

Tratamiento de la infección bacteriana en el trasplante de órgano sólido



VI CURSO DE AVANCES EN ANTIBIOTOTERAPIA
15 - 16 - 17 - 18 - 19 Febrero de 2008
Hospital de La Princesa

SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA
LEYES 23
MARTES 24
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
HOSPITAL DE LA PRINCESA
SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA
(Dr. M. LÓPEZ-BREA)

HOSPITAL DE LA PRINCESA
SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA
I CURSO DE AVANCES EN ANTIBIOTOTERAPIA
15 - 16 - 17 - 18 - 19 Febrero
PROGRAMA
CONCEPTOS GENERALES DE
ANTIBIOTOTERAPIA, ANTIBIÓTICOS
ANTIGUOS Y MODERNOS
RESISTENCIA Y RESISTENCIA
ANTIBIOTICORRUPCIÓN EN EL H
DE CORRESPONDENCIA CEE
Dr. M. L. López-Brea



Uno de los grandes logros de la medicina del siglo pasado

Práctica médica habitual en el mundo desarrollado

Según el registro mundial de trasplantes se efectuaron en el último año 106.879 trasplantes de órgano sólido en todo el mundo.



España mantiene su liderazgo mundial

El 17,3% de todas las donaciones registradas en Europa se realizaron en España

España 2012

- 47,3 millones de habitantes
- 17 Autonomías
- 181 hospitales autorizados para donación
- 43 hospitales autorizados para trasplantes (10 con algún programa infantil)

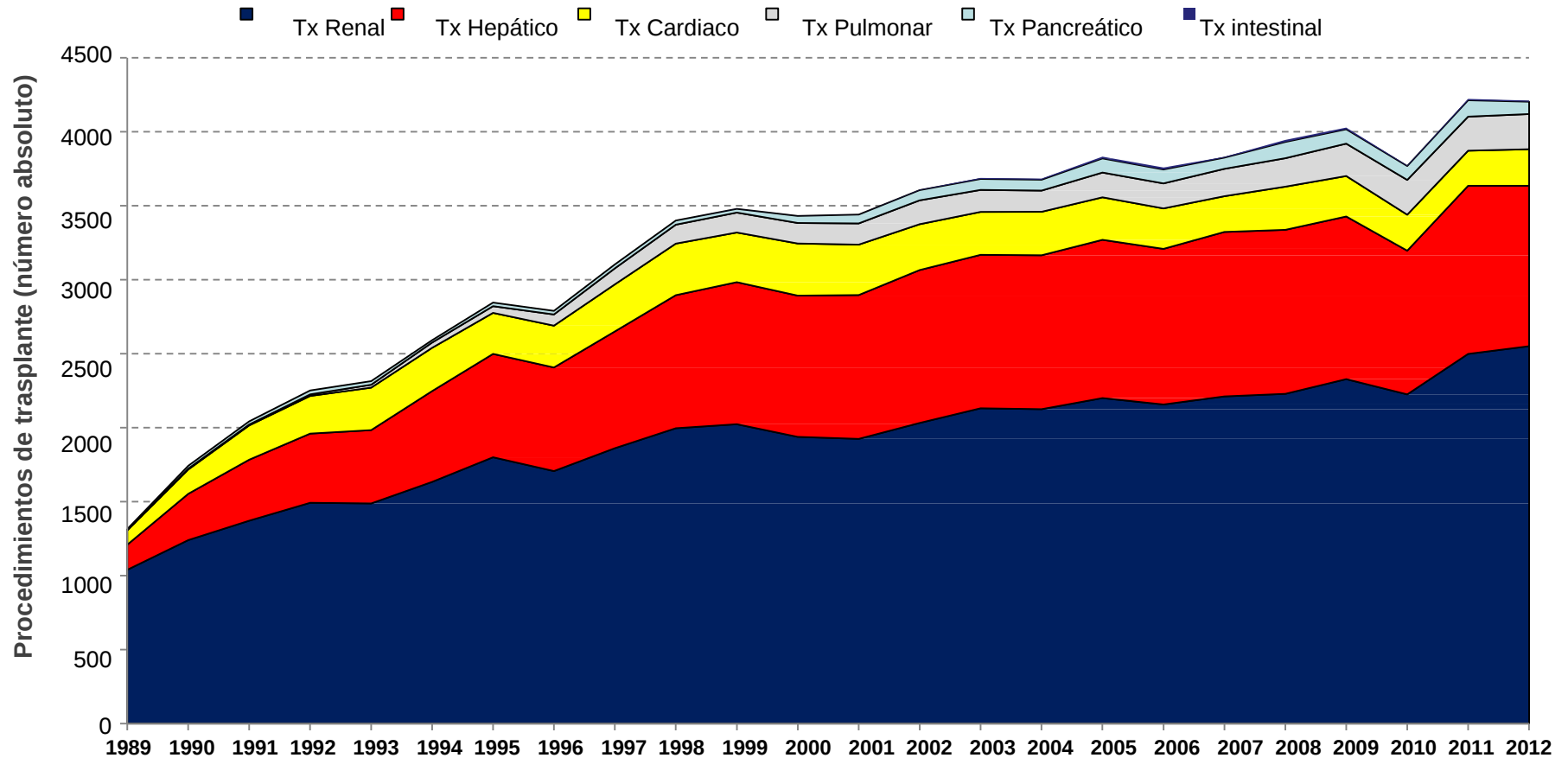


HASTA EL 1-1-13 SE HAN EFECTUADO EN ESPAÑA:

- 54.460 TRASPLANTES RENALES
- 20.483 TRASPLANTES HEPÁTICOS
- 6.775 TRASPLANTES CARDIACOS
- 2.940 TRASPLANTES PULMONARES
- 1.425 TRASPLANTES PANCREÁTICOS
- 97 TRASPLANTES INTESTINALES



Trasplantes de órganos en España 1989-2012 (número absoluto)



* Que supone la infección en el trasplante???



La mayoría de los pacientes trasplantados sufren alguna infección en el periodo pos-trasplante. Son las más frecuentes



Las infecciones más prevalentes varían en función del tiempo y dependen en gran parte de la viabilidad del injerto y de las posibles infecciones crónicas por virus inmunomoduladores



La mortalidad asociada a las infecciones ha disminuido notablemente debido al desarrollo de nuevos métodos diagnósticos, a la precocidad de los ttos empíricos y a la eficacia de las profilaxis antimicrobianas

* Que supone la infección en el trasplante???

Trasplante	Incidencia
Hepático	33-68%
Pulmonar	54%
Renal	47%
Pancreático	35%
Cardíaco	21-30%

La transmisión de bacterias a través del injerto es muy frecuente en el TP (colonización bronquial del injerto hasta en el 50% de los casos)

Los restantes mecanismos patogénicos no difieren de los de la población no trasplantada.

El diagnóstico es difícil (amplio abanico de patógenos/atenuación clínicas)



Que supone la infección en el trasplante???

2500
episodios
anuales



Junto con el rechazo del órgano, siguen siendo las principales causas de morbilidad en los receptores de trasplantes de órgano sólido



Efectos directos: asociados a la invasión microbiana como neumonía, ITU, infección herida quirúrgica



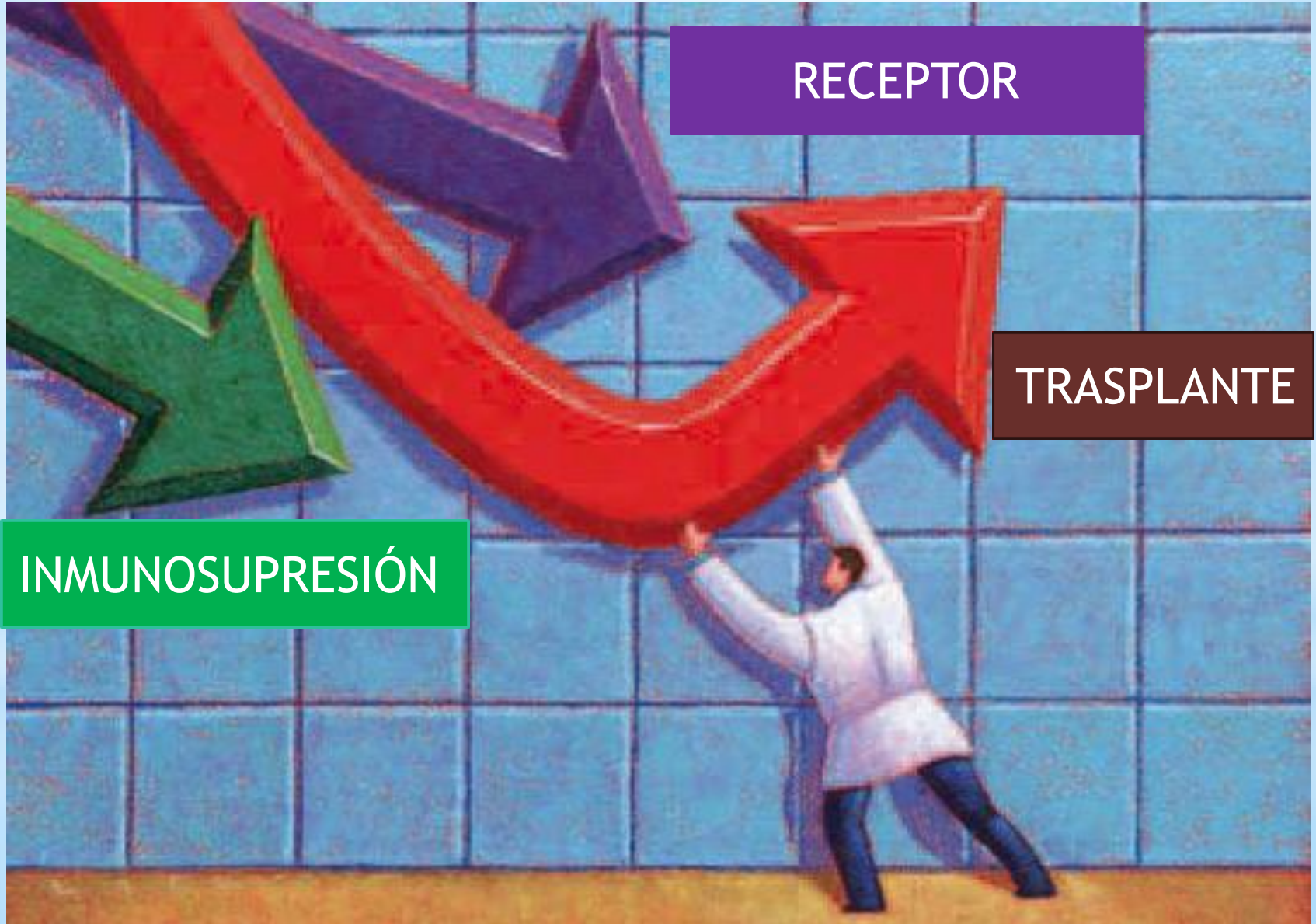
Efectos indirectos: rechazo del órgano, EICH, neoplasias y efecto inmunosupresor

*Factores de riesgo

RECEPTOR

TRASPLANTE

INMUNOSUPRESIÓN





Factores de riesgo

RECEPTOR

Enfermedades de base
Estado clínico del receptor
Edad
Tratamientos previos
Ausencia de inmunidad específica
Infección latente
Colonización bacteriana y/o fúngica

TRASPLANTE

Tipo de trasplante
Tiempo y técnica quirúrgica
Instrumentación posquirúrgica
Re-intervención
Infección del injerto

INMUNOSUPRESIÓN

Régimen inmunosupresor
Rechazo del injerto
Infección por virus inmunomoduladores

*Factores de Riesgo





PRETRASPLANTE

Creatinina elevada

Diabetes mellitus

Infección bacteriana activa

Receptor procedente de UCI

Retrasplante

Infarto pulmonar reciente

Asistencia ventricular mecánica (Tx cardiaco)

Hipertensión pulmonar (Tx pulmonar)

Bilirrubina >12 mg/dl (Tx hepático)

*TRASPLANTE

Tiempo quirúrgico prolongado

Trasfusión abundante de hemoderivados

Poca experiencia en el equipo quirúrgico

Anastomosis vía biliar por coledocoyeyunostomía (Tx hepático)

Disfunción diafragmática (Tx cardiaco y pulmonar)

Injerto colonizado/infectado (Tx pulmonar)

*POSTRASPLANTE

Periodo	Factor de riesgo
Inicial (1 mes)	NOSOCOMIAL: cirugía, ventilación mecánica, catéteres iv, sonda vesical, antimicrobianos, transmisión cruzada, ambiental
Intermedio (2-6 meses)	INMUNOSUPRESIÓN: episodios de rechazo COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS TARDÍAS
Tardío (7-12 meses)	PATÓGENOS DE LA COMUNIDAD

*PRIMER MES

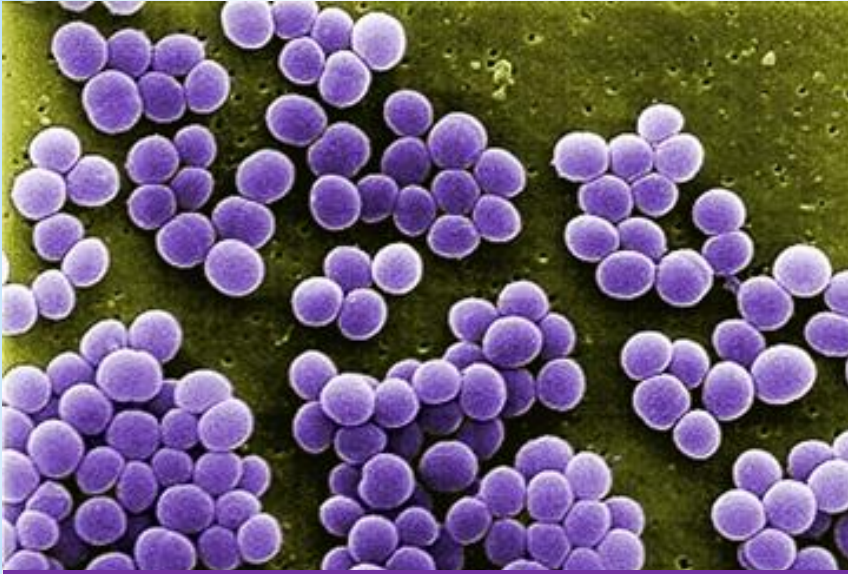
90% relacionadas con la cirugía y el postoperatorio



Transmitidas a
través del
injerto

Asintomáticas o
latentes en el
receptor

* Primer mes: Agentes etiológicos

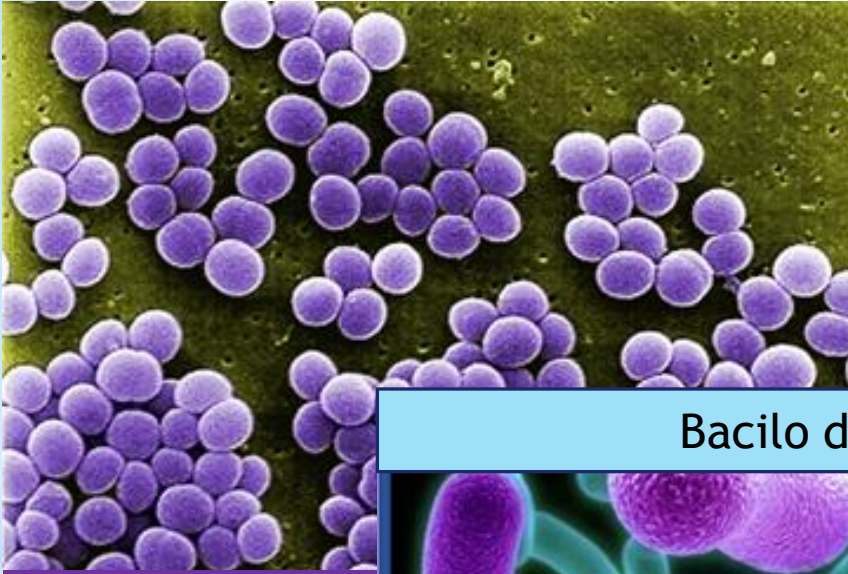


Staphylococcus spp, *Enterococcus* spp



Enterobacterias y BGN no fermentadores

* Primer mes: Agentes etiológicos

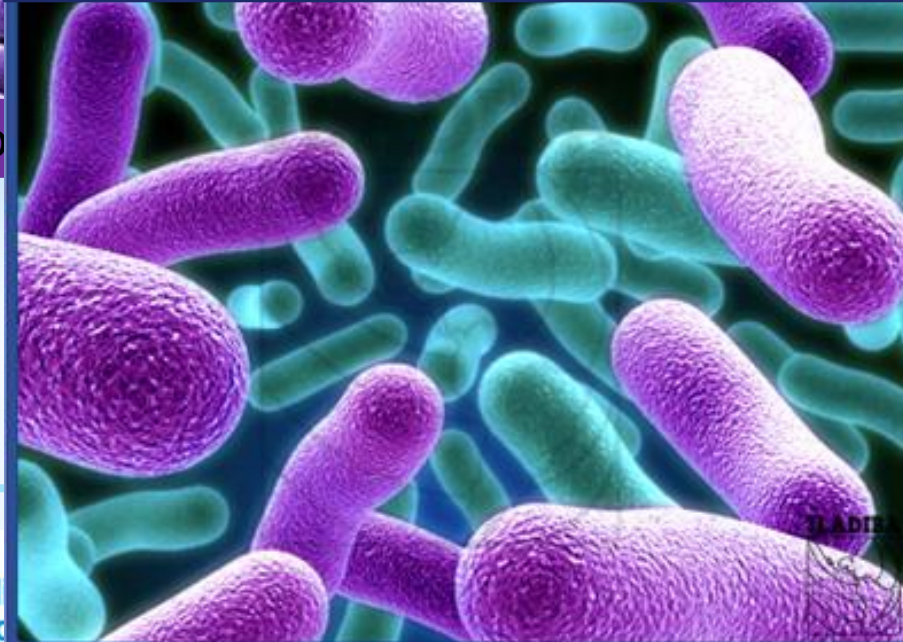


Staphylococcus sp

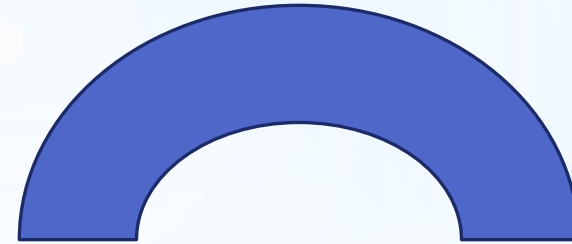
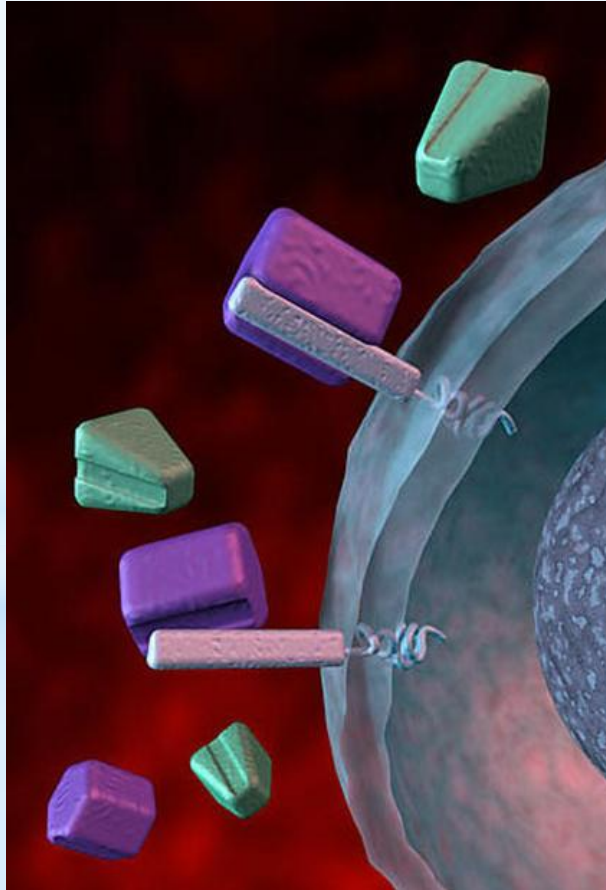


GN no fermentadores

Bacilo de Koch

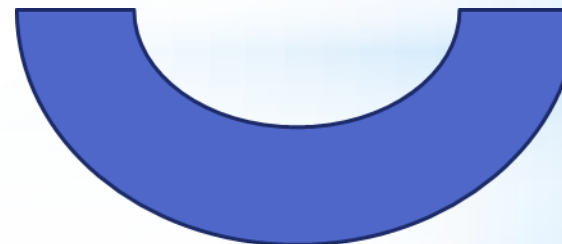


* **ENTRE 2-6 MESES**

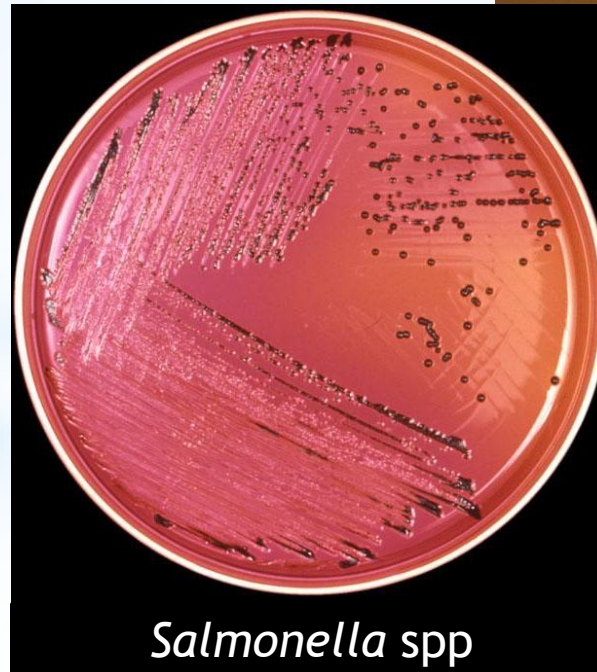
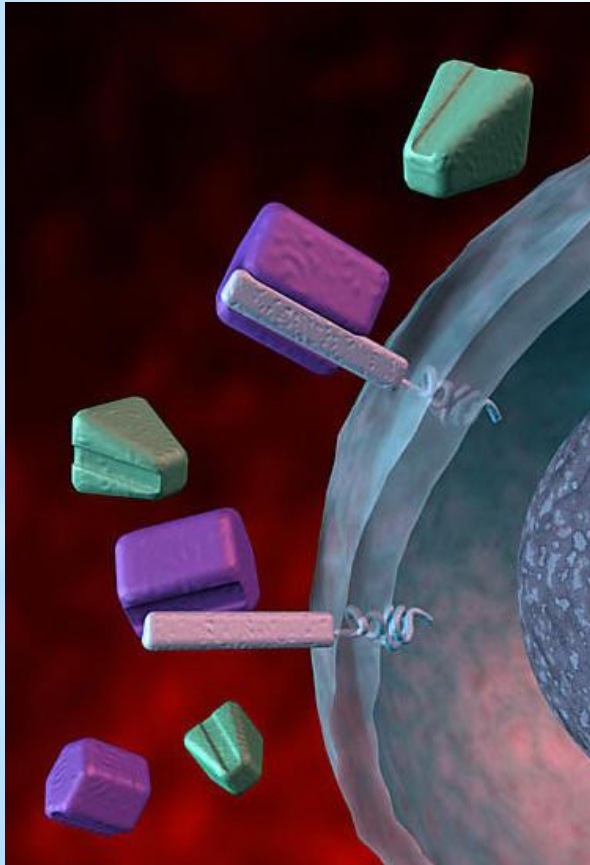


Microorganismos oportunistas

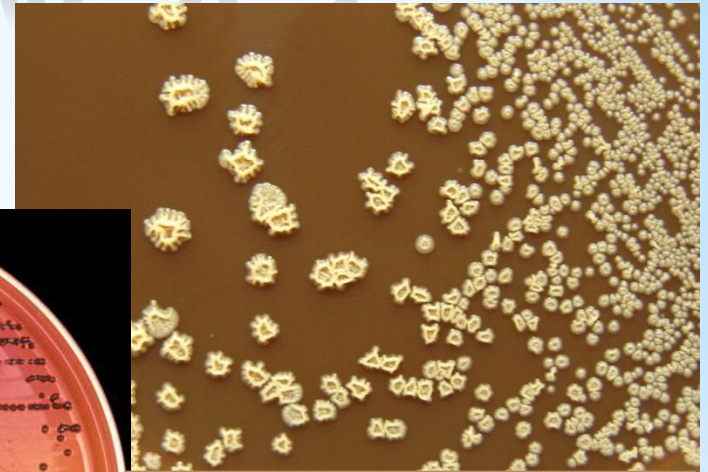
Virus inmunomoduladores



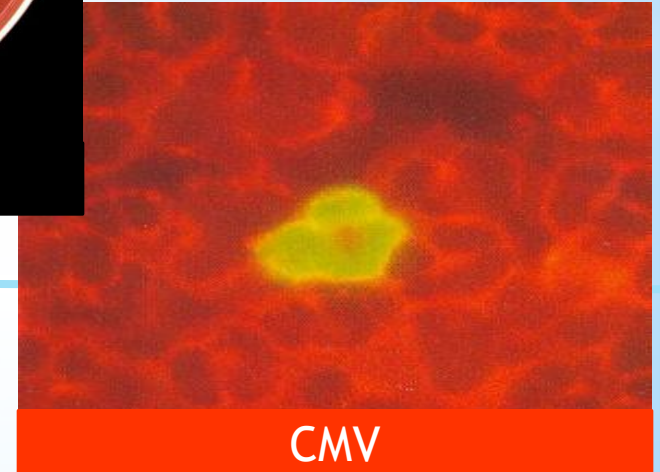
* ENTRE 2-6 MESES



Salmonella spp



Nocardia spp



CMV

* Después del 6º mes

80% Infecciones de la población general



10% Infección
viral crónica

5-10% rechazo crónico:
a) Inf. víricas crónicas
b) Inf. oportunistas

* Después del 6º mes

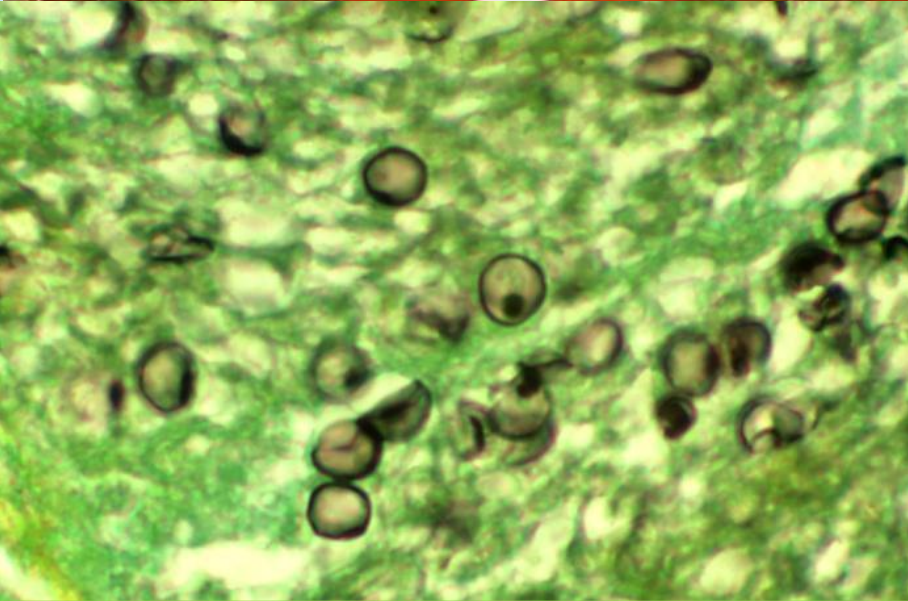


Streptococcus pneumoniae



Haemophilus influenzae

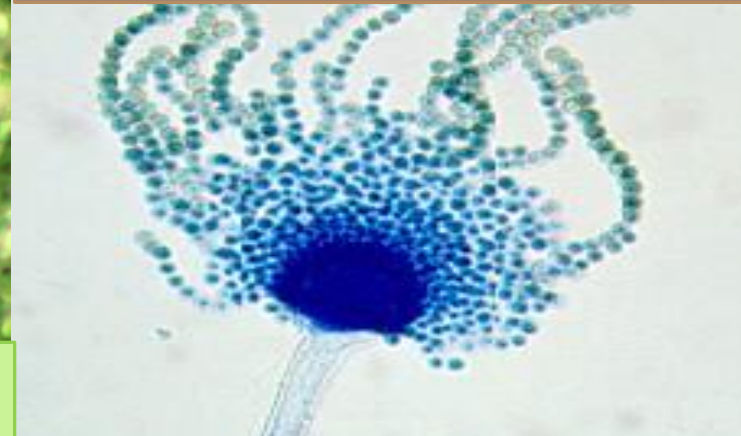
* Después del 6º mes



Pneumocystis jirovecii



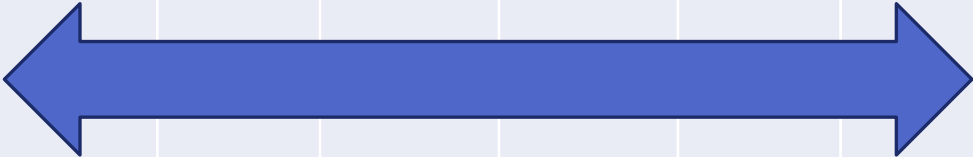
Cryptococcus spp

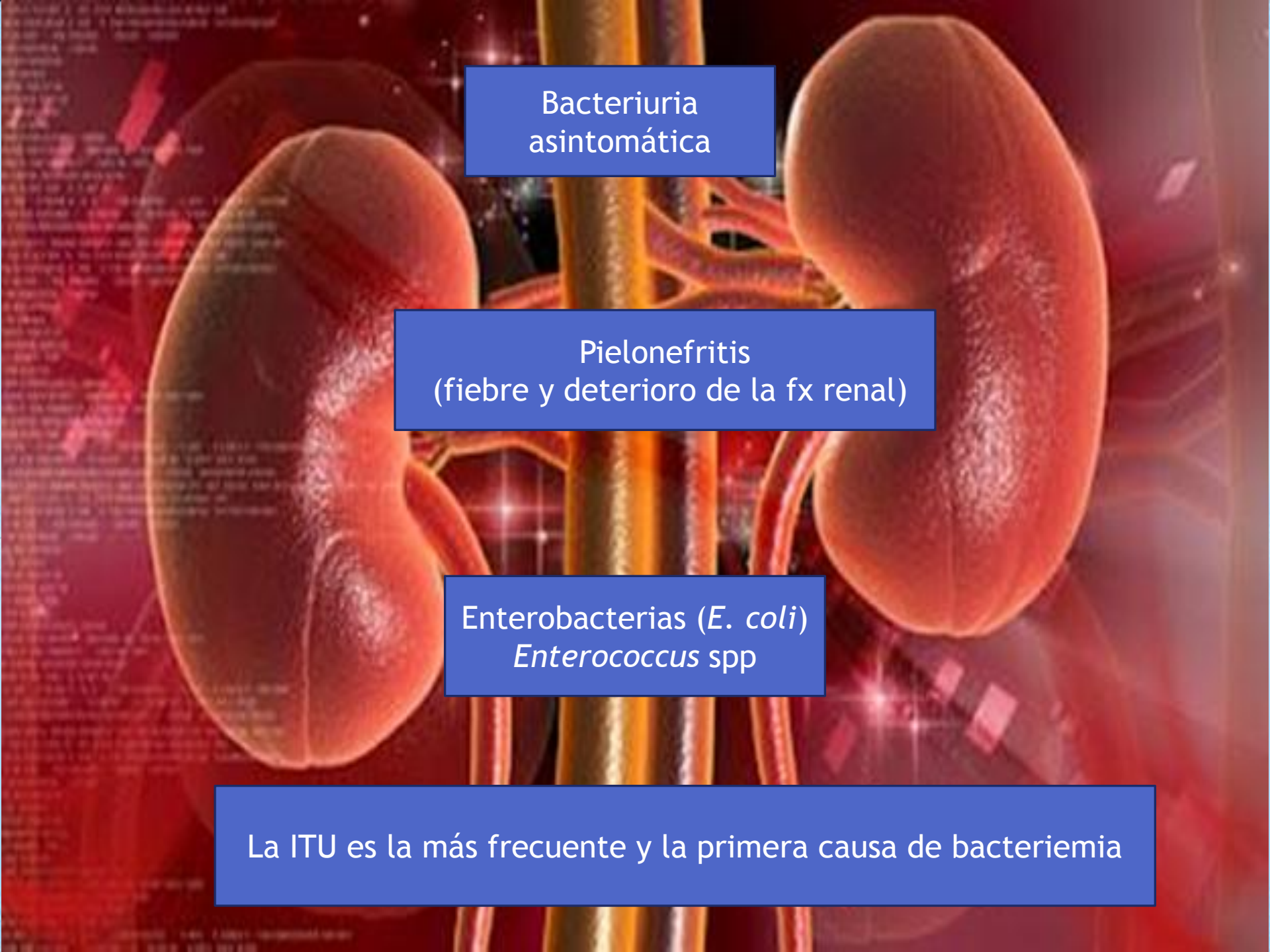


Aspergillus spp



Cronología de la infección bacteriana en el trasplante de órgano sólido

Meses	1	2	3	4	5	6	>6
Infección herida quirúrgica							
Neumonía							
Infección catéter							
Infección Urinaria							
Infección del injerto							
<i>Nocardia</i> spp, <i>Listeria</i> spp, <i>M. tuberculosis</i> <i>Salmonella</i> spp							

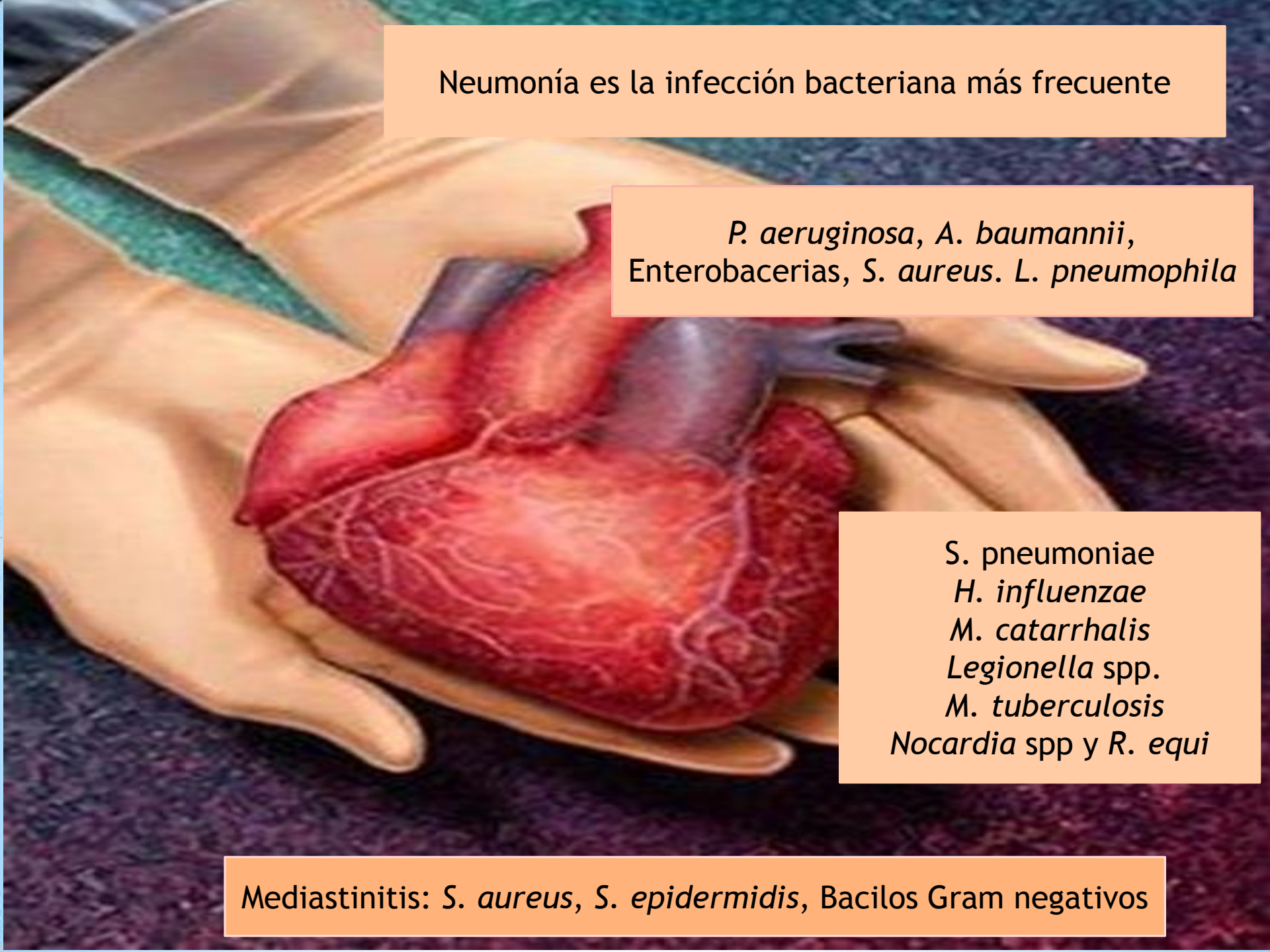


Bacteriuria
asintomática

Pielonefritis
(fiebre y deterioro de la fx renal)

Enterobacterias (*E. coli*)
Enterococcus spp

La ITU es la más frecuente y la primera causa de bacteriemia



Neumonía es la infección bacteriana más frecuente

P. aeruginosa, *A. baumannii*,
Enterobacterias, *S. aureus*, *L. pneumophila*

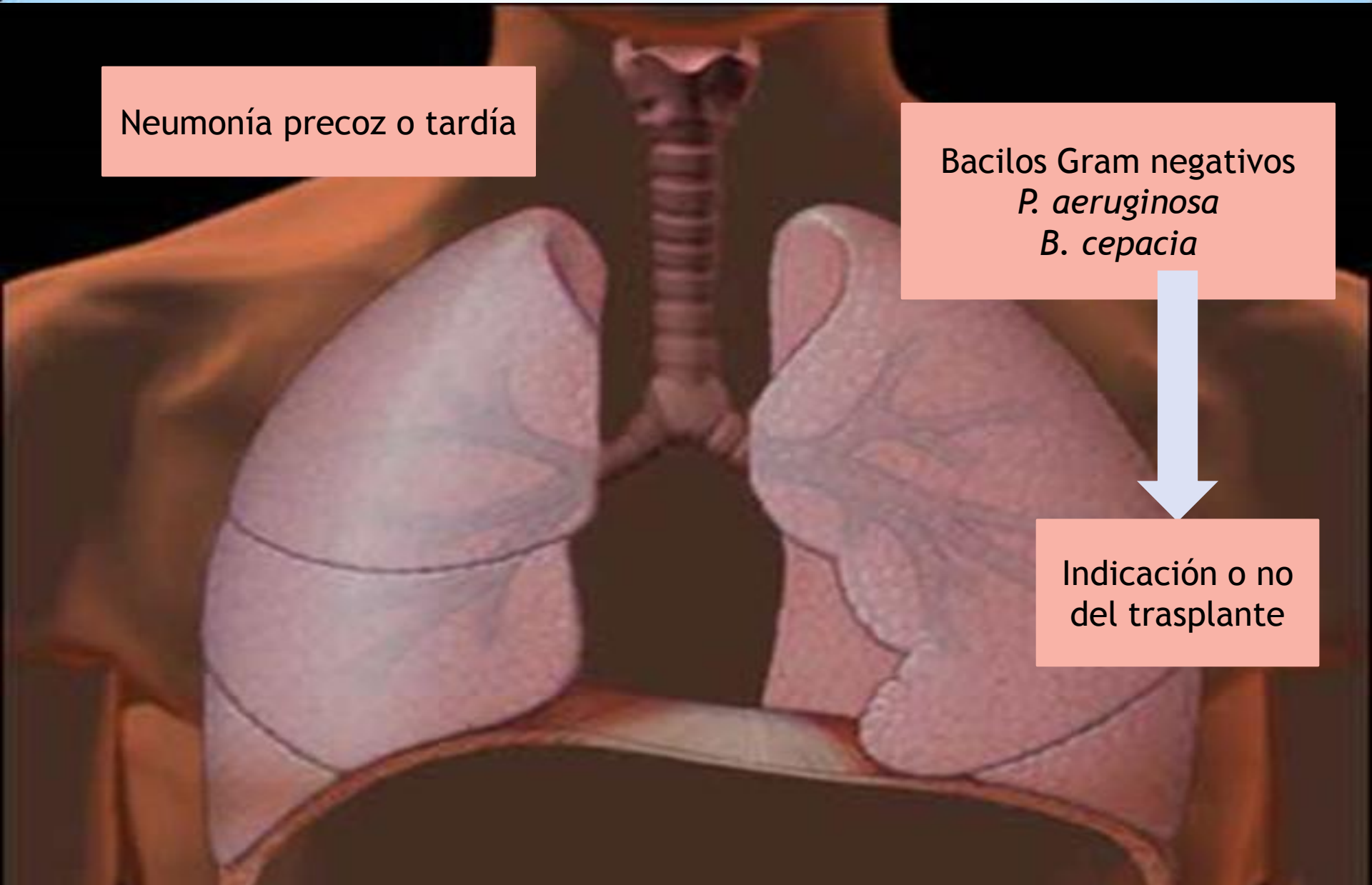
S. pneumoniae
H. influenzae
M. catarrhalis
Legionella spp.
M. tuberculosis
Nocardia spp y *R. equi*

Mediastinitis: *S. aureus*, *S. epidermidis*, Bacilos Gram negativos

Infección superficial y profunda del herida quirúrgica
Abscesos hepáticos y extra-hepáticos
Colangitis y peritonitis

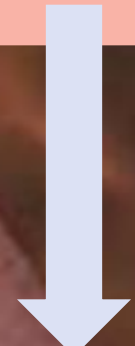


La infección post-quirúrgica puede verse en el
2º y 3º mes debido a re-intervenciones



Neumonía precoz o tardía

Bacilos Gram negativos
P. aeruginosa
B. cepacia



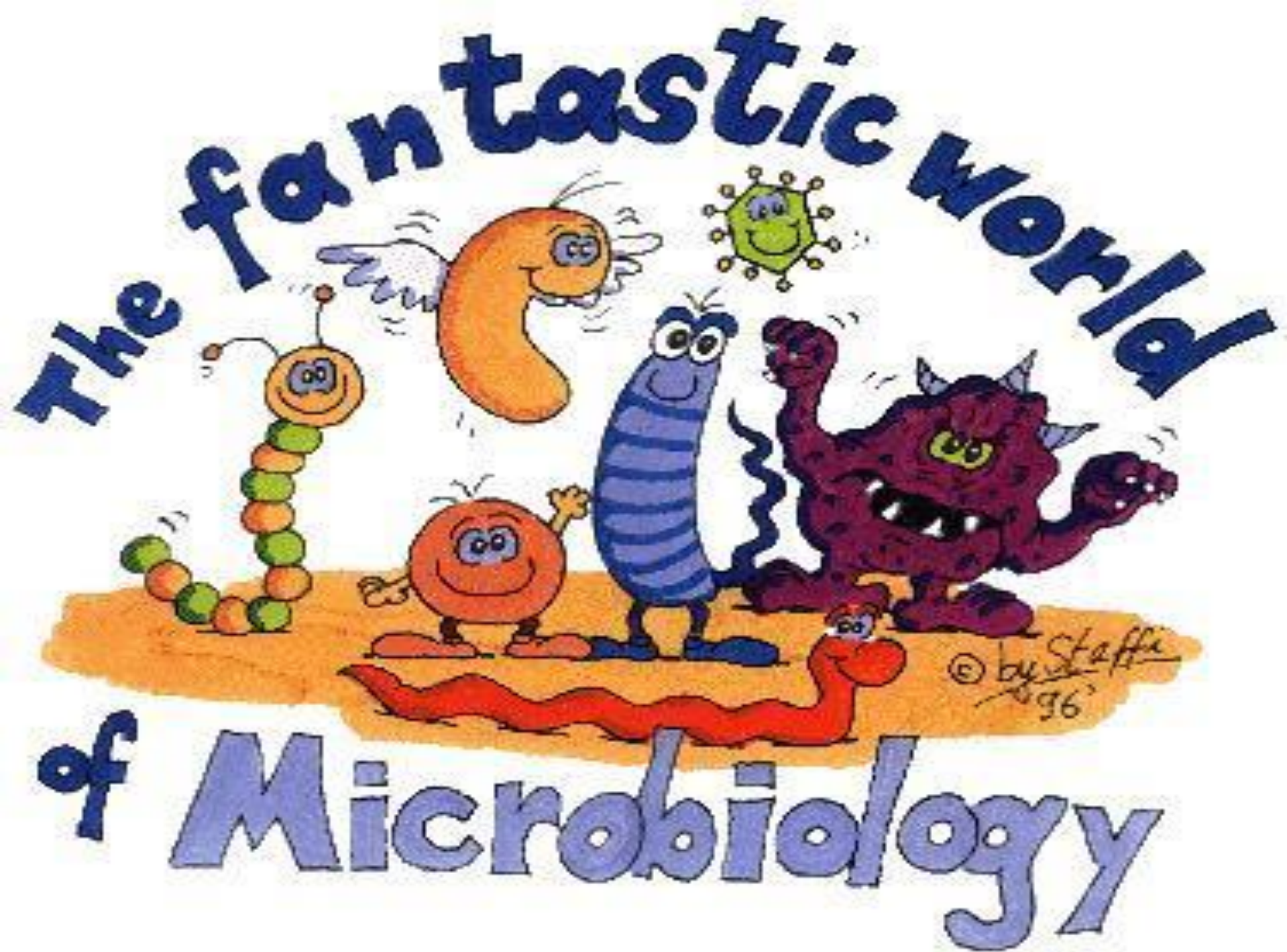
Indicación o no
del trasplante

La incidencia de infecciones bacterianas es más elevada que en ningún otro trasplante
(colonización bronquial en el 50% de los casos)



Trasplante de pulmón «ex vivo»







PROFILAXIS

Trasplante pulmonar: pauta de antibioterapia preventiva
(Amoxi-clavulánico/ Piperacilina-tazobactam)

Trasplante hepático:
Cefotaxima y amoxi-clavulanico
descontaminación intestinal ??

Trasplante renal: cefazolina

Trasplante cardiaco: cloxacilina + cefotaxima



Hospital de
Puerta de Hierro -
Majadahonda

SaludMadrid

Comunidad de Madrid

* Toxicidad de los antimicrobianos en los receptores de trasplante

Por interacción farmacológica

Antimicrobianos que utilizan el sistema del citocromo P-450

- los que inhiben este sistema aumentan
 - [inmunosupresores]
 - la nefrotoxicidad
 - la neurotoxicidad
- los que inducen este sistema
 - reducen los niveles de los inmunosupresores
 - aumentan el riesgo del rechazo agudo

* Toxicidad de los antimicrobianos en los receptores de trasplante

Suma de toxicidades

- aumento de la nefrotoxicidad (aminoglucósidos con ciclosporina)
- aumento de la nefrotoxicidad (aminoglucósidos con tacrólimus)
- descenso de toxicidad renal por ciclosporina cuando se usa imipenem
- evitar imipenem si hay antecedentes de crisis convulsivas o neurotoxicidad secundaria a los inmunosupresores

* Rifampicina



Potente inductor del citocromo P-450 de acción rápida y sostenida

Caída importante de los niveles de ciclosporina y tacrólimus

Alto riesgo de rechazo

Evitar en trasplantados

Si se usa aumentar las dosis de ciclosporina al doble y monitorizar

* Macrólidos



Aumenta los niveles séricos de ciclosporina
(por aumento de la absorción intestinal)

Inhibe también el metabolismo y aumenta la
nefrotoxicidad

Vía intravenosa frecuencia de ototoxicidad

La azitromicina es el macrólido más adecuado
(no se metaboliza por P-450)



Aminoglucósidos



No intervienen en el metabolismo de los inmunosupresores

Tratamiento combinado es muy nefrotóxico

Monitorizar función renal

Monitorizar niveles de ambos fármacos



Hospital de
Puerta de Hierro -
Majadahonda

SaludMadrid

Comunidad de Madrid

* Cotrimoxazol



Combinado con ciclosporina se asocia con IR reversible en un 11% de los casos

Incrementa de 2-3 veces los niveles de tacrolimus en sangre

Con azatioprina aumento el riesgo de mielotoxicidad

* Betalactámicos



Son los antimicrobianos más seguros en los receptores de trasplante

En dosis elevadas, ajustarlos al aclaramiento de creatinina

Imipenem no debe emplearse en pacientes con patología neurológica

* Metronidazol

Con ciclosporina y tacrolimus pueden desencadenar una reacción disulfirán

* Cloranfenicol

Puede aumentar los niveles de ciclosporina o tacrolimus

* Daptomicina

No interacciona con el citocromo P450, necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal

* Linezolid

No induce ni inhibe las isoenzimas del citocromo P450
por lo que no interacciona con fármacos metabolizados por esa vía

Puede disminuir el efecto del micofenolato

* Tigeciclina

No interacciona con el citocromo P450 y no precisa ajuste de dosis
en insuficiencia renal o hemodiálisis

* Interacciones con Ciclosporina

Antimicrobianos	Ciclosporina	Efectos adversos
Rifampicina	↓↓↓ niveles	*** rechazo agudo
Eritromicina	↑ niveles	*Oto y nefrotoxicidad
Macrólidos	↑ niveles	* nefrotoxicidad
Cloranfenicol	↑ niveles	* nefrotoxicidad
Aminoglucósidos	Suma de nefrotoxicidad	*** nefrotoxicidad
Cotrimoxazol	Suma de nefrotoxicidad	* nefrotoxicidad
Ciprofloxacino	↑ niveles	* nefrotoxicidad
Levofloxacino	↑ niveles	* nefrotoxicidad
Vancomicina	Suma de nefrotoxicidad	* nefrotoxicidad
Daptomicina	No altera	*miopatía
Linezolid	No altera	
Tigeciclina	No altera	

* Interacciones con tacrolimus

Antimicrobianos	Tacrolimus	Efectos adversos
Rifampicina	↓↓↓ niveles	*** rechazo agudo
Eritromicina	↑ niveles	* Oto y nefrotoxicidad
Macrólidos	↑ niveles	* nefrotoxicidad
Cloranfenicol	↑ niveles	* nefrotoxicidad
Aminoglucósidos	Suma de toxicidad	*** nefrotoxicidad
Cotrimoxazol	↑↑ niveles	* nefrotoxicidad
Ciprofloxacino	ND	* nefrotoxicidad
Levofloxacino	ND	* nefrotoxicidad
Vancomicina	Suma de nefrotoxicidad	* nefrotoxicidad
Linezolid	No altera	
Daptomicina	No altera	
Tigeciclina	No altera	

* Bacterias multi-resistentes

Son adquiridas en los periodos de hospitalización

Mortalidad elevada en los tres primeros meses pos-trasplante

Neumonía por *P. aeruginosa* multi-resistente, *Acinetobacter baumannii*, SARM o bacilos Gram negativos multi-resistentes (carbapenemasas) (peor evolución del injerto, mortalidad 30%)

La colonización pre-trasplante es el principal factor de riesgo

Otros microorganismos

Clostridium difficile

Legionella pneumophila

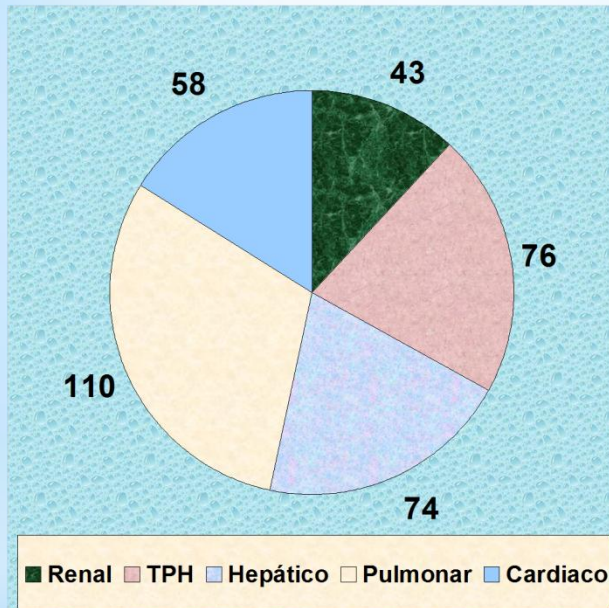
Nocardia spp

Rhodococcus equi

MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES IMPLICADOS EN LA INFECCIÓN URINARIA DE PACIENTES TRASPLANTADOS (ÓRGANO SÓLIDO Y HEMATOPOYÉTICO)

A. Ortega, M. Muñoz, MF. Guzmán, I. Sánchez, P. Mendaza, MJ. Torres, J. Utrera y D. Dámaso.

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid



Tipo de Trasplante	ITU (%) (Intervalo Confianza 95%)	Bacterias multirresistentes
Renal	12 (28%) (IC 15-44)	3 (25%)
Hematopoyético	16 (21%) (IC 13-32)	3 (18,7%)
Hepático	14 (19%) (IC 11-29)	1 (7,1%)
Pulmonar	11 (10%) (IC 5-17)	3 (27,2%)
Cardíaco	3 (5%) (IC 1-14)	1 (33,3%)

CONCLUSIONES:

- 1- Los pacientes trasplantados que con más frecuencia desarrollaron infecciones urinarias a lo largo del primer año fueron, como era de esperar, los trasplantados renales.
- 2- El microorganismo aislado más frecuentemente en todos los tipos de trasplante fue *E. coli*.
- 3- La mayoría de las infecciones por patógenos multirresistentes en nuestros pacientes aparecieron en los 6 primeros meses.
- 4- El microorganismo multirresistente aislado con más frecuencia en todos los tipos de trasplante fue *E. coli* BLEE.

* Tratamiento empírico

Neumonía nosocomial:

Meropenem 1 gr/8h o piperacilina-tazobactam 4/0.5g/8h
asociado a linezolid 600 mg 6-8h
asociado o no a amikacina 15-20 mg/kg/día o ciprofloxacino 400 mg 8-12h

Si se sospecha colonización bronquial por
P. aeruginosa o bacilo Gram negativo multi-resistente añadir antibioterapia inhalada
(amikacina, tobramicina o colimicina)

Pielonefritis

Cefalosporina de 3ª generación (cefotaxima o ceftriaxona 1gr/día)

Si se sospechan patógenos multi-resistentes o criterios de sepsis grave
carbapenem (ertapenen o meropenem) +/- amikacina 15-20 mg/día

* Tratamiento empírico

Infección intrabdominal

Ertapenem 1g 12-24h (meropenem 1 gr/8h) o Tigeciclina 50-100mg/12h
o piperacilina.tazobactam 4-0.5 gr/6-8 hora
Valorar añadir antifúngico

Bacteriemia

Daptomicina 6-10 mg/kg/dia o linezolid 600 mg/8-12 h
asociado a meropenem 2 gr/8h

* Tratamiento oportunistas

Nocardia spp

Cotrimoxazol 10-15 mg/k(dosis profilaxis *P. jiroveci* no suficientes) más
Cefotaxima 6 g/día o ceftriaxona 1-2 g/día

Legionella pneumophila

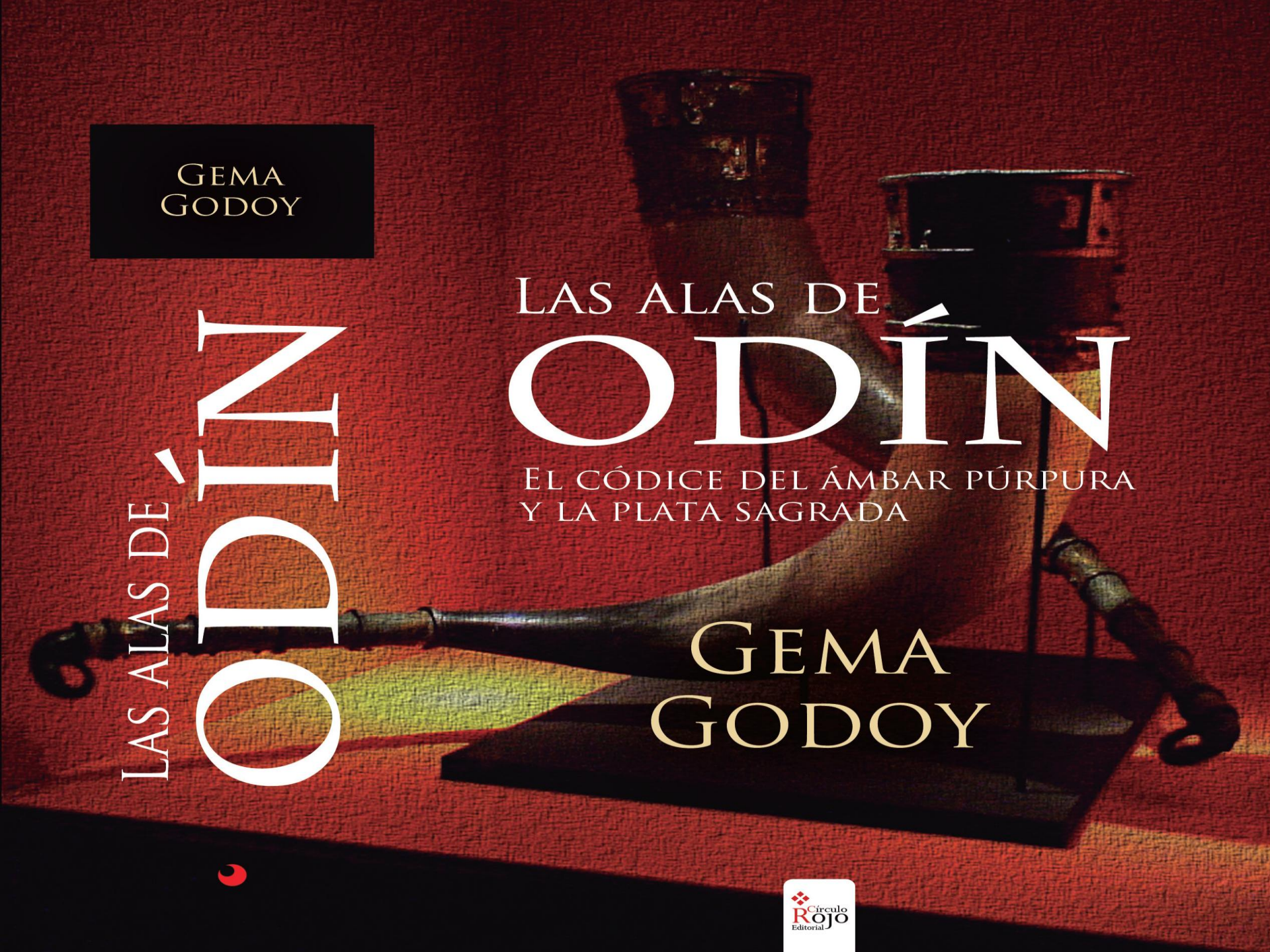
Azitromicina 500 mg /día asociada a levofloxacino 500 mg/ 12-24h

Rhodococcus equi

Vancomicina o carbapenem con rifampicina más un macrólido o un aminoglucósido
Linezolid

* *C. difficile*- trasplante de heces





GEMA
GODOY

LAS ALAS DE
ODÍN

LAS ALAS DE
ODÍN

EL CÓDICE DEL ÁMBAR PÚRPURA
Y LA PLATA SAGRADA

GEMA
GODOY



**Hazte donante
de órganos**