

Caso clínico para discusión

Emilio Bouza
Hospital Gregorio Marañón. Universidad
Complutense. Madrid

Caso clínico

Varón de 64 años

Cirrosis hepática. Child C

Profilaxis con Rifaximina

Ingresa por PBE. Cefalosporinas

Día + 10. Diarrea. 8 deposiciones

Leucocitosis de 21.520/ul

Albumina 2,2 g/dl

C. difficile 027 Positivo

¿Como calificaría la situación de este paciente en cuanto a su gravedad?

- 1.- Se trata de una forma leve-moderada pese a la gravedad de la enfermedad de base
- 2.- Se trata de un cuadro grave de partida
- 3.- Estamos ante un cuadro fulminante
- 4.- El paciente puede estar sólo colonizado
- 5.- No puede ser una CDI ya que está con Rifaximina

- 1.- Se trata de una forma leve-moderada pese a la gravedad de la enfermedad de base
- 2.- Se trata de un cuadro grave de partida
- 3.- Estamos ante un cuadro fulminante
- 4.- El paciente puede estar sólo colonizado
- 5.- No puede ser una CDI ya que está con Rifaximina

Indices de Gravedad: Correlación

Comparison of Clinical Severity Score Indices for *Clostridium difficile* Infection

El Hines VA CDI severity score index parece tener la mejor correlación para predecir las formas más graves de CDI.

Table 1 *Clostridium difficile* disease score

Variable	Points
Fever (38.0 °C)	1
Ileus ^a	1
Systolic blood pressure < 100 mmHg ^b	1
Leukocytosis	
WBC < 15,000/mm ³	0
WBC ≥ 15,000/mm ³ , <30,000/mm ³	1
WBC > 30,000/mm ³	2
CT scan findings (thickened colonic wall, colonic dilatation, ascites)	
No findings	0
1 Finding	1
≥2 Findings	2

^a Ileus diagnosed by clinical or radiographic findings.

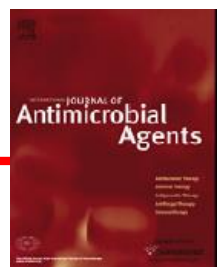
^b Any single reading within 3 days of CDD diagnosis.

¿Con qué antibiótico le trataría?

- 1.- Con metronidazol por vía oral
- 2.- Con vancomicina a dosis de 125 mg/6h x 10 días
- 3.- Con vancomicina a dosis de 500 mg/6h en pauta descendente 4-6 semanas
- 4.- Con Fidaxomicina durante 10 días
- 5.- Añadiría Fecoterapia si pudiera

- 1.- Con metronidazol por vía oral
- 2.- Con vancomicina a dosis de 125 mg/6h x 10 días
- 3.- Con vancomicina a dosis de 500 mg/6h en pauta descendente 4-6 semanas
- 4.- Con Fidaxomicina durante 10 días
- 5.- Añadiría Fecoterapia si pudiera

C.diff. Fracayos y Recurrencias



Review

Treatment failure and recurrence of *Clostridium difficile* infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence

Konstantinos Z. Vardakas^{a,d}, Konstantinos A. Polyzos^a, Konstantina Patouni^a, Petros I. Rafailidis^{a,d}, George Samonis^b, Matthew E. Falagas^{a,c,d,*}

Ultimos 10 años
39 artículos, 7005 pacientes

	Fracayos	Recurrencias
Metronidazole	22,4%	27,1%
Vancomicina	14,2%	24,0%

Vardakas KZ. Int.J.Antimicrob.Agents. 2012

Tratamiento: Vancomicina en descenso

2g/d

Aclaramiento de *C. difficile*
Vancomicina > Metronidazol

125mg/d

← 21.5 ± 10.0 días →

Guías de práctica clínica

Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection

Primer o Segundo Episodio:
Metronidazol o Vancomicina oral

Recurrencias

Vanco o Teico

Ac. Fusídico, Bacitracina, Rifaximina,
Nitazoxanida, Tolevamer

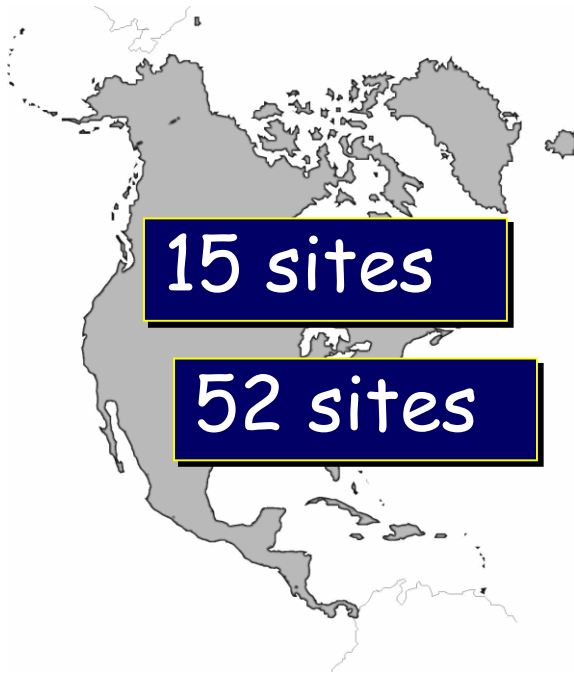
Trasplante fecal

Inmunoglobulinas.



Fidaxomicin (OPT-80)

Prospective, Multicenter, Double-blind
Randomized, Parallel-group trial



First or
Second
Episodes

Fidaxomicina

ORIGINAL ARTICLE

Fidaxomicin versus Vancomycin
for *Clostridium difficile* Infection

Phase 3 Clinical Trial. Adults with CD

Fidaxomicin
200 mg bid p.o.

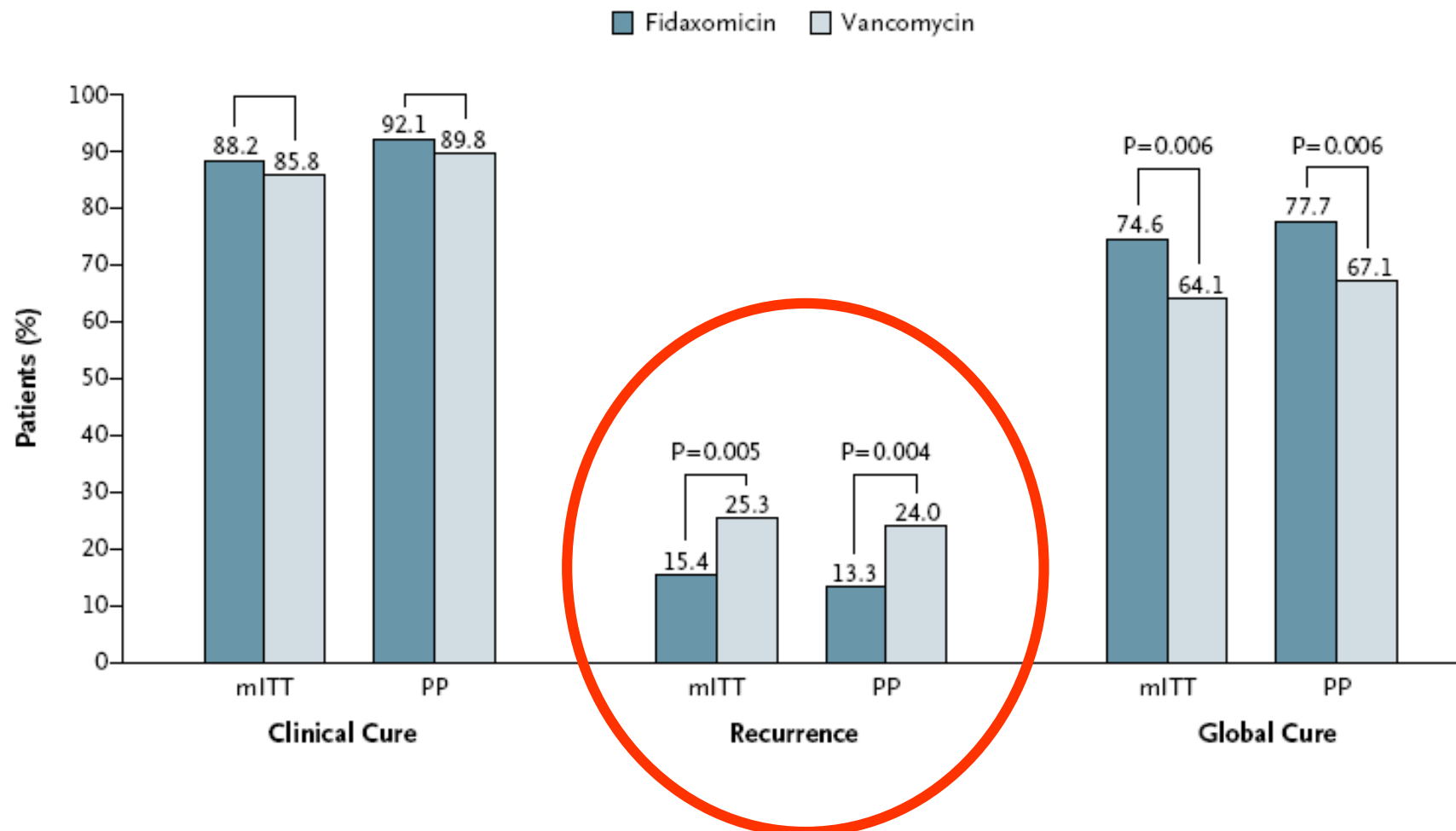
Vancomycin
125 qid p.o.

Louie T. N.Engl.J.Med. 2011

Fidaxomicin (OPT-80)

Enroled pat. 629	Fidaxo	Vanco	
mITT patients	287	309	
Per-Protocol cur.	92.1%	89.8%	548 pts
mITT cure rate	88.2%	85.8%	
Recurrence PP	13.3%	24.0%	P=0.004
Recurrence mITT	15.4%	25.3%	P=0.005

Fidaxomicin (OPT-80)



Louie T. N.Engl.J.Med. 2011

Fidaxomicin (OPT-80)

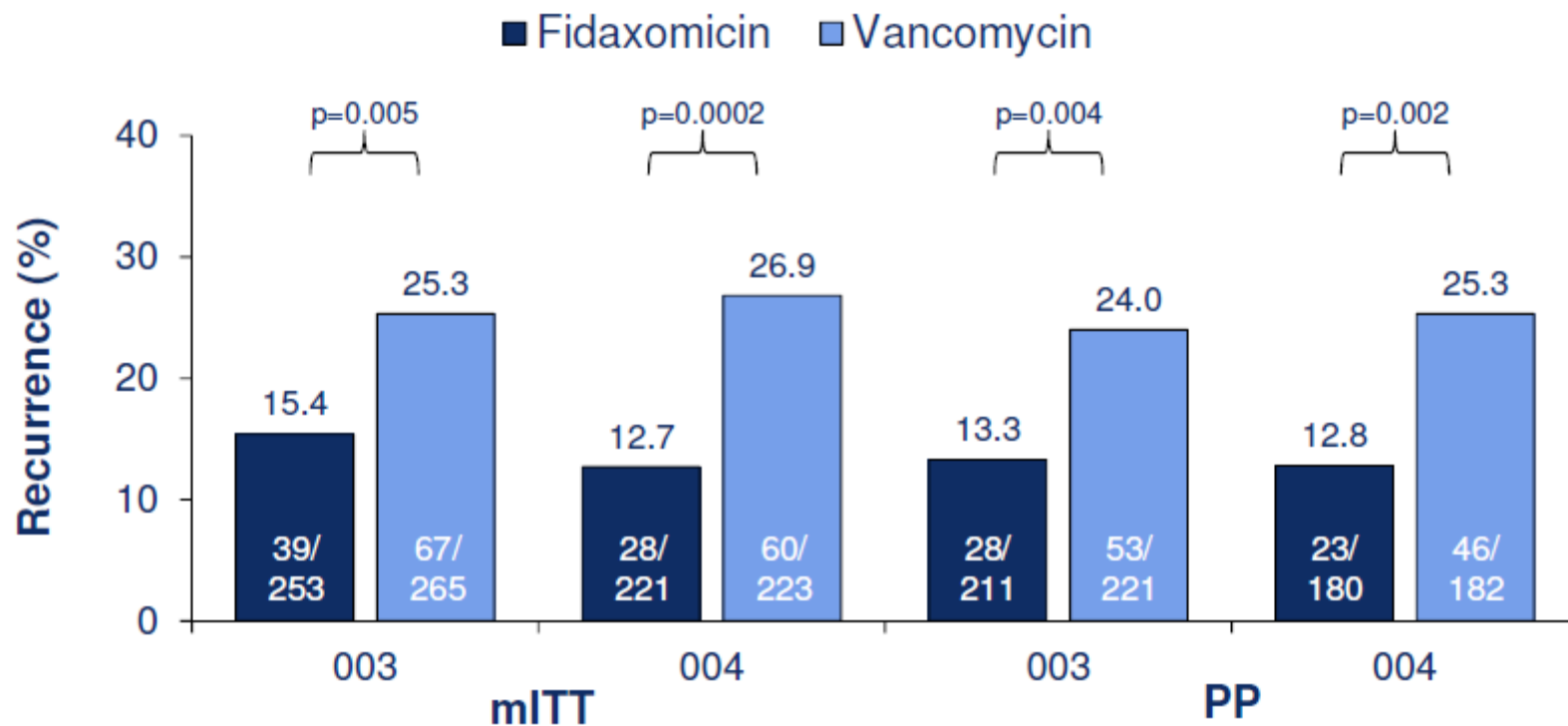
Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial

Estudio Prospectivo y Randomizado
45 centros en Europa 41 en USA y Canada

Fidaxomicin
200 mg bid p.o.

Vancomycin
125 qid p.o.

No inferioridad
Los que siguieron con Abx mejor con Fidaxo



Fidaxomicina en pts que siguen con Abx

Efficacy of Fidaxomicin Versus Vancomycin as Therapy for *Clostridium difficile* Infection in Individuals Taking Concomitant Antibiotics for Other Concurrent Infections

Basada en datos de los estudios 02 y 03
Subpoblación que tiene que seguir con
antibióticos concomitantes (27,5%)

Fármacos	Vanco	Fidaxo	P
Curación	79.4%	90.0%	0.04
Recurrencia	29,2%	16,9%	0.048

Caso clínico

El paciente, tras una respuesta inicial, sufrió una recurrencia en el día +46 que se trató nuevamente con Vancomicina

Posteriormente, día + 93 volvió a tener una segunda recurrencia

¿Si se decidiera por hacer un
Trasplante fecal, qué consideraría más
adecuado?

- 1.- Donantes relacionados y vía anterógrada
- 2.- Donantes no relacionadas y vía retrógrada
- 3.- La vía retrógrada es claramente mejor
- 4.- Sirven las heces congeladas de donantes no relacionados
- 5.- Este tratamiento no es elegante

1.- Donantes relacionados y vía anterógrada

2.- Donantes no relacionadas y vía retrógrada

3.- La vía retrógrada es claramente mejor

4.- Sirven las heces congeladas de donantes no relacionados

5.- Este tratamiento no es elegante

En un mundo ideal con un amplio armamentario terapéutico ya en el mercado y a un coste económico muy bajo. ¿Que tratamiento habría dado al primer episodio de este paciente?

- 1.- El mismo que ya discutimos
- 2.- Fidaxomicina durante 10 días
- 3.- Preparación con Fidaxomicina seguido de Trasplante fecal convencional
- 4.- Fidaxomicina seguido de capsulas fecales
- 5.- Lo anterior más anticuerpos monoclonales frente a toxina B

- 1.- El mismo que ya discutimos
- 2.- Fidaxomicina durante 10 días
- 3.- Preparación con Fidaxomicina seguido de Trasplante fecal convencional
- 4.- Fidaxomicina seguido de capsulas fecales
- 5.- Lo anterior más anticuerpos monoclonales frente a toxina B

Tto: Anticuerpos monoclonales

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 21, 2010

VOL. 362 NO. 3

Treatment with Monoclonal Antibodies
against *Clostridium difficile* Toxins

Estudio randomizado, Doble ciego, Fase II
Acs Monoclonales frente CDA1 y CDB1
Administración en infusión única (10 mg/kg)
Pacientes con CDI recibiendo Metro o Vanco
End-Point Primario: Recurrencia a 84 días

Tto: Anticuerpos monoclonales

Treatment with Monoclonal Antibodies
against *Clostridium difficile* Toxins

200 enfermos enrolados

101 Anticuerpos
Recurrencia 7%
Recu (027) 8%
Recu >2 7%

Adversos 18 casos

99 Placebo
Recurrencia 25%
Recu (027) 32%
Recu > 2 38%

Adversos 28 casos

Fidaxomicina (PAR-101 o OPT 80)

Absorción sistémica mínima

Alta concentración intestinal

Buena tolerancia

Activa frente a la cepa 027

Estudios Fase III en USA y Europa
terminados

A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection

Tras terapia estandar
Estudio randomizado

Rifaximina

400 mg t.i.d.x20d

33 enfermos

Placebo

35 enfermos

Rifaximina

Tras terapia estandar
Estudio randomizado

Rifaximina

400 mg t.i.d.x20d

33 enfermos

Recurrent

5/33 (15%)

Placebo

35 enfermos

Recurrent

11/35 (31%)

Tigeciclina y *C. difficile*

Intravenous tigecycline in the treatment of severe recurrent *Clostridium difficile* colitis.

“We report the successful use of tigecycline monotherapy in the treatment of a patient with recurrent *C. difficile* colitis”.

Tigeciclina y *C. difficile*

Tigecycline for the Treatment of Severe *Clostridium difficile* Infection

Kelly C Larson, Paul P Belliveau, and Linda M Spooner

No hay ensayos clínicos hechos

Recolecta 6 casos

Buenas respuestas en casos refractarios

Duración 2-4 semanas

No hay ensayos clínicos randomizados en marcha

Tigeciclina y *C. difficile*



Anaesth Intensive Care 2010; 38: 755-758

Failure of tigecycline to treat severe *Clostridium difficile* infection

Fracaso con Tige en un anciano

Problemas durante en tratamiento:

Bacteriemia por *Proteus mirabilis*

Colonización con *A. baumannii* Tige R

Revisan otros casos de la literatura y recomiendan precaución.

Kopterides P. Anaesthesia Intensive Care. 2010

CDI: Linezolid

Potential *protective role of linezolid against Clostridium difficile infection*

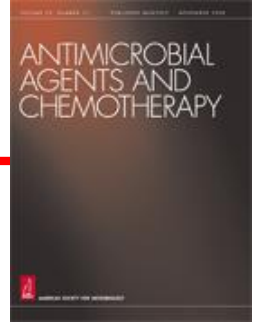
Un 24% de los pacientes postoperados de Cirugía Cardíaca que desarrollan NAVM y reciben antibióticos tienen CDI.

Linezolid protege del desarrollo de CDI en estos pacientes.

C. difficile: CB-183,315



Citron DM. A.A.C. 2012



In Vitro Activities of CB-183,315, Vancomycin, and Metronidazole against 556 Strains of *Clostridium difficile*, 445 Other Intestinal Anaerobes, and 56 *Enterobacteriaceae* Species

Diane M. Citron,^a Kerin L. Tyrrell,^a C. Vreni Merriam,^a and Ellie J. C. Goldstein^{a,b}

R. M. Alden Research Lab, Culver City, California, USA,^a and Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, USA^b

Nuevo Lipopeptido

No activo frente a Gram negativos

No activo frente a microorganismos microbiota colónica



Activity of LFF571 against 103 clinical isolates of *C. difficile*. (*D. Hecht**, *J. Osmolski*, *D. Gerding* (Maywood, US))

Tiopeptido. Novartis

LFF571 inhibe el crecimiento bacteriano
inhibiendo el factor de elongación Tu.

Antimicrobial	Range (µg/mL)	MIC50 (µg/mL)	MIC90 (µg/mL)
LFF571	0.06-0.5	0.25	0.5
Metronidazole	≤0.06-1	0.25	0.5
Vancomycin	0.5-4	1.0	1.0
Clindamycin	0.5->64	8.0	>64

**En relación al trasplante fecal en el
tratamiento de episodios muti-
recurrentes de CDI.**

**¿Con cuál de los siguientes puntos
coincide más su opinión?**

1.- Casos refractarios, muy eficaz y viable.

2.- Casos refractarios, muy eficaz y poco viable.

3.- Casos refractarios, eficacia limitada y poco viable.

4.- Segundas y ulteriores recaídas, eficacia limitada pero viable y barato.

5.- Usted no se considera suficientemente informado en este punto.

1.- Casos refractarios, muy eficaz y viable.

2.- Casos refractarios, muy eficaz y poco viable.

3.- Casos refractarios, eficacia limitada y poco viable.

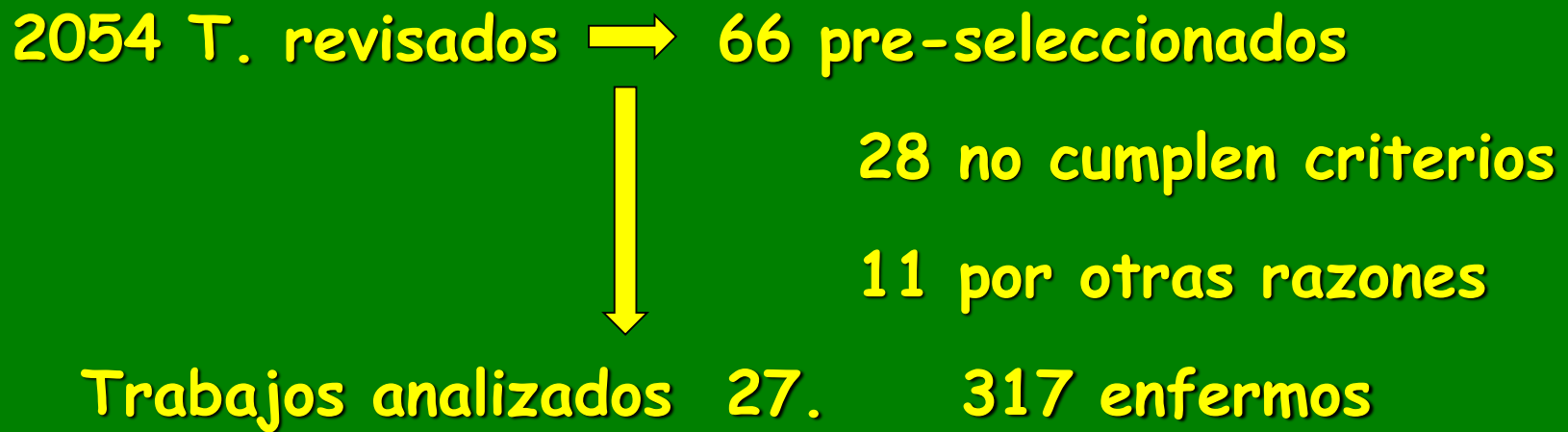
4.- Segundas y ulteriores recaídas, eficacia limitada pero viable y barato.

5.- Usted no se considera suficientemente informado en este punto.

CDI: Trasplante fecal

Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Meta-análisis



CDI: Trasplante fecal

Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Parámetro	%
Administración por enema	35
Sonda nasogástrica o nasodudenal	23
Preparadas en salino normal	62
Resolución tras primera admon.	89
Resolución tras segunda dosis	5
Resolución tras >500ml	97

CDI: Trasplante fecal

Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Tratamiento muy exitoso cuando fallan otros.

La infusión por gastroscopia o sonda nasogástrica parece peor que la colónica directa.

Heces de pariente parecen mejores.

A mayor volumen mayor resolución

CDI: Trasplante fecal

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 31, 2013

VOL. 368 NO. 5

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent
Clostridium difficile

Estudio prospectivo y randomizado

Interrumpido tras análisis interino por la
diferencia de una de las ramas

Van Nood E. N.Engl.J.Med. 2013

CDI: Trasplante fecal

Vanco (4d)
+ Lavado +
TxFecal

13/16
(81%) 1ª
2/16 2ª

Vanco 14d

4/13 (31%)

Vanco 14d
+ Lavado

3/13 (23%)

En relación al papel de la cirugía en el manejo del paciente con CDI.

¿Con cuál de los siguientes puntos coincide más su opinión?

- 1.- No tiene indicacion en ningún caso ya que la mortalidad de la colectomía en estas circunstancias es elevadísima
- 2.- Es una última solución pero debe aplicarse sólo en situaciones desesperadas
- 3.- La colectomía total es la técnica aplicada cuando es necesaria.
- 4.- La colectomía no resolvería nada puesto que puede producirse ICD en el muñón de ileostomía.

- 1.- No tiene indicacion en ningún caso ya que la mortalidad de la colectomía en estas circunstancias es elevadísima
- 2.- Es una última solución pero debe aplicarse sólo en situaciones desesperadas
- 3.- La colectomía total es la técnica aplicada cuando es necesaria.
- 4.- La colectomía no resolvería nada puesto que puede producirse ICD en el muñón de ileostomía.

Tratamiento: Cirugía

ORIGINAL ARTICLE

Predictors of Mortality After Colectomy for Fulminant *Clostridium difficile* Colitis

John C. Byrn, MD; Dipen C. Maun, MD; Daniel S. Gingold, MD;
Donald T. Baril, MD; Junko J. Ozao, MD; Celia M. Divino, MD

Estudio Retrospectivo

5,718 episodio de CDI / 73 colectomías (1.3 %)

Edad media 68 años

Mortalidad en el hospital 34%

Tratamiento: Cirugía

Consulta quirúrgica en todos los casos graves

Colectomía

Toxicidad sistémica

Peritonitis

Megacolon tóxico con progreso

Perforación

Guidelines EU: Treatment

5. Colectomy should be performed to treat CDI in any of the following situations:

perforation of the colon

systemic inflammation

deteriorating clinical condition not responding to antibiotic therapy; this includes toxic megacolon and severe ileus.

Colectomy should preferably be performed before colitis is very severe. Serum lactate may...serve as a marker for severity (operate before lactate > 5.0 mmol/L).

Qué está en marcha?

CDI: Clinicaltrials.gov: difficile

Búsqueda 19 de febrero de 2013

117 estudios

60 activos

Gracias