

GRUPO 1

Infecciones Multirresistentes en Trasplante Renal

Madrid, 27-28 Octubre de 2017

Infecciones multirresistentes en trasplante renal

1. Infecciones Bacterianas

- Introducción y Definiciones
- Epidemiología y Factores de riesgo
- Bacilos Gram negativos resistentes
 - Enterobacterias productoras de BLEE y de carbapenemasa
 - *Pseudomonas* y *Stenotrophomonas* multirresistentes
- Infecciones del tracto urinario
- *Staphylococcus aureus* meticilín resistente
- Enterococo resistente a Vancomicina

2. Infección por *Clostridium difficile*

- Introducción y Definiciones
- Epidemiología y Factores de riesgo
- Opciones terapéuticas

3. Infección por CMV resistente a Ganciclovir

- Introducción y Definiciones
- Epidemiología y Factores de riesgo
- Diagnóstico de resistencias
- Opciones terapéuticas

INFECCIONES BACTERIANAS

INFECCIONES BACTERIANAS

DEFINICIONES:

- **MULTI-RESISTENTE (MR):** resistencia a uno o más agentes en tres o más categorías antimicrobianas activas contra las bacterias aisladas (*S. Aureus* se define MR si es meticilin resistente)
- **EXTREMADAMENTE RESISTENTE (XR):** susceptibilidad a no más de 2 clases de antimicrobianos activos contra las bacterias aisladas.
- **PANRESISTENCIA:** ausencia de susceptibilidad a todos los agentes antimicrobianos activos contra las bacterias aisladas.
- **ESKAPE:** *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*

INFECCIONES BACTERIANAS

INTRODUCCIÓN:

- La infección es la segunda causa de muerte en el portador de TOS (en torno 18%)
- En el trasplante renal (TR) la prevalencia de infecciones por bacterias MR en el periodo postrasplante es del 14%
- La infección por bacterias MR es más frecuente en los primeros meses post-TR
- La infección bacteriana por microorganismos MR disminuye la supervivencia del injerto y del paciente.
- En los pacientes trasplantados de órgano sólido, las infecciones por Enterobacterias MR/XR y bacterias no fermentadores MR/XR están aumentando, mientras que por *S. aureus* ha disminuido.
- Ante una infección activa es imprescindible la instauración de tratamiento antibiótico PRECOZ y ADECUADO para disminuir la mortalidad, teniendo en cuenta la epidemiología propia de cada centro.

Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 7): 49–73
Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(Supl 2):40
Curr Opin Infect Dis 2012, 25:445
Transplantation Proceedings, 2007; 39, 2222
Am J Transplant 2009; 9:1657

INFECCIONES BACTERIANAS

FACTORES DE RIESGO

TRASPLANTE ÓRGANO SÓLIDO

- Hospitalización prolongada
- Vías centrales
- Sondas vesicales
- Nutrición parenteral
- Intubación orotraqueal
- Terapia renal sustitutiva

TRASPLANTE RENAL

- Trasplante combinado Páncreas-Riñón
- Retraso en la función del injerto en trasplantes subóptimos
- Estenosis ureterales/RVU post-TR
- Alteraciones previas de la vía urinaria
- Necesidad de reintervención quirúrgica
- VHC

INFECCIONES BACTERIANAS

RECOMENDACIONES GENERALES TOS:

- Para prevenir las infecciones por bacterias MR en los hospitales se recomienda aplicar las recomendaciones de la CDC (transmisión vertical y horizontal) (A)
- El tratamiento antibiótico empírico de las infecciones bacterianas, en los pacientes SOT, se debe basar en:
 - los resultados epidemiológicos locales
 - la historia de colonización del paciente y/o en las infecciones previas, por gérmenes resistentes (A)
- Se debe valorar cuidadosamente el tratamiento antibiótico en los pacientes asintomáticos, para reducir las posibilidades de infección posterior por microorganismos MR (B)
- El tratamiento quirúrgico o drenaje de las colecciones supurativas abdominales es deseable cuando es posible ya que las posibilidades de curación con tratamiento conservador son bajas (B)

INFECCIONES BACTERIANAS

Resumen de las políticas de control de infección de gérmenes MR en TR

SAMR	Recomendado	Recomendado	Solo si se ha detectado previamente	Recomendado Mupirocina nasal	Recomendado
ENTEROCOCO VR	Recomendado	Recomendado	Solo si alta prevalencia o epidemia	NO Recomendado	Recomendado
E. COLI BLEE	Recomendado	NO Recomendado	NO Recomendado	NO Recomendado	Recomendado durante epidemias
OTRAS ENTEROBACTERIAS BLEE o AmpC	Recomendado	Recomendado	NO Recomendado	NO Recomendado	Recomendado
ENTEROBACTERIAS CARBAPENEMASA	Recomendado	Recomendado	NO Recomendado	NO Recomendado	Recomendado
BGN NO FERMENTADORES MR	Recomendado	Recomendado	NO Recomendado	NO Recomendado	Recomendado

(*) No se recomienda screening por exudados nasales o rectales. Sí se recomienda la realización de urocultivos en el momento del TR para descartar colonización urinaria por BGN MR

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN ENTEROBACTERIAS

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA:

- Las infecciones por enterobacterias MR son una causa en aumento de infecciones nosocomiales (12% de incidencia)
- Incremento de las resistencias combinadas y múltiples en este tipo de microorganismos
- Según TIPO DE RESISTENCIA se pueden dividir en:
 - BETALACTAMASA
 - Representantes más relevantes:
 - BLEE: *E. coli* y *Klebsiella*
 - AmpC: *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella morganii*
 - CARBAPENEMASA
 - *Klebsiella* el más relevante

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN BETALACTAMASAS

- La incidencia particular de infecciones por *Enterobacterias BLEE* en el TR es aproximadamente del **12%**.
- **70%** de los casos de infecciones por Enterobacterias MR en el trasplante renal son **ITUs**

FACTORES DE RIESGO:

- Trasplante combinado páncreas-riñón
- Colonización intestinal
- Exposición a antibióticos de amplio espectro
- Necesidad de HD postrasplante
- Obstrucción de la vía urinaria

** El TR se ha identificado como factor de riesgo independiente para padecer una bacteriemia por Enterobacterias MR

Am J Transplantation 2008; 8: 1000

Transpl Infect Dis 2015: 17: 800

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(Supl 2):40

SCREENING Y DESCOLONIZACIÓN:

- No contraindicado el TR en paciente colonizado por germen BLEE/AmpC. Aún así se ha relacionado con una peor evolución.
- A pesar de que la colonización intestinal se describe como un factor de riesgo en de infecciones por enterobacterias con betalactamasa, en el caso particular del TR no existe evidencia que apoye la recomendación de realizar screening universal para descartar colonización intestinal en todos los pacientes.

Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 7): 49–73

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN BETALACTAMASAS

INFECCIÓN DEL LECHO QUIRÚRGICO:

- En el TR la incidencia de infección lecho quirúrgico se ha descrito entre 2-20%, aunque la mayoría de las series describen una incidencia menor del 10%
- Las bacterias más frecuentes son: *S. aureus*, *Staphylococco CN*, *Enterococcos*, *Enterobacterias* (50%) y *Pseudomonas aeruginosa*
- La infección del lecho quirúrgico se correlaciona con la supervivencia del injerto y del receptor en el periodo post-TR inmediato.

FACTORES DE RIESGO:

- DM
- Obesidad
- Reintervención quirúrgica

Como profilaxis antibiótica preTR se recomienda tratamiento con Cefazolina, excepto en pacientes en los que coexistan varios factores de riesgo para infección del lecho quirúrgico, en los que se recomienda valorar otras pautas profilácticas (por ejemplo Ertapenem) (D)

- Ureter dilatado.
- Trásfusión intraoperatoria
- Inducción con ATG

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN CARBAPENEMASAS

- Las infecciones por bacterias carbapenemasas (CR) han presentado una incidencia creciente en los últimos años con un alto índice de recaídas.
- El sufrir una infección por una bacteria CR incrementa la mortalidad (40% en estudios realizados en TR). En particular la infección por *Klebsiella pneumoniae CR* en pacientes con TR se asocia con mayor riesgo de muerte precoz a los 6 meses del receptor.
- La ITU es la infección más frecuente por este tipo de bacterias en el TR.

FACTORES DE RIESGO:

- Trasplante combinado páncreas-riñón
- Colonización intestinal
- Obstrucción de la vía urinaria con necesidad de catéteres o stents ureterales

Transpl Infect Dis 2014; 16: 775

Transplantation Reviews 2017

BMC Infect Dis 2016;16:427–35

SCREENING Y DESCOLONIZACIÓN:

- No contraindicado el TR en paciente colonizado por BGN CR. Aún así el riesgo de infección del injerto y muerte del paciente está probablemente elevado.
- A pesar de que la colonización intestinal se describe como un factor de riesgo en de infecciones por enterobacterias con carbapenemasa, en el caso particular del TR no existe evidencia que apoye la recomendación de realizar screening universal para descartar colonización intestinal en todos los pacientes.

Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 7): 49–73

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN ENTEROBACTERIAS

RESUMEN RECOMENDACIONES:

- El screening de colonización del intestino por enterobacterias en los pacientes en lista de espera de TR no se recomienda (B). Sí se recomienda en situación de epidemia (B)
- La descolonización intestinal para enterobacterias pretrasplante no es recomendable por la baja eficacia a largo plazo de las diferentes terapias, pero sí en situación de epidemia (C)
- Las infecciones por *Klebsiella pneumoniae* BLEE, *Enterobacterias AmpC* y BLEE o *Carbapenemasa* precisan aislamiento de contacto (B)
- El *E Coli* BLEE no precisa aislamiento en la mayoría de los casos (B)
- Para las infecciones por *Enterobacterias betalactamasa* (BLEE o AmpC) en pacientes portadores de TR hospitalizados se recomienda el uso de CARBAPENEMS: **Ertapenem** en lugar de Imipenem o Meropenem (B).
- La piedra angular del tratamiento de las infecciones por *Enterobacterias productoras de carbapenemasa* es la **Colistina**. Dada la nefrotoxicidad de este fármaco en muchos casos las terapias combinadas con Tigeciclina, Aminoglucósidos, Fosfomicina o Carbapenems a altas dosis son las opciones más recomendables (B)

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN NO FERMENTADORES

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA:

- *Pseudomonas aeruginosa* es una causa relevante de neumonía y bacteriemia en el postrasplante inmediato (*Burkholderia*, *Stenotrophomonas* y *Achromobacter* son menos frecuentes)
- El 50% de las *Pseudomonas* aisladas son MR
- Escasos datos sobre prevalencia de las infecciones por estos gérmenes en población TR en España.

FACTORES DE RIESGO:

- Trasplante previo
- Haber padecido una infección nosocomial
- Estancias en UCI.
- Shock séptico

SCREENING Y DESCOLONIZACIÓN:

- No contraindicado el TR en paciente colonizado por BGN no fermentadores MR. No datos en TR para valorar su influencia en la supervivencia del injerto o del paciente.
- El screening para descartar colonización en pacientes que van a recibir un TR no está recomendado.

INFECCIONES BACTERIANAS: BGN NO FERMENTADORES

RESUMEN RECOMENDACIONES:

- Se recomienda el no-contacto entre pacientes, pre y post trasplante, para evitar la colonización por gérmenes no fermentadores
- Usar los antibióticos con moderación y con la duración precisa (B)
- Se recomienda usar dos o tres clases de antibióticos para el tratamiento de infecciones por bacterias no fermentadores MR/XR basados en la resistencia según el fenotipo y durante un tiempo de 10-14 días (B)
- Los antibióticos Beta-lactámicos se deben administrar en infusión continua y los Aminoglicósidos y Fluoroquinolonas a doble concentración (B)

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

DEFINICIONES:

- BACTERIURIA ASINTOMÁTICA (BA): aislamiento microbiológico en orina sin clínica.
- ITU RECURRENTE: - 3 o más episodios en 12 meses
- 2 o más episodios en los últimos 6 meses

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA:

- Alta frecuencia de infecciones urinarias en el post-TR:
 - BA 40% en el primer años post-TR
 - ITU recurrente 5-30%.
- Ha aumentado la incidencia de ITUs provocadas por gérmenes MR

FACTORES DE RIESGO ITU:

- Edad avanzada
- Sexo femenino
- Necesidad de HD en el periodo postrasplante.

- DM como factor de riesgo para tener ITU por un germen MR

Transpl Infect Dis 2012; 14:595

PLoS One, 2015; 3:10

Am J Transplantation 2015; 15: 1021

Nephrol Dial Transplant 2017 Oct 1;32(10):1758-176

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

ITU RECURRENTE:

- Las ITUS recurrentes están producidas principalmente por bacterias MR, siendo el *E. coli* el más frecuente.
- Se recomienda descartar siempre alteraciones de la vía urinaria (vejiga neurógena, estenosis ureterales, RVU) que puedan corregirse quirúrgicamente.
- La mayoría de los episodios no tienen causa anatómica y solo precisan tratamiento médico
- En caso de pacientes con poliquistosis renal que mantengan sus riñones propios, valorar siempre la infección de quistes.
- Las ITUs recurrentes aumentan el riesgo de cicatrices en el injerto.
- En el momento actual es controvertida la asociación con una mayor disfunción del injerto a largo plazo.

FACTORES DE RIESGO:

- Infección por una bacteria MR
- Persistencia de la bacteriuria tras tratamiento adecuado
- Edad avanzada (>60 años)
- Reintervención

** Los clásicos factores de riesgo de ITU recurrente en la población general (sexo femenino o diabetes) no son aplicables en el TR.

Clin Transplant 2014 Jun;28(6):683

PLoS One, 2015; 3:10

Am J Transplantation 2015; 15: 1021

Nephrol Dial Transplant 2017 Oct 1;32(10):1758-176

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

TRATAMIENTO:

- No se debe realizar screening sistemático de cultivo de orina en portadores de TR más allá de los 2m post-TR, siempre que no sean portadores de algún tipo de dispositivo urológico (sonda vesical, catéteres o stents ureterales, nefrostomias).
 - En este grupo de pacientes evitar el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas.
- ITUS RECURRENTES:
 - No datos en TR sobre la eficacia de diferentes tipos de profilaxis antibiótica. No datos en TR sobre la eficacia de las vacunas bacterianas individualizadas frente a las ITUs en TR.
 - No datos sobre eficacia de medidas no farmacológicas: extracto de arándano
 - **FOSFOMICINA:** posible opción en TR por no haberse incrementado las resistencias a este fármaco en la última década
 - NITROFURANTOINA en dosis profiláctica es la medida más útil en mujeres no trasplantadas. Actualmente existe una alarma de la AEMPS sobre el riesgo de neumonitis intersticial en su uso como profilaxis.
- POSIBLES OPCIONES PREVENTIVAS:
 - Evitar ATB de amplio espectro como profilaxis en el trasplante (especialmente Meropenem o Imipenem)
 - No se ha demostrado una clara eficacia de las terapias de descolonización intestinal a largo plazo

INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

- Se recomienda realización de Urocultivo periódico durante el tiempo de permanencia del catéter endoureteral y tratamiento en caso de resultado positivo (D)
- No se recomienda el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas en trasplantados renales a partir del 2º mes postrasplante (se excluyen a los pacientes portadores de cualquier tipo de dispositivo urológico) (C)
- Las ITUS recurrentes en los trasplantes renales es un problema común; aunque muchos pacientes no tienen problemas anatómicos, se recomienda un estudio morfológico y/o dinámico de la vía urinaria (B)
- La profilaxis universal con Cotrimoxazol no protege de las ITUs e incrementa el riesgo de infecciones por bacterias MR.
- La profilaxis para el tratamiento de las ITU recurrentes no se basa en una evidencia científica; la decisión se basa en la experiencia del clínico (D)

INFECCIONES BACTERIANAS: *S. aureus* MR

INTRODUCCIÓN:

- Bacteria anaerobia gram positiva con una alta prevalencia mundial: 1.5-3% de portadores asintomáticos en la población general.
- Cuando produce infección activa, la bacteriemia por SAMR alcanza índices de mortalidad del 20%.
- En los TOS el SAMR asocia las diferentes complicaciones perioperatorias: bacteriemia, infección de la herida quirúrgica (menor frecuencia que los BGN), colecciones intrabdominales y neumonía.

FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN ACTIVA:

- Intervención quirúrgica
- Exposición a antibióticos de amplio espectro
- Estancias en UCI
- Inmunosupresión: Esteroides
- Ser portador de SAMR o estar en contacto con portadores
- Portar cuerpos extraños (vías centrales, catéteres o drenajes abdominales...)

Transplant Int 2014;27:926

Am J Transplantation 2013; 13: 50

Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 7): 49–73

INFECCIONES BACTERIANAS: S. aureus MR

EPIDEMIOLOGÍA:

- El S. aureus es la principal causa de bacteriemia nosocomial en Europa.
- **En el TOS la incidencia está disminuyendo en los últimos años** (6ª causa de infección activa). Pero a pesar de esto la infección activa por SAMR conlleva una alta mortalidad.
- No existen muchos datos sobre su prevalencia (portadores / infección activa) en la población trasplantada. La mayoría de los datos son de estudios de Trasplante hepático.
 - 8.5% (0.1-27%) de los pacientes en el momento del THO son portadores nasales
- El ser portador de SAMR pretrasplante y postrasplante incrementa significativamente (6 y 11 veces respectivamente) el riesgo a padecer infección activa por SAMR en THO.
 - Estos datos no se han demostrado en Trasplante renal.
- Escasos datos de incidencia de colonización/infección en TR: 0.5-2%

Am J Transplant 2014;14:1887
Transplant Int 2014;27:926
Scan J of Infect Diseases, 2012; 44: 427
Transplantation Proceedings, 2013;45

INFECCIONES BACTERIANAS: *S. aureus* MR

ESTRATEGIAS PREVENTIVAS:

- **No existen datos específicos sobre estrategias preventivas para la población trasplantada.**
- Las diferentes estrategias propuestas han sido extrapoladas de otras poblaciones de riesgo:
 1. Higiene de manos y limpieza ambiental
 2. Screening y erradicación de SAMR en todos pacientes en el momento de ingresar para el trasplante renal
 3. Aislamiento de contacto
 4. Control de la administración de antibióticos de amplio espectro
- Pauta de descolonización propuesta:
 - Mupirocina tópica 2%: 1 aplic/12 h 5 días + baños con Clorhexidina durante 7 días
- ❖ Existen situaciones que implican SOLO colonización, NO infección. Valorar la necesidad de tratamiento antibiótico para un SAMR aislado en el postoperatorio de pacientes asintomáticos en:
 - Esputo
 - Drenajes
 - Exudado de herida quirúrgica

INFECCIONES BACTERIANAS: S. aureus MR

RESUMEN RECOMENDACIONES:

- No hay datos en la población trasplantada que recomienden el screening universal de portadores nasales pre trasplante, excepto en los pacientes en los que previamente se haya detectado (B)
- Valorar cuidadosamente la necesidad de tratamiento antibiótico para una SAMR aislado en esputo, drenajes o exudado de herida quirúrgica, en el postoperatorio de pacientes asintomáticos.
- Daptomicina y Linezolid son los fármacos recomendados para el tratamiento de la bacteriemia por MRSA en el TR. Dependiendo de la función renal, y recomendando la monitorización adecuada de niveles plasmáticos, se puede valorar también el tratamiento con Vancomicina (B)
- En caso de bacteriemias por SAMR con mala evolución con los antibióticos previos se podría utilizar el tratamiento con Ceftarolina (D).

INFECCIONES BACTERIANAS: ENTEROCOCO VANCOMICINA RESISTENTE (EVR)

RESUMEN RECOMENDACIONES:

- No se recomienda el screening para EVR en áreas de prevalencia baja o moderada; durante un brote o en áreas de alta prevalencia, la vigilancia activa para descartar colonización estaría indicada (B).
- En los pacientes colonizados se aconseja aislamiento de contacto (B)
- No se recomienda el tratamiento de descolonización (B)
- Se recomienda tratamiento con LINEZOLID en las bacteriemias por Enterococo Ampicilina-Vancomicina resistentes o con alergia a la Penicilina (B)
- En las infecciones por EVR sin bacteriemia se recomienda también el uso de LINEZOLID. Si la infección no es una neumonía también puede utilizarse Daptomicina (B)

INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

INTRODUCCIÓN:

- *Clostridium difficile* (CD) es una bacteria gram negativa formadora de esporas. Es la causa principal de la diarrea nosocomial asociada al uso de antibióticos (ATB).
- Se ha observado en la última década un incremento de la severidad de la infección por CD, influida por la aparición de cepas hipervirulentas (RT027 y 078).
- Existe una importante variabilidad clínica (portadores asintomáticos vs megacolon tóxico)

APMIS 2014, 123: 234–239

PLoS ONE 10(4): e0124483

J. Clin. Microbiol 2017. doi:10.1128/JCM

DEFINICIONES:

- CD LEVE: diarrea sin signos ni síntomas de colitis
- CD MODERADO: diarrea con datos de colitis (fiebre, dolor abdominal)
- CD SEVERO: leucocitosis >15000 cel/mcl, hipoalbuminemia (<3 g/dl) y/o deterioro de función renal (>1.5 veces la Crs basal)
- RECURRENCIA: reaparición de nuevos síntomas dentro de las siguientes 8 semanas tras la completa resolución de una infección por CD tras tratamiento adecuado

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

EPIDEMIOLOGÍA:

- La incidencia ha aumentado en la última década.
- Prevalencia en el total de TOS: 3-16%. En el **Trasplante renal** la incidencia se ha establecido en **<2%**
- RECURRENCIAS:
 - Recurrencia estimada total TOS: 19.7%
 - Están descritas hasta índices de recurrencia del 34% en TR

Infection 2015; 43:413

PLoS ONE 2015;10(4): e0124483

FACTORES DE RIESGO:

CD RECURRENTE

Edad >65 años

Hª previa antigua de CD

CD severo previo

Hospitalización prolongada

Uso prolongado de ATB *

Uso de IBP

- Puede aparecer 30-90 días tras ciclo ATB
- ATB más asociados: Cefalosporinas, Quinolonas y Clindamicina
- Hay descritos CD en pacientes sin haber tenido tratamiento antibiótico previo
- Un posible factor de riesgo descrito es la hipogamaglobulinemia.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

MEDIDAS GENERALES:

- Se recomienda la retirada del antibiótico inductor y del resto de los medicamentos que hayan podido predisponer a la infección por CD (IBP), tan pronto como sea posible
- Aislamiento de contacto
- Evitar el contagio con el LAVADO DE MANOS, más eficaz que las soluciones alcohólicas

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

TRATAMIENTO MÉDICO:

CD LEVE o MODERADO

- **METRONIDAZOL** 500 mg/8 h 10 días
- **VANCOMICINA** 125 mg/6 h 10 días

CD SEVERO

- **VANCOMICINA** 125 mg/6 h 10 días
- **FIDAXOMICINA** 200 mg/12 h 10 días

CD SEVERO y COMPLICADO

- **VANCOMICINA** 125 mg/6 h 10 días
- **FIDAXOMICINA** 200 mg/12 h 10 días

** Se recomienda valorar consulta a CGD para valorar necesidad de tratamiento quirúrgico**

CD RECURRENTE

- 1ª REC:
VANCOMICINA
FIDAXOMICINA
- 2ª REC:
VANCOMICINA pauta larga
FIDAXOMICINA
- 3ª REC: TRASPLANTE FECAL

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

- **FIDAXOMICINA:** 200 mg vo con/sin comida cada 12 horas, 10 días
 - Pobre absorción en el tracto GI alcanzando elevada concentración en las heces
 - Bajo riesgo de colonización por *Enterococo Vancomicina-R* ya que presenta actividad frente al *Enterococo*.
 - No descritas interacciones medicamentosas
 - Perfil de seguridad y tolerabilidad alta
- Similar eficacia de Fidaxomina y Vancomicina oral en el tratamiento de la infección por *CD* leve-moderada en su capacidad para producir la curación clínica.
- Fidaxomicina fue más eficaz que la Vancomicina oral en conseguir curación clínica en el tratamiento en la infección por *CD* leve-moderada en una muestra de pacientes que recibieron antibióticos concomitantes.
- Fidaxomicina podría ser más favorable en la reducción de la recaída.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

• **TRASPLANTE FECAL (TF):**

- Transferencia al receptor de heces frescas de donates sanos (por colonoscopia, enema o SNG) para restablecer la microflora intestinal dañada
- Alta eficacia en el tratamiento de las recaídas múltiples

- Muy pocos datos en pacientes con TOS: solo experiencias clínicas

- En los pacientes que presentan recidiva de la infección por CD, el TF por colonoscopia fué el más coste-efectivo, seguido del realizado por enema y del tratamiento con Fidaxomicina
- Existen estudios que muestran la seguridad y eficacia para el tratamiento de la infección por CD recurrente, refractaria o severa en pacientes inmunocomprometidos.

- Sin embargo se han descrito hasta un 30% de efectos secundarios en TOS
- Es posible la simplificación y estandarización del tratamiento con administración de las bacterias fecales criopreservadas en cápsulas, aún no disponibles.

Am J Gastroenterol 2014; 109:1065–1071

American Journal of Transplantation 2014; 14: 477–480

Ann Intern Med. 2016;165:609-616

Open Forum Infectious Diseases 2015

PLoS ONE 2016;11(2): e0149521

CLOSTRIDIUM DIFFICILE

NUEVAS TERAPIAS:

El uso exagerado de antibióticos está condicionando en gran parte formas recurrentes y severas de infección por CD en relación con resistencia microbiana, lo que obliga a la búsqueda de nuevas pautas terapéuticas:

- Anticuerpos antitoxinas (Bezlotozumab)
- Inhibidores de la esporulación y germinación.
- Inhibidores de las adhesinas.
- Inhibidores de la formación del biofilm.
- Sortasa
- Biosíntesis del p-cresol.
- Acción sobre los factores del huésped

INFECCIÓN POR CMV RESISTENTE

CMV RESISTENTE

DEFINICIONES:

- **Sospecha de resistencia:** persistencia de replicación viral a pesar de 2 semanas de tratamiento antiviral adecuado
- **CMV refractario (resistencia clínica):** persistencia de replicación viral en ausencia de resistencia confirmada
- **CMV resistente (resistencia virológica):** resistencia confirmada (mutación en UL97 y/o UL54) tras realizar genotipo (50% de los pacientes con sospecha clínica)

*J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2628
Transplantation 2016; 100 (10):74*

INTRODUCCIÓN:

- El CMV es uno de los patógenos más relevantes en el TOS
- Causa enfermedad invasiva y modula el sistema inmune del receptor. Esto implica un incremento de la morbilidad y la mortalidad.
- Tratamiento inicial: Ganciclovir (GCV), análogo de los nucleósidos que precisa su fosforilación a través de la proteinkinasa viral (UL97) previamente a su acción inhibiendo la polimerasa viral (UL54)
- El **CMV RESISTENTE a Ganciclovir** se caracteriza por un alto índice de recurrencias y una alta mortalidad (15-20%)

CMV RESISTENTE

INCIDENCIA:

- Está descrita una incidencia de un 2% de CMV resistente en el total de los TR con diferencias según el status CMV pretrasplante
 - 10-15% en los pacientes D+/R-
 - 0.15% en los pacientes R+
 - No casos descritos en pacientes D-/R-

J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2628
Transplantation 2011;92: 217–223
Transplantation 2010;89: 320–326

FACTORES DE RIESGO:

- CMV D+/R-
- Alto grado de inmunosupresión
- Infradosificación de GCV/ValGCV
- Viremias subclínicas prolongadas
- D+/R-: tratamiento anticipado (7-14%) vs tratamiento profiláctico (3-6%)
- Tratamiento profiláctico durante 6 meses

J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2628
J Clinical Virology 2017; 90: 57
Transplantation 2011; 92: 217

CMV RESISTENTE

ANÁLISIS DE RESISTENCIAS:

- GEN UL97 (90%)
 - Codifica para una proteinkinasa responsable de la fosforilación inicial del Ganciclovir en las células infectadas → **RESISTENCIAS GANCICLOVIR**
 - Diferente grado de GCV-R dependiendo del tipo de mutación
 - GEN UL54 (10%)
 - Codifica para una DNA-polimerasa viral, enzima objetivo de muchos fármacos antivirales → **RESISTENCIAS CRUZADAS**
 - Mutaciones en el gen UL54 se describen asociados o no a mutaciones en UL97
- Las técnicas utilizadas para el análisis de resistencias pueden tener **falsos negativos** al no detectar mutaciones presentes en <20% de la carga viral analizada. Posible utilidad de las más novedosas técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS)
- ** Se precisa al menos una carga viral de al menos 1000 cop/ml para poder realizar el análisis de resistencias

CMV RESISTENTE

OPCIONES TERAPEUTICAS DISPONIBLES (I):

• CAMBIO DE INMUNOSUPRESIÓN A i-mTOR:

- Los inhibidores mTOR como tratamiento inmunosupresor *de novo* o de introducción precoz (<3 meses post-TR) han demostrado, en estudios prospectivos y ensayos clínicos, un efecto protector frente al CMV comparado con otros inmunosupresores.
- En los pacientes tratados con inhibidores mTOR la incidencia de infección o enfermedad por CMV ha sido descrita significativamente inferior.
- Se han descrito series de casos de infección por CMV GCV-R con buena respuesta tras la introducción de un imTOR. Aún así existe escasa evidencia para recomendar su utilidad en casos de CMV GCV-R.

Transplant Int 25 (2012) e78–e82
Clin Transplant 2007; 21: 675

• AUMENTAR DOSIS DE GCV:

- Útil en casos de resistencias de bajo grado.
- Alta incidencia de efectos secundarios hematológicos.

CID 2013:56 (1 April)

CMV RESISTENTE

OPCIONES TERAPEUTICAS DISPONIBLES (II):

- **FOSCARNET (iv):**
 - Mecanismo de acción similar a GCV (DNA polimerasa como objetivo) → resistencia cruzada
 - Limitaciones por la toxicidad: nefrotóxico, tubulopatía, úlceras, cardiotoxico
- **CIDOFOVIR (iv):**
 - Mecanismo de acción similar a GCV (DNA-polimerasa como objetivo) → resistencia cruzada
 - Alto grado de toxicidad: nefrotóxico, toxicidad medular y ocular
- **Ig ANTI-CMV (iv):**
 - Uso ampliamente aplicado como tratamiento de soporte en CMV-R en pacientes durante el embarazo y trasplante
 - Datos sobre su eficacia escasos y contradictorios.
 - Podría tener una especial utilidad en pacientes con hipogammaglobulinemia

CMV RESISTENTE

OPCIONES TERAPEUTICAS DISPONIBLES (III):

• LEFLUNOMIDA (vo):

- Utilidad in-vitro por mecanismo antiviral diferente, dado que no inhibe la síntesis del DNA viral, actúa en una etapa más tardía impidiendo el ensamblaje final del virión impidiendo la formación de la nucleocápside viral → AUSENCIA DE RESISTENCIAS CRUZADAS.
- Toxicidad: hepática, digestiva y neurológica (neuropatía periférica)
- Datos solo extraídos de experiencias clínicas. No ensayos clínicos.
- Rango de respuesta 50% con lento descenso de la carga viral. Se ha planteado como tratamiento de CMV-R en asociación con un antiviral utilizando la Leflunomida como inmunosupresión de mantenimiento.

Transplant Infectious Disease 2012; 14: 111–120

Transplantation 2010;90: 419–426

• ARTESUNATO (vo):

- Antimalárico que inhibe la replicación viral in-vitro y in-vivo
- Datos solo extraídos de experiencias clínicas muy limitadas. No ensayos clínicos.
- Solo se han descrito casos de enfermedad por CMV moderada.

Journal of Clinical Virology 87 (2017) 12–16

CMV RESISTENTE

OPCIONES TERAPEUTICAS FUTURAS:

- **MARIBAVIR (vo):**

- Inhibidor de la pUL97. Mecanismo de acción diferente a GCV, Cidofovir y Foscarnet. Sin embargo ya se ha descrito subtipo de mutación UL97 altamente resistente a MBV.
- Datos solo de experiencias clínicas: 60% con buena evolución.
- No buenos resultados como tratamiento profiláctico en TMO y TH.
- Pendientes los resultados de dos ensayos clínicos realizados.

- **LETERMOVIR (vo):**

- Inhibe la terminasa viral
- Buena disponibilidad oral y escasa toxicidad. No resistencia cruzada.
- Buenos resultados en profilaxis y tratamiento preventivo. Pendientes ensayos clínicos

- **INMUNOTERAPIA ADOPTIVA CON CÉLULAS T (iv):**

- Opción principalmente utilizada en TMO con algún caso publicado en TR.
- Solo publicados casos clínicos.
- Precisa banco de donantes del que extraer linfocitos T activos.
- En este momento no disponemos de datos adecuados sobre efectos secundarios y la cinética de los linfocitos T citotóxicos que se administran.

J Clin Virol 2006; 37: 124–127

Journal of Clinical Virology 87 (2017) 12–16

Transpl. Int. 27 (2014) 77–86

American Journal of Transplantation 2015; 15: 827

1