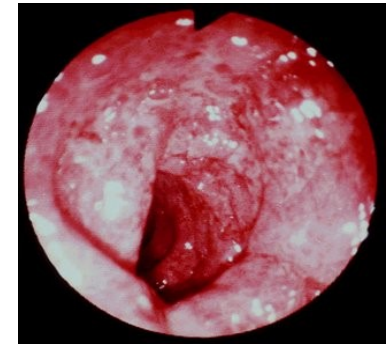


Epidemiologia i control de les infeccions produïdes per *Clostridium difficile*

Dra D. Rodríguez
Servei de Malalties Infeccioses
Hospital Vall d'Hebron
13 de desembre de 2007

- BGP anaerobi productor d'espores
- 1978: *C.D* agent responsable de la colitis pseudomembranosa
- Produeix un ampli ventall de malaltia digestiva
 - ✓ Augment de les estades hospitalàries
 - ✓ Augment de la taxes de infeccions posteriors
 - ✓ Augment de les despeses econòmiques per hospitalització
 - ✓ Mortalitat :0,6 al 1,5%



¿Quins canvis s'han produït
a l'epidemiologia de la
diarrea per *Clostridium
difficile*?



Epidemiologia



Incidència

Severitat

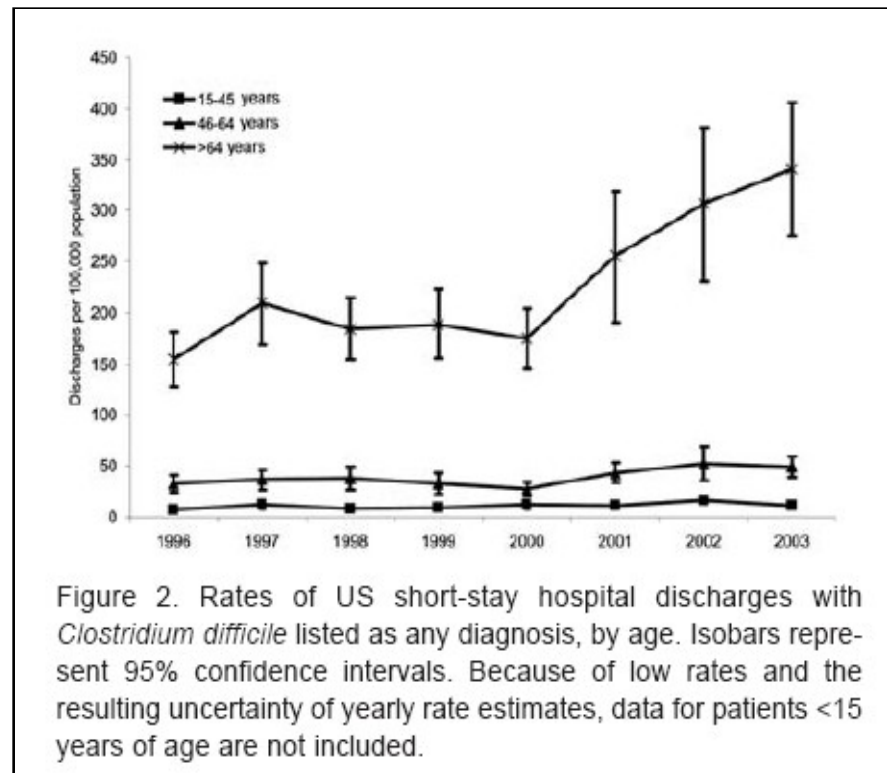
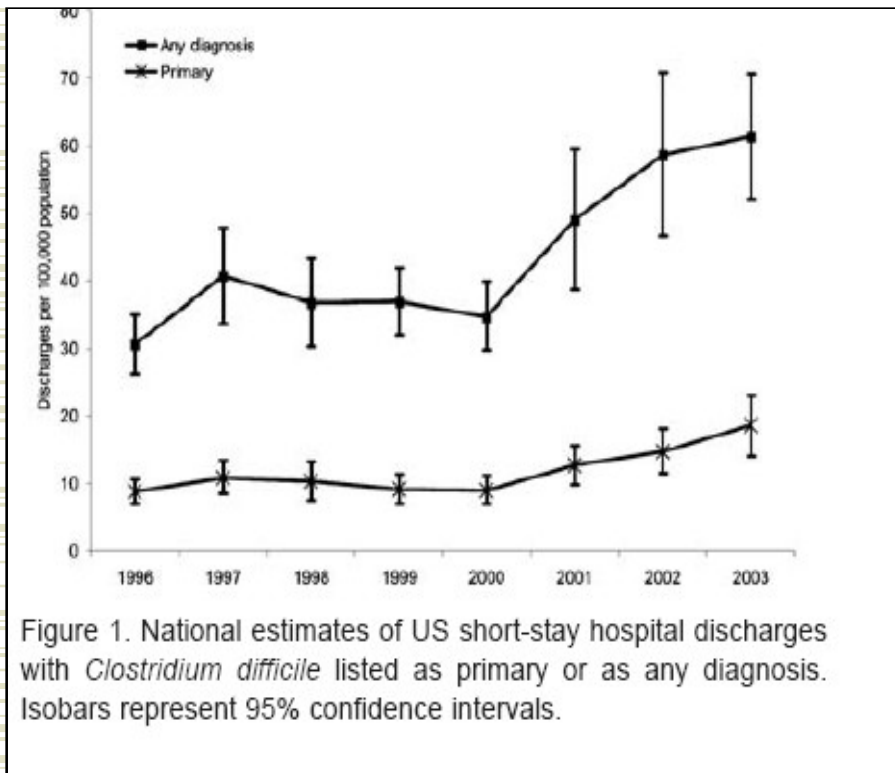
Manca de resposta al tractament

Mortalitat

Disseminació soques epidèmiques



Incidència de la infecció per *C. difficile* a hospitals d'aguts (USA 1996-2003)



Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity

Pépin J. CMAJ 2004;171(5):466-72

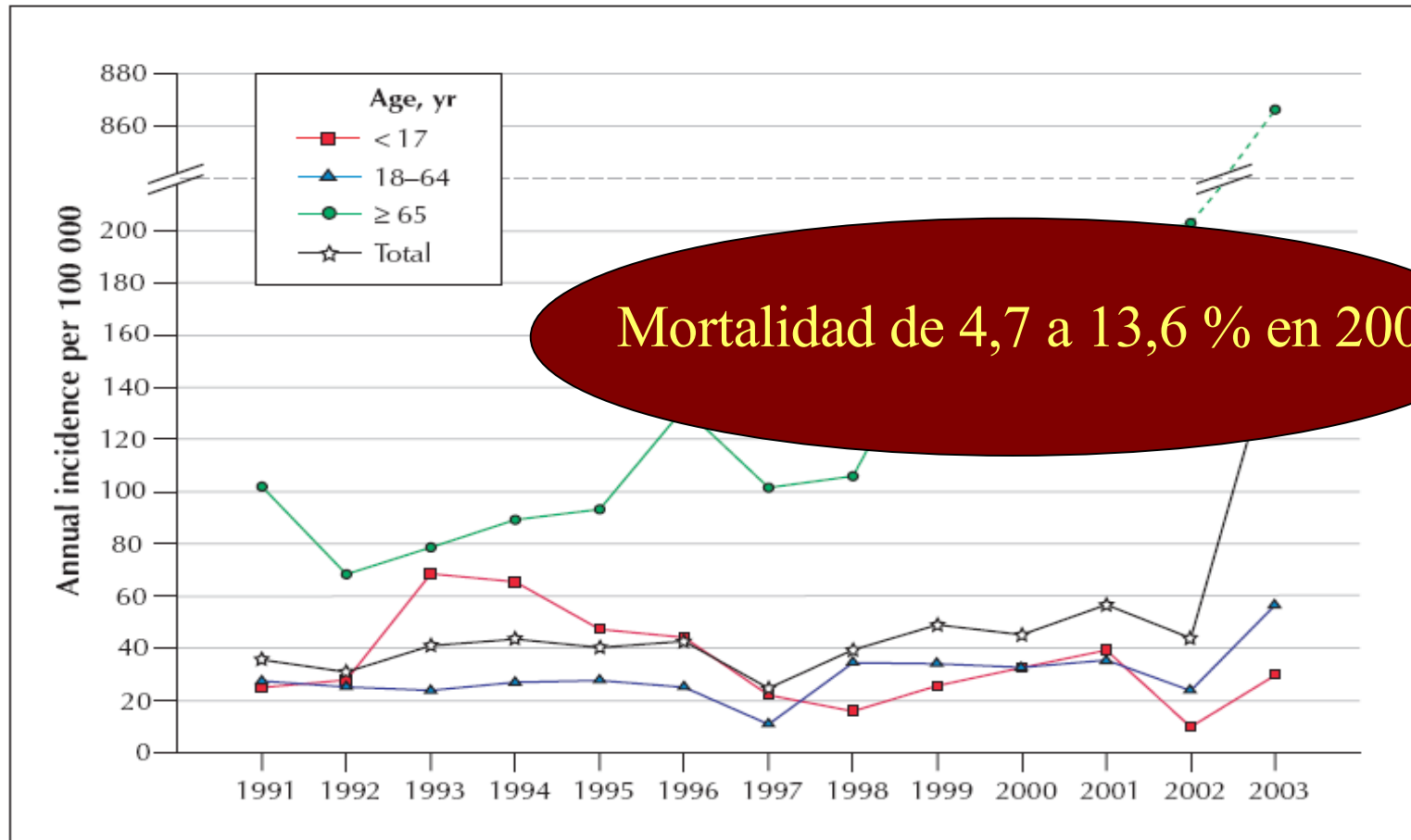
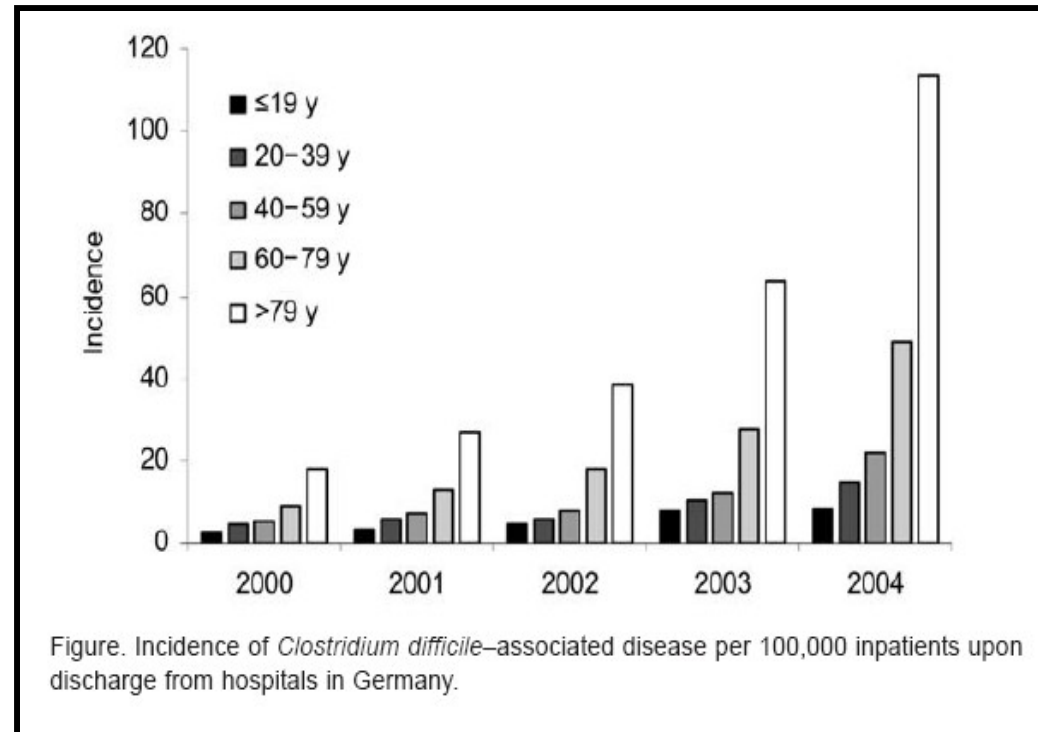
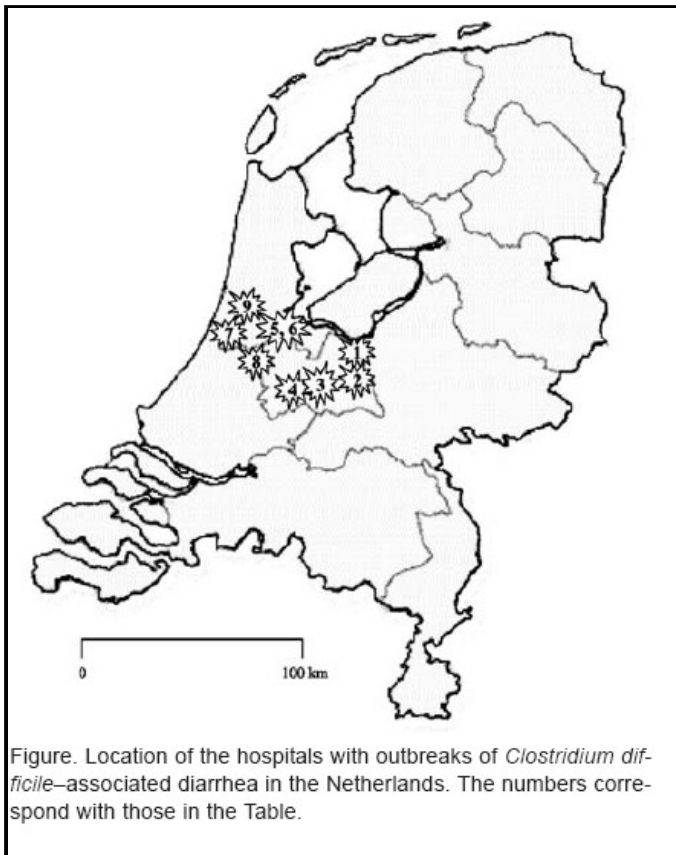


Fig. 1: Annual incidence (per 100 000 population) of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) in Sherbrooke, Que., 1991-2003.

C. Difficile a Europa



C. Difficile a Europa

- Estudi prospectiu: 38 hospitals de 14 països
- Incidència 2,45/10.000 pts-dia (límits 0,13-7,1/10.000)
 - 20,6% adquirit a la comunitat
 - 73,2% medicina, 19% cirurgia, 7,7 % ICU
- Només 20 aïllats PCR 027/NAP1
- Totes les soques S a vanco i metro

- Mortalitat als 30 dies 13.4%, 5 casos malaltia fulminant

Perquè s'han produït aquest canvis epidemiològics?

- Situació de l'hoste susceptible
- Canvis de les polítiques d'ús d'antibiòtics
- Aparició de noves soques més agressives
- Canvis en les polítiques de control d'infecció hospitalària

Quina és l'epidemiologia
de la DACD a la Vall
d'Hebron?

H. Vall d'Hebron, Nov 2005-Maig 2007

- 106 episodis de DACD, 94 pacients adults

Característiques	Valor
Edat, anys	66 anys (18-92)
Pacients > 65 anys	48 (51%)
Homes/ dones	48 (51%) / 46 (49%)
Lloc d'adquisició DACD	
Comunitat	23 (21,6%)
Centro socio-sanitari/geriàtric	11 (10,4%)
Adquisició intra-hospitalària	72 (68%)
Duració de la hospitalització prèvia (mediana,límits)	17 dies (2-170 dies)
Serveis a on estaven ingressats els pacients	
Mèdics	47 (44,3%) / 12 (11,3%) a hemato
Quirúrgics	11 (10,4%)
UCI	11(10,4%)
Trauma	5 (4,8%)

H. Vall d'Hebron, Nov 2005-Maig 2007

Característiques	Valor
Comorbiditat	
Cap	17 (16%)
Diabetis	19 (18%)
EPOC	15 (14,1%)
Demència	18 (17%)
Corticoides/immunosupressors/QT	29 (27,3%)
Neoplàsia sòlida / hematològica	7 (6,6%) / 13 (12,3%)
Trasplantats	11 (10,4%)
Antibiòtics previs**	93 (88%)
Cap	13 (12,3%)
1 classe d'antibiòtic*	67 (63,2%)
2 o més antibiòtics (combinats o seqüencials)	26 (24,5%)
Duració del tractament antibiòtic previ (mediana,límits)	7 (4-56 días)

Antibiòtics més emprats: B-lactàmics estables a betalactamases 45 (42,4%), Quinolones 20 (18,8%), cefalosporines 21 (19,8%), carbapenems 12 (11,3%),

H. Vall d'Hebron, Nov 2005-Maig 2007

Característiques	Valor
Omeprazol	91%
Nutrició parenteral	16%
Nutrició enteral	13,5%
Clínica	
≥ 3 deposicions al día	86 (81,1%)
Megacolon	6 (5,7 %)
Portador assimptomàtic	14 (13,2 %)
Colectomia	4/6 Megacolon
Morts	15 (14%) / 4/6 (66.6%) megacolon
Recidives*	10 (5,6%)

*9 pacients 2 episodis, 1 pacient 4 episodis de recidiva

Quina és la patogènesi de la
diarrea associada a *C.*
Difficile?

■ Pathogenesis of *C difficile*-associated disease

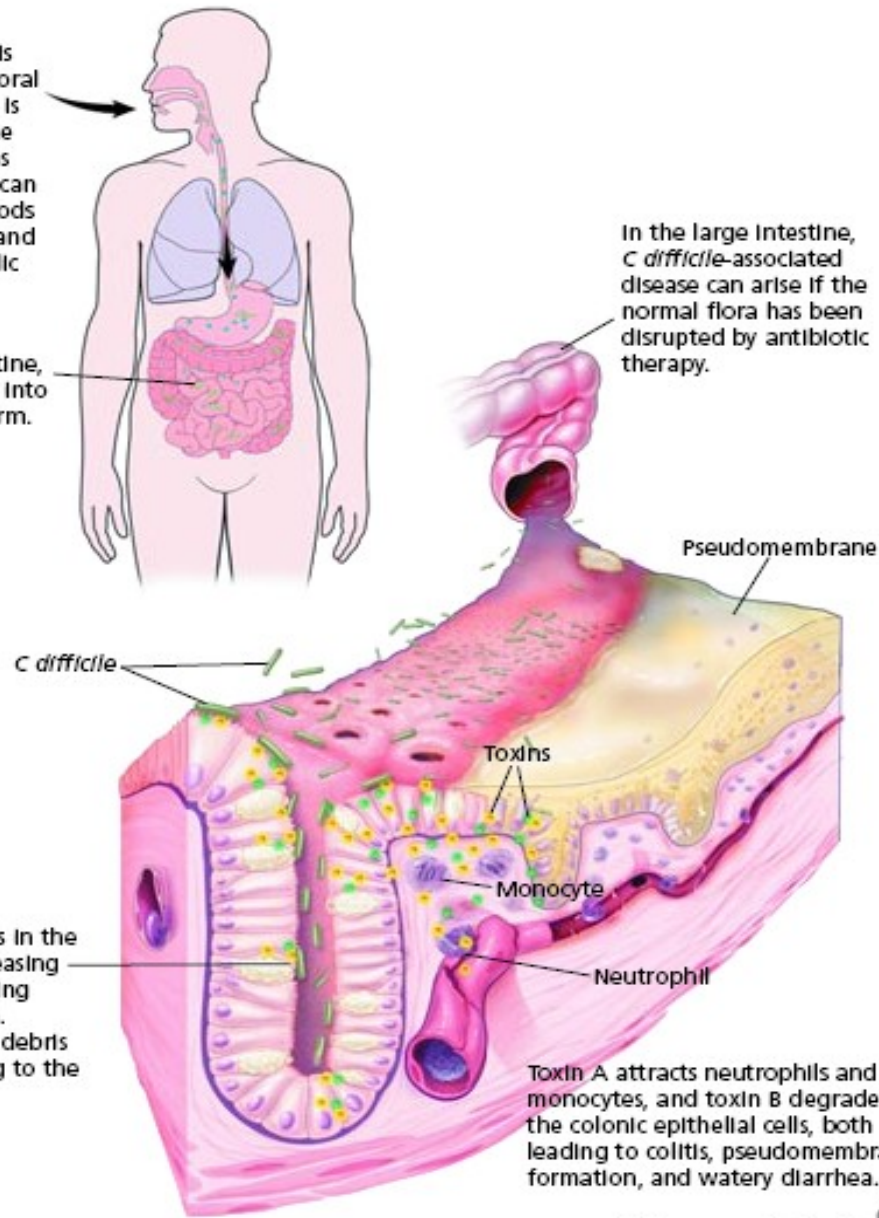
Clostridium difficile is spread via the fecal-oral route. The organism is ingested either as the vegetative form or as hardy spores, which can survive for long periods in the environment and can traverse the acidic stomach.

In the small intestine, spores germinate into the vegetative form.

In the large intestine, *C difficile*-associated disease can arise if the normal flora has been disrupted by antibiotic therapy.

C difficile reproduces in the intestinal crypts, releasing toxins A and B, causing severe inflammation. Mucous and cellular debris are expelled, leading to the formation of pseudomembranes.

Toxin A attracts neutrophils and monocytes, and toxin B degrades the colonic epithelial cells, both leading to colitis, pseudomembrane formation, and watery diarrhea.



Patogènia

- Menys del 3% dels adults sans estan colonitzats per CD.
- 4-20% dels pacients ingressats en centres de llarga estada estan colonitzats
- Només les soques productores de toxina son patògenes.
- Secreta 2 toxines: enterotòxica (A) i citotòxica (B)
- Identificada la soca NAP-1 productora de 16 vegades + toxina A, 23 vegades + toxina B i una tercera toxina: toxina binària
- Nivell de Ac IgG antitoxina A: determinant

Quins són els factors de risc associats a l'aparició de diarrea per *C. difficile*?

Antibiòtics y *C. difficile*

- En un 90% dels casos hi ha l'antecedent de tractament antibiòtic previ
- Risc més alt si es combinen diferents antibiòtics i en tractaments més llargs
- Descrit + freqüentment amb determinats tipus d'antibiòtics tot i que pot passar amb qualsevol
- Meta-anàlisis: major risc després d'antibiòtics d'ampli espectre*. Diferents estudis ressalten l'associació FQ - DACD

*Bignardi GE. J Hosp Infect 1998

Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity

Pépin J. CMAJ 2004;171(5):466-72

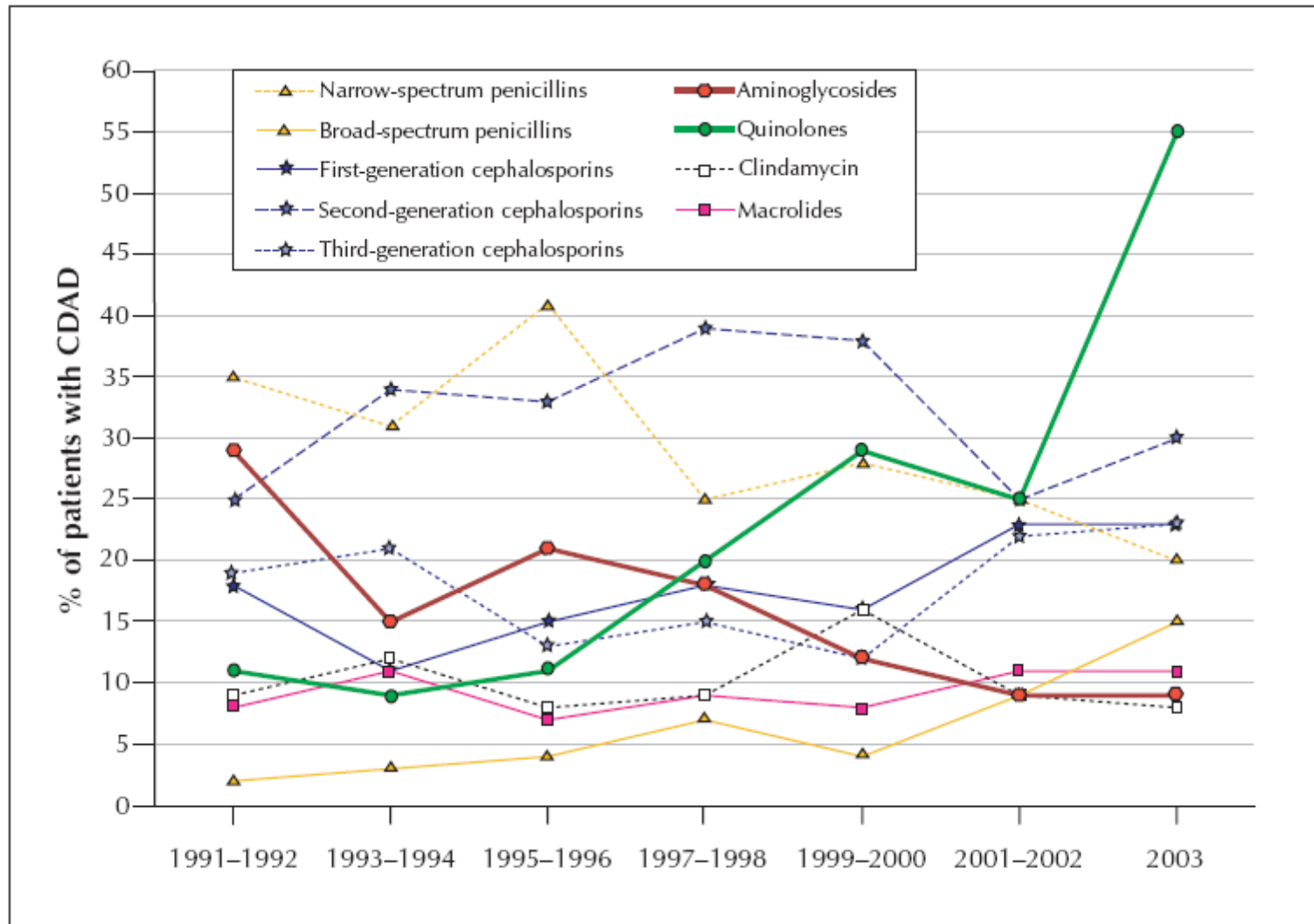


Fig. 2: Proportions of patients with CDAD by class of antibiotic received in the 2 months preceding the diagnosis of CDAD, 1991-2003.

Emergence of Fluoroquinolones as the Predominant Risk Factor for *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: A Cohort Study during an Epidemic in Quebec

Jacques Pépin,¹ Nathalie Saheb,² Marie-Andrée Coulombe,¹ Marie-Eve Alary,¹ Marie-Pier Corriveau,¹ Simon Authier,¹ Michel Leblanc,³ Geneviève Rivard,¹ Mathieu Bettez,¹ Valérie Primeau,¹ Martin Nguyen,¹ Claude-Émilie Jacob,¹ and Luc Lanthier²

Antibiotic received		
Quinolones	5.43 (4.28–6.90) ^a	3.44 (2.65–4.47) ^a
Cephalosporins		
First-generation	1.78 (1.29–2.39) ^a	1.78 (1.28–2.46) ^b
Second-generation	3.20 (2.51–4.07) ^a	1.89 (1.45–2.46) ^a
Third-generation	4.02 (3.08–5.24) ^a	1.56 (1.15–2.12) ^b
Macrolides	2.97 (2.12–4.16) ^a	1.65 (1.15–2.39) ^b
Clindamycin	2.70 (1.65–4.41) ^a	1.77 (1.06–2.96) ^b
Intravenous β -lactam/ β -lactamase inhibitors	3.75 (2.75–5.10) ^a	1.88 (1.35–2.63) ^b
Amoxicillin–clavulanic acid	1.76 (0.99–3.14)	0.91 (0.50–1.66)
Carbapenems	3.90 (2.07–7.36) ^a	1.52 (0.79–2.94)
Narrow-spectrum penicillins	2.32 (1.73–3.13) ^a	1.37 (1.00–1.86)
Aminoglycosides	1.74 (1.11–2.71) ^b	1.34 (0.84–2.14)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	1.52 (0.89–2.61)	0.88 (0.51–1.53)
Metronidazole	2.07 (1.50–2.85) ^a	1.12 (0.79–1.59)
Intravenous vancomycin	2.27 (1.46–3.52) ^a	1.10 (0.70–1.75)



intervencions

- L'aparició de DACD és una conseqüència immediata de l'ús d'antibiòtics
- Només els tractaments antibiòtics necessaris
- Escurçar la durada de les pautes d'antibiòtics


Altres factors de risc

Altres factors de risc associats a DACD:

- Edat > 65 anys
- Estadies hospitalàries llargues
- Història prèvia d'infeccions per CD
- Història prèvia de Malaltia Inflamatòria Intestinal
- Administració de quimioteràpia
- Aïnes? Laxants?
- Ús de SNG
- Ús d'inhibidors de les bombes de protons

**Quines són les
manifestacions clíniques
de la DACD?**

Manifestacions clíniques de la DACD

- Antecedent freqüent de tractaments antibiòtics previs o QT
- Diarrea aquosa, dolor abdominal, tenesme, nàusees i vòmits
- Febre, leucocitosi i alteracions iòniques per deshidratació
- Pot haver sang a les deposicions
- Si progressa el quadre  Megacolon

Megacolon tòxic per CD



Incidència 1.6% al 3,2%

Sospitar-lo si:

- Ileo paralític
- Dilatació del colon >de 6cm

Clínica: Dolor, distensió, febre, leucocitosi, perforació. No deposicions (atonia colon)

Tractament: colectomia total

Mortalitat 32-57%

Malaltia fulminant per *C. difficile*

- Estudi retrospectiu 2 centres a Quebec
- 165 DACD van haver de ser ingressats a causa de recidives
- 38 (23%) colectomia
- Mortalitat als 30 dies:
 - ✓ 87/165 (53%)
 - ✓ 38/87(44%) en las 1^a 48h

Predictors de la mortalitat als 30d:

- leucocitosi ≥ 50.000
- lactat ≥ 5
- edat ≥ 75 años
- immunosupressió
- shock amb necessitat d'agents inotrops

colectomia urgent menys mortalitat (OR 0,22; CI₉₅ 0.07-0.67)

Colectomia + beneficiosa en: pacients >65 anys, lactat entre 2.2 – 4.9 nmol/L, immunocompetents, leucocitosi $\geq 20 \times 10^9/L$

**Criteria diagnòstics. Son
útils les proves
d'imatge?**

Críteris diagnòstics



Diarrea

Almenys un dels 2:

- Evidencia de la presència de toxina de CD a les femtes i/o
- Visualització de les pseudomembranes a l'endoscòpia

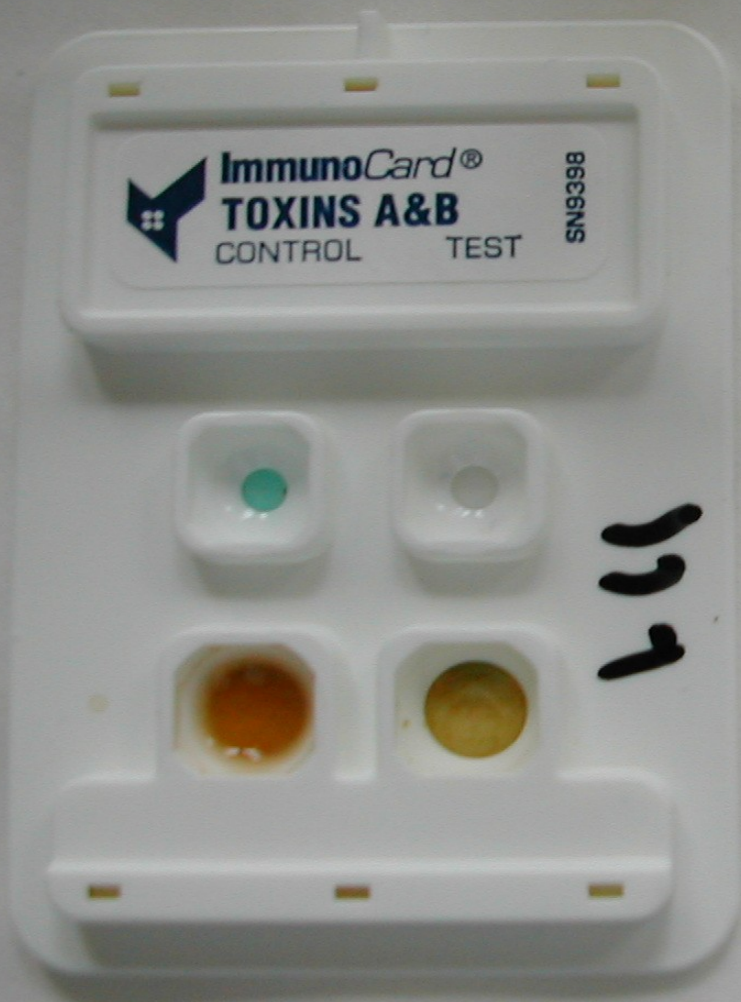
Conclusions

- No es necessària la realització sistemàtica de proves de imatge
- Només fer colonoscòpia si és imprescindible (perillós)
- La utilitat de la realització de RX abdomen i la TC queda por determinar

Diagnòstic microbiològic

Diagnòstic microbiològic

- Rapidesa en el trasllat de la mostra / congelar a -20°
- Gold standard: test citotoxicitat (S:94-100%, E:89-99%)
- Tècniques ràpides basades en la detecció d'antigen:
 - Aglutinació de partícules de làtex (Ag no específic)
 - Enzim immunoanàlisi (detecta toxina a y b)
 - ✓ ELISA (resultats en 2h)
 - ✓ Immunocromatografia (resultats en minuts)



Té utilitat determinar la
sensibilitat antimicrobiana
de *C. difficile*?

Resistència de *C. difficile* a metronidazol

Autor	año	Pais	N de cepas	% Metro R
Olsson-Liljequist	1981	Suecia	32	1 (3%)
Barbut	1999	Francia	198	6 (3%)
Wong	1999	USA	100	1 (1%)
Peláez	2002	España	415	26 (6%)
Bishara	2006	Israel	49	1 (2%)
Barbut	2007	Europa	354	0

Resistències *in vitro*

- No necessitat de realitzar sistemàticament estudis de sensibilitat *in vitro*
- Si de forma periòdica per monitoritzar la possible aparició de resistències a Metronidazol, Vancomicina....

Quin és el tractament de
la DACD?

Tractament de la DACD

- Suspensió de l'antibiòtic causal / substitució per altre
- Corregir las alteracions hidroelectrolítiques
- No donar antidiarreics ni opiacis (risc megacolon)
- SNG si ili
- Tractament antibiòtic específic (**Via oral d'elecció**)

Aslam.Lancet Infect Dis 2005

McFarland. J Med Microbiol 2004 y A J Infect Control 2007

Tractament de la DACD

Therapeutic options for *C difficile*-associated disease

DISEASE/HOST CHARACTERISTICS	RECOMMENDED THERAPY
Mild disease (No systemic symptoms, only mild diarrhea)	Metronidazole 250 mg by mouth four times a day or 500 mg by mouth three times a day for 10 days
Moderate disease (Fever, profuse diarrhea, abdominal pain, leukocytosis)	Vancomycin 125–500 mg by mouth four times a day for 10 days
Severe disease (Paralytic ileus, toxic megacolon, dehydration or sepsis)	Surgical consult plus intraluminal vancomycin
Inability to take oral medications	Intraluminal vancomycin with or without intravenous metronidazole

BASED ON DATA FROM MALNICK SD, ZIMHONY O. TREATMENT OF *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-ASSOCIATED DIARRHEA. ANN PHARMACOTHER 2002; 36:1767–1775 AND APISARNTHANARAK A, KHOURY H, REINUS WR, CRIFFIN JS, MUNDY LM. SEVERE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* COLITIS: THE ROLE OF INTRACOLONIC VANCOMYCIN? AM J MED 2002; 112:328–329.

Tractament del primer episodi de DACD

- Metronidazol 250mg /6h-500 mg /8h x 7-14 d
- 90-98% resposta
- Tractament econòmic
- Por a l'aparició de resistències
- Efectes 2: nàusees, efecte antabús
- 20% recurrències.
- Menys efectiu a les recurrències
- Vancomicina oral 125-500 mg/6h x 7-14 d (= efectivitat)
- Resposta 95% (86-100%)
- Més car que metro
- No resistències a vanco
- Por a seleccionar soques Enterococ Vanco R
- Efectes 2: rash
- 19% recurrències
- molt estrany manca resposta

METRO teràpia de primera línia,
VANCO si al·lèrgia, gestació o si malaltia greu o refractària

Tractament de la DACD

- Taxes de resposta al tractament >90% als 10 dies
- Si no resposta clínica als 6-7 dies (3%): passar a Vanco vo
- Si impossible la via oral Metro iv \pm Vanco intraluminal

severitat	metronidazol	vancomicina	total	p
Lleu-moderada	34/41(90)	39/40(98)	76/81 (94)	0.36
Severa	2/38 (76)	30/31 (97)	59/69 (86)	0.02
total	66/79 (84)	69/71 (97)	135/150 (90)	0.006

- Si DACD severa millor resposta clínica en els tractats amb vancomicina oral respecte metronidazol

Zar et al CID 2007

Tractament de la DACD

- Si no pot retirar-se l'antibiòtic causant allargar Metronidazol fins que es pugui retirar

Sunenshine R. Cleveland J Medicine 2006

- El tractament dels portadors asimptomàtics no es considera efectiu

Johnson, S. Ann Intern Med 1992

- No indicat realitzar detecció de toxina al final del tractament com a test de curació

Altres fàrmacs actius

Altres antibiòtics:

- **Bacitracina** (eficàcia similar a vanco, seguixen com a portadors)
Young Gastroenterology 1989, Dudley Arc Intern Med 1986
- **Teicoplanina vo, Ac. fusídico** (bona resposta, no experiència)
DeLalla AAC 1992, Wenisch CID 1996
- **Nitazoxanida** (tant efectiu com metronidazol)
Musher DM. Clin Infect Dis 2006

Altres fàrmacs actius

- **Probiòtics:** *S.boulevardii*, lactobacillus + metronidazol/vanco vo
(Surawicz CM. CID 2005, Mc Farland Am J Gastroent 2006)
- **Bacterioteràpia:**
Colonització intestinal per soques CD no toxigèniques (enemes)
(Mc Farland J Med Microbiol 2005)
- **Absorbents:**
Polímers quelants: Tolevamer
(Mc Farland J Med Microbiol 2005 ,Louie, TJ. CID 2006)
- **Ig iv** (Flebogamma 200-500 mg/Kg cada 2-3 sm)
McPherson S. Dis Colon Rectum 2006
- **Vacunació amb una preparació de toxoide CD**
Aslam. Lancet Infect Dis 2005, Aboudola. A Infect Immun 2003

Quina és l'estratègia en
els casos de DACD
recurrent?

Recurrències

- 12-24% de malaltia recurrent en les 2 primeres

Factores de risc:

- re exposició a antibiòtics
- severitat de la malaltia de base
- edat \geq 65 anys
- albúmina $<$ 2,5 gr/dl
- ingrés a UCI
- estada hospitalària $>$ 16-31 d

- Si 2 o + recidives, risc de recurrència posterior 45-60%

Recu

Metronidazol no inferior a vanco pel tractament de la primera recurrència
Pépin J. CID 2006

Diferents estratègies terapèutiques:

- Noves tandes de tractament standard més llargues
- Vancomicina a dosis decreixent seguit de pulsos intermitents de vanco
- Vanco / metro seguits de rifaximina
- colestiramina

McFarland. J Medical Microbiol 2007

McFarland. Am. J. Gastroenterol 2007

Johnson S. CID 2007

McPherson S. Dis Colon Rectum 2006