

Ateneo

Infección por *Clostridium difficile* en postoperatorio cirugía de abdomen

Dr. PhD. J. Medina
Dra. C. Iglesias



SM, 26 años, procedente de Colonia, desocupado.

AP:

- Tabaquista,
- Consumidor de marihuana,
- VIH positivo diagnosticado en junio 2014, inicio de TARV el 11/07/14 en base a TDF/3TC/EFV, últimos CD4 69/mm³, CV: 333.800 copias (junio 2014).

Niega coinfecciones. No IO previas.



AEA:

_Internación en sala de medicina de Hospital Español desde el 04/06 al 16/07 por probable BK pulmonar e historia de alternancia constipación-diarrea.

_14/06 inicia tratamiento antituberculoso empírico.

En la evolución agrega cuadro suboclusivo.

Estudios directo de expectoración y de LBA 20/06 para BK negativos.

TC de abdomen y pelvis: distensión de asas intestinales delgadas con contenido líquido y algunos niveles hidroaéreos.

FCC: mala preparación, sectores valorados normales, se toman biopsias escalonadas de mucosa colónica.

Mejoría posterior con evacuación, alta a Hospital de Colonia.



EA:

En Hospital de Colonia comienza con vómitos porráceos profusos, dolor abdominal tipo cólico, detensión del tránsito para materias y gases. TAX 38,1°C.

Se realiza TC de abdomen y pelvis el 22/07.



22/07:

TC de abdomen y pelvis:

Se observa importante distensión con líquido y niveles hidroaéreos de asas intestinales, el colon ascendente está sectorialmente distendido, el resto del colon es chato, impresiona transición entre asa chata y distendida en FID.



22/07:

Es trasladado a emergencia de Hospital Español con planteo de oclusión intestinal.

Se inicia reposición hidroelectrolítica, analgesia, se solicita valoración por cirujano de guardia.



Día 2. 23/07 : Se realiza laparotomía exploradora:

Gran dilatación de intestino delgado hasta últimas asas ileales, peritoneo visceral y parietal sanos. Se constata transición entre asas dilatadas-chatas en sector laterocecal yuxtamesentérico sobre proceso inflamatorio crónico. Ciego y apéndice sanos.

Procedimiento: liberación con maniobras romas, destechando pequeño absceso y apertura de asa dilatada, la que se clampea. Resección de segmento de intestino delgado incluyendo sector abierto espontáneamente. Anastomosis latero-lateral del delgado con máquina de sutura. Se envían muestra para estudio anátomopatológico.



Día 2. 23/07: Ingresa a CTI. (1er día IOT).

Presenta registros febriles.

Se rota a plan antituberculoso alternativo intravenoso: meropenem 1 g cada 8hs, claritromicina 500 mg c/12hs y moxifloxacina 400 mg día.

Día 4. 25/07: (3er día IOT). Persiste con registros febriles, agrega deposiciones semilíquidas, 3 episodios/día.

Se solicita investigación para *Clostridium difficile* en materias.

Día 5. 26/07: Se extuba. Continúa con deposiciones líquidas. Se recibe Ag GDH + en materias, toxinas A y B negativas



Diarrea por *C. difficile*

	23/07	26/07	28/07	30/07
GB	4.500	7.100	7.300	5.700
Neutrófilos	2.600	6.400	6.400	4.000
Azoemia	0,71	0,14	0,09	0,12
Creatininemia	1,58	0,50	0,49	0,40
Albúmina	3,71			2,40
Lactato	0,6	0,3		

Con planteo probable de diarrea por *C. difficile* se inicia tratamiento con metronidazol 500 mg v/o cada 8 hs.

Continúa tratamiento antibiótico con meropenem, claritromicina y moxifloxacina.

Valoración de infección por *Clostridium difficile* en este pte:

Elementos de severidad

Inmunosupresión	SI
Dolor abdominal	SI
Fiebre	SI
Chuchos	NO
GB >15.000/mm ³	NO
Creatinina 50 % o > de la basal	NO
Albúmina <30 mg/dl	SI
Colitis en TC o FCC	-

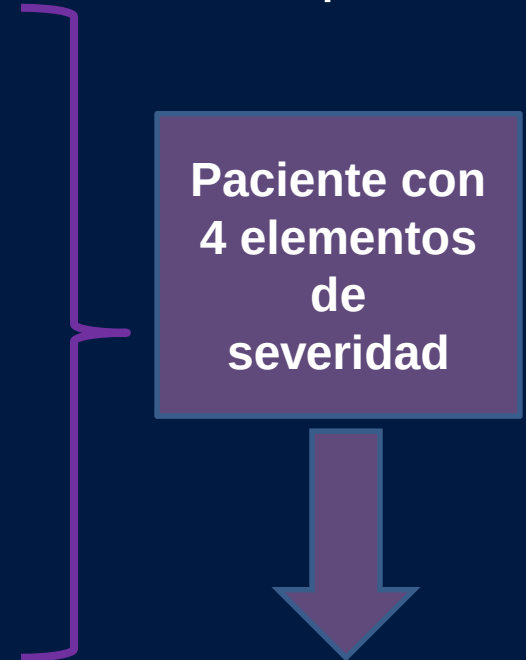
Elementos de infección severa- complicada

Lactacidemia	NO
Hipotensión	NO
Shock	NO
Íleo	NO
Megacolon	NO



Valoración de infección por *Clostridium difficile* en este pte:

Inmunosupresión	SI
Dolor abdominal	SI
Fiebre	SI
Chuchos	NO
GB >15.000/mm ³	NO
Creatinina 50 % o > de la basal	NO
Albúmina <30 mg/dl	SI
Colitis en TC o FCC	-
Lactacidemia	NO
Hipotensión	NO
Shock	NO
Íleo	NO
Megacolon	NO



Tratamiento???

Elementos de infección severa-complicada



Día 9. 30/07: Refiere dolor abdominal intenso. Al examen físico abdomen distendido doloroso con elementos de irritación peritoneal.

Planteos:

- Falla de sutura?
- Megacolon tóxico?
- Otra complicación?

Se suspende metronidazol y tratamiento antituberculoso, se inicia vancomicina 125 mg cada 6hs a través de SNG y enemas con vancomicina.

Se solicita valoración por cirujano de guardia.



Día 10. 31/07: Se realiza relaparotomía exploratoria.

Abundante líquido peritoneal sero-hemático que se envía a cultivo. Escasas pseudomembranas cubren pequeña fuga del sector terminal distal de la anastomosis laterolateral. Se exterioriza ileostomía lateral, dado alto riesgo de nueva falla de sutura.

Día 12. 02/08:

Buena evolución, se autoextuba.

En apirexia, sin diarrea, abdomen blando, depresible.

Se reciben resultados de cultivos de expectoración y LBA (11/06) para BK negativos.



Día 15. 05/08: Clínicamente sin cambios.

Se recibe resultado de cultivo de líquido peritoneal desarrolla *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina, resistente a ampicilina y ciprofloxacina.

Se suspende vancomicina v/o, se inicia vancomicina 2 g i/v dosis carga, luego vancomicina 1 g i/v cada 12hs.



Día 17. 07/08:

Buena evolución, tolera la vía oral.

Se reinicia TARV y tratamiento antituberculoso convencional vía oral.

Se recibe resultado de biopsia de mucosa colónica (30/06/14): elementos inflamatorios inespecíficos leves.

Día 19. 09/08:

Paciente en apirexia. Se suspende tratamiento con vancomicina i/v (día 4 tratamiento i/v).



Día 31. 21/08:

Febril. Se realiza cambio de VVC. Se solicitan HC y cultivos de la punta de catéter de VVC.

Neumotórax iatrogénico, que requiere de colocación de drenaje de tórax.

Día 33. 23/08:

Persiste febril con taquicardia de reposo, GB $13.700/\text{mm}^3$.

Foco abdominal aún no resuelto?

Se reinicia vancomicina iv 1 g cada 12 hs.



24/08. Día 34: Persiste febril.

Se recibe resultados de cultivo de punta de catéter y HCx2 con desarrollo de *Candida albicans* sensible a flucitosina, fluconazol, voriconazol, caspofungina y anfotericina B.

Se inicia tratamiento con fluconazol i/v.

Se realiza TC de tórax y abdomen:

Fina lámina de neumotórax en cara anterior de Htx izquierdo, tubo bien posicionado.



28/08. Día 38 UCI: Febril.

Se reciben HC positivos a *Enterococcus faecalis* sensible a ampicilina y vancomicina.

Se solicita ETE sin vegetaciones valvulares.

Se rota vancomicina por ampicilina 2 g i/v cada 6hs.

10/09. Día 41 UCI: Persiste febril. Tubo de tórax sin gasto,
Se retira el mismo. Se suspende ampicilina y reinicia vancomicina i/v 1 g cada 12hs.



12/09. Día 43 UCI.

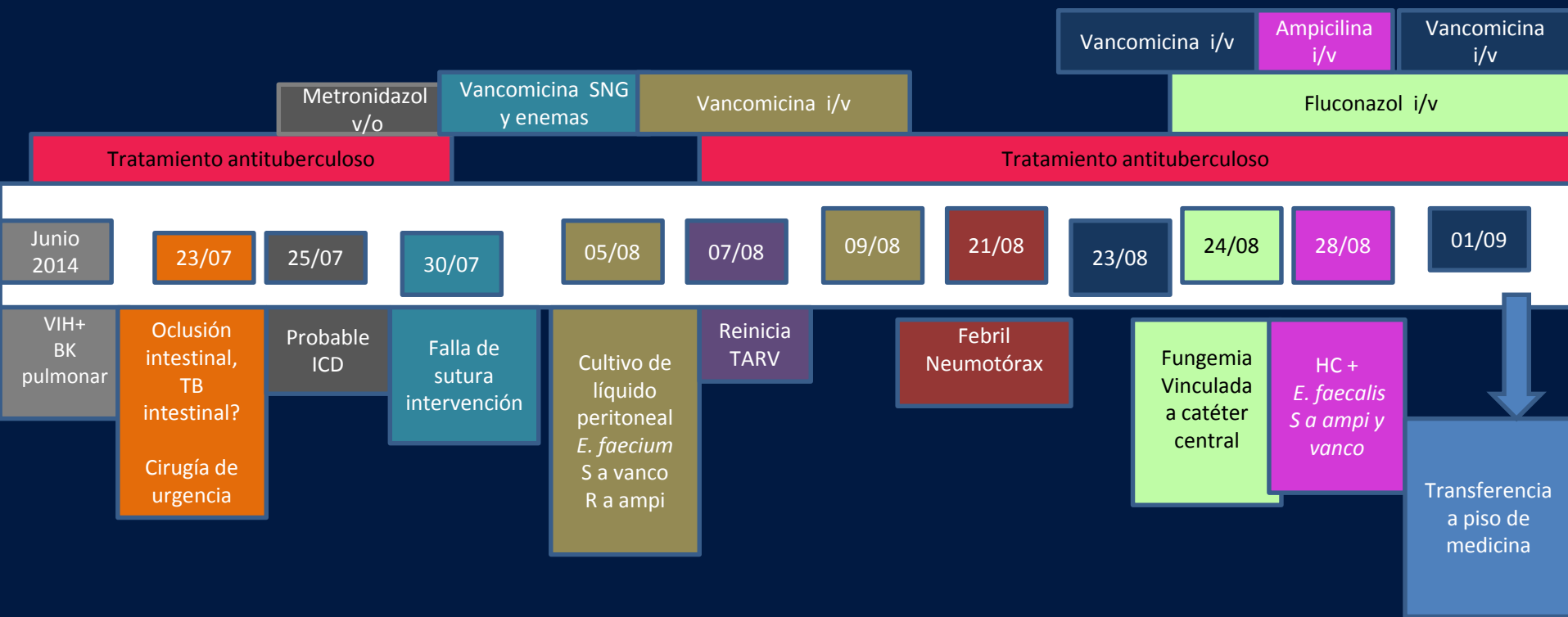
En apirexia. Se recibe resultado de HCx2 sin desarrollo.

Recibe 14 días de tratamiento con vancomicina y fluconazol i/v.

Se realiza transferencia a piso de medicina.

Resultado de biopsia intestinal estudio directo y cultivo para BK negativos.





EN SUMA:

- SM, 26 años, VIH +, 69 CD4/mm³
- En tratamiento antituberculoso por probable TB pulmonar
- Cuadro de oclusión intestinal mecánica, etiología?
- Probable infección por *C. difficile* severa
- Falla de sutura, peritonitis terciaria por *Enterococcus faecium*
- Bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y fungemia vinculada a catéter venoso central.



Puntos a discutir:

- Elección de tratamiento de infección por *Clostridium difficile* en este paciente.
- Riesgo-beneficio de tratamiento con vancomicina.



Infección por *C. difficile* (ICD) en postoperatorio quirúrgico

- Cirugía abdominal factor de riesgo para ICD.
- Aumenta riesgo:
 - uso previo de antibióticos (cefalosporinas de 3^{ra} y 4^{ta} G, quinolonas, clindamicina y carbapenemes),
 - uso de inhibidores de la bomba de protones, hospitalización previa y bajos niveles de albúmina.
- Mayor mortalidad 90-días que pacientes en postoperatorio sin ICD.
- Menor mortalidad 90 días que ICD en servicios médicos.



**Both Oral Metronidazole and Oral
Vancomycin Promote Persistent
Overgrowth of Vancomycin-Resistant
Enterococci during Treatment of
Clostridium difficile-Associated Disease**

Wafa N. Al-Nassir, Ajay K. Sethi, Yuejin Li, Michael J. Pultz,
Michelle M. Riggs and Curtis J. Donskey
Antimicrob. Agents Chemother. 2008, 52(7):2403. DOI:
10.1128/AAC.00090-08.
Published Ahead of Print 28 April 2008.

INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY JANUARY 2009, VOL. 30, NO. 1

ORIGINAL ARTICLE

**Skin and Environmental Contamination With Vancomycin-Resistant
Enterococci in Patients Receiving Oral Metronidazole or Oral
Vancomycin Treatment for *Clostridium difficile*-Associated Disease**

Ajay K. Sethi, PhD; Wafa N. Al-Nassir, MD; Michelle M. Nerandzic, BS; Curtis J. Donskey, MD

Estudio prospectivo
56 pacientes colonización
previa
34 pacientes cultivos no
colonizados

Estudio prospectivo
34 pacientes colonizados
17 pacientes vancomicina
17 pacientes metronidazol

Tanto el tratamiento con metronidazol como con vancomicina
vía oral promueven el sobrecrecimiento de VRE durante el
tratamiento de ICD.



Sethi A, et al. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2009; 30(1): 13-19.
Al-Nassir W, et al. *Antimicrob. Agents Chemother* 2008, 52(7): 2403-2406.

Fidaxomicin versus Conventional Antimicrobial Therapy
in 59 Recipients of Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell
Transplantation with *Clostridium difficile*-Associated
Diarrhea

Dana S. Clutter, Yanina Dubrovskaya, Man Yee Merl, Lewis Teperman, Robert Press, Amar Safdar
New York University Langone Medical Center, New York University School of Medicine, New York, New York, USA

Estudio retrospectivo.

59 pacientes trasplantados de células madre, hígado, bazo y riñón en un Centro Médico Universitario de Nueva York cursaron infección por *C. difficile* entre agosto 2007 y marzo 2013.

15 ptes fidaxomicina (7 salvataje)

44 ptes tto convencional (metronidazol 21 / vancomicina 24 / terapia combinada 1).



RESULTADOS:

La microbiota intestinal y urinaria fue evaluada en 32 pacientes durante 3 meses,

- n=24 terapia convencional,
- n=4 fidaxomicina como terapia desde inicio,
- n=4 falla a terapia convencional + fidaxomicina de salvataje.

Colonización por VRE sólo en ptes expuestos a terapia convencional 10/28 ptes ($p=0,28$).

3 ptes colonización y bacteriemia.

2 de ellos fallecimiento sepsis por VRE.

Colonización por especies de *Candida* fue observada en un 25% de los pacientes en ambos grupos ($p>0,5$).



Reduced Acquisition and Overgrowth of Vancomycin-Resistant Enterococci and *Candida* Species in Patients Treated With Fidaxomicin Versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

Michelle M. Nerandzic,¹ Kathleen Mullane,² Mark A. Miller,³ Farah Babakhani,⁴ and Curtis J. Donskey^{1,5}

¹Research Service, Cleveland Veterans Affairs Medical Center, Ohio; ²Section of Infectious Diseases, University of Chicago, Illinois; ³Division of Infectious Diseases, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ⁴Optimer Pharmaceuticals, Inc., San Diego, California; and ⁵Geriatric Research Education and Clinical Center, Cleveland, Ohio

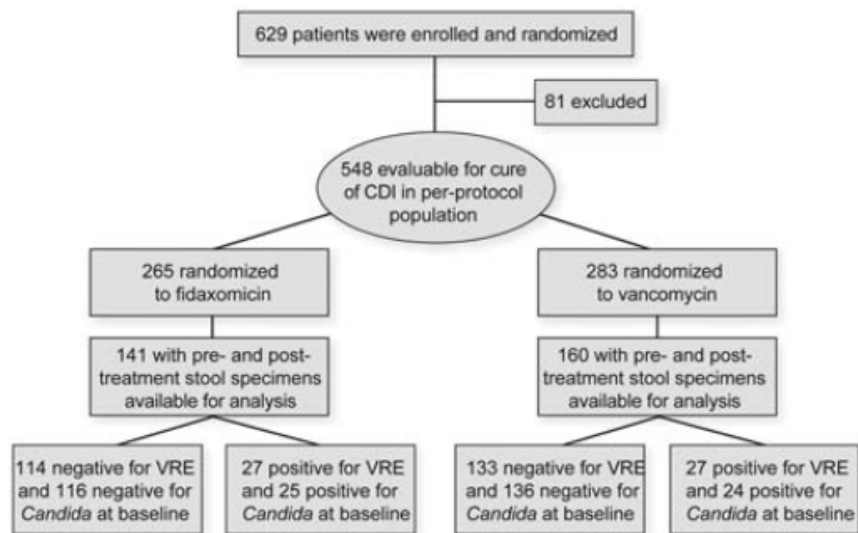


Figure 1. Flow diagram of subjects enrolled in the randomized trial of fidaxomicin versus vancomycin for treatment of *Clostridium difficile* infection and of the subset evaluated for acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and *Candida* species. Abbreviations: CDI, *Clostridium difficile* infection; VRE, vancomycin-resistant enterococci.

Estudio
randomizado doble
ciego.

Hospitales de
Canadá y Estados
Unidos.



Nerandzic M, et al.
CID 2012;55(2):121-6.

www.infectologia.edu.uy

Table 1. Characteristics of 301 Patients With *Clostridium difficile* Infection Randomized to Receive Oral Fidaxomicin or Oral Vancomycin Therapy

Characteristic	Overall (n = 301)	Fidaxomicin (n = 141)	Vancomycin (n = 160)	P
Age, years, mean $\pm$ SD	60.9 $\pm$ 17.3	59.3 $\pm$ 17.0	62.4 $\pm$ 17.4	.11
Women	169 (56.2)	80 (56.7)	89 (55.6)	.85
Country: US (vs Canada)	188 (62.5)	84 (59.6)	104 (65.0)	.33
Initial infecting <i>C. difficile</i> strain restriction endonuclease type BI	78 (32.9)	35 (31.5)	43 (34.1)	.67
Severe CDI ^a	74 (24.6)	31 (22.0)	43 (26.9)	.33
Metronidazole treatment failure prior to enrollment	19 (6.3)	11 (7.8)	8 (5.0)	.32
Inpatient (vs outpatient)	160 (53.2)	73 (51.8)	87 (54.4)	.65
Received prior oral metronidazole or vancomycin therapy (<24 hours)	103 (34.2)	48 (34.0)	55 (34.4)	.95
Single prior episode of CDI (vs no prior episode)	52 (17.3)	23 (16.3)	29 (18.1)	.68
Unformed bowel movements per day at enrollment, no. mean ($\pm$ SD)	8.4 $\pm$ 5.2	8.0 $\pm$ 4.1	8.7 $\pm$ 5.9	.24

Data are No. (%) of patients, unless otherwise indicated.

Abbreviations: CDI, *Clostridium difficile* infection; SD, standard deviation.

^a Severe CDI was defined as a case with ≥ 1 of the following criteria: fever (temperature $>38.5^{\circ}\text{C}$), leukocyte count $>15\,000$ leukocytes/ μL , and increase in serum creatinine level ($>50\%$ above the baseline level).



Nerandzic M, et al. CID 2012;55(2):121-6.

www.infectologia.edu.uy

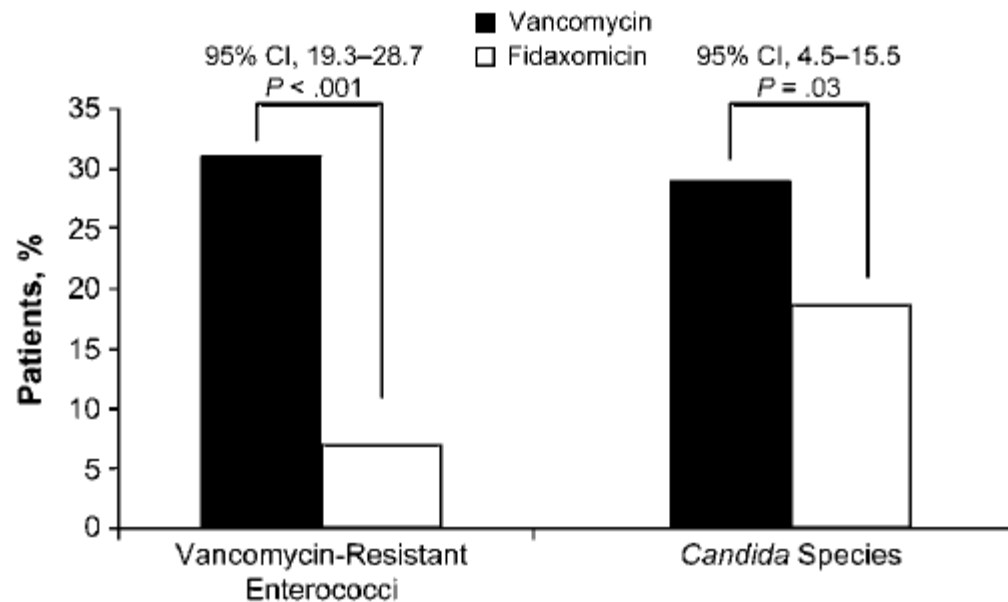


Figure 2. Percentages of patients with negative pretreatment cultures for vancomycin-resistant enterococci and *Candida* species who acquired VRE or *Candida* species in stool during treatment of *Clostridium difficile* infection with vancomycin or fidaxomicin. The lower limit of detection was approximately 1 log₁₀ colony-forming units per gram of stool. P values and 95% confidence intervals are included for the differences between treatment groups in the primary end point. Abbreviation: CI, confidence interval.

Resultados

Fidaxomicina no suprime las especies *Bacteroides*. En comparación con vancomicina fue menos asociada con la adquisición de colonización por *VRE* (7 vs 31%) y especies de *Candida* (19 vs 29%) durante el tratamiento de infección por *C. difficile* (CDI).

Fidaxomicina alternativa efectiva para el tratamiento de CDI.

Desventaja: Detección de *VRE* con elevada CIM a fidaxomicina luego de tratamiento con este fármaco.



Fidaxomicin Preserves the Intestinal Microbiome During and After Treatment of *Clostridium difficile* Infection (CDI) and Reduces Both Toxin Reexpression and Recurrence of CDI

Thomas J. Louie,^{1,2,3} Kris Cannon,² Brendan Byrne,¹ Judy Emery,¹ Linda Ward,³ Melissa Eyben,³ and Walter Krulicki³

¹Department of Medicine, and ²Department of Microbiology-Immunology and Infectious Diseases, University of Calgary, and ³Infection Control Program, Calgary Zone, Alberta Health Services, Canada

Ensayo clínico multicéntrico, randomizado doble ciego
N= 629 pacientes
89 pacientes estudio de materias fecales
45 pacientes tratamiento con fidaxomicina
44 pacientes tratamiento con vancomicina



ORIGINAL ARTICLE

Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

Thomas J. Louie, M.D., Mark A. Miller, M.D., Kathleen M. Mullane, D.O.,
Karl Weiss, M.D., Arnold Lentnek, M.D., Yoav Golan, M.D.,
Sherwood Gorbach, M.D., Pamela Sears, Ph.D., and Youe-Kong Shue, Ph.D.,
for the OPT-80-003 Clinical Study Group*

Estudio prospectivo, multicéntrico, doble-ciego, randomizado.
Mayo 2006-Agosto 2008, N= 629 ptes.
302 ptes grupo de fidaxomicina 200 mg v/o cada 12hs.
327 ptes grupo de vancomicina 125 mg v/o cada 6 hs x 10 días.



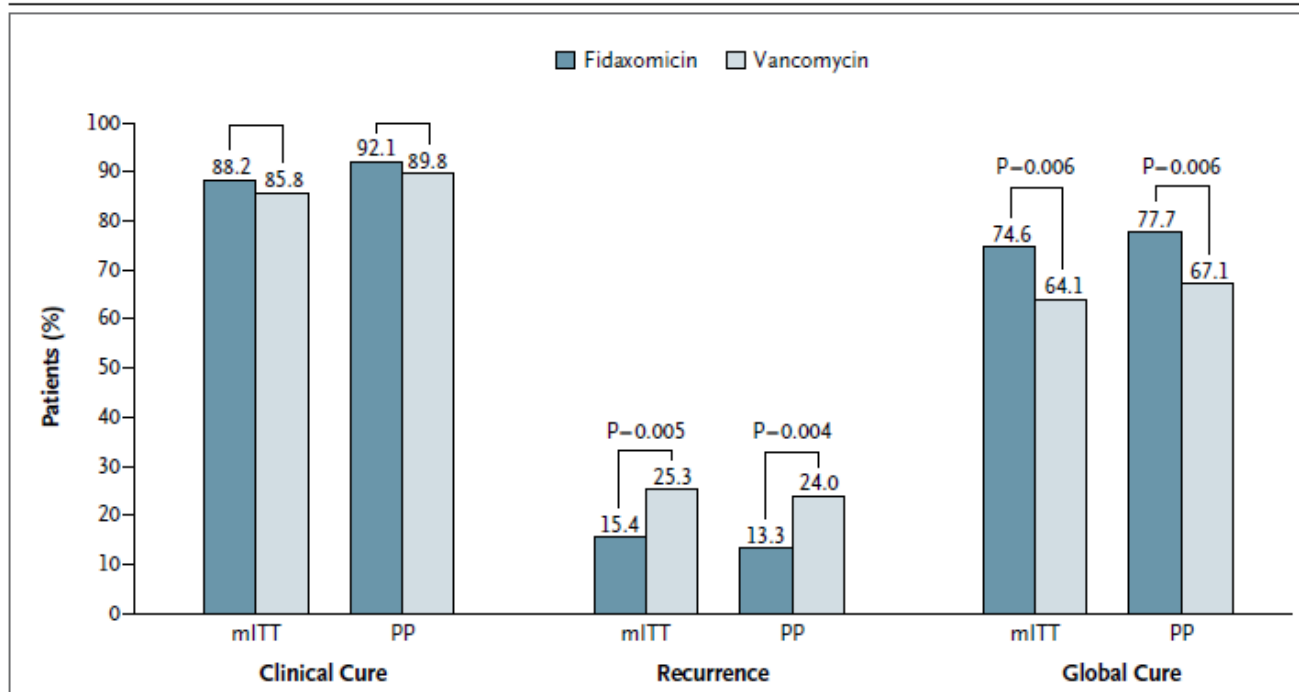


Figure 2. Rates of Primary and Secondary End Points.

For the primary outcome of clinical cure, the lower boundary of the 97.5% confidence interval for the difference in cure rates between fidaxomicin and vancomycin was -3.1 percentage points in the modified intention-to-treat (mITT) analysis and -2.6 percentage points in the per-protocol (PP) analysis.

221 ptes. de cada grupo cura y observación de recurrencia.



Safety Analysis of Fidaxomicin in Comparison With Oral Vancomycin for *Clostridium difficile* Infections

Karl Weiss,¹ Robin L. Allgren,² and Sarah Sellers³

¹Department of Infectious Diseases and Microbiology, Maisonneuve-Rosemont Hospital, Faculty of Medicine, University of Montreal, Quebec, Canada;

²Breakthrough Bio Development, LLC, San Diego, California, and ³q-Vigilance, LLC, Barrington, Illinois

Fidaxomicin is a novel macrocyclic antibiotic recently approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. We reviewed safety data from nonclinical studies and clinical trials (phases 1, 2A, and 3) with fidaxomicin. In nonclinical studies, fidaxomicin was administered orally at approximately 1 g/kg/d to dogs for up to 3 months with no significant target-organ toxicities observed. A total of 728 adults have received oral fidaxomicin in clinical trials to date: 116 healthy volunteers and 612 patients with *C. difficile* infection. In phase 3 clinical trials, fidaxomicin was well tolerated, with a safety profile comparable with oral vancomycin. There were no differences in the incidence of death or serious adverse events between the 2 drugs. Fidaxomicin appears to be well tolerated. Continued monitoring of adverse events in the postmarketing setting will provide additional information about the full safety profile of fidaxomicin.



Weiss K, et al. Clinical Infectious Diseases 2012; 55(2): 10-15.

www.infectologia.edu.uy

Conclusiones

- Importancia de correcta valoración de grado de severidad de ICD para inicio de tratamiento adecuado.
- Evaluar riesgo de colonización e infección por VRE y *Candida* previo al empleo de vancomicina.
- Tener en cuenta la existencia de nuevos fármacos (fidaxomicina) utilizados en otros países para su tratamiento que no se han relacionado con cambios en la bioflora intestinal ni con colonización por estos microorganismos.

