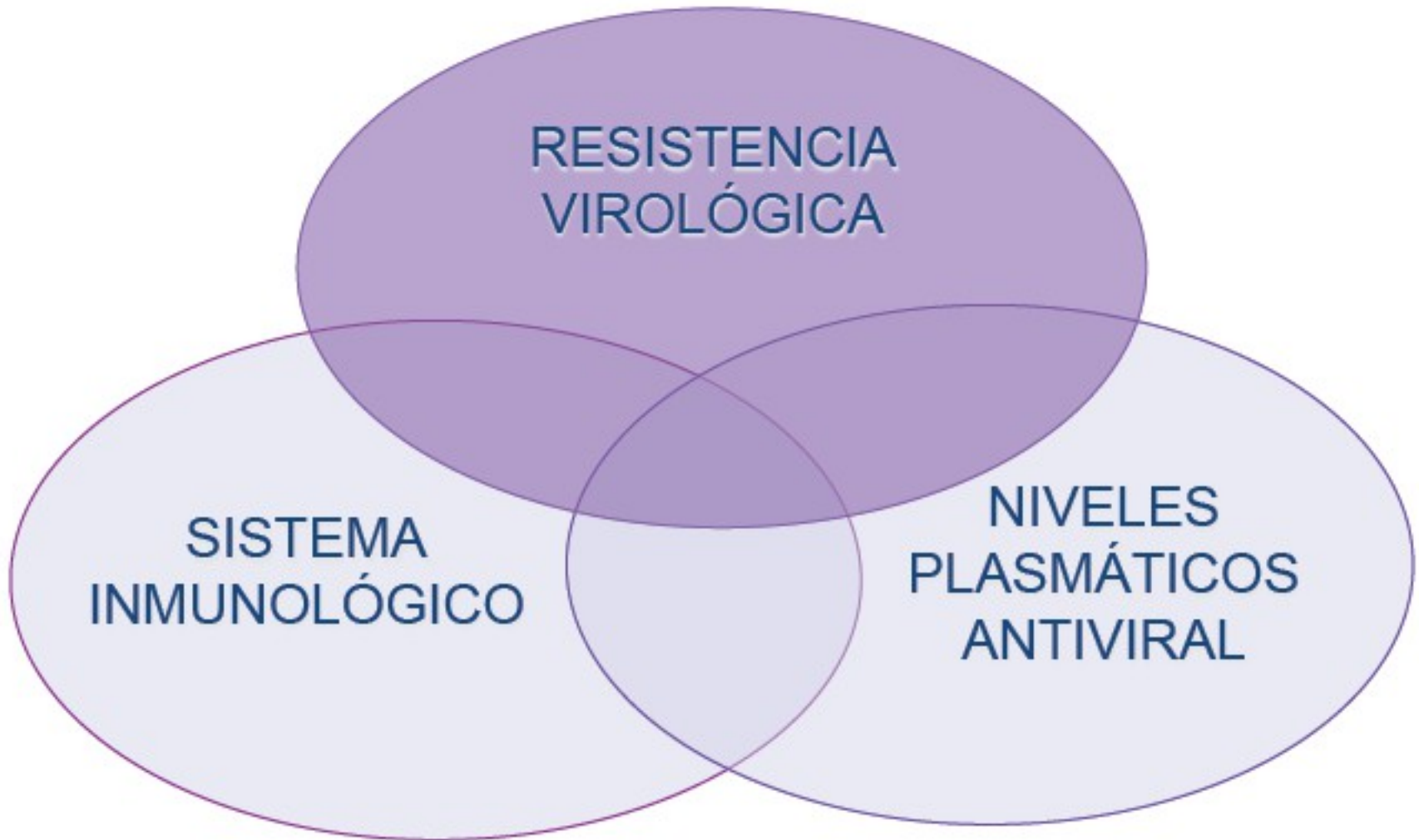
Consideraciones prácticas

Estudio resistencias si carga viral es superior a 1000 copias/mL

No hay resistencia si no hay exposición previa al fármaco

Ni todos los fallos son mutaciones, ni todas las mutaciones dan fallo

No todo son resistencias o fracasos a pesar de ellas!!



Sumario

Definición y alcance

Discusión

Solución

Sumario

Definición y alcance

Discusión

Solución

Conclusiones

Consideraciones prácticas ante sospecha

Cambio empírico:

Severidad enfermedad

D+/R-

Sobreinmunosupresión

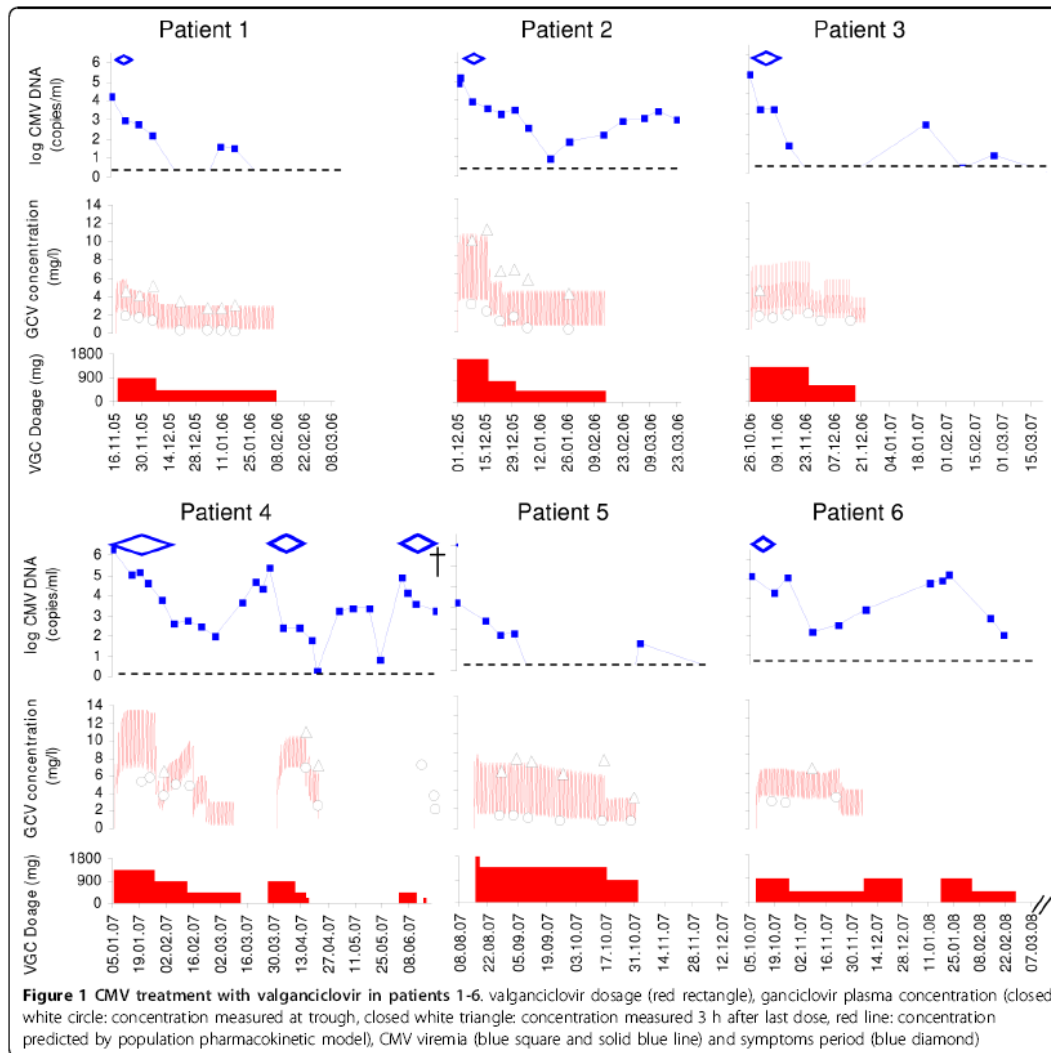
Siempre a dosis plenas

Rebajar inmunosupresión

Otras alternativas ante sospecha

Papel de TDM

La TDM no ayuda a correlacionar niveles con aclaramiento CMV



Otras alternativas ante sospecha

Papel de TDM

Uso de inmunoglobulinas

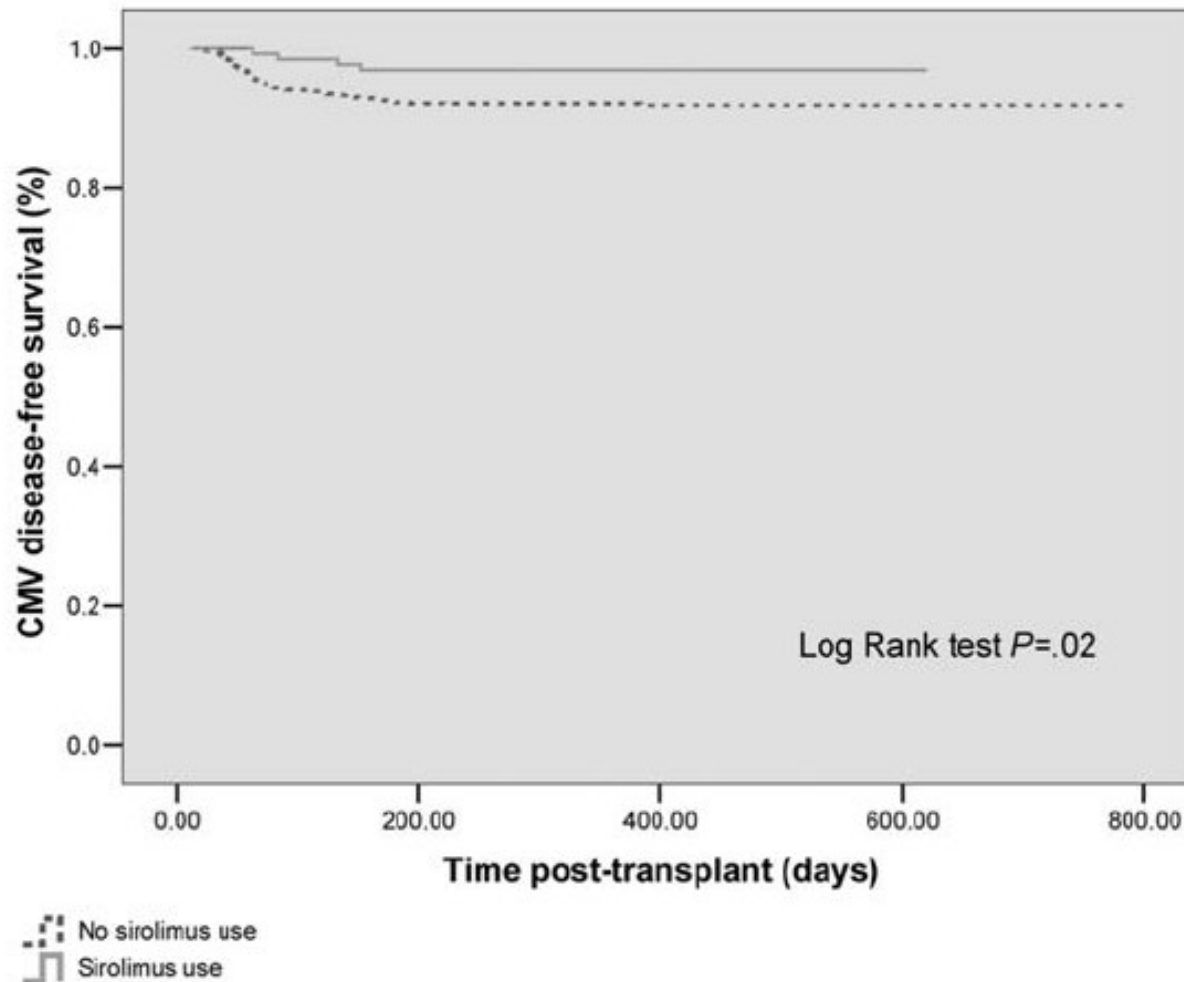
Inmunoterapia adoptiva

Leflunomida

Artesunato

Reconversión a mTOR

mTOR reduce la incidencia de CMV



mTOR reduce la incidencia de CMV

Table 3. Global risk factors for cytomegalovirus (CMV) disease in kidney allograft recipients.

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (CI 95%)	<i>P</i>	OR (CI 95%)	<i>P</i>
Donor age >60 years	1.93 (1.27–2.92)	.002	2.3 (1.5–3.7)	<.001
Cyclosporine use	1.9 (1.22–3.06)	.04	1.7 (1.1–2.9)	.03
Prophylaxis against CMV	2.2 (1.2–4)	.007
Sirolimus use	0.32 (0.12–0.9)	.03	0.27 (0.1–0.78)	.016
Kidney-pancreas transplantation	2.33 (1.1–5)	.03	3.7 (1.5–9.1)	.005
CMV D ⁺ /R ⁻	5.9 (3.7–9.4)	<.001	7.3 (4.4–12)	<.001
Epstein-Barr virus D ⁺ /R ⁻	4.87 (1.7–13.8)	.003
Use of OKT3 or antithymocyte globulin for induction	2.1 (1.14–3.8)	.002	2.14 (1.1–4.4)	.04
Viral infection other than CMV ^a	1.97 (1.3–3)	.002
Acute rejection episode	2.63 (1.66–4.1)	<.001	2.7 (1.6–4.4)	<.001
Chronic graft malfunction	2.1 (1.4–3.2)	<.001	1.8 (1.1–2.9)	.01

Ya tenemos confirmación!!!

Doble dosis ganciclovir

Aumentar la dosis de ganciclovir puede ser útil

TABLE 1. Use of high-dose ganciclovir/valganciclovir in the treatment of ganciclovir-resistant CMV replication

n	Tx	Age/sex	Baseline disease	D/R serology	Basal immunosuppression ^a (induction/ additional ^b)	CMV prevention ^c	CMV replication			Treatment with high-dose GCV/VGC				
							Symptoms	Viral load (copies/mL)/ day after transplantation	Mutations		Regimen ^e / duration (days)	Viral response/ time to negative viral load (days)	Minimum neutrophil count ($\times 10^9/L$)/ G-CSF treatment	Complications of neutropenia
									UL97/UL54	GCV EC ₅₀ ^d				
1	K	46/M	IN	+/-	T/M/S (thymoglobulin/S bolus)	PT	/asymptomatic	5011/+63	C603W/not done	5-15 \times	Intermediate GCV (12)	Yes/7	0.9/Yes	No
2	K	38/F	GN	-/+	T/M/S (none/none)	PT	/asymptomatic	1794/+78	A594V/none	5-15 \times	Intermediate GCV (7), full GCV (21)	Yes/21	1.2/No	No
3	K	36/M	DM	+/-	T/M/S (none/none)	UP	/asymptomatic	1251/+110	M460V/I/none	5-15 \times	Intermediate GCV (21)	Yes/14	1.8/No	No
4	K-P	32/M	DM	+/-	T/M/S (none/none)	UP	Colitis	1398/+120	A594T/none	2-5 \times	Intermediate GCV (28)	Yes/21	1.5/No	No
5	L	45/M	CF	+/-	T/M/S (none/S bolus)	UP	/asymptomatic	1794/+200	L595S/none	5-15 \times	Intermediate GCV (14), full GCV (14), intermediate VGCV (14)	Yes/28	1.4/No	No
6	K	46/F	PK, HIV+	+/-	T/M/S (none/none)	UP	/asymptomatic	3981/+94	None/T503I	2-5 \times	Full VGCV (56)	Yes/42	1.1/No	No

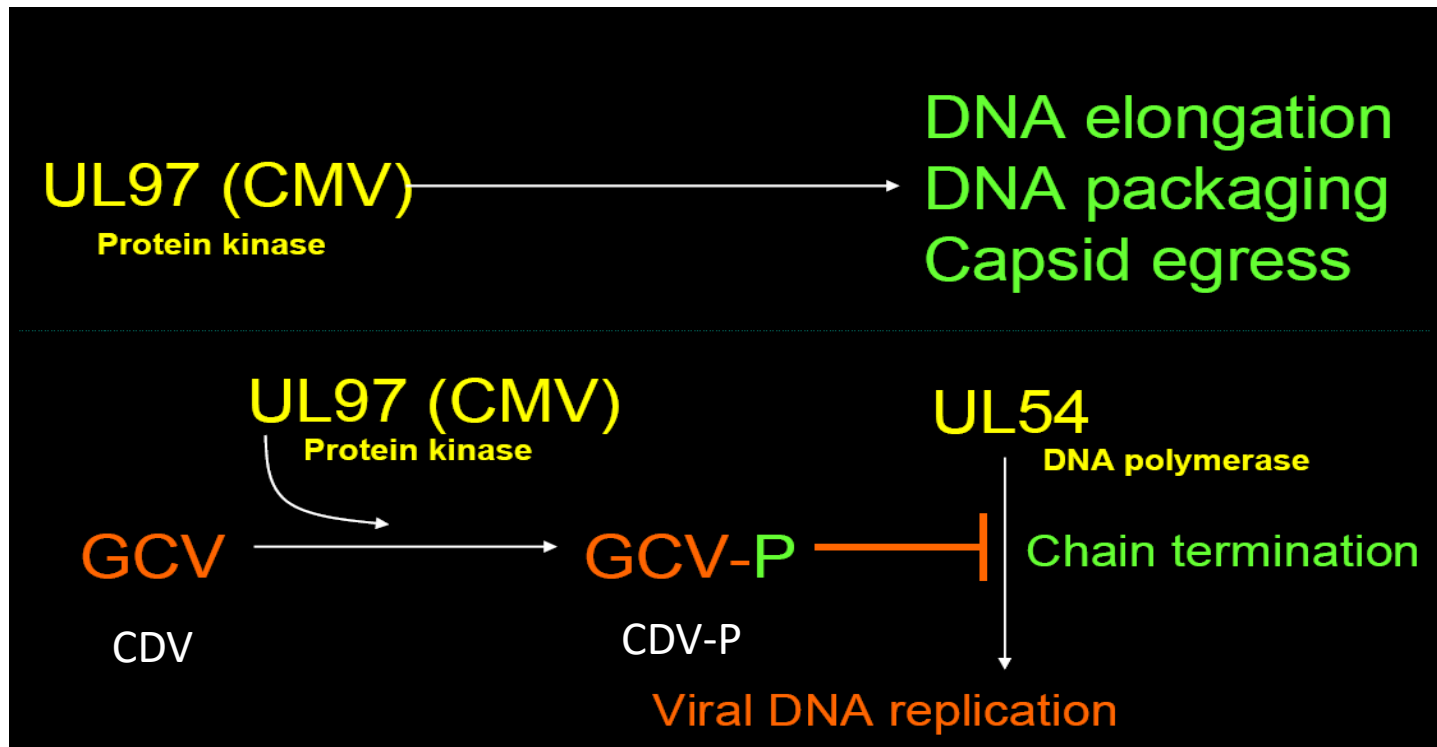
Ya tenemos confirmación!!!

Doble dosis ganciclovir

Foscarnet

CMX001

Brincidofovir (CMX001)



Brincidifovir

Ventajas:

Buena biodisponibilidad oral

Mejor IC50 frente cidofovir

No acumulación túbulo renal

Activo frente a virus DNA

Inconvenientes:

Diarrea

Brincidifovir es útil en profilaxis

Study Group	Patients with CMV Events	Absolute Risk Difference	P Value†
	<i>no./total no. (%)</i>	<i>percentage points (95% CI)</i>	
Placebo	22/59 (37)	—	—
CMX001			
40 mg weekly	13/25 (52)	15 (-8 to 38)	0.23
100 mg weekly	6/27 (22)	-15 (-35 to 5)	0.22
200 mg weekly	12/39 (31)	-6 (-26 to 13)	0.53
200 mg twice weekly	7/30 (23)	-14 (-34 to 6)	0.24
100 mg twice weekly	5/50 (10)	-27 (-42 to -12)	0.002

Ya tenemos confirmación!!!

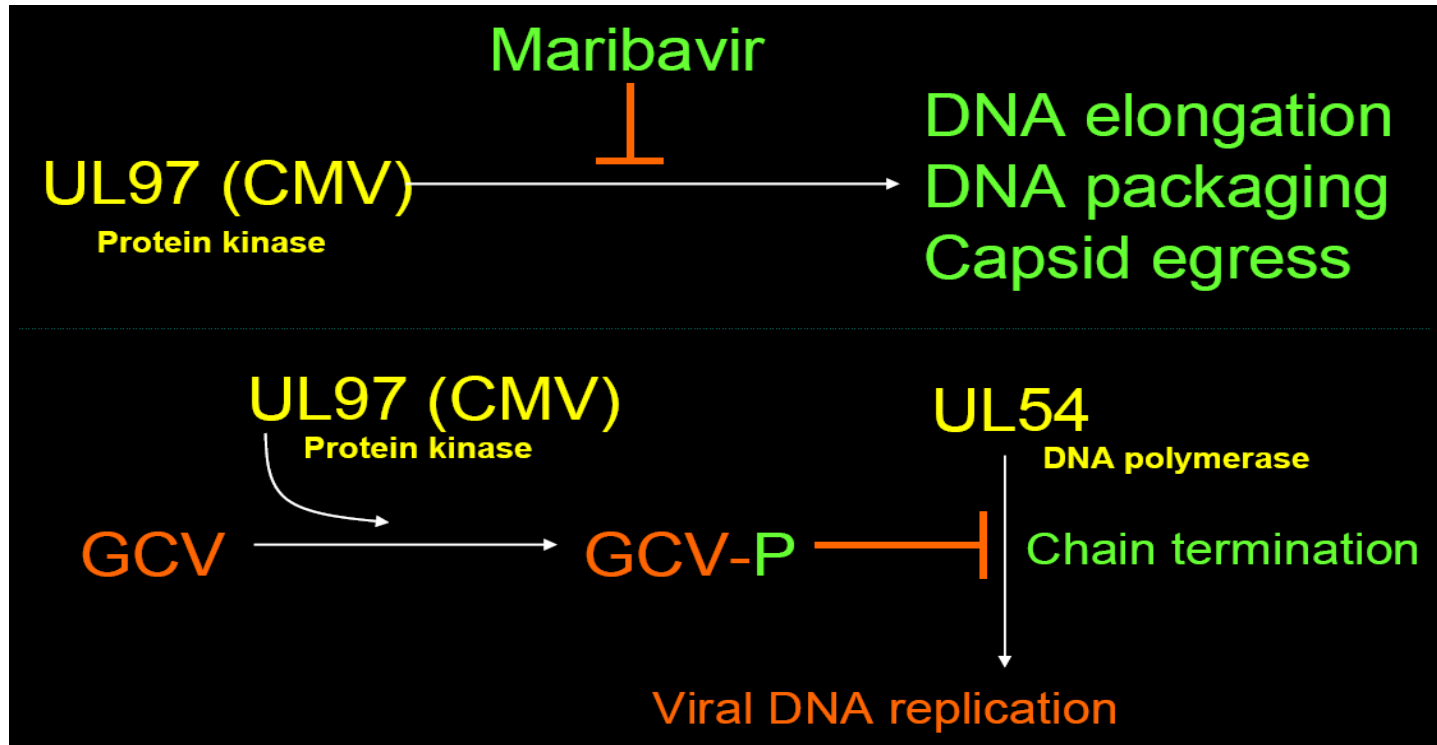
Doble dosis ganciclovir

Foscarnet

CMX001

Maribavir

Maribavir



Maribavir

Ventajas:

Buena biodisponibilidad oral

No mielosupresión

Inconvenientes:

Resistencia cruzada ganciclovir

Mayor inconveniente: no es útil en profilaxis

Parameter	100 days posttransplantation		p-Value ¹
	Ganciclovir 1000 mg TID (N = 120)	Maribavir 100 mg BID (N = 113)	
EC-confirmed CMV disease	0	10 (9%)	0.0007
Investigator-determined CMV disease	3 (3%)	17 (15%)	0.0008
CMV infection or EC-confirmed disease			
pp65 antigenemia ²	19 (16%)	49 (43%)	< 0.0001
CMV DNA PCR ²	18 (15%)	59 (52%)	< 0.0001
pp65 antigenemia <u>or</u> CMV DNA PCR ²	24 (20%)	68 (60%)	< 0.0001
Initiation of anti-CMV therapy	5 (4%)	37 (33%)	< 0.0001

Maribavir puede ser útil tratamientos refractarios

Patient no.	Age (years)/gender	Transplant type	CMV serostatus	Months post transplant	Months since first CMV +	CMV organ disease	Prior CMV treatment	Known genotypic resistance (to)
1	39/female	Kidney (deceased donor)	D + /R -	12	11	Glomerulitis, retinitis	ValGCV, FOS, CMVlg, CDV, LEF	Yes (GCV)
2	65/male	Lung (single)	D + /R -	16	11	Pneumonitis	ValGCV, GCV, FOS, LEF, CMVlg	Yes (GCV)
3	68/female	Lung (double)	D + /R -	33	30	Duodenitis, retinitis	ValGCV, GCV, FOS, IVlg, CDV	Yes (GCV, FOS, CDV)
4	44/male	Heart	D + /R -	17	8	-	GCV, FOS, CMVlg, ValGCV	Yes (GCV, FOS)
5	47/male	Small intestine	D + /R -	5	1.5	Enteritis ¹	GCV, ValGCV, FOS, LEF, CMVlg	No
6	15/female	Stem cell (allogeneic)	D - /R +	0.7	0.6	Pneumonitis	FOS, GCV, IVlg	No

Maribavir puede ser útil tratamientos refractarios

Patient no./ transplant type	Baseline CMV DNA blood level (copies/mL)	Other CMV therapy within first 6 weeks of MBV	Days on MBV until CMV undetectable	Total days of MBV treatment	MBV PK: C _{min} (µg/mL)	Developed genotypic resistance to MBV
1/Kidney	58,500	LEF	–	228	0.35 (400 mg b.i.d.) 0.70 (800 mg b.i.d.)	No
2/Lung	50,947	CsA switched to sirolimus	6	186	4.9 (400 mg b.i.d.)	No
3/Lung	7200	Intravitreal FOS	41	147	3.4 (400 mg b.i.d.)	No
4/Heart	1,811,171	–	–	376	10.1 (400 mg b.i.d.)	Yes (UL97: T409M, H411Y)
5/Small intestine	18,203	IV FOS, CMVlg	20	227	2.2 (400 mg b.i.d.)	No
6/Stem cell	8283	CMVlg	10	15 ¹	15.3 (400 mg b.i.d.)	No

Ya tenemos confirmación!!!

Doble dosis ganciclovir

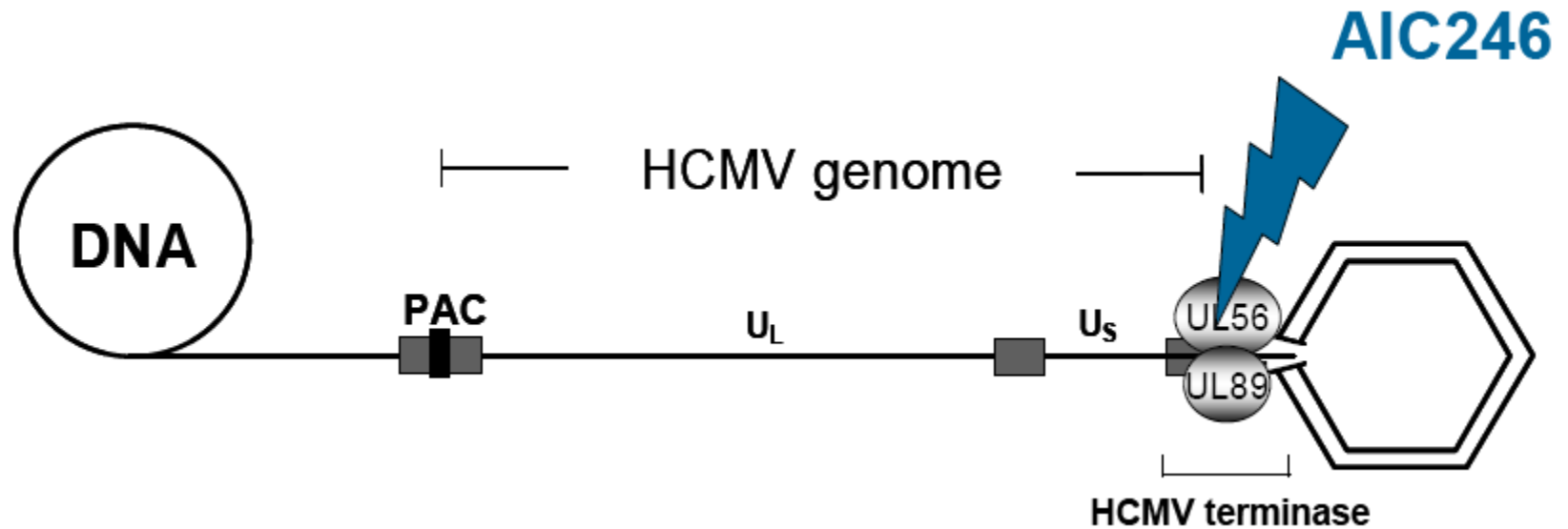
Foscarnet

CMX001

Maribavir

Letemovir

Lettermovir inhibe la terminasa viral



Letermovir

Ventajas:

Buena biodisponibilidad oral

Sólo activo frente CMV

No mielosupresión

No resistencia cruzada ganciclovir

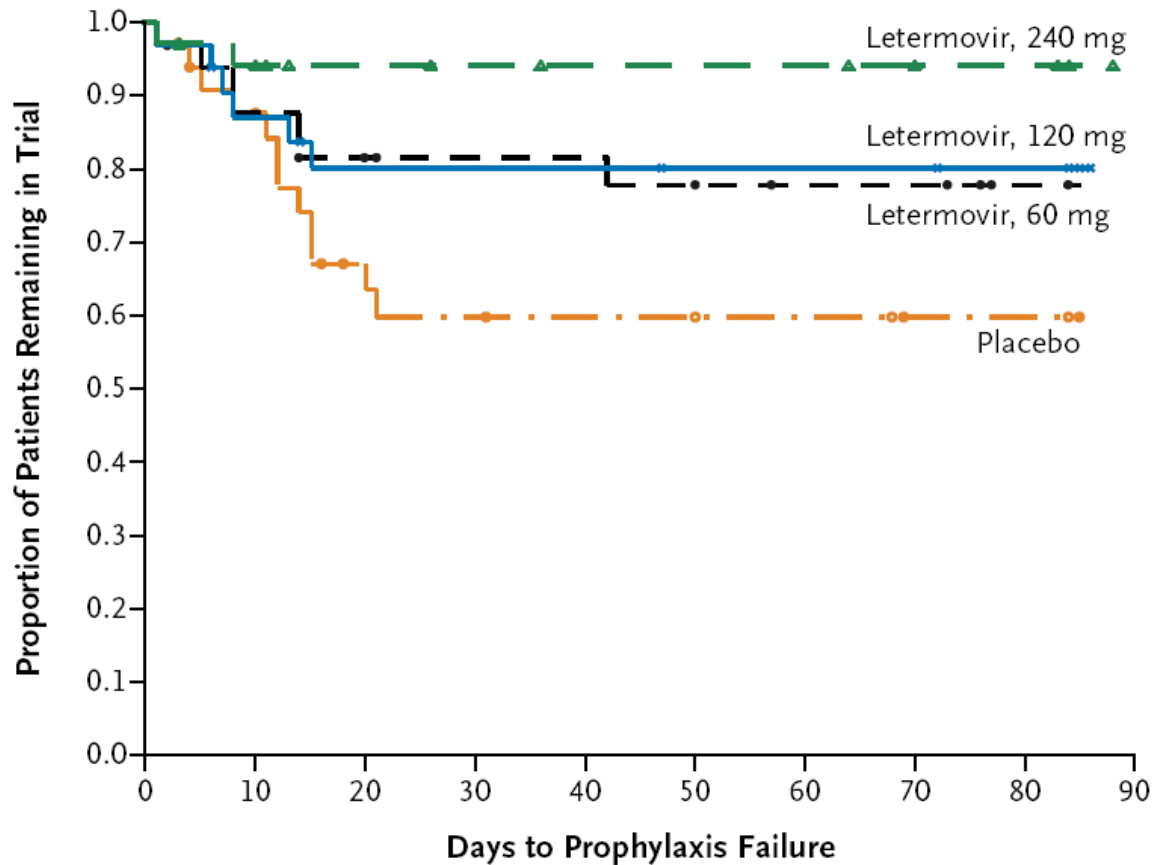
Inconvenientes:

????

Letermovir es útil en el tratamiento anticipado

	Letermovir 40 mg BID (<i>N</i> = 4)	Letermovir 80 mg QD (<i>N</i> = 8)	Standard of care (<i>N</i> = 7)
Patients with viral clearance, <i>n</i> (%)	2 (50.0)	4 (50.0)	2 (28.6)
Patients without viral clearance, <i>n</i> (%)	2 (50.0)	4 (50.0)	5 (71.4)

... y en profilaxis



Mensaje

**USO RACIONAL
ANTIMICROBIANOS**