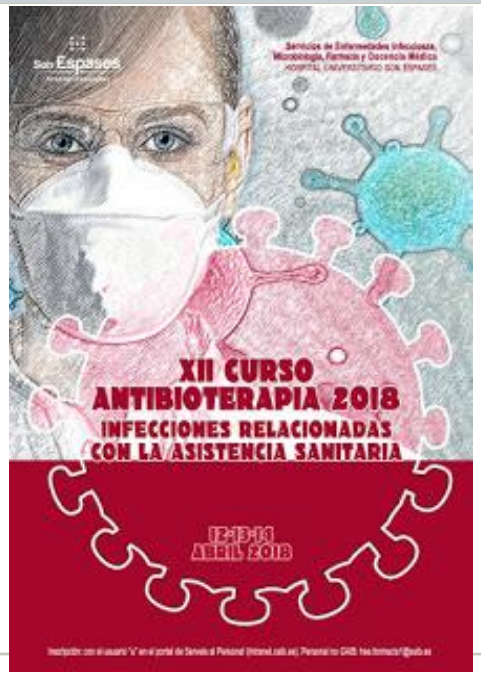
Infección por *Clostridium difficile*

Diagnóstico, tratamiento y recurrencias



Dra. Ana Mena
Servicio Microbiología
Dra. Luisa Martín
Servicio Medicina Interna Infecciosas

¿POR QUÉ DEDICAR UNA CLASE DE INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* EN UN CURSO DE INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ASISTENCIA SANITARIA?

Infección por *Clostridium difficile* (ICD)

- Primera causa de diarrea nosocomial.
- Problema de infección nosocomial de primera magnitud.
- Aumento de estancia hospitalaria, morbimortalidad y del gasto sanitario.
- Brotes de difícil control (cepas hipervirulentas, ribotipo 027)
- Control:
  - Diagnóstico y tratamiento precoz.
  - Evitar la contaminación cruzada y ambiental.
  - Actuar sobre los factores de riesgo modificables.

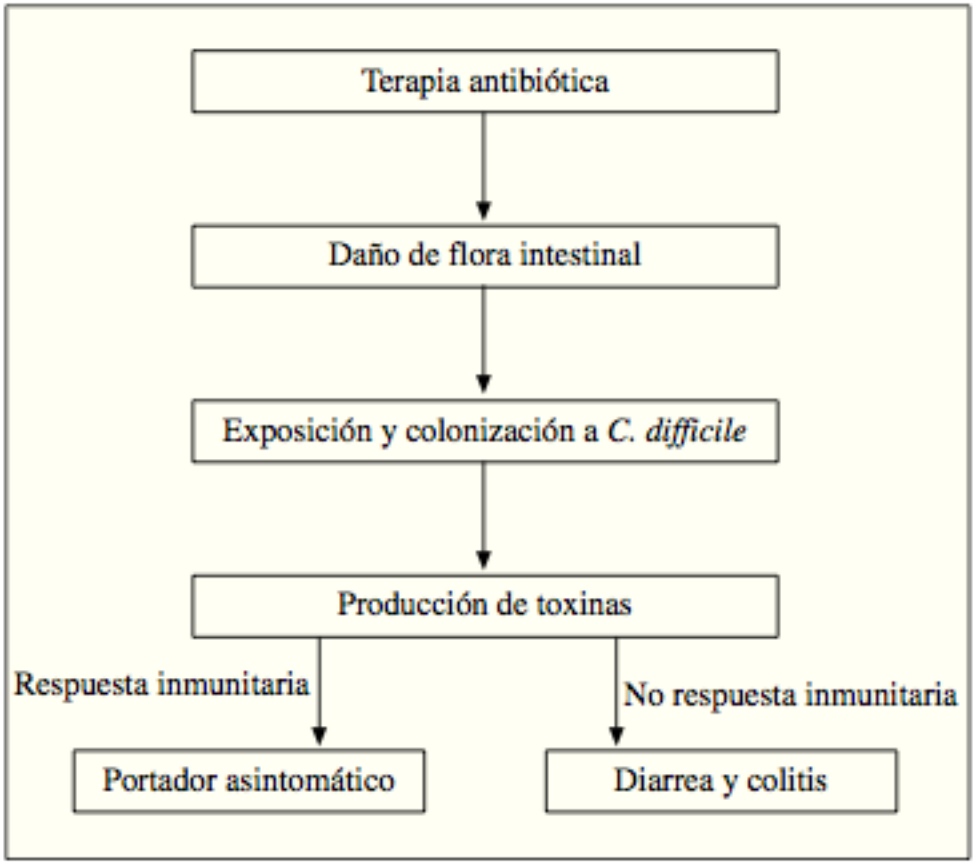
Clostridium difficile

- La tasa de portadores sanos en adulto 0-3%
- En paciente hospitalizados y tratados con antibióticos alcanza 15-20%
- Tasa proporcional a la duración de la hospitalización y al consumo de antibióticos.
- 1/3 de los pacientes colonizados presentarán diarrea.

Infección por *Clostridium difficile* factores de riesgo

- Pacientes de edad avanzada
- Tratamiento quimioterápico
- Inmunosupresión
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Nutrición enteral por sonda nasogástrica
- Uso de inhibidores del ácido gástrico
- Gravedad de la enfermedad de base
- Ingreso en UCI
- Escasa respuesta inmune a las tóxinas de *C. difficile*
- Proximidad física a un paciente infectado
- Estancia hospitalaria prolongada
- ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

Clostridium difficile y consumo de antibióticos



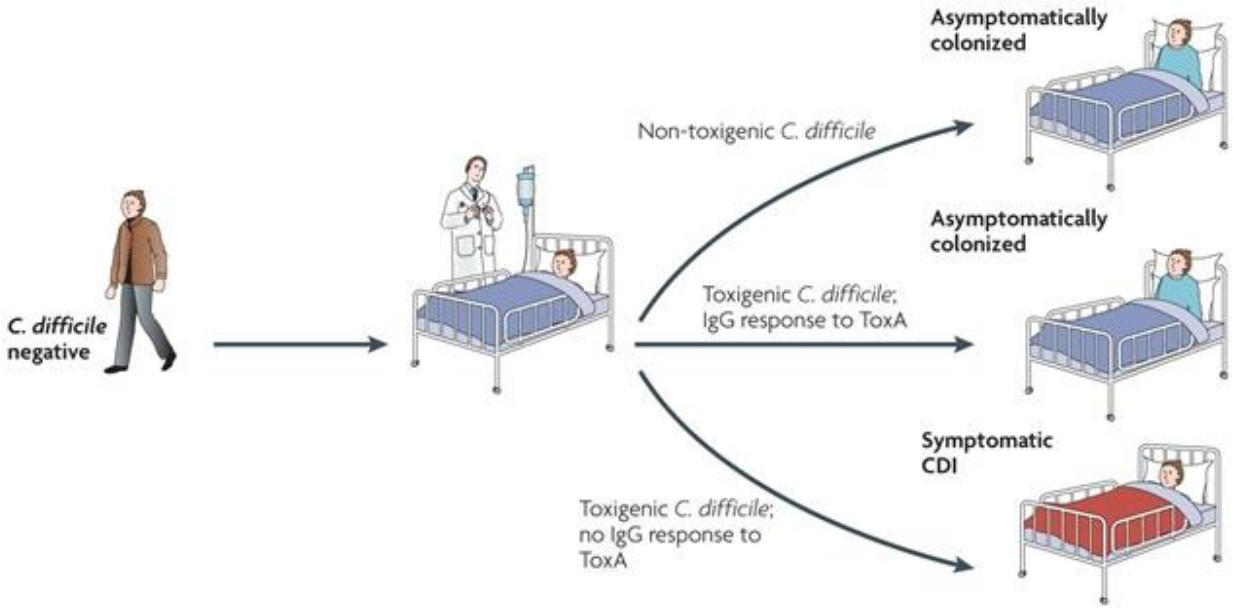
Cualquier antibiótico (sobretodo de amplio espectro)
Duración prolongada
Combinación de antibióticos

5-10 días del inicio del tratamiento
Primer día
8 semanas después

Clostridium difficile y consumo de antibióticos

- Tratamiento antibiótico es el factor de riesgo aislado más importante.
- Uso racional de antibióticos mediante PROA es el pilar esencial del control.
- Indicadores de resultado: incidencia de infección nosocomial por *C. difficile*.

Clostridioides difficile

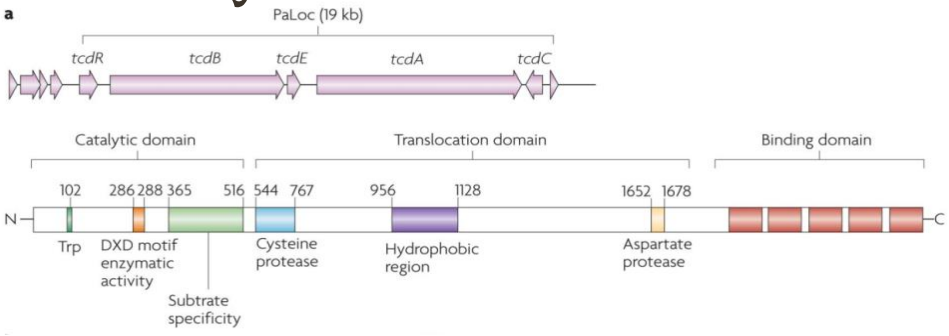


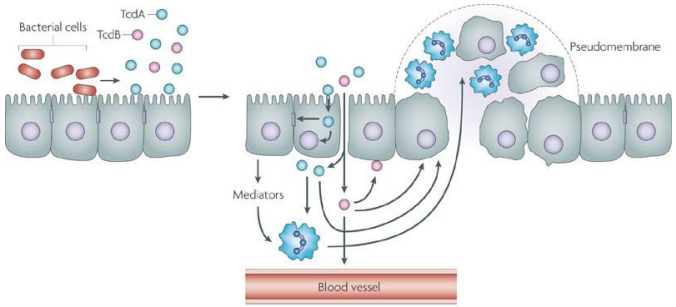
- *Clostridium difficile* NO toxigénico → NO patógeno
  - *Clostridium difficile* toxigénico → PATÓGENO

Rupnik M, Nat Rev Microbiol 2009

Factores de virulencia

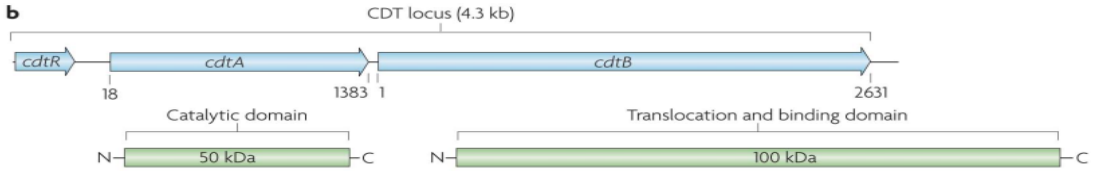
Toxinas A y B





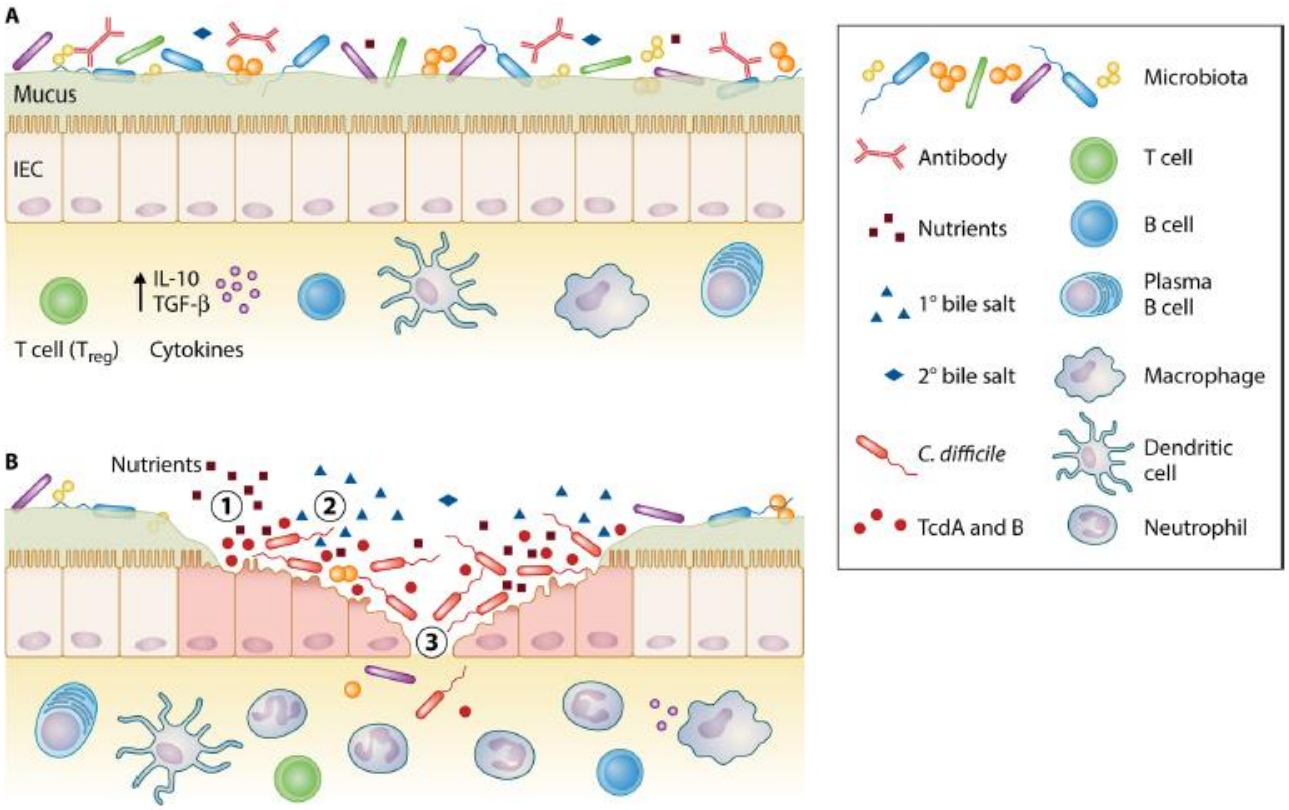
Toxina binaria

✓ Ribotipo 027, ribotipo 078



- *tcdA+/ tcdB+*
- *tcdA-/tcdB+*
- *tcdA+/tcdB-*
- *tcdA-/tcdB-/cdtA+/cdtB+*
- *cdtA-/cdtB+*
- *cdtA+/cdtB-*

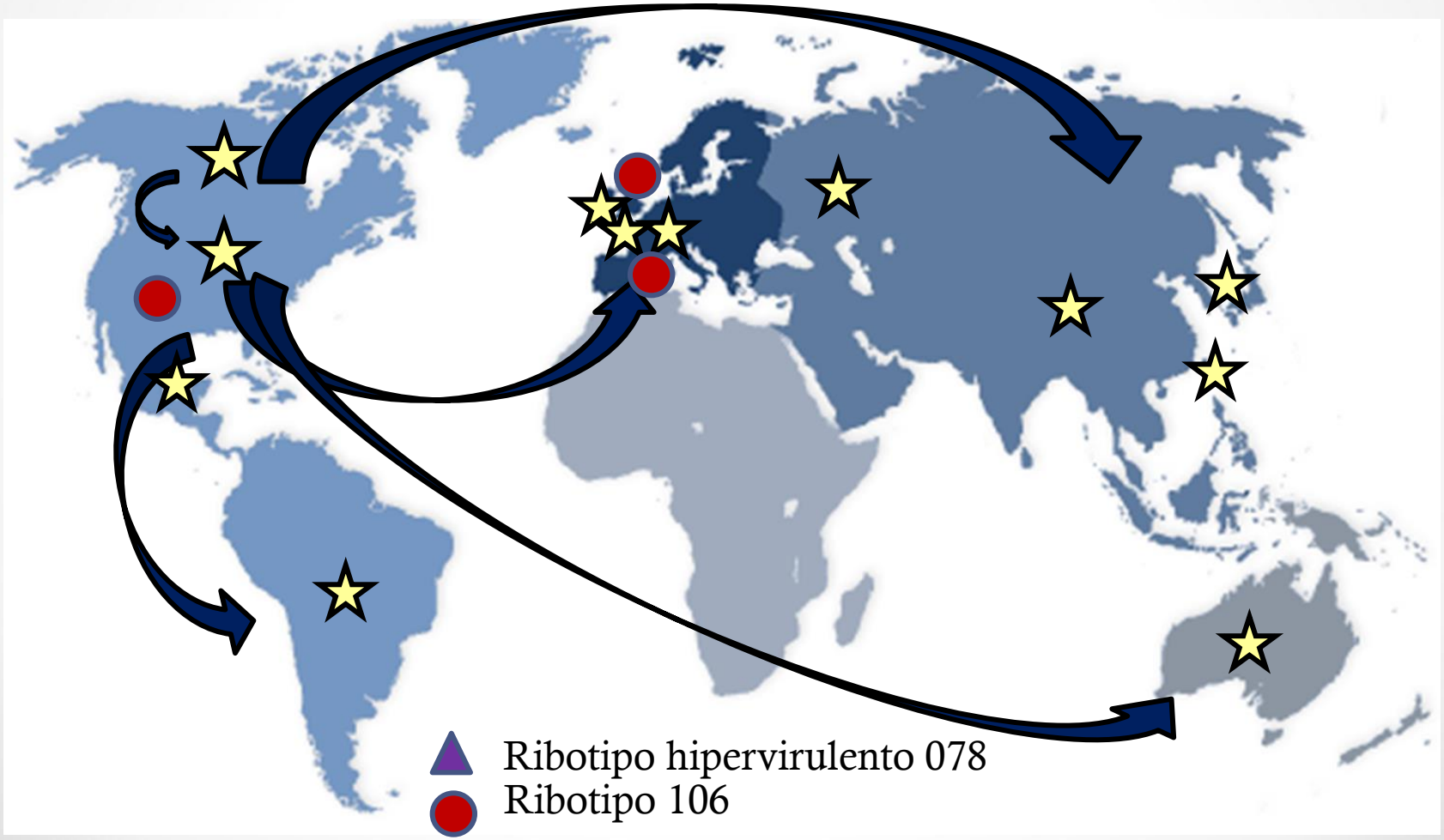
Papel de la microbiota



Hudson et al.. Clin Microbiol Rev. 2017

Epidemiología de la ICD

Cambios en la epidemiología de la ICD

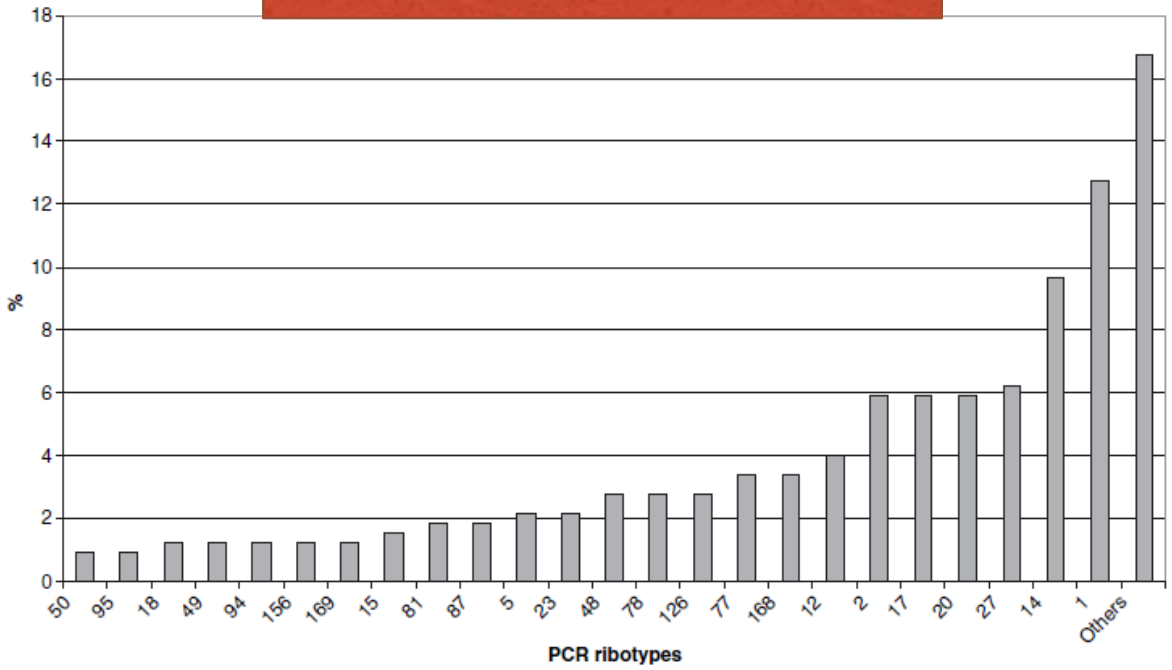


- ✓ Mayor resistencia antimicrobiana

ICD en Europa

2005

2,45 casos/10000 pacientes día



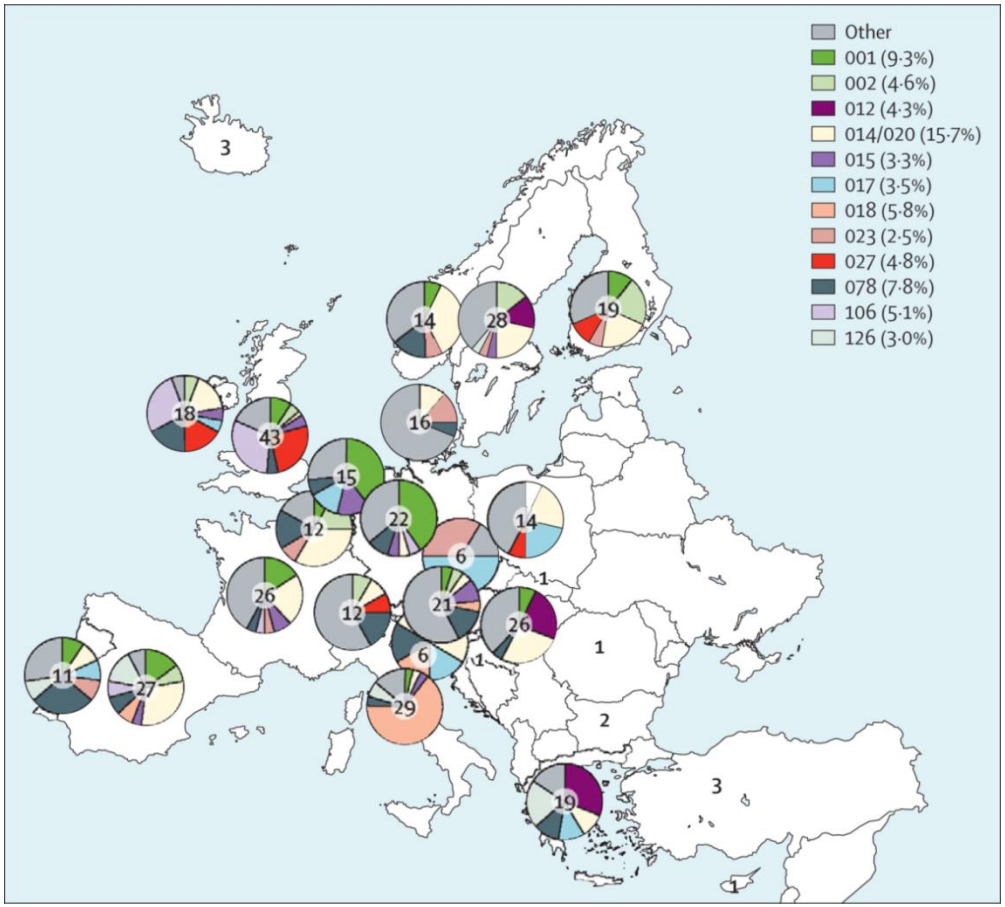
Barbut y col., Clin Microbiol Infect 2007

ICD en Europa

2008

4,1 casos/10000 pacientes día

014/020	61/389 (16%)
001	37/389 (10%)
078	31/389 (8%)
018	23/389 (6%)
106	20/389 (5%)
027	19/389 (5%)
002	18/389 (5%)
012	17/389 (4%)
017	14/389 (4%)
015	13/389 (3%)
126	12/389 (3%)
023	10/389 (3%)
046	8/389 (2%)
003	7/389 (2%)
011	6/389 (2%)
053	6/389 (2%)
056	6/389 (2%)
Presence of either or both binary toxin genes in toxigenic isolates	90/389 (23%)
Toxin A negative, toxin B positive strains in toxigenic isolates	13/389 (3%)

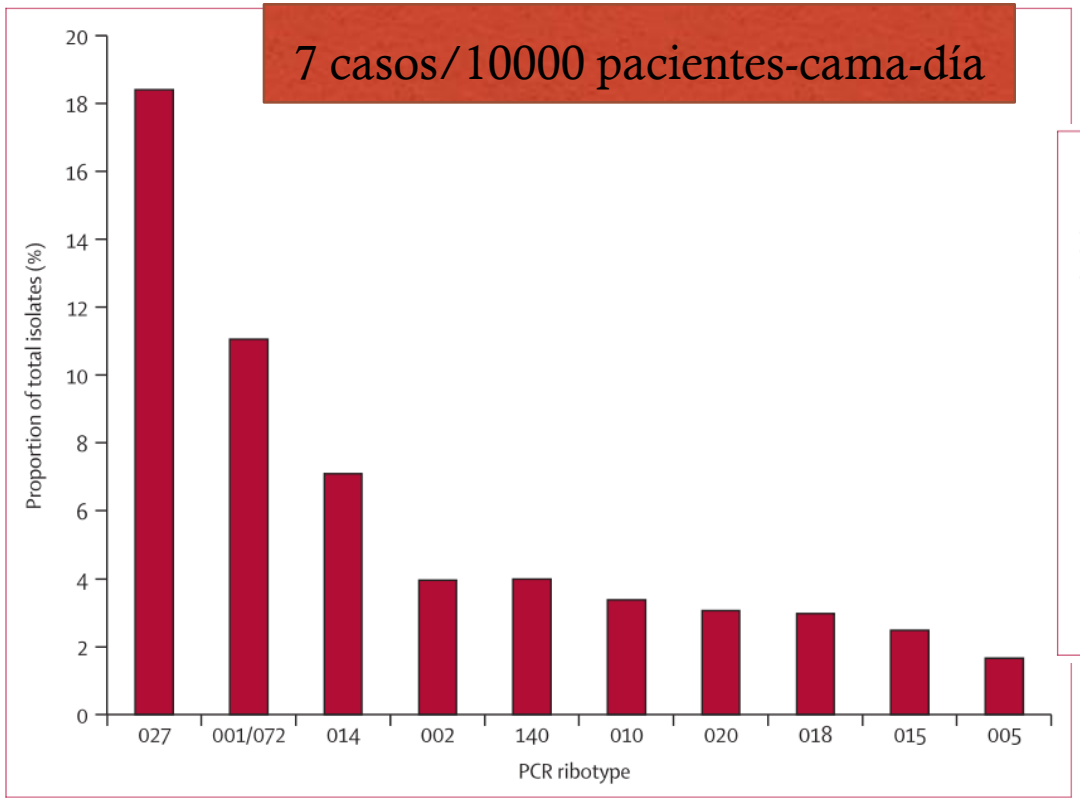


Bauer y col., Lancet 2011

ICD en Europa

2012-2013

7 casos/10000 pacientes-cama-día



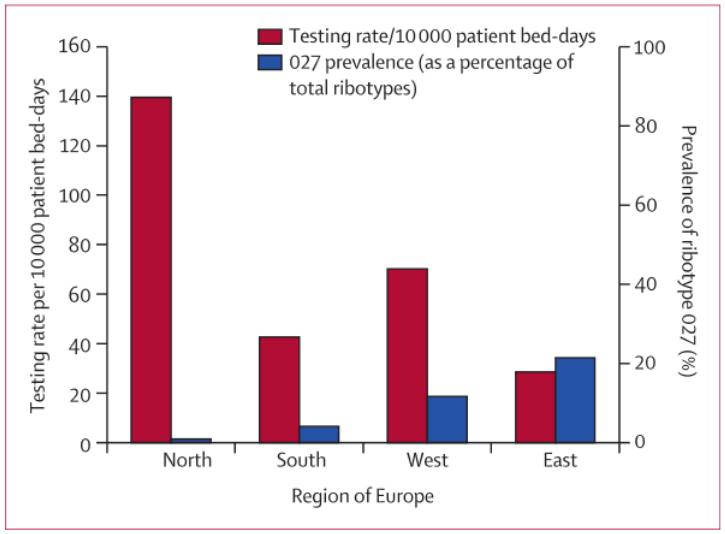


Figure 3: **The ten most common PCR ribotypes isolated from samples submitted across Europe**
Of 7297 samples tested during both winter and summer sampling periods, 1211 isolates were identified and sent for ribotyping.

Davies y col., Lancet 2014

Situación nacional

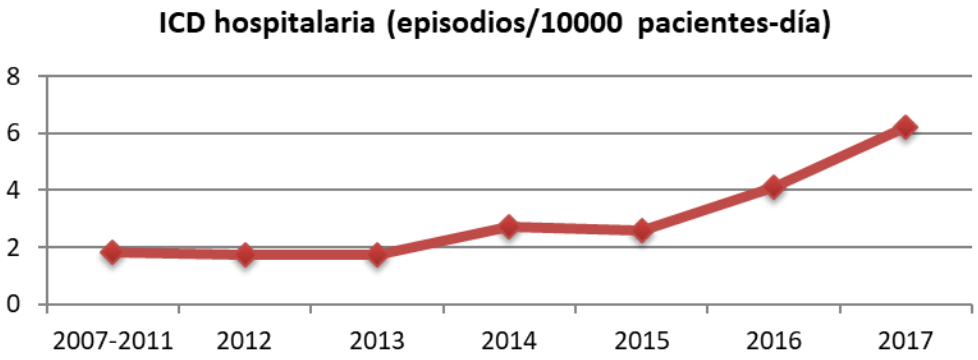
	National Study I (2008)	National Studies II and III (2013)		
		Overall	National Study II	National Study III
Episodes	42	103	48	55
Number of polyclonal episodes (%)[a, b]	2 (4.8)	2 (1.9)	0 (0)	2 (3.6)
C. difficile clones	44	105	48	57
Ribotype clones (%)[a, b]				
078/126	8 (18.2)	17 (16.2)	6 (12.5)	11 (19.3)
014	9 (20.5)	14 (13.3)	6 (12.5)	8 (14.0)
001/072	8 (18.2)	13 (12.4)	5 (10.4)	8 (14.0)
106	1 (2.3)	7 (6.7)	4 (8.3)	3 (5.3)
316	0 (0)	4 (3.8)	0 (0)	4 (7.0)
081	0 (0)	4 (3.8)	1 (2.1)	3 (5.3)
027	0 (0)	3 (2.9)	1 (2.1)	2 (3.5)
070	0 (0)	3 (2.9)	3 (6.3)	0 (0)
207	0 (0)	3 (2.9)	3 (6.3)	0 (0)
017	3 (6.8)	2 (1.9)	2 (4.2)	0 (0)
087	2 (4.5)	2 (1.9)	1 (2.1)	1 (1.8)
029	0 (0)	2 (1.9)	2 (4.2)	0 (0)
046	0 (0)	2 (1.9)	1 (2.1)	1 (1.8)
018	0 (0)	2 (1.9)	2 (4.2)	0 (0)
512	0 (0)	2 (1.9)	1 (2.1)	1 (1.8)
020	3 (6.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other	10 (22.7)[c]	25 (23.8)	10 (20.8)[d]	15 (26.3)[e]
TcdA (−) and TcdB (+) clones (%)[a, b]	3 (6.8)	2 (1.9)	2 (4.2)	0 (0)
Binary toxin clones (%)[a, b]	9 (20.5)	25 (23.8)	8 (16.7)	17 (29.8)

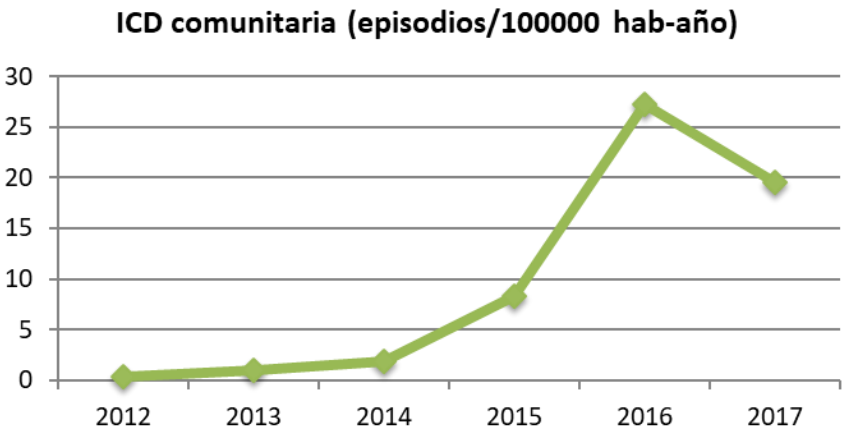
6,5 casos/10000 pacientes día

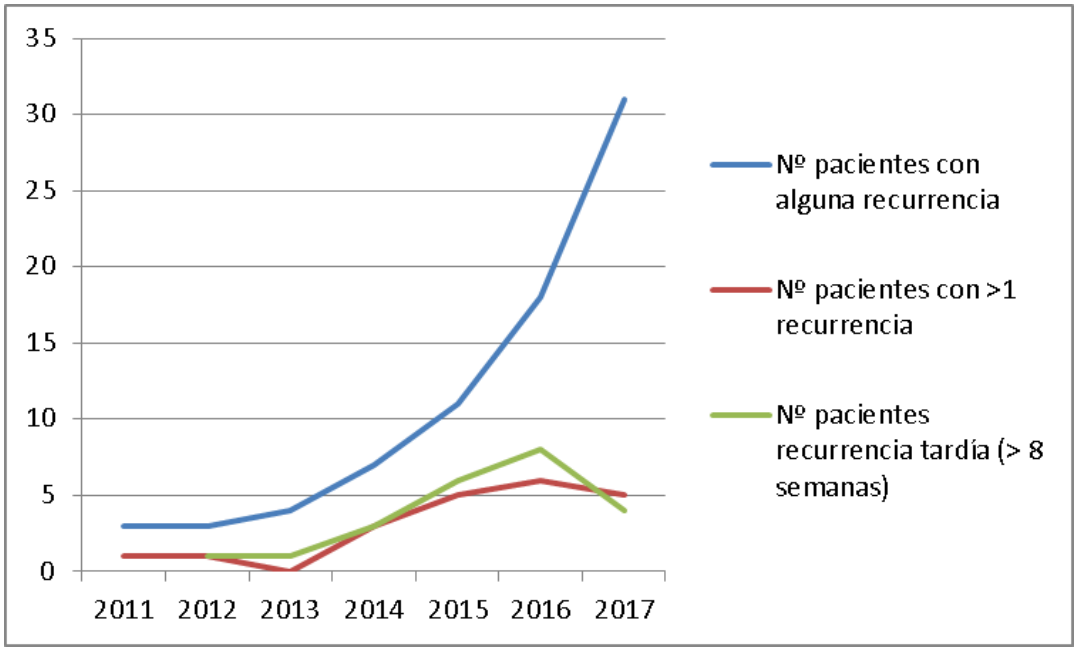
22,3 casos/100000 personas año

Alcalá et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015

Incidencia de ICD en nuestro hospital







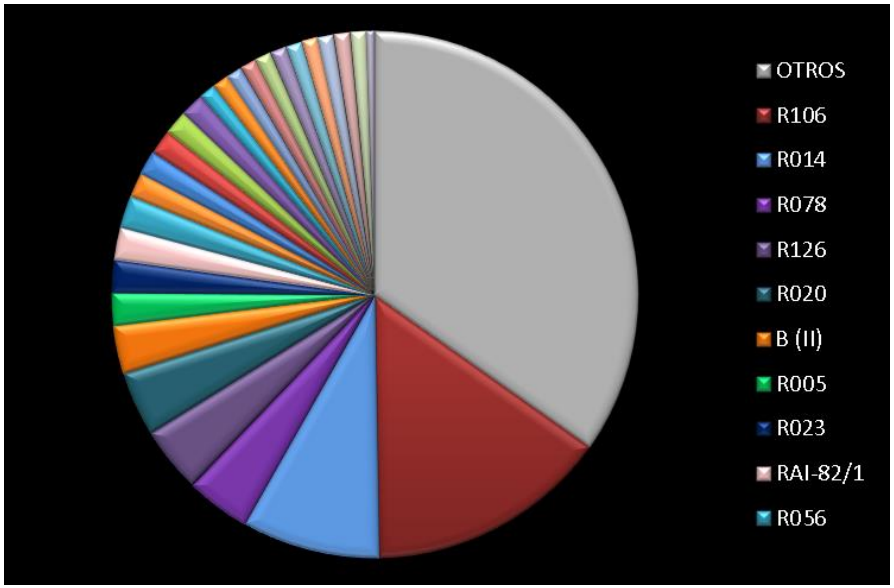
Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears

Son Espases hospital universitari

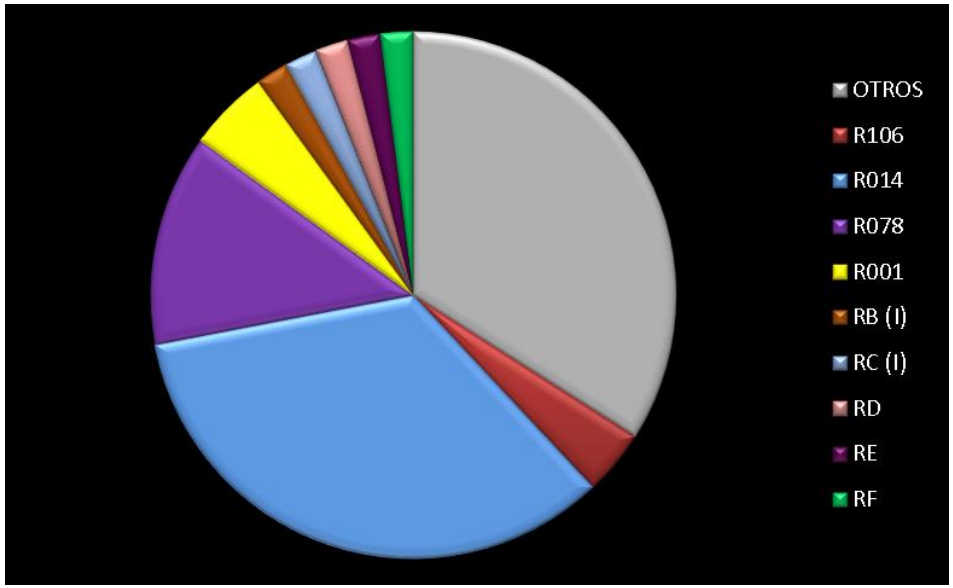
Epidemiología molecular de la ICD en HUSE

Ribotipos circulantes

2015-2016



2007-2011



Weber y col., Int J Medical Microbiol (2013)
Rubén Barrón (Comunicación oral, XX Congreso SEIMC 2016)

Diagnóstico y tratamiento de la ICD

Caso clínico

VARÓN 64 AÑOS	ANTECEDENTES PATOLÓGICOS
Ex- fumador	HTA
No enolismo	Dislipenia
	Hiperuricemia
	Psoriasis en codos
	Enfermedad renal crónica estadio 5
	Trasplante renal 25/05/2017
	Enfermedad invasiva por CMV (08/2017)
	Bacteriemia por S. Epidermidis (vancomicina 09/2017)

Caso clínico

TRATAMIENTO HABITUAL
Prednisona
Tacrolimus
Everolimus
Omeprazol
Valganciclovir
Darbepoetina
Paricalcitol

CUADRO CLÍNICO (Octubre 2017)
Deposiciones diarreicas (10 deposiciones/día) 5 días de evolución Sin productos patológicos Fiebre Signos de deshidratación

ENTEROCOLITIS POR *C. DIFFICILE*

CLOSTRIDIUM DIFFICILE
factores de riesgo

- Pacientes de edad avanzada
- Tratamiento quimioterápico
- **Inmunosupresión**
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Nutrición enteral por sonda nasogástrica
- **Uso de inhibidores del ácido gástrico**
- **Gravedad de la enfermedad de base**
- **Ingreso en UCI**
- Escasa respuesta inmune a las tóxinas de *C. difficile*
- Proximidad física a un paciente infectado
- **Estancia hospitalaria prolongada**
- **ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS**

Espectro clínico

COLITIS

Diarrea profusa
Leucocitos en heces
Dolor y distensión abdominal
Fiebre, nauseas
Leucocitosis elevada
Colitis parcheada difusa

COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA

Signos y síntomas más marcados
Mayor número de deposiciones
Mayor distensión abdominal
Placas adheridas, amarillentas

COLITIS FULMINANTE

Ileo paralítico
Deposiciones pueden estar ausentes
Signos de deshidratación, insuficiencia renal, acidosis láctica
Marcada leucocitosis

Ante la sospecha clínica ¿cómo llegamos al diagnóstico microbiológico?

Sospecha clínica
INFRA Diagnóstico

The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem?

Alcalá *et al.*, Clin Microbiol Infect 2012

- Falta de sospecha clínica
  - Pacientes jóvenes
  - Pacientes no hospitalizados
- Técnicas diagnósticas

Impact of clinical awareness and diagnostic tests on the underdiagnosis of *Clostridium difficile* infection

Alcalá *et al.*, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015

Episodios de ICD no diagnosticados: 66,6% (2008) → 50,5% (2013)

✓ Mayor conciencia de la enfermedad y técnicas diagnósticas más sensibles.

Diagnóstico microbiológico

Pruebas de detección rápida

Técnicas mediante inmunoensayo (IE)

- Detección del enzima glutamato deshidrogenasa (GDH)
- Detección de las toxinas A y/o B

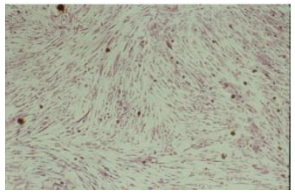
Técnicas moleculares

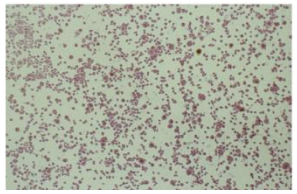
- Detección de los genes *tcdA* y/o *tcdB*

Pruebas de detección lentas

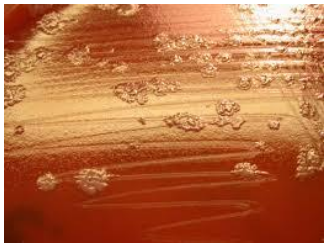
- **Ensayo citotoxicidad**

  Efecto citopático de las toxinas

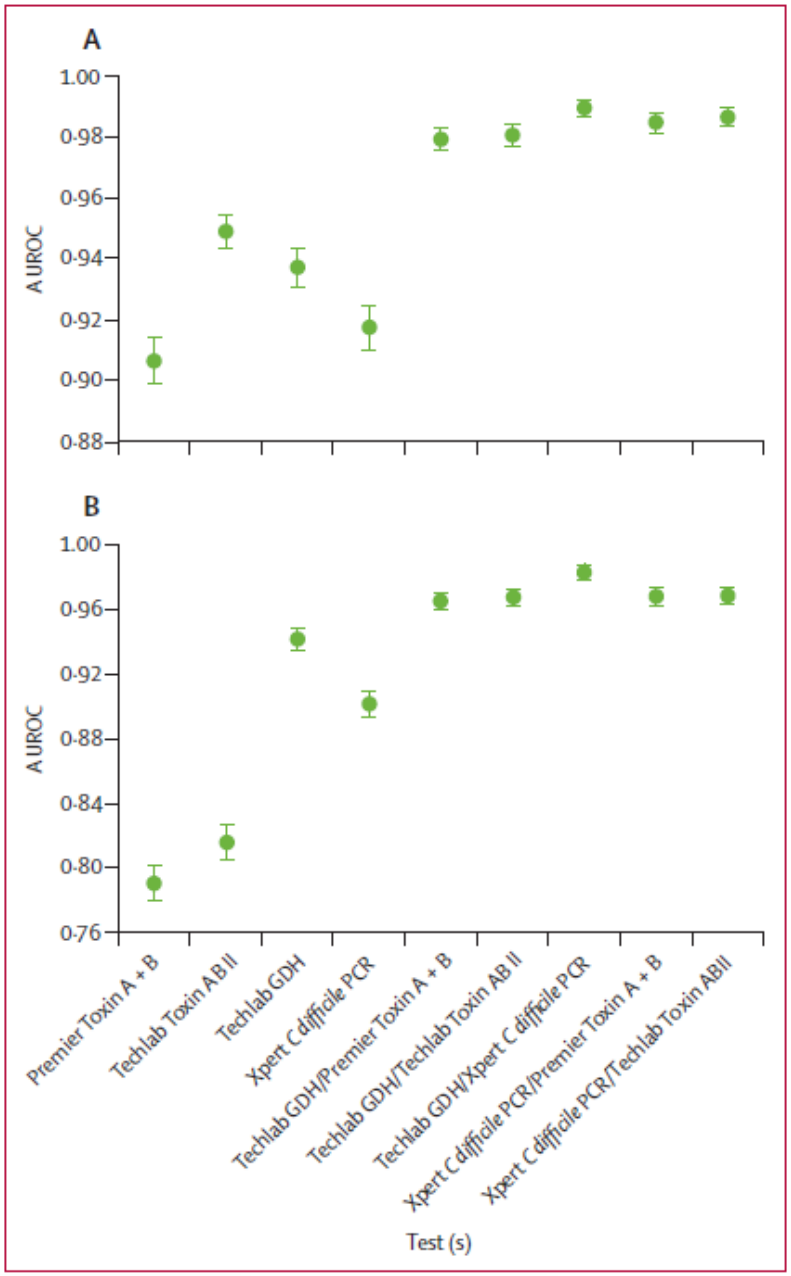




- **Cultivo toxigénico**



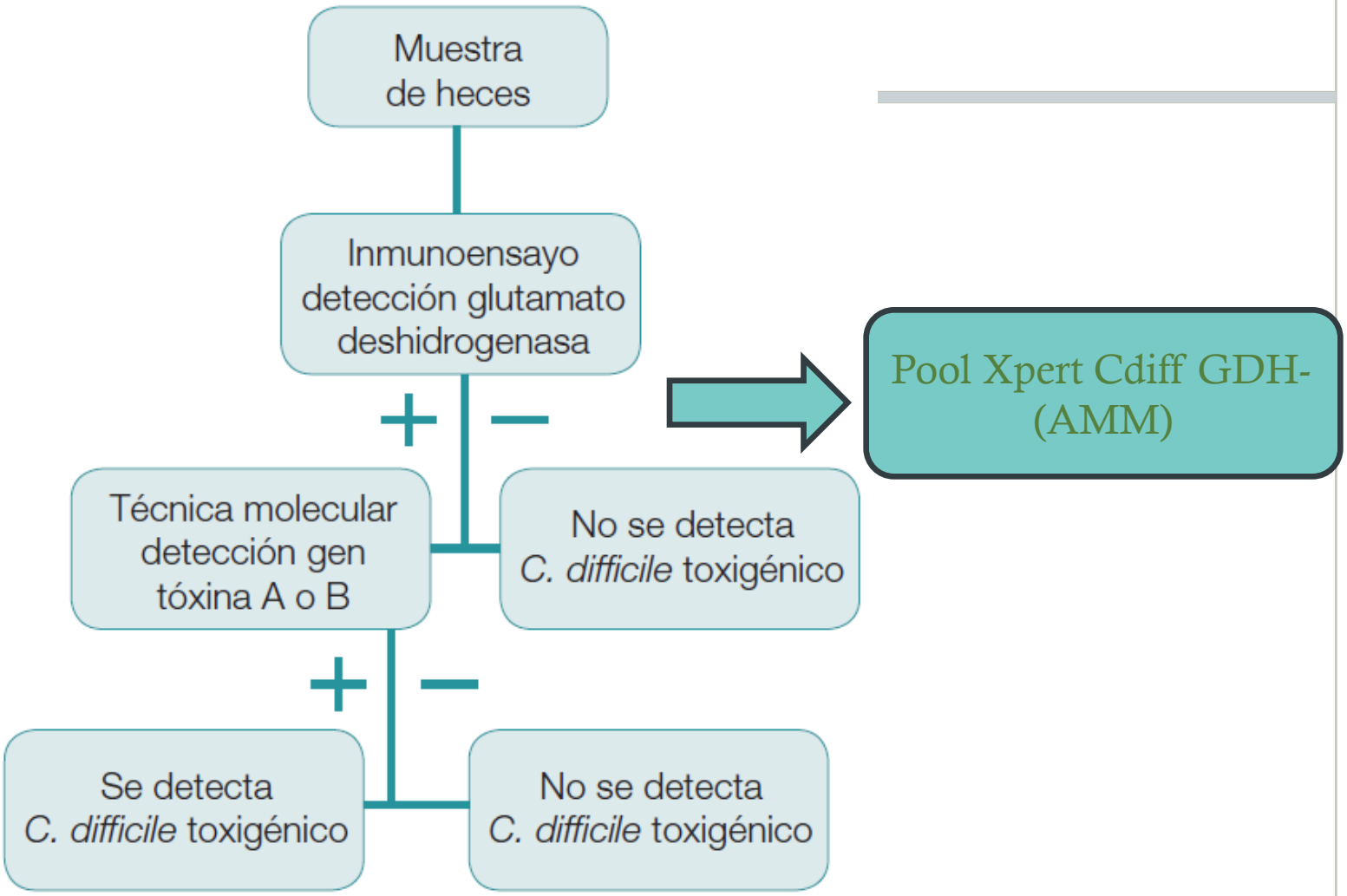
Algoritmos diagnósticos



- Rápido
- Preciso
- Coste-eficaz

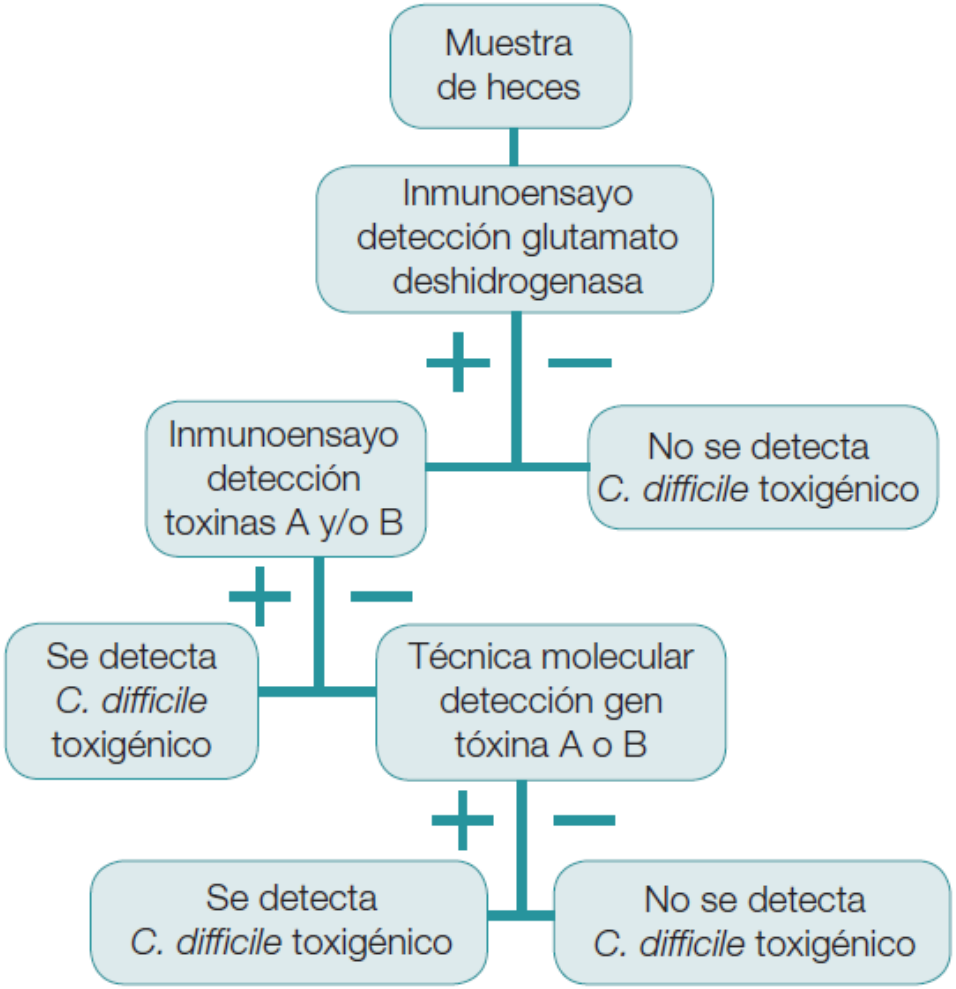
Planche et al. Lancet Infect Dis 2013

Algoritmo diagnóstico de 2 pasos



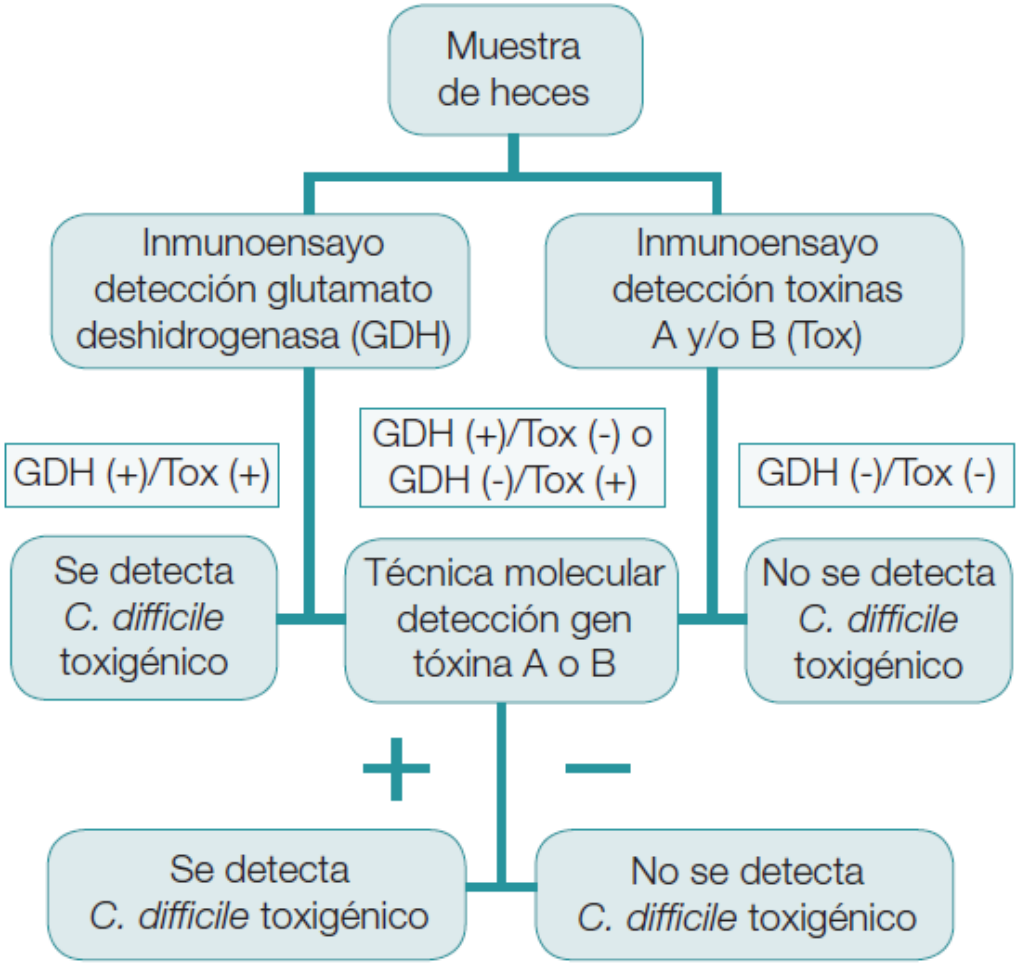
Alcalá y col., Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. 53. Procedimientos en Microbiología Clínica. (SEIMC). 2015.

Algoritmo diagnóstico de 3 pasos



Alcalá y col., Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. 53. Procedimientos en Microbiología Clínica. (SEIMC). 2015.

Algoritmo diagnóstico multipaso



Alcalá y col., Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. 53. Procedimientos en Microbiología Clínica. (SEIMC). 2015.

Diagnóstico de la ICD

1. Detección microbiológica de la toxina y/o aislamiento de *C. difficile* productor de toxina

   o evidencias colonoscópicas o histopatológicas de colitis pseudomembranosa

2. Presencia de diarrea (>3 deposiciones no formes en 24 horas)

   o evidencia de íleo

   o megacolon tóxico mediante pruebas de imagen

Diagnóstico microbiológico de la ICD

- Pacientes sintomáticos

(diarrea y/o dolor abdominal, leucocitosis y fiebre)

- Heces no formes

(niveles 5 a 7 de la escala de Bristol)

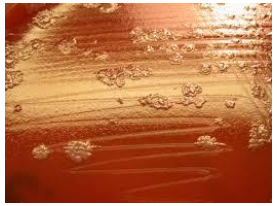
- Heces formes y/o torundas rectales, biopsia colon

(íleo paralítico o megacolon tóxico)

- Muestra única

- **(no repetir antes de 7 días excepto brotes, no control postratamiento)**

Caso clínico



MICROBIOLOGÍA

HECES

CLOSTRIDIUM DIFFICILE, Antígeno, Detección
Positiva

La detección de antígeno de Clostridium difficile en heces no implica necesariamente patogenicidad; debe confirmarse la presencia de las toxinas mediante pruebas adicionales.

COPROCULTIVO
Negativo

ADENOVIRUS INTESTINALES, Detección
Negativa

ROTAVIRUS, Detección
Negativa

CLOSTRIDIUM DIFFICILE, Toxina A y B, Detección
Positivo *

CLOSTRIDIUM DIFFICILE, Cultivo
Positivo: C. difficile toxigénico.

PARASITOLOGÍA

PARÁSITOS INTESTINALES, Examen general
Negativo

Comentario: Abundantes leucocitos en las heces

Caso clínico

TRATAMIENTO		EVOLUCIÓN
Metronidazol 500mg/8h durante 10 días	→	Satisfactoria con desaparición de la clínica

PRIMER EPISODIO
De elección: metronidazol 500mg/8h 10 día VO
Alternativa: vancomicina 125mg/6h 10 días VO
Si no es posible la VO: metronidazol 500mg/8h 10 día EV

A comparison of vancomicina and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associates diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007;45(3):302

Caso clínico

CUADRO CLÍNICO (Noviembre 2017)

Deposiciones diarreicas
Dolor abdominal
Fiebre

→ *C. difficile* toxigénico

PRIMERA RECURRENCIA

ICD recurrente

- Recurrencia de los síntomas de la ICD durante ≥48 h en las 8 semanas posteriores al episodio previo, resuelto tras completar un tratamiento inicial.

- El riesgo de recurrencia tras tratamiento inicial es aproximadamente del **20–25%** incrementando hasta el 60% en recurrencias sucesivas.

Caso clínico

TRATAMIENTO	EVOLUCIÓN
Metronidazol 500mg/8h durante 10 días	Satisfactoria con desaparición de la clínica

Caso clínico

CUADRO CLÍNICO (Diciembre 2017)

Deposiciones diarreicas
Dolor abdominal
Fiebre

→ *C. difficile* toxigénico

SUCESIVA RECURRENCIA

SEGUNDA

Sucesivas recurrencias

- **De elección**: vancomicina 125mg/6h 10 días VO
- **Alternativas:**
  - Vancomicina VO en pauta descendente

    125mg/6h 10-14 días
    125mg/12h 7 días
    12mg/24h 7 días
    125mg/48h 8 días (4 dosis)
    125mg/72h 15 días (5 dosis)

  - Fidaxomicina 400mg/12h 14 días VO

Caso clínico

CUADRO CLÍNICO (Diciembre 2017)

Deposiciones diarreicas
Dolor abdominal
Fiebre

→ *C. difficile* toxigénico

TRATAMIENTO

Vancomicina 250mg/6h
VO 10 días

→

EVOLUCIÓN

Satisfactoria
con desaparición de la clínica

Sucesivas recurrencias

FACTORES DE RIEGO DE RECURRENCIA

- Edad>65 años
- Enfermedad subyacente grave
- Necesidad de antibióticos adicionales

GRAVEDAD DE LA RECURRENCIA

- 10 o más deposiciones diarreicas/día
- Fiebre>38,5ºC
- Leucocitosis>15.000/mm3
- Creatinina>1,5 veces su valor basal

REPERCUSIÓN CLÍNICA DE LA RECURRENCIA

- Agrava la enfermedad de base
- Dificulta su tratamiento
- Prolonga la hospitalización

Sucesivas recurrencias

FIDAXOMICINA

(se deben cumplir los dos criterios)

1.≥ 2 factores de riesgo de recurrencia o presencia de 1 o más criterios de gravedad de la recurrencia

2.presencia de 1 o más criterios de repercusión clínica de la recurrencia

Sucesivas recurrencias

FACTORES DE RIEGO DE RECURRENCIA

- **Edad>65 años**
- **Enfermedad subyacente grave**
- Necesidad de antibióticos adicionales

GRAVEDAD DE LA RECURRENCIA

- 10 o más deposiciones diarreicas/día
- **Fiebre>38,5ºC**
- **Leucocitosis>15.000/mm3**
- Creatinina>1,5 veces su valor basal

REPERCUSIÓN CLÍNICA DE LA RECURRENCIA

- **Agrava la enfermedad de base**
- Dificulta su tratamiento
- Prolonga la hospitalización

Caso clínico

CUADRO CLÍNICO (Enero 2017)

Deposiciones diarreicas
Dolor abdominal
Fiebre

→ *C. difficile* toxigénico

SUCESIVA RECURRENCIA

TERCERA

TRATAMIENTO

Vancomicina VO en pauta descendente

¿Alternativas de tratamiento?

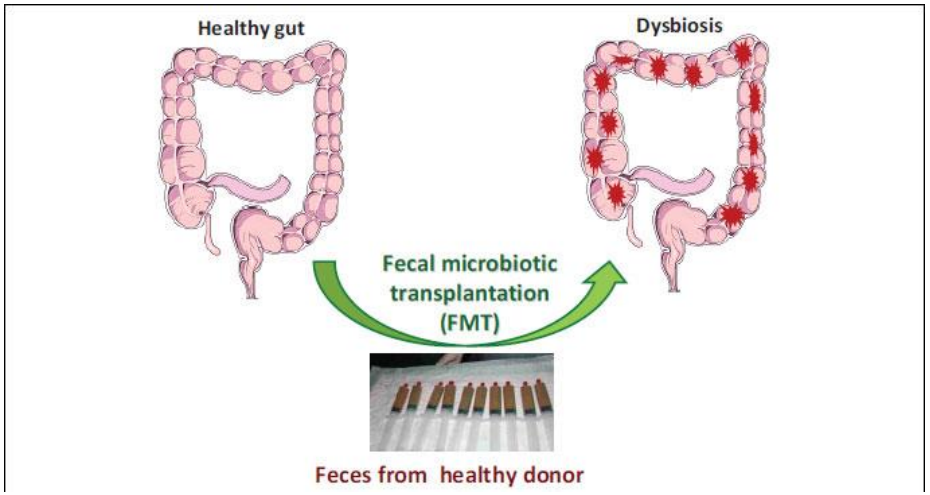
Nuevas estrategias

- **Anticuerpos monoclonales**: **BEZLOTOXUMAB**
  - Tratamiento adjunto en pacientes con riesgo de ICDr
- Antibióticos: SUROTOMICINA, RIFAXIMINA, CADAZOLID, LFF571, RIDINILAZOL, TIGECICLINA, CRS3123
- Productos para restaurar microbioma: SERES-109, SERES-262
- Cepas *C. difficile* NO toxigénico
- Enzima inactivador de antibióticos: RIBAXAMASA
- VACUNAS TOXOIDES (Sanofi SA)

Trasplante microbiota fecal

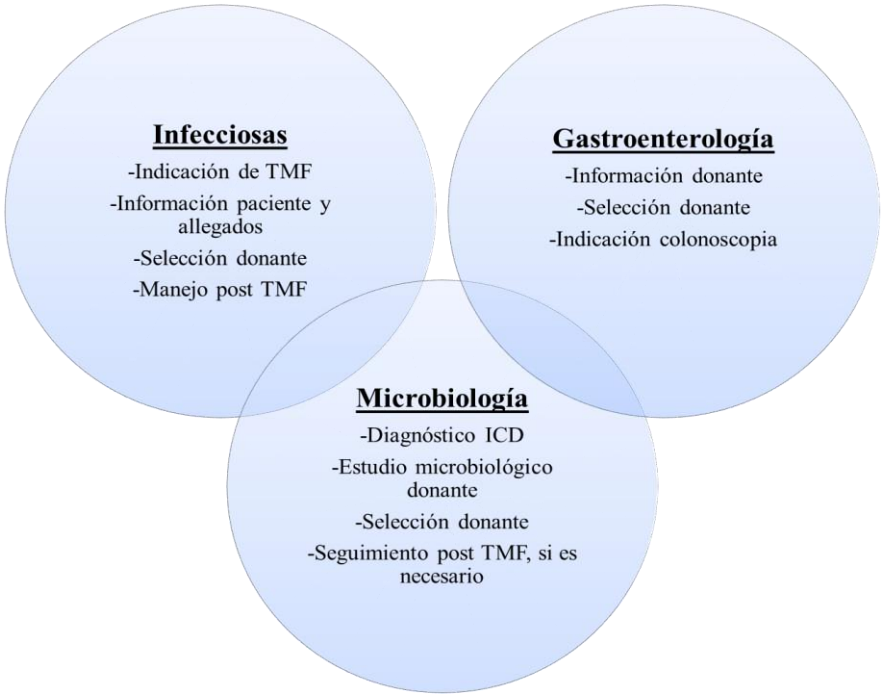
- Metronidazol
- Vancomicina
- Fidaxomicin

⇒ ⇓ *Bacteroidetes* and *Firmicutes*



✓ La tasa de curación de la infección recurrente por *C. difficile* es del 90% en pacientes tratados con TMF.

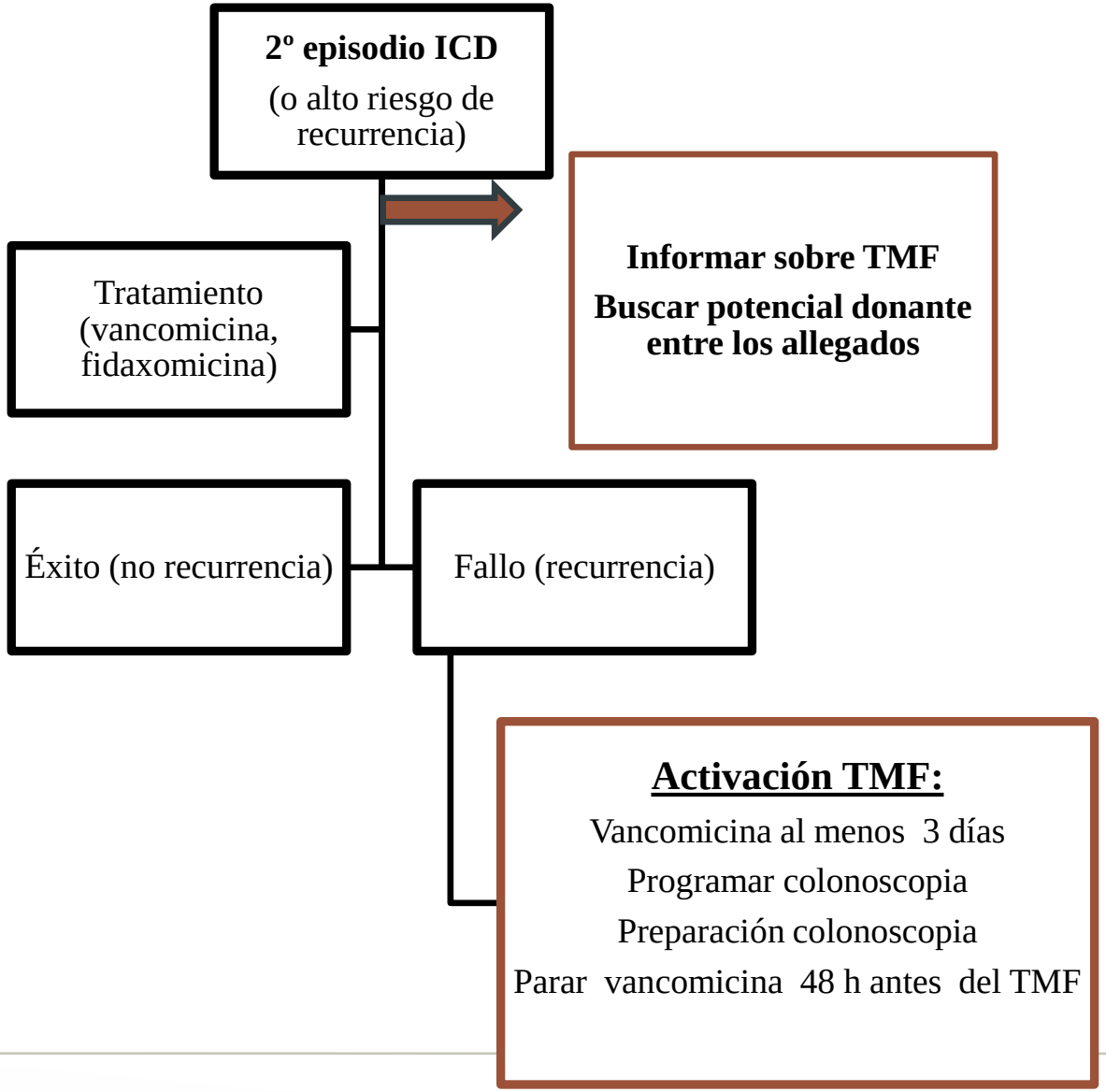
Protocolo trasplante microbiota fecal HUSE



Indicaciones TMF

1. ICD recurrente → **tras segunda recurrencia**
2. ICD refractaria: ICD moderada que no responde a tratamiento tras una semana
3. ICD grave (o fulminante): sin respuesta a tratamiento tras 48 horas.

Protocolo trasplante microbiota fecal HUSE



Selección donante

- 18-60 años (no excluir niños)
- Familiares, allegados y no allegados
- Entrevista clínica y cuestionario (factores riesgo)
- Consentimiento informado
- Pruebas laboratorio (sangre y heces, descartar patógenos potencialmente transmisibles), máx 4 semanas antes de TMF

Preparación de las heces y formas de administración

- Heces frescas (50-100 g) /congeladas (banco muestras)
- Diluídas, homegeneizadas, filtradas (500 mL)
- Instilación: **colonoscopia,** enema, cápsules orales, sonda nasogástrica, sonda nasoduodenal

✓ En caso de no obtener resultados inmediatos, puede realizarse un **segundo trasplante** en las mismas condiciones y, en caso de nuevo fallo, puede considerarse realizarlo con un **nuevo donante**.

Caso clínico
TMF

POSIBLES DONANTES
Cónyuge: descartado (consumo antibióticos < 3 meses)
Hijo 1: descartado (presencia parásitos heces)
Hijo 2: donante

- ✓ Sólo un 10% de donantes aptos

Instilación por colonoscopia
Administró 2 mg loperamida
Reposo relativo 24 horas

Caso clínico
TMF

SEGUIMIENTO POSTERIOR
7 días: asintomático
4 semanas: asintomático. *C. difficile* en heces negativo
8 semanas: asintómático