



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Mesas redondas

XXI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

Málaga, 11-13 de mayo de 2017

Mesa redonda 1

¿Son eficaces y seguras las estrategias de descolonización intestinal de enterobacterias multirresistentes?

¿MEJORAN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES? ¿REDUCEN LA MORTALIDAD? (EFICACIA CLÍNICA)

I. Machuca

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía-IMIBIC, Córdoba.

Las infecciones causadas por enterobacterias multirresistentes y en concreto por *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas (KPCKP), son un problema emergente a nivel mundial por su frecuencia y mortalidad. El intestino es el principal reservorio de este microorganismo; la colonización intestinal puede ser prolongada y es un factor de riesgo clave para desarrollar infección activa, en especial en situaciones de riesgo como cirugía mayor o neutropenia.

La eficacia de un tratamiento descolonizador se ha relacionado hasta la fecha con su capacidad para erradicar la bacteria del intestino, que varía entre un 42-68% al finalizar el tratamiento, con vistas sobre todo a ayudar al control de brotes. Pero después, es frecuente que los pacientes vuelvan a colonizarse, lo que unido al riesgo de inducir resistencias han hecho surgir dudas sobre su eficacia y seguridad. Este debate está sustentado por diferentes argumentos relativos a la seguridad de los pacientes y a la seguridad ecológica en una era de resistencia creciente a los antibióticos.

Cuando la finalidad de la descolonización es evitar la transmisión a personas sanas, el objetivo es la erradicación de la bacteria del intestino y los fracasos son frecuentes. Nuestra postura ante este tema es que el objetivo principal de la descolonización debe ser clínico; es decir, disminuir la infección y evitar la muerte. Estudios recientes han observado que la descolonización con gentamicina se asocia a reducción de la infección, aunque no evaluaron el impacto sobre la mortalidad. Por otro lado, existen evidencias de que la colonización por enterobacterias resistente a carbapenemas se asocia a una mayor mortalidad cruda en pacientes críticos. Nuestros resultados demuestran que una pauta de descolonización con aminoglucósidos, indicada ante una situación de riesgo, es eficaz para reducir la mortalidad cruda.

Algunos expertos han alertado del riesgo de inducir resistencias cuando se utiliza gentamicina, antibiótico potencialmente útil para el

tratamiento de infecciones. Nuestros datos indican que su utilización oral en pautas cortas (dos semanas) se asocia un incremento sustancial de las resistencias a este antimicrobiano, con tasas similares a las descritas por otros autores; por tanto, no debería utilizarse de manera indiscriminada, sino en escenarios de alto riesgo.

En conclusión, la eficacia de la descolonización debe establecerse en términos de reducción de la tasa de infecciones y de la mortalidad en periodos prolongados de tiempo y no sólo, en términos de erradicación microbiológica; y aunque se necesitan ensayos clínicos aleatorizados que apoyen nuestra actitud, la descolonización podría ser considerada como una medida más para el control de brotes de bacterias resistentes, siendo una práctica segura si se realiza de forma apropiada.

¿SON SEGURAS? ¿GENERAN RESISTENCIAS? (SEGURIDAD)

M.M. Tomás Carmona

Servicio de Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de la Coruña-INIBIC, Coruña.

La microbiota intestinal es producto de una larga evolución entre huésped y bacteria, presentando muchas funciones beneficiosas para el huésped humano, incluyendo la adaptación al estrés (PMID:15790844). Sin embargo, es un foco importante de patógenos multirresistentes (PMID:23181506) con importantes factores de virulencia, destacando el sistema de secreción tipo VI asociado a mayor competitividad bacteriana por activación del Quorum Sensing (Sistema de comunicación bacteriana) (PMID:26317760). La evidencia de una extensa transferencia de genes de resistencia a los antibióticos en la microbiota intestinal se ha observado en Bacteroidetes y Firmicutes (PMID:11157217). Esta transferencia de genes de resistencia a los antibióticos se debe principalmente, a elementos móviles (plásmidos, bacteriófagos e integrones) que portan módulos toxina-antitoxina (TA) (PMID: 20085629). Estos sistemas TA son muy importantes en la estabilización de estos elementos móviles (PMID:24879663; PMID: 27447671) así como las propias poblaciones bacterianas. Con el fin de prevenir infecciones nosocomiales en pacientes críticos, se llevan a cabo estrategias para la profilaxis de la infección mediante la Descontaminación Digestiva Selectiva (DDS) que consiste en la administración de: 1) un antibiótico de amplio espectro por vía parenteral durante los primeros 4 días (habitualmente cefotaxima), para prevenir las infecciones primarias endógenas; 2) antimicrobianos tópicos no absorbibles (habitualmente colistina, tobramicina y anfotericina). Diversos trabajos han analizado dicha técnica,

determinando su eficacia (menor riesgo de desarrollo de infección y mortalidad) sin generar un incremento de poblaciones bacterianas resistentes (PMID:11376527; PMID:25880968). Sin embargo, comienzan a aparecer autores que dudan de dicha eficacia (PMID:28209857; PMID:27488086) coincidiendo con la aparición de estudios donde analizan mediante técnicas de secuenciación masiva, el incremento de bacterias resistentes a los antimicrobianos como los aminoglucósidos y la colistina (PMID:24710024; PMID:241000228). Pero realmente, ¿Qué podría estar pasando con la flora gastrointestinal tras DDS? ¿Podría haber información no analizada? Recientemente, en la literatura han aparecido nuevos conceptos de gran importancia además del concepto de Resistencia antimicrobiana en poblaciones bacterianas. Ellos son, la Tolerancia y Persistencia microbiana (PMID:27080241). Se define Resistencia, como poblaciones bacterianas que crecen a igual velocidad en presencia del estrés inducido por antibióticos o ambiente. Sin embargo, la Tolerancia es la capacidad de una población bacteriana de crecer a menor velocidad ante el estrés, y finalmente, la Persistencia es el estado latente de una subpoblación bacteriana. Mientras que la Resistencia se cuantifica mediante el valor de CMI (Concentración Mínima Inhibitoria), las medidas métricas para cuantificar la capacidad de Tolerancia y/o Persistencia bacteriana, se conocen como MDK₉₉ (Duración Mínima de la Muerte) y MDK_{99,99}, respectivamente. Los principales mecanismos moleculares asociados a la Tolerancia y/o Persistencia bacteriana en la literatura son: Módulos TA, Sistema Quorum Sensing, Respuesta SOS, Respuesta ROS, etc. (PMID:27980159). Si tenemos poblaciones bacterianas tolerantes o persistentes a nivel gastrointestinal, estas podrán adquirir con mayor probabilidad genes de resistencia mediante elementos móviles, como plásmidos o bacteriófagos (PMID:28183996). Es por ello que en un futuro no muy lejano, estas nuevas medidas de MDK podrían implementarse en la clínica microbiológica, aportando una valiosa información al clínico sobre la duración del tratamiento antimicrobiano en función de la tolerancia y/o persistencia de las poblaciones microbianas.

Mesa redonda 2

Hepatitis virales: de la B a la E

HEPATITIS E: ¿EL SIGUIENTE CAPÍTULO DE LAS HEPATITIS VIRALES? ACTUALIZACIÓN EN VHE

A. Rivero Juárez

*Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Reina Sofía, Córdoba.
Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).*

La hepatitis E es una de las principales causas de hepatitis aguda en el mundo. En países en vías de desarrollo, la enfermedad está producida por los genotipos 1 y 2, y está asociada a brotes epidémicos (de transmisión fecal oral) de hepatitis agudas en diversos países de Asia, África. En Europa en cambio, donde la enfermedad es producida por el genotipo 3, la principal vía de transmisión el consumo de ciertos alimentos, como carne de cerdo y especies cinegéticas. Se estima que la seroprevalencia en Europa es superior al 20%, produciéndose unos de 9.000 casos anuales. Las manifestaciones clínicas de la infección por el virus de la hepatitis E por genotipo 3 es muy variable, abarcando desde formas subclínicas, hasta cuadros sintomáticos (a veces graves) como hepatitis aguda, alteraciones del sistema nervioso central, glomerulonefritis membranosa proliferativa, pancreatitis aguda, trombocitopenia y anemia aplásica. Además, la infección aguda por el VHE puede incidir de forma desfavorable en el curso clínico de algunas comorbilidades, como sucede con las hepatopatías crónicas, en las que se asocia a una mayor tasa de descompensación hepática y muerte, o en pacientes inmunodeprimidos, donde la enfermedad puede evolucionar a formas crónicas con progresión rápida progresión

de la fibrosis hepática y desarrollo de cirrosis y enfermedad hepática terminal. Por ello, dadas las múltiples vías de transmisión de esta enfermedad, y dado el creciente número de casos sintomáticos reportados en Europa en los últimos años, la hepatitis E es considerada como un importante problema de Salud Pública en Europa. Durante esta ponencia se expondrán las novedades epidemiológicas, patogénicas, clínicas, terapéuticas y preventivas de la infección por el VHE.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B. NUEVOS FÁRMACOS, NUEVAS METAS. ACTUALIZACIÓN EN VHB/VHD

Á. Mena

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña.

El virus de la hepatitis B (VHB) infecta a alrededor del 5% de la población mundial (400 millones de personas) y, de ellos, más de 500.000 fallecen cada año por causas directamente implicadas con la infección. EL VHB es causa del 30% de las cirrosis y de más del 50% de los hepatocarcinomas en todo el mundo. Todo esto a pesar de la existencia de vacuna comercial desde el año 1981 con una cobertura cada vez mayor.

Los tratamientos actuales frente al VHB consiguen una normalización del estado inflamatorio, detener la progresión de la fibrosis y controlar la replicación viral, pero la tasa de seroconversión del antígeno de superficie continúa siendo baja con los tratamientos actuales.

Desde el punto de vista terapéutico la principal novedad este año es la incorporación al arsenal de tratamientos del tenofovir alafenamida fumarato (TAF) que ha mostrado similar eficacia que el tenofovir disoproxil fumarato utilizado hasta el momento, pero evitando la toxicidad renal y ósea del tenofovir clásico. Sin duda, una importante contribución dada la cronicidad de los tratamientos actuales y el envejecimiento de la población.

En desarrollo están nuevas moléculas que tratan de interferir el ciclo de replicación del VHB, actuando sobre distintas dianas, desde la inmunoterapia, la estimulación de la respuesta específica a fármacos capaces de destruir el ADNccc. Todavía son moléculas en fase de experimentación, aunque con resultados, en algunos casos prometedores. Durante la exposición se repararán las principales dianas y los fármacos que en la actualidad se encuentran en fases más avanzadas. Además, es importante resaltar las novedades en conceptos moleculares de hepatocarcinogénesis, al tratarse el VHB de un virus oncogénico directo, además de su implicación a través del desarrollo de fibrosis y cirrosis hepática.

Además, se mencionará especialmente las novedades en coinfección por VHD, situación que agrava en gran medida la infección crónica VHB. Por último, se repararán las novedades en materia diagnóstica, fundamentalmente la incorporación de la elastografía para estimar la fibrosis en pacientes con VHB, así como otros métodos no invasivos. Estas novedades fueron incorporadas a la práctica clínica en las recomendaciones norteamericanas de la AASLD en enero de 2016 y posiblemente se incorporen en la actualización de las recomendaciones europeas de la EASL.

HEPATITIS POR VHC: PRESENTE Y FUTURO. ACTUALIZACIÓN EN VHC

E. Ortega

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General de Valencia, Valencia.

Los nuevos tratamientos frente al VHC, disponibles en los países con economías robustas y sistemas sanitarios potentes, nos han permitido en el nuestro tratar y eliminar el virus en un importante número de pacientes, con beneficiosas consecuencias tanto desde punto de vista personal como colectivo. Pero aún queda mucho por hacer: se estima que en Europa más de ocho millones de personas tienen

hepatitis crónica, y que en España estarían afectadas más de 450.000, muchas de ellas sin diagnosticar. La hepatitis es, en este momento en España, la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa.

Se ha realizado un apreciable esfuerzo para facilitar a los pacientes el tratamiento que ha sido gradual, desde quienes presentaban mayor gravedad hepática hasta los menores grados de fibrosis. A modo de ejemplo, en la Comunidad Valenciana se ha tratado desde enero del 2015 al 2017 a más ocho mil pacientes, un veinte por ciento coinfectados con el VIH.

El arsenal terapéutico con el que hemos contado ha conseguido altas tasas de eficacia, superiores al 90%, lo que ha tenido unas consecuencias beneficiosas que podríamos resumir en una regresión parcial de la fibrosis (24-100% casos), con disminución del componente necroinflamatorio, mejoría de los valores de la elastometría y disminución del riesgo de progresión a cirrosis. La reducción de la hipertensión portal observada ha disminuido el número de quienes presentan descompensación hepática, varices esofágicas y aparición de hepatocarcinomas, y consecuentemente se ha producido una reducción de la mortalidad por cualquier causa.

Otras consecuencias de la erradicación del VHC han sido la mejoría de la calidad de vida (astenia, déficits neurocognitivos, etc.), la reducción del impacto psicológico y de los estigmas personales-socio-familiares y la mejoría o desaparición de las manifestaciones extrahepáticas.

Pero para llegar a la estrategia de la OMS 90-80-90 aún queda mucho por hacer: deberán establecerse programas para identificar a las personas que aún no están diagnosticadas y resolver y resolver las necesidades no cubiertas en el tratamiento de la hepatitis C, que podríamos resumir en: Opciones de retratamientos con fallos de resistencia y mutaciones NS5a +/-NS3; mayor arsenal para el tratamiento del VHC genotipo 3; tratamientos para los pacientes con insuficiencia renal crónica grave y pautas triples/dobles cortas que no generen resistencias en caso de fallo.

Se han aprobado recientemente nuevas combinaciones como ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir y sofosbuvir en pacientes con VHC G 1 con fallo a anteriores regímenes con análogos de acción directa, que han mostrado altas tasas de eficacia en pacientes con o sin cirrosis. Combinaciones de elbasvir/grazoprevir más sofosbuvir, con tasas de respuesta cercanas al cien por cien en genotipo 3, y los resultados de los ensayos clínicos de fármacos aún no aprobados como el velpatasvir y el voxilaprevir junto al sofosbuvir han permitido altas tasa de eficacia en VHC-G1 pretratados con pautas de 12 semanas, y en pacientes "naïves" a análogos G1 y G3 "cirróticos" en pautas de 8 semanas.

Mesa redonda 3

Qué hay de nuevo en las estrategias de vacunación del adulto

NUEVA GENERACIÓN DE VACUNAS FRENTE A LA TUBERCULOSIS

C. Martín Montañés

Servicio de Microbiología, Hospital Miguel Servet, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, CIBERES, Zaragoza.

Hoy la única vacuna disponible contra la tuberculosis es BCG, una vacuna viva atenuada derivada del patógeno bovino *Mycobacterium bovis*. BCG presenta una protección variable contra las formas pulmonares de TB. Los estudios comparativos genómicos han demostrado la pérdida de numerosos antígenos que podrían ser importantes para su protección en humanos. Aproximadamente el 23% de los epítomos de *Mycobacterium tuberculosis* reconocidos por las células T humanas, se han perdido en BCG. MTBVAC es una nueva vacuna viva atenuada contra la tuberculosis construida a partir de una cepa de *M. tuberculosis* aislada de humanos, en la que se han mutado los genes *phoP-fadD26*. La presencia de estas delecciones estable en estos dos genes impide la reversión

de la virulencia. MTBVAC ha mostrado un perfil de seguridad e inmunogenicidad comparable o superior al BCG en diferentes modelos animales preclínicos, incluyendo el modelo de ratones recién nacidos¹⁻³.

El primer ensayo clínico de MTBVAC en humanos se completó recientemente en adultos sanos en Lausanne, Suiza, patrocinado por Biofabri (NCT02013245)⁴. En este ensayo, cuando se administró MTBVAC a la misma dosis que BCG (5×10^5 CFU), hubo una mayor respuesta en el grupo vacunado con MTBVAC que en el grupo vacunado con BCG, con un mayor número de células T CD4 + de memoria central poli-funcionales. MTBVAC es la primera y única vacuna viva atenuada basada en *M. tuberculosis* que ha entrado en ensayos clínicos. Hasta la fecha MTBVAC ha mostrado un perfil de reactogenicidad y seguridad comparable a BCG. Un hallazgo notable en el primer ensayo clínico en adultos fue la ausencia de respuestas de células T específicas de ESAT-6 y CFP-10 al final del estudio, no interfiriendo con los test de infección tuberculosa de liberación de interferón (IGRA). En conjunto, estos datos respaldaron el desarrollo clínico en países donde la tuberculosis es endémica. En Sudáfrica, patrocinado por Biofabri (NCT02729571), se está realizando un estudio de seguridad e inmunogenicidad para comparar la vacuna MTBVAC con BCG en recién nacidos. MTBVAC es concebida con el objetivo de proporcionar una eficacia mejor que BCG en recién nacidos, adolescentes y adultos para la prevención de la tuberculosis en países endémicos⁵.

Financiación: Biofabri (TBVI). BIO2014 5258P / TBVAC2020 643381.

Bibliografía

1. Arbues et al. Construction, characterization and preclinical evaluation of MTBVAC, the first live-attenuated *M. tuberculosis*-based vaccine to enter clinical trials. *Vaccine*. 2013.
2. Broset et al. Evolutionary landscape of the *Mycobacterium tuberculosis* complex from the viewpoint of PhoPR: implications for virulence regulation and application to vaccine development. *MBio*. 2015.
3. Aguilo et al. MTBVAC vaccine is safe, immunogenic and confers protective efficacy against *Mycobacterium tuberculosis* in newborn mice. *Tuberculosis*. 2016.
4. Spertini et al. Safety of human immunisation with a live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine: a randomised, double-blind, controlled phase I trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015.
5. Arregui et al. On the impact of masking and blocking hypotheses for measuring the efficacy of new tuberculosis vaccines. *Peer J*. 2016.

VACUNACIÓN DEL MIGRANTE/REFUGIADO ADULTO

J.A. Pérez Molina

Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Los programas de inmunización en la población inmigrante tienen como objetivo lograr una protección vacunal similar a la de la población autóctona. El grado de vacunación de los migrantes varía mucho en función de la edad y las condiciones sociosanitarias en los países de origen. A esto hay que sumar que hay factores que pueden influir negativamente en la respuesta vacunal como la rotura de la cadena del frío, un almacenamiento inadecuado, pérdida de dosis, infecciones intercurrentes, o la malnutrición. Además, una precaria situación legal, laboral y social en el país de acogida suele dificultar el acceso a los servicios de salud, lo que acarrea bajas coberturas de vacunación, incrementando el riesgo individual y el riesgo colectivo de transmisión de infecciones inmunoprevenibles.

A menudo, las personas migrantes no disponen de documentos que reflejen el calendario vacunal o bien desconocen que inmunizaciones han recibido. En general, la mayor parte de los niños han sido vacunados frente a difteria, tétanos, tosferina, polio, hepatitis B y sarampión. No obstante, para algunas infecciones las tasas de vacunación pueden ser muy bajas (neumococo, varicela y rotavirus). Se deberán administrar las vacunas recomendadas incluidas en el calendario vacunal oficial de niños o adultos y que no hayan sido administradas en su país de origen, además de informar de las vacunas no financiadas. En comparación con la población autóctona pueden ser necesarias vacunas adicionales, como

la de la hepatitis A u otras recomendables a viajeros, si tienen previsto visitar a familiares en sus países de origen. Una vez iniciada la vacunación, un factor a tener en cuenta es la mayor movilidad geográfica de esta población lo que puede interrumpir una correcta inmunización. Para disminuir ese riesgo, se puede promover el uso de vacunas combinadas, un adecuado registro de las dosis recibidas, y facilitar el contacto con los recursos sanitarios en destino.

Para una atención óptima de la población migrante, los profesionales sanitarios deben estar preparados para evaluar las necesidades vacunales tanto de niños como adultos, saber interpretar la documentación del país de origen, conocer los calendarios vacunales de la comunidad autónoma donde residen, conocer la eficiencia relativa de la determinación de anticuerpos frente a la vacunación inmediata, así como informar sobre los programas de vacunación disponibles para niños y adultos. Como regla general, conviene aprovechar cualquier contacto con el sistema sanitario para revisar el calendario de vacunaciones y proceder a su actualización.

VACUNACIÓN DE LA GRIPE EN RECEPTORES DE TRASPLANTE: ¿PODEMOS MEJORAR SU EFICACIA?

C. Roca

Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

La incidencia de la gripe en el receptor de trasplante de órgano sólido (rTOS) es mayor que en la población general, estimándose entre 19-40 casos de gripe por cada 1000 pacientes años, con datos muy variables en función del año de publicación y del tipo de trasplante estudiado¹. No sólo es mayor la incidencia de gripe que en la población general no inmunodeprimida sino que la infección asocia en este grupo de pacientes una mayor morbi-mortalidad². La vacunación anual frente a la gripe estacional en el rTOS es la medida que ha demostrado mayor eficacia en reducir no sólo la incidencia de gripe sino también las complicaciones asociadas a esta enfermedad, entre ellas la neumonía, el rechazo de órgano y la muerte³. La vacuna recomendada para los rTOS es la trivalente inactivada que contiene cepas virales para la gripe A (H1N1 y H3N2) y para la gripe B (linaje Yamagata o Victoria), siguiendo las recomendaciones anuales de la Organización Mundial de la Salud⁴. Aunque la vacunación antigripal mejora el pronóstico clínico en estos pacientes, la respuesta inmunológica a la vacuna es clásicamente inferior y heterogénea comparada con la población general^{5,6}. Con el objetivo de incrementar la efectividad inmunológica de la vacuna de la gripe en el rTOS se han llevado a cabo diferentes estrategias vacunales. Las vacunas adyuvantadas empleadas durante la pandemia de gripe del año 2009 que tenían como objetivo estimular la respuesta inmune, no han demostrado eficacia en la población rTOS como sí se había hecho en población general⁷⁻⁹. La administración de dosis altas de antígenos de gripe de forma intramuscular, útil en población anciana, no ha demostrado eficacia en rTOS infantil y actualmente se está ensayando en rTOS adultos¹². La ruta de administración de la vacuna, diferente de la intramuscular, también se ha explorado como una estrategia de mejorar la efectividad. La administración subcutánea de la vacuna se ha ensayado en rTOS con resultados parciales, pudiendo incrementar la respuesta inmunológica en un subgrupo de pacientes¹³⁻¹⁶. Por último la estrategia *booster* de vacunación ha demostrado resultados prometedores en los últimos años. Trabajos previos en rTOS demuestran que la presencia de títulos de anticuerpos basales frente a la gripe (aun no siendo protectores) se correlaciona con mejor respuesta inmunológica post-vacunal¹⁷. No obstante, sólo 1 de cada 4 pacientes mantiene títulos detectables al año de la vacunación, siendo esta estrategia no válida para ser empleada con la vacunación anual¹⁷ pero sí posiblemente a las pocas semanas de la primera dosis vacunal. La vacunación *booster* se ha probado en pequeñas series de pacientes y estudios observacionales

con resultados contradictorios¹⁸⁻²³. Recientemente un ensayo clínico aleatorizado ha demostrado que un *booster* de vacuna estacional administrada a las 5 semanas de la primera dosis incrementa la efectividad inmunológica en todos los tipos de trasplante (en prensa, Cordero et al. CID 2017), convirtiéndose en una estrategia prometedora para la prevención de la gripe en rTOS en el futuro inmediato.

Bibliografía

- Vilchez RA, Fung J, Kusne S. The pathogenesis and management of influenza virus infection in organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2002;4:177-82.
- Cordero E, Perez-Ordoñez A, Aydillo TA, Torre-Cisneros J, Gavalda J, Lara R, et al. Therapy with m-TOR inhibitors decreases the response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011;11:2205-13.
- Hurst FP, Lee JJ, Jindal RM, Agodoa LY, Abbott KC. Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1192-7.
- WHO | Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season [Internet]. WHO. [cited 2017 Mar 27]. Available from: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2017_18_north/en/
- Birdwell KA, Ikizler MR, Sannella EC, Wang L, Byrne DW, Ikizler TA, et al. Decreased antibody response to influenza vaccination in kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:112-21.
- Manuel O, Pascual M, Hoshler K, Giulieri S, Alves D, Ellefsen K, et al. Humoral response to the influenza A H1N1/09 monovalent AS03-adjuvanted vaccine in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2011;52:248-56.
- Crespo M, Collado S, Mir M, Cao H, Barbosa F, Serra C, et al. Efficacy of Influenza A H1N1/2009 Vaccine in Hemodialysis and Kidney Transplant Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2208-14.
- Broeders NE, Hombrouck A, Lemy A, Wissing KM, Racape J, Gastaldello K, et al. Influenza A/H1N1 Vaccine in Patients Treated by Kidney Transplant or Dialysis: A Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2573-8.
- Vermeiren P, Aubert V, Sugamele R, Aubert J-D, Venetz J-P, Meylan P, et al. Influenza vaccination and humoral alloimmunity in solid organ transplant recipients. *Transpl Int*. 2014;27:903-8.
- Katerinis I, Hadaya K, Duquesnoy R, Ferrari-Lacraz S, Meier S, van Delden C, et al. De Novo Anti-HLA Antibody After Pandemic H1N1 and Seasonal Influenza Immunization in Kidney Transplant Recipients: H1N1 Immunization and Anti-HLA Antibody. *Am J Transplant*. 2011;11:1727-33.
- Schaffer SA, Husain S, Delgado DH, Kavanagh L, Ross HJ. Impact of Adjuvanted H1N1 Vaccine on Cell-Mediated Rejection in Heart Transplant Recipients: Adjuvanted Vaccine on Heart Transplant Rejection. *Am J Transplant*. 2011;11:2751-4.
- Standard-dose Versus High-dose Flu Vaccine in Solid Organ Transplant. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01808456. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01808456?term=high+dose+AND+influenza+AND+solid+organ+transplant&rank=2>
- Kenney RT, Frech SA, Muenz LR, Villar CP, Glenn GM. Dose sparing with intradermal injection of influenza vaccine. *N Engl J Med*. 2004;351:2295-301.
- Manuel O, Humar A, Berutto C, Ely L, Giulieri S, Lien D, et al. Low-dose intradermal versus intramuscular trivalent inactivated seasonal influenza vaccine in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:679-84.
- Morelon E, Noble CP, Daoud S, Cahen R, Goujon-Henry C, Weber F, et al. Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccination in renal transplant patients who were non-responders to conventional influenza vaccination. *Vaccine*. 2010;28:6885-90.
- Baluch A, Humar A, Eurich D, Egli A, Liacini A, Hoshler K, et al. Randomized controlled trial of high-dose intradermal versus standard-dose intramuscular influenza vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13:1026-33.
- Cordero E, Aydillo TA, Perez-Ordoñez A, Torre-Cisneros J, Lara R, Segura C, et al. Deficient long-term response to pandemic vaccine results in an insufficient antibody response to seasonal influenza vaccination in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2012;93:847-54.
- Soesman NM, Rimmelzwaan GF, Nieuwkoop NJ, Beyer WE, Tilanus HW, Kemmeren MH, et al. Efficacy of influenza vaccination in adult liver transplant recipients. *J Med Virol*. 2000;61:85-93.
- Felldin M, Studahl M, Svennerholm B, Friman V. The antibody response to pandemic H1N1 2009 influenza vaccine in adult organ transplant patients: The antibody response to H1N1 2009 influenza vaccine in organ transplant patients. *Transpl Int*. 2012;25:166-71.
- Le Corre N, Thibault F, Noble CP, Meiffredy V, Daoud S, Cahen R, et al. Effect of two injections of non-adjuvanted influenza A H1N1pdm2009 vaccine in renal transplant recipients: INSERM C09-32 TRANSFLUVAC trial. *Vaccine*. 2012;30:7522-8.
- Mulley WR, Visvanathan K, Hurt AC, Brown FG, Polkinghorne KR, Mastorakos T, et al. Mycophenolate and lower graft function reduce the seroresponse of kidney transplant recipients to pandemic H1N1 vaccination. *Kidney Int*. 2012;82:212-9.
- Scharpé J, Evenepoel P, Maes B, Bammens B, Claes K, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008;8:332-7.
- Manuel O, Humar A, Chen MH, Chernenko S, Singer LG, Cobos I, et al. Immunogenicity and Safety of an Intradermal Boosting Strategy for Vaccination Against Influenza in Lung Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2007;7:2567-72.

24. Blumberg EA, Albano C, Pruet T, Isaacs R, Fitzpatrick J, Bergin J, et al. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1996;22:295-302.
25. Admon D, Engelhard D, Strauss N, Goldman N, Zakay-Rones Z. Antibody response to influenza immunization in patients after heart transplantation. *Vaccine*. 1997;15:1518-22.
26. Meyer S, Adam M, Schweiger B, Ilchmann C, Eulenbarg C, Sattinger E, et al. Antibody response after a single dose of an AS03-adjuvanted split-virion influenza A (H1N1) vaccine in heart transplant recipients. *Transplantation*. 2011;91:1031-5.
27. Brakemeier S, Schweiger B, Lachmann N, Glander P, Schönemann C, Diekmann F, et al. Immune response to an adjuvanted influenza A H1N1 vaccine (Pandemrix®) in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:423-8.
28. Scharpé J, Evenepoel P, Maes B, Bammens B, Claes K, Osterhaus AD, et al. Influenza Vaccination Is Efficacious and Safe in Renal Transplant Recipients: Influenza Vaccination in Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:332-7.
29. Schuurmans MM, Tini GM, Dalar L, Fretz G, Benden C, Boehler A. Pandemic 2009 H1N1 influenza virus vaccination in lung transplant recipients: coverage, safety and clinical effectiveness in the Zurich cohort. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:685-90.
30. Esposito S, Meregalli E, Daleno C, Ghio L, Tagliabue C, Valzano A, et al. An open-label, randomized clinical trial assessing immunogenicity, safety and tolerability of pandemic influenza A/H1N1 MF59-adjuvanted vaccine administered sequentially or simultaneously with seasonal virosomal-adjuvanted influenza vaccine to paediatric kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2018-24.
31. Neuzil KM, Jackson LA, Nelson J, Klimov A, Cox N, Bridges CB, et al. Immunogenicity and reactivity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children. *J Infect Dis*. 2006;194:1032-9.

Mesa redonda 5

Problemas emergentes por infecciones fúngicas en pacientes complejos

CANDIDA AURIS. UNA AMENAZA EMERGENTE

J. Pemán

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Candida auris es una levadura emergente multiresistente capaz de causar infecciones invasivas asociadas a una alta mortalidad. Desde la primera descripción en 2009 en la secreción ótica de un paciente japonés, se han comunicado casos de candidemia nosocomial en Corea del Sur (2011), India (2013), Pakistán (2013), Sudáfrica (2014), Kenia (2014), Kuwait (2014), Venezuela (2015), Reino Unido (2015), Colombia (2016), Israel (2016) y Estados Unidos (2016). Sin embargo, la incidencia real de las infecciones por *C. auris* podría ser subestimada debido a que esta especie es erróneamente identificada como *Candida famata*, *Candida haemulonii*, *Candida sake*, *Saccharomyces cerevisiae* o *Rhodotorula glutinis* mediante técnicas de identificación comercial en los laboratorios clínicos (Vitek 2, API, AuxaColor y MALDI-TOF). Además, *C. auris* es habitualmente resistente al fluconazol y voriconazol y, en algunos casos, también a las equinocandinas y la anfotericina B, lo que podría explicar los fracasos terapéuticos observados en infecciones diseminadas causadas por esta especie.

C. auris es un hongo capaz de sobrevivir y persistir en el ambiente hospitalario y, aunque no se conoce bien el mecanismo de transmisión, todos los datos indican al contacto como el más probable a partir de pacientes colonizados/infectados o fómites, pudiendo causar brotes de infección nosocomial en UCI y Unidades de Reanimación asociadas a una elevada mortalidad (hasta del 70% en algunos de los brotes publicados). La transmisión intra- o interhospitalaria durante los brotes se ha podido confirmar mediante técnicas moleculares a partir de la contaminación del ambiente, de los dispositivos o las manos del personal sanitario.

Entre los brotes hospitalarios o nosocomiales que han afectado a un número importante de pacientes (más de 40) se encuentran el ocurrido del Royal Brompton Hospital (Londres) que comenzó en 2015 y el del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia) que comenzó en abril de 2016 afectado, hasta la fecha, a 150 pacientes. En la presente comunicación se describe las características del primer brote producido en Europa continental por *C. auris*.

En nuestro hospital, desde abril hasta finales de febrero, se ha aislado *C. auris* en 150 pacientes, en 61 de ellos en hemocultivo. La mayoría de

los pacientes con candidemia habían sido intervenidos quirúrgicamente y se encontraban hospitalizados en el Servicio de Reanimación.

Los cultivos de vigilancia, realizados al inicio del brote, de las manos de > 100 trabajadores sanitarios, fueron negativos, pero *C. auris* se aisló en el entorno de los pacientes colonizados/infectados. Las medidas implantadas inicialmente para el control de la transmisión fueron: información al personal sanitario, precauciones de contacto y descolonización de los pacientes y uso de antifúngicos y clorhexidina para la manipulación de las vías centrales. A pesar de estas medidas se siguieron produciendo casos, por lo que se intensificaron añadiendo el aislamiento de las cohortes de infectados/colonizados con personal sanitario exclusivo y vigilancia especial, la intensificación de la limpieza en el entorno de los pacientes con clorhexidina, precauciones de contacto precoz, sesiones formativas semanales para sanitarios.

A partir de la intensificación de las medidas, la incidencia de casos está descendiendo lentamente.

RESISTENCIA DE ASPERGILLUS SP. EN ESPAÑA. ¿EXISTEN? ¿SON UN PROBLEMA CLÍNICO? ¿CÓMO SOSPECHARLAS O DETECTARLAS?

A. Alastruey

Centro Nacional de Microbiología, Majadahonda, Madrid.

La resistencia a antifúngicos en *Aspergillus* es un problema creciente a nivel mundial. *A. fumigatus* desarrolla resistencia a los azoles generalmente relacionada con mutaciones en el gen *cyp51A*. Además, también se aíslan en muestras clínicas otras especies de *Aspergillus*, intrínsecamente resistentes a los antifúngicos, como *A. lentulus* o *A. calidoustus*. Los resultados derivados del estudio FILPOP que se llevó a cabo en España entre 2010 y 2011 revelaron la presencia de especies crípticas de *Aspergillus* con perfiles de sensibilidad reducidos a uno o varios antifúngicos (12% del total). En dicho estudio no se aisló ningún *A. fumigatus sensu stricto* resistente. Sin embargo, desde entonces se han detectado un número creciente de cepas de *A. fumigatus* con diferentes mecanismos de resistencia en nuestro país. En 2015 y 2016 se llevó a cabo el estudio FILPOP 2 en el que se han analizado 506 aislados clínicos procedentes de 10 hospitales españoles. Se han detectado tres cepas de *Aspergillus fumigatus* con resistencia adquirida a los antifúngicos con la mutación TR34/L98H además de especies crípticas de *Aspergillus*.

La resistencia a antifúngicos en *Aspergillus* es emergente en España. Dicha resistencia se debe no sólo a especies intrínsecamente resistentes, sino que ya se detectan de cepas de *A. fumigatus* con mecanismos de resistencia adquiridos. El pronóstico y la supervivencia de los pacientes con cepas resistentes es peor que los de aquellos que están infectados por una cepa sensible, por tanto, la detección temprana de estas cepas y la administración del tratamiento adecuado son vitales para el manejo de estos pacientes.

ASPERGILOSIS INVASORA EN PACIENTES NO HEMATOLÓGICOS. UN PROBLEMA CLÍNICO

C. García-Vidal

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, Barcelona.

En los últimos años la incidencia de aspergilosis invasora ha aumentado progresivamente y se ha descrito la aparición de nuevos grupos de riesgo de padecer esta enfermedad: pacientes con enfermedad pulmonar crónica, aquellos admitidos en unidades de cuidados intensivos, los que presentan un cáncer de órgano sólido con afectación pulmonar, los que reciben terapias biológicas y pacientes post-operados. En cada una de estas situaciones la aspergilosis presenta unas características fisiopatológicas diferentes y por ello el enfoque clínico, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico es diferente.

Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica o neoplasias sólidas con afectación pulmonar presentan una desestructuración del parénquima pulmonar que es la base fisiopatogénica de su infección. El uso de corticoesteroides o las cavitaciones pulmonares son factores predisponentes añadidos. Las formas clínicas más frecuentes de la infección son la aspergilosis crónica cavitaria, el aspergiloma o la aspergilosis pulmonar invasora subaguda. La mortalidad en estos pacientes es muy elevada.

En los pacientes de las unidades de cuidados intensivos los signos y síntomas de esta infección son inespecíficos y muchas veces los tratamientos se retrasan al no existir criterios bien definidos de que significa un aislamiento de *Aspergillus* en un paciente con ventilación mecánica. En un huésped susceptible de padecer una IFI (principalmente neutropenia con menos de 500 neutrófilos, neoplasia con quimioterapia activa, receptor de trasplante de órganos sólido, inmunosupresión con corticoides >20 mg/día o condición inmunosupresora equivalente, enfermedad pulmonar avanzada, infección demostrada por virus respiratorios reciente y cirrosis hepática avanzada) con signos clínicos (fiebre después de más de 3 días con antibióticos, reaparición de la fiebre tras 48 de apirexia tras antibióticos, dolor pleurítico, disnea o empeoramiento respiratorio a pesar de antibióticos y soporte ventilatorio y hemoptisis) y un infiltrado radiológico en la radiografía o en el TC se recomendaría realizar una broncoscopia e iniciar un tratamiento antifúngico ante un aislamiento de *Aspergillus* en una muestra respiratoria.

Los pacientes con terapias biológicas pueden tener aspergilosis invasora. Las terapias biológicas más relacionadas con esta infección han sido los inhibidores del TNF-alfa y el alentuzumab. En ocasiones más anecdóticas también se han descrito casos de aspergilosis invasora en pacientes que habían recibido otros MABs antilinfocitarios o los anticuerpos monoclonales inhibidores de la activación, proliferación o migración linfocitaria. El pronóstico de estas infecciones está en una relación directa al diagnóstico precoz y a una retirada de la inmunosupresión cuando es posible.

Por último, se estima que la frecuencia de AI en relación con la cirugía es de 2 casos/10.000 intervenciones quirúrgicas, afectando característicamente a pacientes inmunocompetente. El mecanismo patogénico es la contaminación directa del lecho quirúrgico durante la cirugía. El diagnóstico precoz de la endocarditis por *Aspergillus* spp. es especialmente complejo debido al bajo índice de positividad de los hemocultivos incluso en presencia de enfermedad extensa. El manejo de esta infección es difícil y la mortalidad elevada. Siempre que aparezca un caso de AI posquirúrgica deben realizarse estudios ambientales del quirófano y proceder a realizar medidas de control de infección nosocomial con la finalidad de evitar un brote epidémico.

Mesa redonda 6

Infecciones urinarias en la era de las multirresistencias: importancia de la epidemiología y del tipo de paciente

NUEVAS TÉCNICAS MICROBIOLÓGICAS APLICABLES AL DIAGNÓSTICO DE LAS ITU

Y. Zboromyrska

Consorci de Laboratoris Intercomarcals (CLI), Servicio de Microbiología, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son muy frecuentes tanto en el ámbito extrahospitalario como intrahospitalario. Las enterobacterias siguen siendo la principal etiología. En los últimos años se ha observado un aumento progresivo de bacterias multirresistentes, hecho que por un lado dificulta la instauración de tratamiento empírico

correcto y por otro hace que cada vez se emplean los antibióticos de más amplio espectro para el tratamiento dirigido. Además, las ITU son una causa frecuente de bacteriemia y sepsis. La identificación rápida y fiable del microorganismo causante, así como la detección rápida de bacterias multirresistentes en la orina, puede tener un impacto clínico, pero también epidemiológico y ecológico.

La orina es la muestra clínica más común en el laboratorio de microbiología. Desde hace años muchos laboratorios utilizan la tira reactiva con o sin microscopía del sedimento como cribaje para decidir si procede realizar un urinocultivo. Estas técnicas tienen una sensibilidad y especificidad variable dependiendo de la población a la que se aplica, la conservación de la muestra y la experiencia del observador. Por eso, el urinocultivo sigue siendo el método *gold standard* para el diagnóstico de las ITU. En los últimos años se han introducido en el laboratorio de microbiología nuevas técnicas que permiten acelerar tanto la identificación del microorganismo causante como la detección de resistencias. La citometría de flujo puede ser un buen método de cribaje para las orinas presuntamente positivas. Algunos estudios evaluaron esta técnica como un paso previo para seleccionar muestras para la identificación mediante la espectrometría de masas (MALDI-TOF). La combinación de citometría de flujo y MALDI-TOF permite no solo identificar los microorganismos presentes en la orina sino también realizar un antibiograma directo y de esta manera acortar el tiempo hasta el resultado definitivo. Aparte de la identificación bacteriana MALDI-TOF permite detectar la presencia de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, incluso a partir de la muestra directa. En unos trabajos recientes, la citometría de flujo también se ha utilizado para el estudio de sensibilidad antibiótica. Otras alternativas para la detección de resistencias son: 1. Métodos fenotípicos como las pruebas ESBL NDP y Carba NP para la detección de BLEE y carbapenemasas, así como polymyxin NP para la detección de resistencia a colistina, y 2. Métodos genotípicos, incluyendo distintos paneles de PCR multiplex, algunos de ellos, como SeptiFast, evaluados con muestras de orina, o métodos basados en la amplificación isotérmica que permiten la detección de genes que codifican determinantes de resistencia en 15-30 min sin requerimiento de equipos sofisticados. Otras técnicas más novedosas, como la NGS, la espectroscopia infrarroja, los biosensores, la e-nose y la microcalorimetría isotérmica, pueden convertirse en el futuro en una alternativa al diagnóstico clásico de ITU. Hoy en día disponemos de herramientas útiles y rápidas en la mayoría de los laboratorios de microbiología clínica que permiten acortar los tiempos de respuesta microbiológica. Pero la cuestión más importante que deberíamos plantear es ¿qué tipo de paciente y en qué situación clínica se beneficiaría de la aplicación de esas herramientas?

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA LAS ITU COMPLICADAS CAUSADAS POR PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

V. Pintado

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

La progresiva expansión de las resistencias a antimicrobianos constituye un problema sanitario de primera magnitud. Las bacterias multirresistentes (MR), definidas por su resistencia a uno o más de tres familias de antibióticos, son causa de infecciones asociadas a alta mortalidad, estancia hospitalaria prolongada y elevado coste económico. En relación a las infecciones urinarias (ITU), este problema es especialmente preocupante en enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (E-BLEE) o carbapenemasas (EPC) y *P. aeruginosa*. Esta circunstancia ha determinado la reutilización de antiguos antibióticos (colistina, fosfomicina, nitrofurantoína), el empleo de nuevas pautas de dosificación (tigeciclina, meropenem) y la

introducción de nuevos antibióticos como ceftazidima-avibactam y ceftolozano-tazobactam.

La mayoría de ITU causadas por bacterias-MR aparece en pacientes con factores de riesgo por lo que se pueden considerar globalmente como ITU complicadas. La adecuada selección de la terapia empírica tiene un gran valor pronóstico en infecciones graves y debe tener en cuenta su localización (cistitis, pielonefritis), las características intrínsecas del huésped (comorbilidad, edad, alergias) y factores de riesgo específicos para bacterias-MR entre los que destacan: antecedente de infección y catéter urinarios, hospitalización, uso previo de antibióticos e ingreso en centros de larga estancia, de los que existen modelos predictivos para infecciones por E-BLEE.

Fosfomicina y nitrofurantoína son los fármacos recomendados para terapia empírica de cistitis no complicada y son habitualmente activos frente a *E. coli* productor de BLEE, que es la bacteria-MR que causa ITU comunitaria con mayor frecuencia. Fluoroquinolonas, cotrimoxazol, y en menor medida los beta-lactámicos, constituyen alternativas para cepas sensibles. En pielonefritis comunitaria con factores de riesgo para E-BLEE se recomienda terapia empírica con ertapenem o piperacilina-tazobactam. En pielonefritis nosocomial o con factores de riesgo para *P. aeruginosa* se emplean meropenem, imipenem o piperacilina-tazobactam (asociados a amikacina en sepsis grave o shock séptico). En función de los factores de riesgo, amikacina, fosfomicina intravenosa y aztreonam son los fármacos habitualmente utilizados en pacientes alérgicos a beta-lactámicos.

La selección de la terapia dirigida se basa en el tipo de ITU, la situación clínica del paciente y el patrón de sensibilidad. En pielonefritis por E-BLEE se emplean habitualmente carbapenemes, aunque las combinaciones de beta-lactámicos con inhibidores de beta-lactamasa son alternativas adecuadas para cepas sensibles. Amikacina, colistina, tigeciclina y algunos carbapenemes son los fármacos más activos frente a EPC, en función de la especie y tipo de carbapenamasa. En formas graves de ITU se recomienda combinar al menos dos fármacos como meropenem con amikacina, colistina o fosfomicina, mientras que en formas leve-moderadas se puede utilizar monoterapia con carbapenem o aminoglucósidos.

Ceftazidima-avibactam es activa frente a algunas EPC (KPC y OXA-48) y ceftolozano-tazobactam frente a una gran mayoría de *P. aeruginosa*-MR, por lo que constituyen alternativas eficaces para infecciones causadas por estas bacterias. El uso racional de los antimicrobianos, adecuados en espectro y duración al tipo de ITU, evitando en lo posible los carbapenemes y otros fármacos de amplio espectro, constituye una estrategia esencial para prevenir la expansión de la bacterias-MR en nuestro medio.

MANEJO DE LAS ITU EN PACIENTES TRASPLANTADOS

F. López Medrano

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario
12 de Octubre, Madrid.

La infección del tracto urinario (bacteriuria asintomática, cistitis y pielonefritis) se debe abordar en los portadores de trasplante de ór-

gano sólido de manera similar a la de población general, excepto en los portadores de trasplante renal, que presentan peculiaridades diferenciadoras.

En los pacientes portadores de trasplante renal se han descrito los siguientes factores de riesgo para infección del tracto urinario: sexo femenino, sondaje vesical, presencia de tutor ureteral tipo "doble J", trasplante simultáneo de dos riñones, trasplante renal reciente (primer mes), episodios repetidos de bacteriuria asintomática y la glomerulonefritis como enfermedad que produjo la insuficiencia renal terminal que condujo al trasplante.

Los pacientes con pielonefritis del injerto renal deben ingresar en el hospital para recibir inicialmente tratamiento antibiótico por vía intravenosa. Se debe descartar (mediante técnica de imagen) la existencia de obstrucción de la vía urinaria y/o la presencia de colecciones alrededor del injerto renal susceptibles de drenaje quirúrgico. En los varones se debe descartar la posibilidad de que la próstata esté actuando como "reservorio" de la infección bacteriana. En pacientes con sepsis o shock séptico puede ser útil el tratamiento empírico con aminoglucósidos. Se trata de un grupo de antibióticos con actividad simultánea frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, que alcanzan altas concentraciones en suero, que se eliminan preferentemente por vía urinaria y que son rápidamente bactericidas. Como contrapartida se debe tener en cuenta su nefrotoxicidad.

La infección del tracto urinario no complicada (cistitis) puede tratarse con antibióticos por vía oral de manera similar a los sujetos no portadores de trasplante renal. La fosfomicina es un antibiótico que puede ser útil en esta situación (aunque no ha sido específicamente valorado en portadores de trasplante renal) dado su bajo índice de resistencias.

Existe controversia sobre la necesidad de tratamiento de la bacteriuria asintomática en portadores de trasplante renal. Las guías recomiendan su detección sistemática y tratamiento en el primer mes después del trasplante renal. La actitud a tomar más allá del primer mes tras el trasplante no está bien establecida. En un ensayo clínico recientemente publicado no se ha conseguido demostrar que la detección y tratamiento sistemático de la bacteriuria asintomática durante los primeros tres años tras el trasplante consiga reducir la incidencia de pielonefritis del injerto renal. Además se demostró que se trataba de una estrategia logísticamente difícil de mantener en el medio y largo plazo. Existen otros dos ensayos clínicos en desarrollo para tratar de aclarar esta cuestión.

En la última década se ha descrito con frecuencia creciente el desarrollo de infecciones urinarias en portadores de trasplante renal por enterobacterias y *Pseudomonas* cada vez más resistentes a los antibióticos habituales, lo que ha obligado a emplear antibióticos más nefrotóxicos (colistina, aminoglucósidos). Algunos nuevos antibióticos (ceftazidima-avibactam; ceftolozano-tazobactam) pueden ser útiles en este tipo de infección por bacterias multirresistentes.

En el actual contexto clínico resulta fundamental el cumplimiento estricto de las medidas de prevención de la infección nosocomial en general y de la urinaria en particular: riguroso cumplimiento de las recomendaciones sobre higiene de manos, retirada precoz de sondas y catéteres urinarios o asepsia estricta durante la inserción de los mismos.