

# Caso 2

14:40-15:10

Patricia Muñoz, MD. Ph.D.

[pmunoz@hggm.es](mailto:pmunoz@hggm.es)

Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

Universidad Complutense de  
Madrid. Spain



The image is the cover of the program for the IV Congreso de la Sociedad Española de Trasplante. The background is a gradient of blue. At the top left, the text 'IV congreso de la Sociedad Española de Trasplante' is written in white. Below it, a white rounded rectangle contains the text 'Programa Definitivo'. On the right side, there is a network diagram of white circles connected by lines. In the center, there is a large, stylized graphic of a kidney. At the bottom, there is a silhouette of a cityscape. Below the cityscape, the word 'Santander' is written in a white cursive font, followed by 'del 6 al 8 de mayo 2016' in a smaller white font. At the bottom right, there is the logo for 'SET SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE', which consists of a blue circle with a white 'S' and the text 'SET SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TRASPLANTE'.

# ANTECEDENTES PERSONALES

---

- Varón de 69 años
- Cirrosis hepática por VHC. Hepatocarcinoma
- **Trasplante hepático** electivo de donante cadáver en octubre de 2007
- **Cirrosis sobre el injerto** por recurrencia de la infección por VHC (a pesar de tratamiento con interferon y rivabirina)
- AntiHBc POSITIVO. Profilaxis con lamivudina
- Tratamiento: **tacrólimus, pantoprazol, lamivudina, rifaximina, lactulosa, furosemida, espironolactona**

# ENFERMEDAD ACTUAL

---

- Ingresa en diciembre 2014 (+ 7 AÑOS):
  - ITU por *E. Cloacae* y Bacteriemia por *E. coli* → meropenem → ciprofloxacino (2 semanas)
  - 2/1/16: deposiciones diarreicas y febrícula

# Diarrea en TOS es un problema frecuente, y yo inicialmente

1. Ajusto los inmunosupresores
2. Pongo antibióticos empíricos
3. Solicito coprocultivo
4. Solicito PCR s diversas
5. Solicito otras pruebas



## Diarrhea in solid organ transplant recipients

Michael Angarone<sup>a</sup> and Michael G. Ison<sup>a,b</sup>

### KEY POINTS

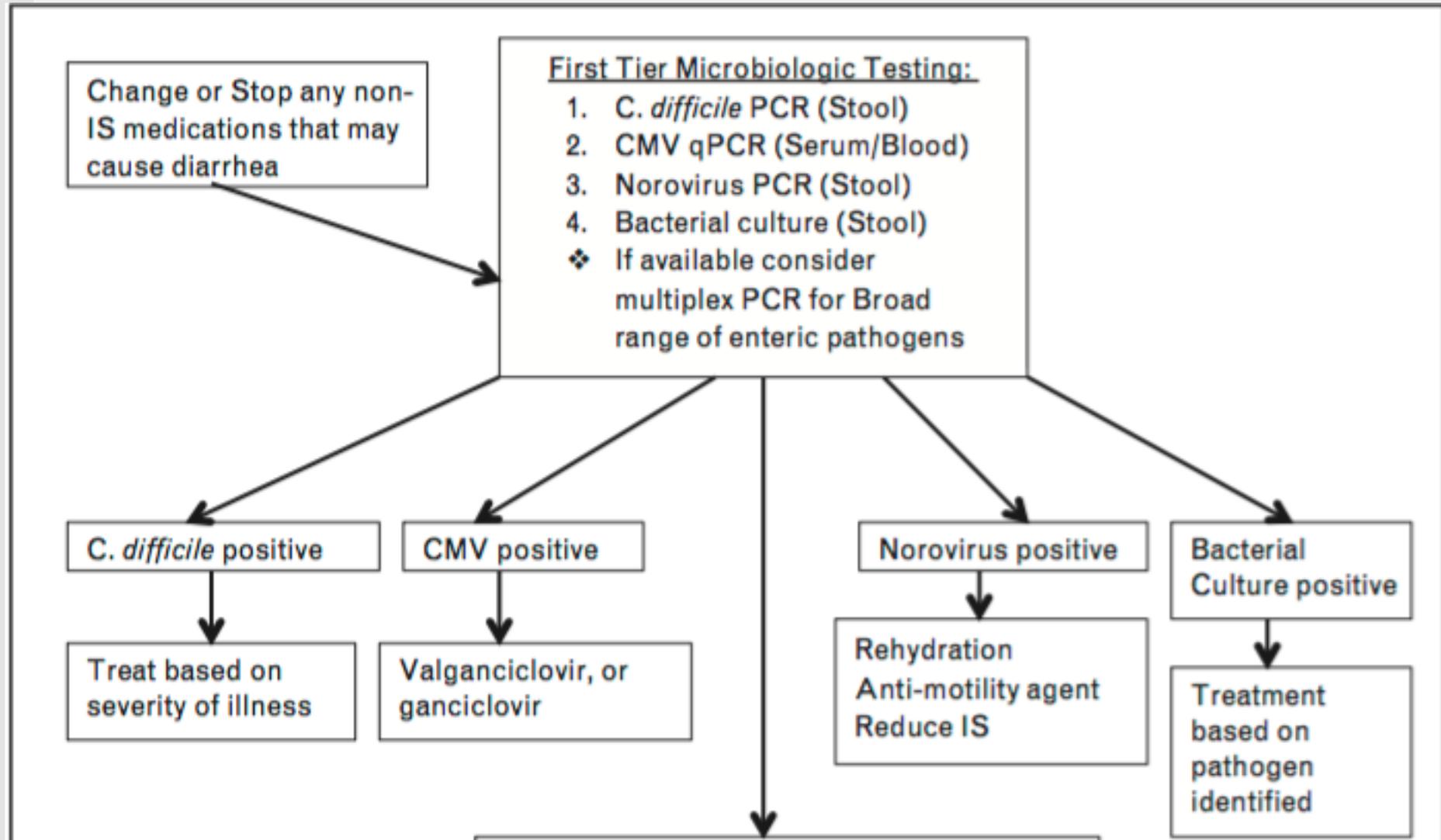
- Diarrhea in transplant recipients is common and can lead to serious morbidity, including organ rejection, dehydration, and medication toxicity.
- A search for the cause of diarrhea is imperative to help prevent adverse events and to start appropriate therapy.
- A stepwise approach to the diagnosis of diarrhea in transplant recipients may yield the best results for identifying a cause and lead to appropriate therapy.
- Newer, nucleic acid-based testing technology may offer better and more timely diagnosis of a cause which leads to diarrhea.

**Table 1.** Common causes of post-transplant diarrhea

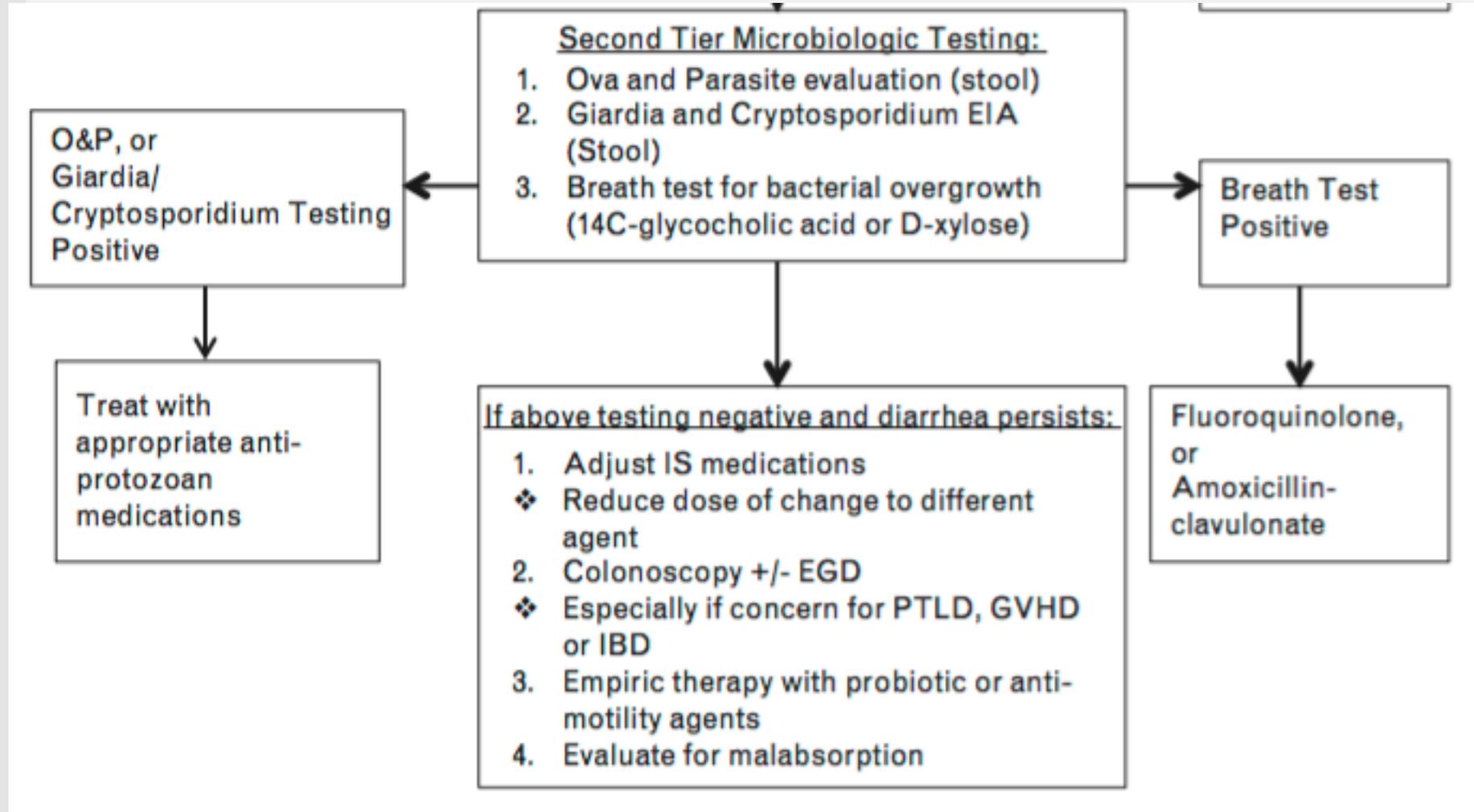
Infectious	Noninfectious
Bacterial	IS medications
<i>Clostridium difficile</i>	Mycophenolate
<i>Campylobacter</i> spp.	Tacrolimus
<i>Salmonella</i> spp.	Cyclosporine
Bacterial overgrowth	Sirolimus
<i>Aeromonas</i> spp.	
<i>Escherichia coli</i>	
Viruses	Non-IS medications
CMV	Antibacterial
Norovirus	Antiarrhythmic
Sapovavirus	Antidiabetic
Rotavirus	Laxatives
Adenovirus	Proton pump inhibitors
	Protease inhibitors
Parasitic	Other
<i>Giardia</i>	GVHD
<i>Cryptosporidium</i>	PTLD
<i>Isospora Cyclospora</i>	IBD
<i>Microsporidium</i>	Colon cancer
<i>Entameoba</i>	Malabsorption

CMV, cytomegalovirus; GVHD, graft-versus-host disease; IBD, inflammatory bowel disease; IS, immunosuppressive; PTLD, post-transplant lymphoproliferative disorder.

# Diagnosis



# Diagnosis second step



# ENFERMEDAD ACTUAL

---

- Ingresa en diciembre 2014:
  - ITU por *E. cloacae* y bacteriemia por *E. coli* → meropenem → ciprofloxacino (2 semanas)
  - 2/1/16: deposiciones diarreicas y febrícula
    - *Clostridium difficile* ribotipo 027
    - Vancomicina 125 mg/6h v.O. 10 días
- Alta a domicilio 08/01

## ***C. difficile* en TOS**

1. Es más frecuente
2. Es más grave
3. Es más frecuente y más grave
4. Es más frecuente, pero no más grave
5. No es ni más frecuente, ni más grave

# PREVALENCIA CD en TOS

## Prevalence of *Clostridium difficile* Infection among Solid Organ Transplant Recipients: A Meta-Analysis of Published Studies

Suresh Paudel, Ioannis M. Zacharioudakis, Fainareti N. Zervou, Panayiotis D. Ziakas, Eleftherios Mylonakis 

Published: April 17, 2015 • <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0124483>

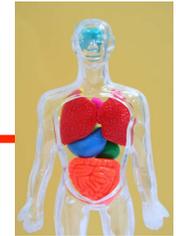
- 30 estudios (22 de Norte América, 7 de Europa y 1 de Asia) desde 1991 a 2014.
- 21683 trasplantes
- Incidencia ICD= **1243 (7,4%)**

## PREVALENCIA CD en TOS

ÓRGANO	Nº TRASPLANTES	CDI
PULMÓN	1556 (7,2%)	10,8%
HÍGADO	5433 (25,1%)	9,1%
INTESTINO	60 (0,27%)	8%
CORAZÓN	1397 (6,4%)	5,2%
RIÑÓN	10659 (49%)	4,7%
PÁNCREAS	539 (2,5%)	3,2%
MANO	2 (0,01%)	0%
MULTIÓRGANO (727 Rinón y páncreas)	751 (3,5%)	12,7%

- ICD grave:
  - Colectomía **2,7%**
  - UCI: **3,7%**
  - Muerte relacionada: 2,0%
- Recurrencia: **19,7%**

# CDI: Solid Organ transplant



ORIGINAL ARTICLE

## Outcome of *Clostridium difficile*-associated disease in solid organ transplant recipients: a prospective and multicentre cohort study

**4472 SOT: 36 cases (0.94%)**

Type of transplant	Total number of transplants	Total CDAD cases	Incidence (%)	Incidence density rate*
Liver	1570 (35)	10 (23.7)	0.63	0.16
Kidney	2057 (46)	16 (38)	0.77	0.2
Heart	406 (9)	5 (12)	1.23	0.33
Lung	310 (7)	6 (14.3)	1.93	0.71
Pancreas	128 (3)	5 (12)	3.9	1.62
Global	4472 (100)	42	0.94	0.86

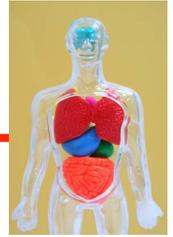
Len O. Transplant International 2012; 25: 1275-1281

## Gregorio Marañon: **January-June 2013**

### Main Underlying Diseases in 204 episodes

None	12 (5.9%)
Transplant recipient	14 (6.9%)
Cardiovascular	41 (20.1%)
Malignancy	46 (22.5%)
Neurologic	19 (9.3%)
Gastrointestinal	17 (8.3%)
Nephro-urologic	12 (5.9%)

# CDI: Solid Organ transplant



ORIGINAL ARTICLE

**Outcome of *Clostridium difficile*-associated disease in solid organ transplant recipients: a prospective and multicentre cohort study**

**Only 2 cases documented after the 1st year after SOT**

**Only one episode required colectomy**

**No attributable deaths**

**Recurrences 16.7%**

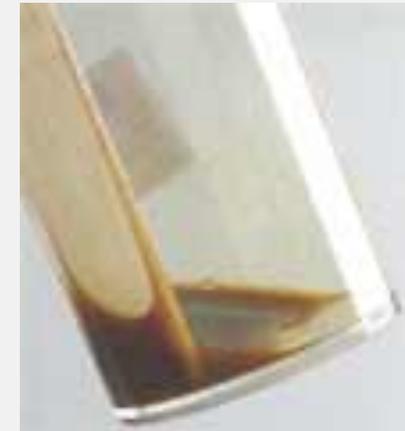
**No influence in survival. "A Benign Entity"**

Len O. Transplant International 2012; 25: 1275-1281

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

- Asintomático
- **Diarrea leve o moderada**
  - $\geq 3$  deposiciones sin sangre, fiebre
  - Disconfor abdominal
- **Severo**
  - $>15,000$  leucocitos
  - ALBÚMINA SÉRICA  $<3$  g/dl,
  - CREATININA SÉRICA  $\geq 1.5$  veces la basal
- **Fulminante:**
  - Fiebre y diarrea
  - Hipovolemia
  - Dolor abdominal difuso. Distensión abdominal
  - Acidosis láctica
  - Leucocitosis  $> 40000$
  - Ileo paralítico
  - Perforación intestinal
  - Megacolon tóxico
  - Fallo multiorgánico



## Clinical manifestations: Leukocytosis

Type of infection	15,000 - 19,999	20,000 -29,999	≥ 30,000	Total
Lung	49%	40%	56%	47%
I.T.U.	29%	30%	25%	29%
Soft tissue	17%	20%	6%	16%
Abdominal	5%	12%	6%	8%
Vascular	1%	4%	16%	4%
Osteo-A	3%	5%	0	3%
<i>C. diffic.</i>	11%	15%	34%	16%
Other	6%	5%	13%	7%

# Presentación Clínica

- Diarrea 97%
- Fiebre 20%
- Dolor abdominal 22.9%
- Hemorragia: 20%
- Leucocitosis: 34.3%
- Megacolon: 1 (3%)\*



Dilatación del colon (7 cm)  
Edema de pared



## *C. difficile*: Signo del acordeón

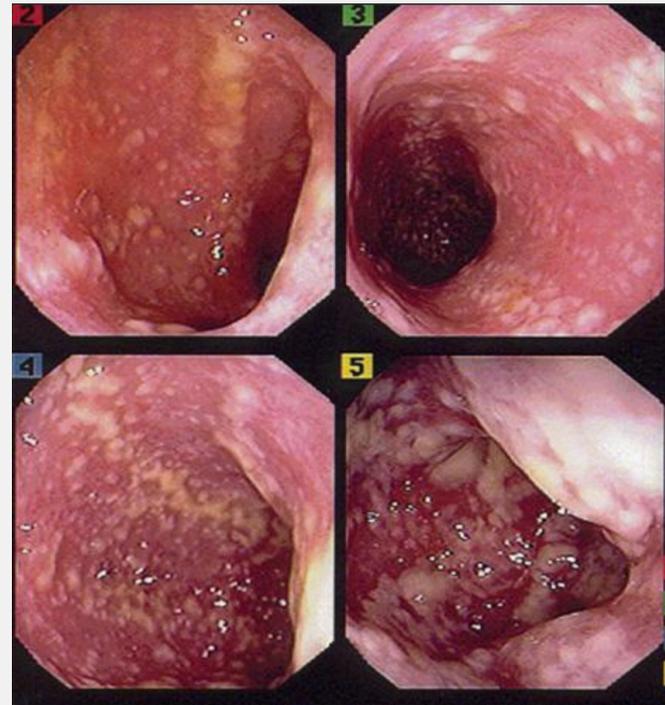


Macari M. Radiology 1999

# DIAGNÓSTICO endoscópico

---

- COLONOSCOPIA: PSEUDOMEMBRANAS



## *Clostridium Difficile* Colitis: Increasing Incidence, Risk Factors, and Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients

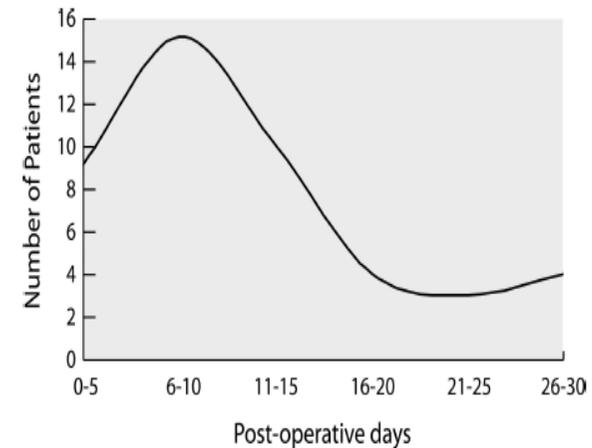
- Primeros meses post-Tx (mediana 51 d)
- Más pronto en TXH (36 d)

**Día 6 - 10** post-trasplante

**TABLE 1.** Incidence and mortality of CDAD in solid organ transplant recipients during the study period (1999–2010)

	n	Percentage
Overall incidence of CDAD	165	12.4
Incidence of CCDC	26	15.8
Overall mortality	14	8.5
Overall graft loss	13	7.9
Recurrent CDC	14	8.5

CDAD, *Clostridium difficile*-associated diarrhea; CCDC, complicated *Clostridium difficile* colitis; CDC, *Clostridium difficile* colitis.



(165/1331 pacientes) 1999 - 2010

Colitis **fulminante 13%** algunas series

Mayor **riesgo de muerte** en Tx pulmón

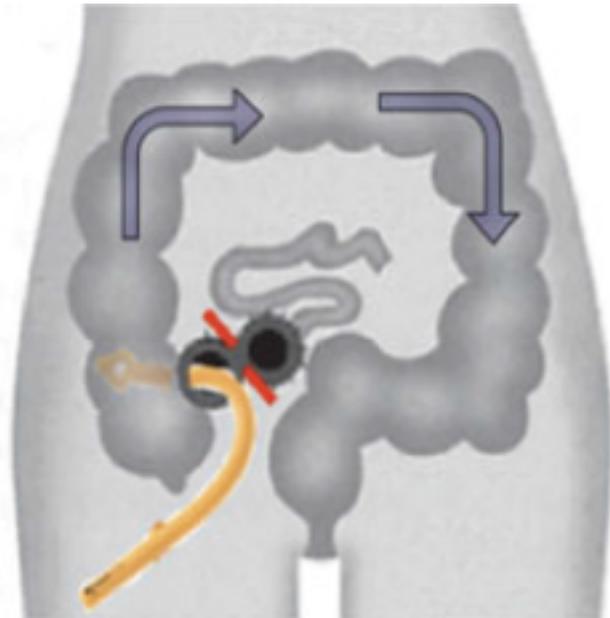
Dubberke ER. Am J Transpl 2013; Tsapepas DS DMID 2015; Mittal C, Am J Transpl 2014; Boutros M. Transplantation 2012; Lee JT, JHLT 2013

# Diverting loop ileostomy

---

## Diverting Loop Ileostomy and Colonic Lavage

*An Alternative to Total Abdominal Colectomy for the Treatment of Severe, Complicated Clostridium difficile Associated Disease*



+ anterograde lavage with  
8 l of warm  
polyethylenglicol  
+ Vanco enemas

**42 patients. 19% mortality (historic 50%)**

Neal MD. Ann.Surg. 2011; 254: 423-427

## Conservative surgical approach

---

Diverting loop ileostomy with colonic lavage may be an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe C. difficile colitis.

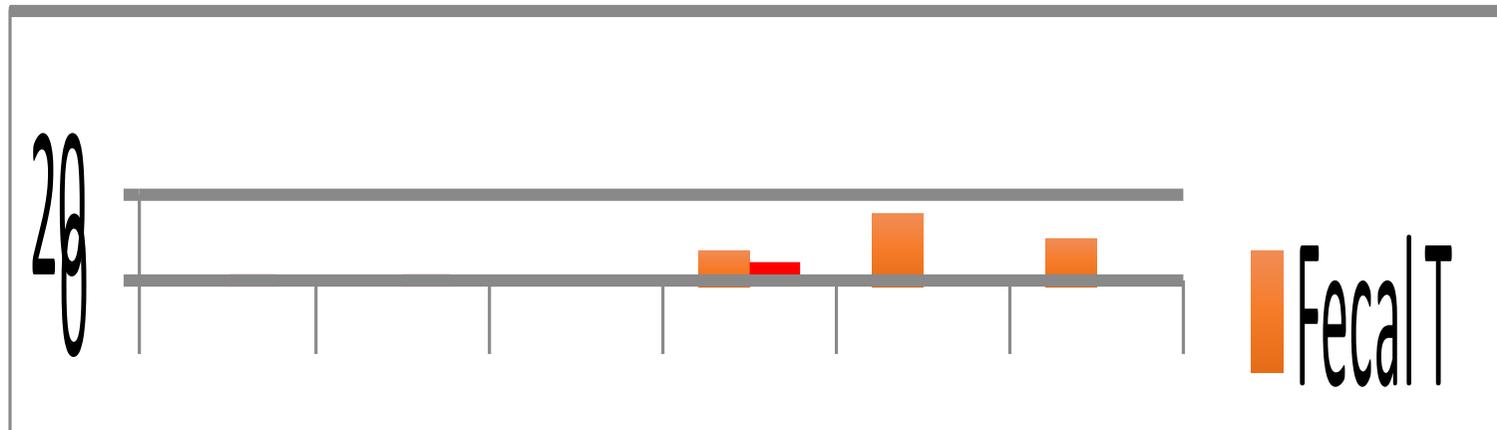
**8 liters of warm polyethilenglicol**

**Grade of Recommendation: Weak recommendation based on low-quality evidence, 2 C**

# CDI: The year in review

Decrease in Surgery for *Clostridium difficile* Infection After Starting a Program to Transplant Fecal Microbiota

**Surgery is minimized if a Fecal Transplantation Therapy is Implemented**



Cammarota G. Ann.Intern.Med. 2015; 163: 487-489.

## ¿Con cuál de las siguientes frases coincide mejor su opinión? El método de elección es

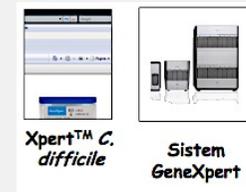
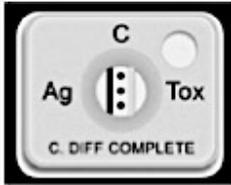
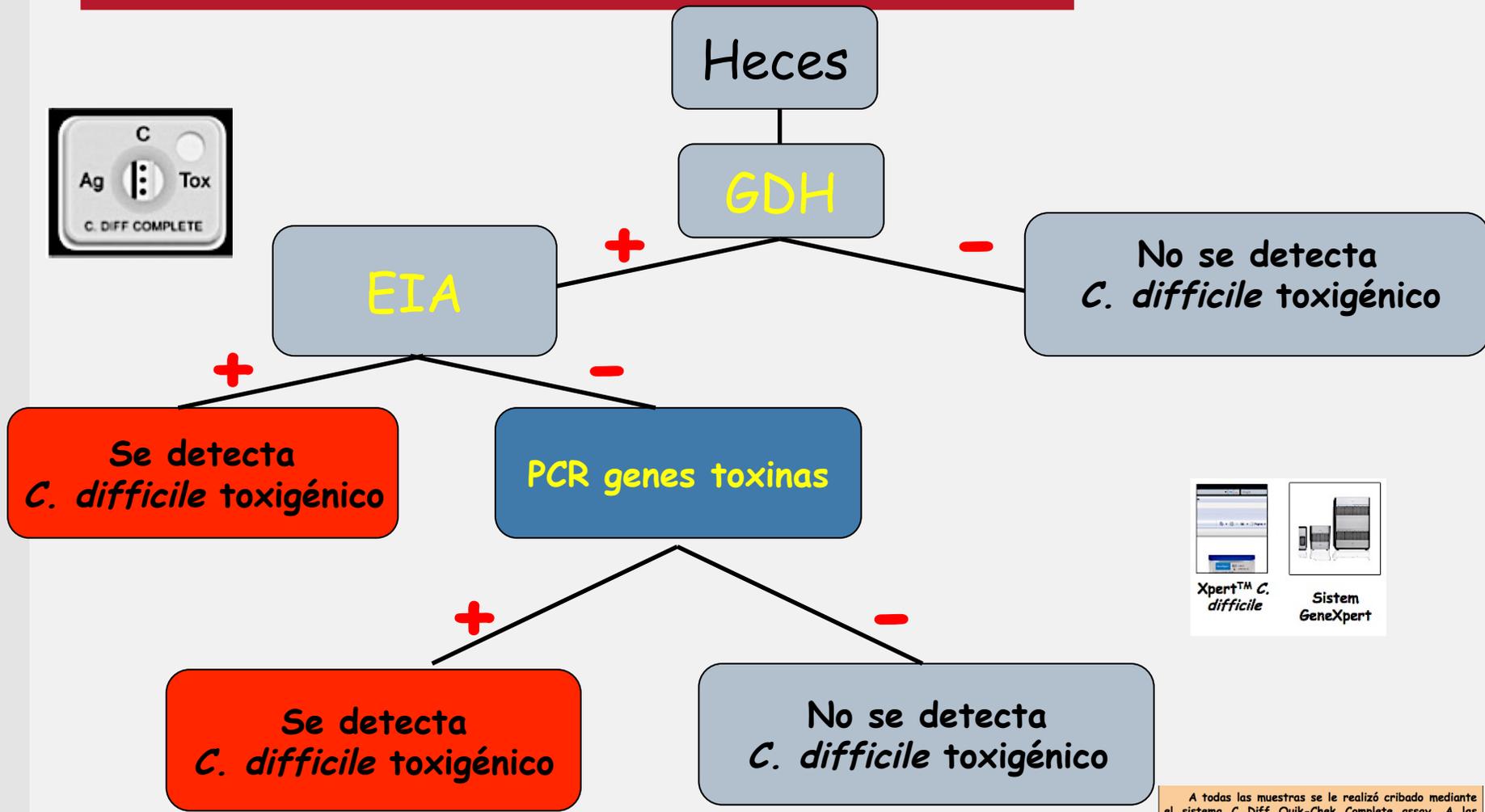
1. El cultivo
2. El enzimoimmunoanálisis (EIA) que detecta toxinas A y B.
3. Un cribado inicial con un EIA que detecte glutamato deshidrogenasa seguido de una o varias técnicas confirmatorias.
4. La detección génica comercial de la toxina A o B .
5. Usted no emite opinión sobre este tema.

# Cultivo toxigénico

Agar CLO (bioMérieux)



# Algoritmo GDH-toxinas-PCR



A todas las muestras se le realizó cribado mediante el sistema C Diff Quik-Chek Complete assay. A las muestras positivas para GDH pero negativas o dudosas para las toxinas A and B se les realizó el ensayo Xpert C. difficile.

# CDI: The Nationwide studies I,II,III



## Underdiagnosis

	<b>Study I 2008 June</b>	<b>Study II 2013 January</b>	<b>Study III 2013 July</b>
<b>Correct Suspicion and diagnosis</b>	<b>33%</b>	<b>48%</b>	<b>51%</b>
<b>Clinically Unsuspected</b>	<b>48%</b>	<b>36%</b>	<b>33%</b>
<b>Microbiological failure</b>	<b>19%</b>	<b>19%</b>	<b>13%</b>

Alcalá, L, Bouza E. C.M.I. 2012.  
Alcalá L. Bouza E. E.J.C.M.I.D. 2015

# CDI: Recent Results

---

	Europe. EUCLID	Spain Nation.II-III
Year	2013	2013
Hospitals	481	111
Countries	20	1
Samples	7312	1800
CDI episodes	7/10.000	6.5/10.000
Underdiag.	23%	50%

Reigadas E, Bouza E. Unpublished information 2013  
Davies K. EUCLID Study. 2013. Submitted for publication 2014

# ENFERMEDAD ACTUAL

---

- Ingresa el 27/01/15:
  - Neumonía LSD → piperacilina/tazobactam
  - 28/1/15: deposiciones diarreicas
    - *Clostridium difficile* ribotipo 027
    - Fidaxomicina 200 mg/12h vo 10 días

## Primera recurrencia

- 23/02: fiebre, dolor abdominal, deposiciones semilíquidas y leucocitosis. *Clostridium difficile* ribotipo 027
- Tapering vancomicina (6 semanas)

## Segunda recurrencia

- Alta a domicilio 25/02/15

# **F. riesgo *C. difficile* en TOS**

1. Son los mismos que en los pacientes no trasplantados
2. Hay factores específicos

## *Clostridium Difficile* Colitis: Increasing Incidence, Risk Factors, and Outcomes in Solid Organ Transplant Recipients

- FR
  - >55 años
  - Tipo de Tx diferente a sólo riñón
  - Inducción con ATG
  - ABS sólo 71-80%
- **Complicada 15.8%** (aminas, cirugía)
  - WBC > 25,000/ L
  - Pancolitis



# FR Diarrea asociada a *C. difficile*

---

- *C. difficile* importante I. nosocomial
  - Antimicrobianos factor de riesgo (incluso dosis única)
  - Otros FR: edad, residencia, gravedad e. base, NE, antiácidos
- El tratamiento incluye retirar los Abs si es posible
  - El 57% de pts con CDI reciben Abs durante el episodio o en los siguientes 30 d
    - Peor respuesta clínica al tratamiento
    - INCREMENTO **4.14** VECES RECURRENCIA en los 90 d siguientes

# Unnecessary Antimicrobial Use in Patients with Current or Recent *Clostridium difficile* Infection

Megan K. Shaughnessy, MD;<sup>1,2</sup> William H. Amundson, MD;<sup>3</sup> Michael A. Kuskowski, PhD;<sup>1,4</sup>  
Douglas D. DeCarolis, PharmD;<sup>1,5</sup> James R. Johnson, MD;<sup>1,2</sup> Dimitri M. Drekonja, MD, MS<sup>1,2</sup>

## ■ Recurrencia CDI

- Abs necesarios: 33%
- Algún Ab no necesario: 43%
- Sólo Ab no necesarios: 47%

## ■ ANTIBIOTIC TIME-OUT



INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY FEBRUARY 2013, VOL. 34, NO. 2

COMMENTARY

## If Not Now, When? Seizing the Moment for Antibiotic Stewardship

Lori A. Pollack, MD, MPH;<sup>1</sup> Carolyn V. Gould, MD, MSc;<sup>1</sup> Arjun Srinivasan, MD<sup>1</sup>

	CDAD	Controls	P
	36 (0.8)	4436 (99.2)	
<b>Patient data</b>			
Median age (IRQ), years	56 (39–65)	53 (42–61)	0.38
Male gender	26 (72.2)	2953 (66.6)	0.48
Diabetes mellitus	12 (33.3)	821 (18.5)	0.02
Peptic ulcer	3 (8.3)	287 (6.5)	0.65
HIV infection	0 (0%)	63 (1.5%)	0.48
CMV D+/R–	3 (8.3)	376 (8.5)	0.97
Previous transplant	4 (11.1)	515 (11.7)	0.91
Corticosteroids 3 months before Tx	31 (86.1)	4183 (94.3)	0.03
Antibiotics 3 months before procedure	31 (86.1)	3997 (90.1)	0.42
<b>Type of transplantation</b>			
Kidney	14 (39)	2043 (46)	0.39
Liver	9 (25)	1561 (35.2)	0.2
Heart	4 (11)	402 (9.1)	0.67
Lung	5 (13.9)	305 (6.9)	0.09
Pancreas	4 (11.1)	124 (2.8)	0.03
<b>Procedure data</b>			
Emergent transplant	5 (13.9)	302 (6.8)	0.09
Mean (SD) cold ischemia, min	737 (672)	630 (513)	0.33
Mean (SD) surgery time, min	261 (113)	279 (216)	0.63
Two or more antibiotics as prophylaxis	18 (50)	1807 (40.7)	0.26
Prophylaxis against CMV disease	11 (30.6)	521 (11.7)	0.001
<b>Immunosuppression</b>			
Induction with anti-CD25 antibodies	12 (33.3)	1264 (28.5)	0.52
Induction with thymoglobulin	4 (11.1)	164 (3.7)	0.02
Corticosteroids in main regimen	32 (88.9)	4001 (90.2)	0.85
Calcineurin inhibitors in main regimen	27 (75)	3859 (87)	0.07
MMF in main regimen	30 (83.3)	3024 (68.2)	0.03
mTOR inhibitors in main regimen	2 (5.5)	236 (5.3)	0.88
<b>Evolution</b>			
Glycopeptide use 30 days before CDAD	8 (22.2)	833 (18.8)	0.59
Carbapenem use 30 days before CDAD	0	138 (3.1)	0.28
1st/2nd generation CF 30 days before CDAD	17 (47.2)	1137 (25.6)	0.003
Quinolone use 30 days before CDAD	1 (2.8)	489 (11)	0.11
Acute rejection	9 (25)	881 (19.9)	0.44
CMV disease	4 (11.1)	459 (10.3)	0.88
<b>Outcome</b>			
One-year overall mortality	3 (8.3)	311 (7)	0.76

CDAD, *Clostridium difficile*-associated disease; CF, cephalosporin; CMV, cytomegalovirus; CMV D+/R–, donor seropositive/recipient seronegative for cytomegalovirus infection; HIV, human immunodeficiency virus; MMF, mycophenolate mofetil; SD, standard deviation; Tx, transplantation. Data are *n* (%) of patients, unless otherwise indicated.

- **RESITRA/REIPI**
- Julio 2003 – Julio 2006
- n = 4472
- 42 episodios en 36 pacientes
- Incidencia: **0,94%**
- Mediana de aparición de enfermedad: 31,5 días (48% en el primer mes)
- **26% no antibioterapia previa**
- Factores de Riesgo :
  - Cefas 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> generación
  - Ganciclovir
  - Corticosteroides

Type of transplant	Total number of transplants	Total CDAD cases	Incidence (%)	Incidence density rate*
Liver	1570 (35)	10 (23.7)	0.63	0.16
Kidney	2057 (46)	16 (38)	0.77	0.2
Heart	406 (9)	5 (12)	1.23	0.33
Lung	310 (7)	6 (14.3)	1.93	0.71
Pancreas	128 (3)	5 (12)	3.9	1.62
Global	4472 (100)	42	0.94	0.86

CDAD, *Clostridium difficile*-associated disease.

Data are *n* (%) of patients, unless otherwise indicated.

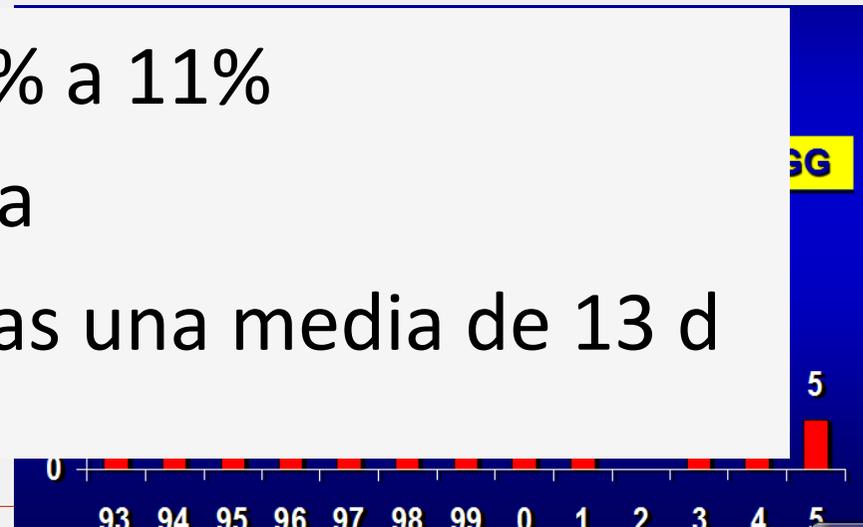
\*Expressed as episodes/10 000 patient-days of follow-up.

# ***Clostridium difficile*–associated Diarrhea in Heart Transplant Recipients: Is Hypogammaglobulinemia the Answer?**

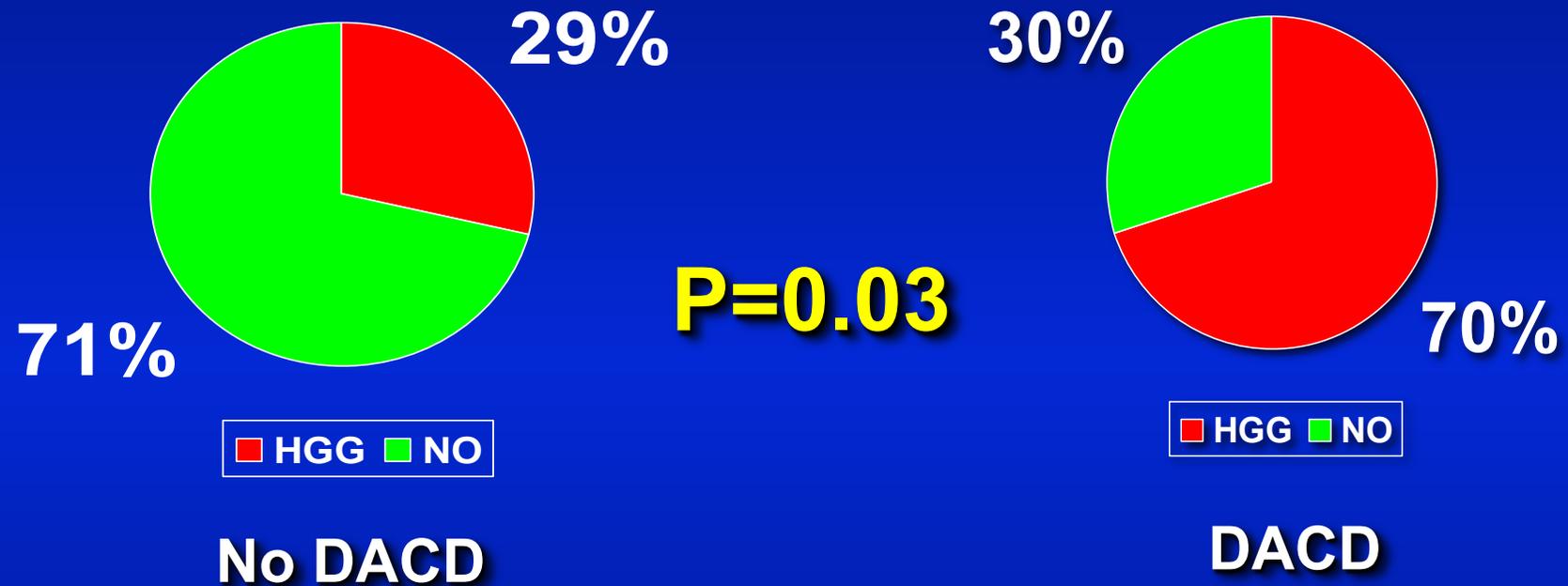
Patricia Muñoz, MD, PhD, Maddalena Giannella, MD, Luís Alcalá, PharmD, Elisabeth Sarmiento, MD, Juan Fernandez Yañez, MD, Jesus Palomo, MD, Pilar Catalán, PharmD, Javier Carbone, MD, and Emilio Bouza, MD, PhD  
J Heart Lung Transplant 2007;26:907-14.

- 1993-2005: 35 patients - 14.9% (+ 1mes Tx)
- FR: LOS, Abs, ATG, CMV GI (CDI 4.5% a 20%),  
**hipogammaglobulinemia (RR 5.8)**

- CDI grave: bajó de 33% a 11%
- Todos buena respuesta
- Recurrencias **28.6%** tras una media de 13 d



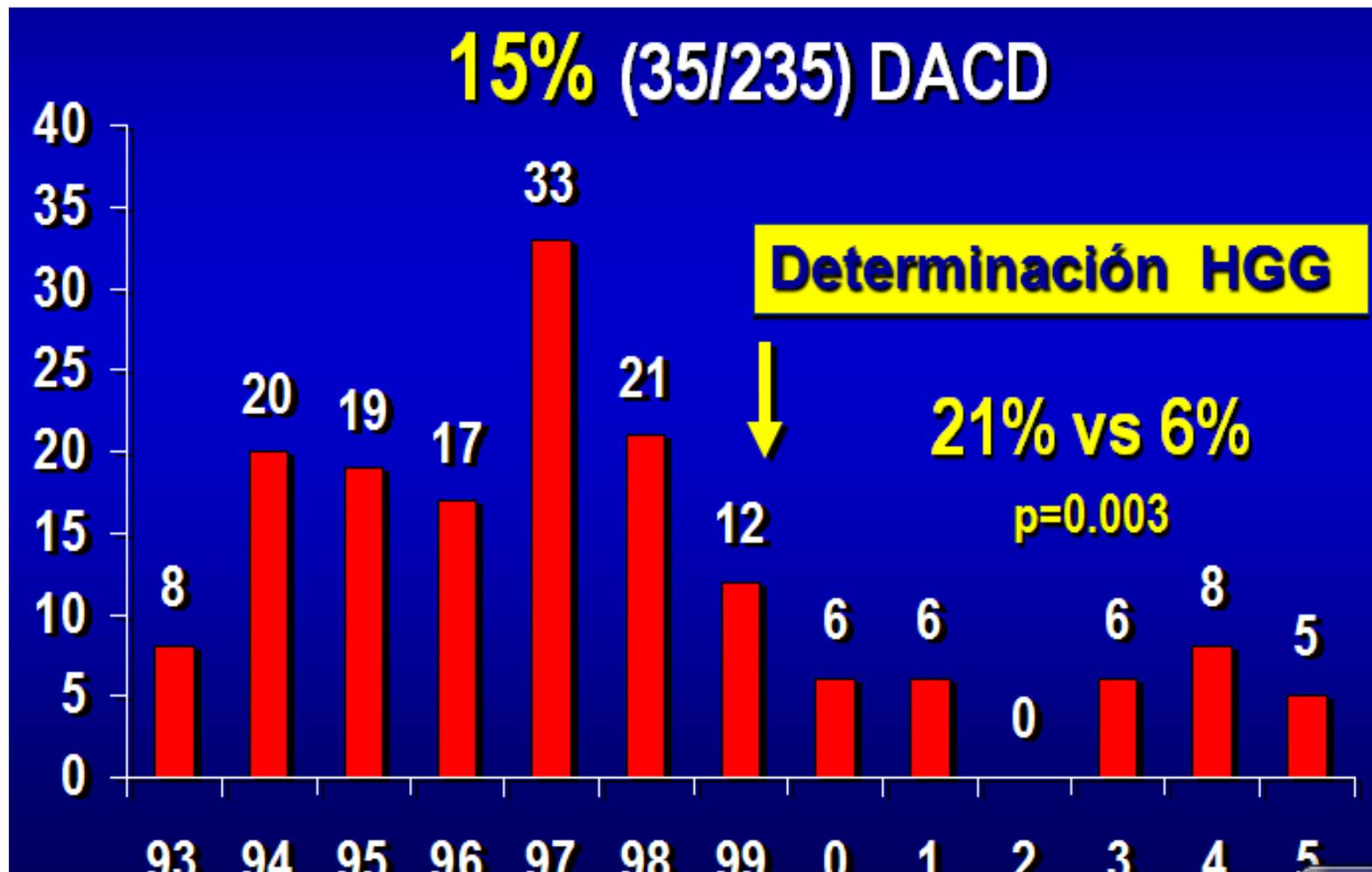
# HGG y DACD



	<i>P</i>	Exp(B)	95%CI	
		RR	Lower	Upper
<b>HGG</b>	<b>0.04</b>	<b>5.8</b>	<b>1.05</b>	<b>32.1</b>

# ***Clostridium difficile*–associated Diarrhea in Heart Transplant Recipients: Is Hypogammaglobulinemia the Answer?**

Patricia Muñoz, MD, PhD, Maddalena Giannella, MD, Luís Alcalá, PharmD, Elisabeth Sarmiento, MD, Juan Fernandez Yañez, MD, Jesus Palomo, MD, Pilar Catalán, PharmD, Javier Carbone, MD, and Emilio Bouza, MD, PhD  
J Heart Lung Transplant 2007;26:907-14.



## ENFERMEDAD ACTUAL

---

- Ingresa el 14/04/15. Celulitis MII → augmentine
  - Terminado tapering 2 días antes
  - 17/04 fiebre + hipotensión+ deposiciones líquidas
  - urocultivo con *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas → colistina + meropenem
  - Tercera recurrencia *Clostridium difficile*

# Que tratamiento recomendaría ahora

1. Vancomicina intravenosa
2. Vancomicina oral a altas dosis
3. Metronidazol intravenoso
4. Fidaxomicina
5. Trasplante fecal

# TRATAMIENTO

**Table 1** Recommendations from the ACG [19] and the ESCMID [22] for *Clostridium difficile* infection (CDI) treatment, based on the severity of disease

CDI severity	ACG Guidelines (2013) [19]	ESCMID Guidelines (2014) [22]
Mild-to-moderate disease	Metronidazole 500 mg PO t.i.d. 10 days If intolerant to metronidazole or if no improvement in 5-7 days of metronidazole therapy: vancomycin 125 mg PO q.i.d. for 10 days	Metronidazole 500 mg PO t.i.d. 10 days Alternatives: - Vancomycin 125 mg PO q.i.d. for 10 days - Fidaxomicin 200 mg PO bid 10 days
Severe disease	Vancomycin 125 mg PO q.i.d. for 10 days	Vancomycin 125 mg PO q.i.d. for 10 days Alternative: - Fidaxomicin 200 mg PO b.i.d. 10 days
Severe and complicated disease	Vancomycin 500 mg PO q.i.d. plus metronidazole 500 mg IV t.i.d. If ileus, toxic colon or significant abdominal distention: vancomycin 500 mg in 500 mL saline per rectum q.i.d. Surgical consultation/management in complicated disease; e.g. subtotal colectomy with ileostomy or diverting loop ileostomy and colonic lavage+antibiotic treatment	Vancomycin 125 mg PO q.i.d. for 10 days Alternative: - Fidaxomicin 200 mg PO bid 10 days Surgical consultation/management for complicated diseases- e.g. subtotal colectomy with ileostomy or diverting loop ileostomy and colonic lavage+antibiotic treatment
Recurrent disease	1 <sup>st</sup> recurrence: repeat the same antibiotic used for the initial episode (metronidazole or vancomycin, standard regimen) 2 <sup>nd</sup> recurrence: pulsed or tapered vancomycin regimen (see text) 3 <sup>rd</sup> recurrence: fecal microbiota transplant plus vancomycin	1 <sup>st</sup> recurrence: vancomycin or fidaxomicin (standard regimen) 2 <sup>nd</sup> recurrence: pulsed or tapered vancomycin regimen or fidaxomicin (standard regimen) 3 <sup>rd</sup> recurrence: fecal microbiota transplant plus vancomycin

# Tratamiento de la infección por *C. difficile*

- **Recurrencia *Clostridium difficile***: 30% primer episodio y 60%  $\geq 2$  episodios
  - Tratamientos prolongados con vancomicina oral
  - Fidaxomicina oral
  - **Trasplante de microbiota (FMT)**
    - Barreras “estéticas”
    - Dificultad para reclutar donantes
    - Dudas sobre la vía de administración



# Preparación TMF

- Extensos criterios exclusión
- Estudio microbiológico donantes

## SCREENING MICROBIOLÓGICO DONANTES



### Serología del Donante

- VIH 1 y 2
- Hepatitis A
- Hepatitis B
- Hepatitis C
- Screening sífilis
- HTLV I/II



### Heces del Donante

- Estudio de huevos y parásitos
- Antígeno fecal de Giardia (**Certest**)
- C. difficile
- Antígeno Helicobacter pylori (**Certest**)
- Rotavirus y Adenovirus
- Enterococo vancomicina resistente (CNA + disco de Vanco)
- S. aureus meticilin-resistente
- Listeria (Placas ALOA)
- Campylobacter
- Yersinia
- Salmonella
- Shigella
- E. coli O157 H7
- Norovirus



- Preparación “trasplante”

# Fecal Microbiota Transplant for Relapsing *Clostridium difficile* Infection Using a Frozen Inoculum From Unrelated Donors: A Randomized, Open-Label, Controlled Pilot Study

Ilan Youngster,<sup>1,2,3</sup> Jenny Sauk,<sup>2,4</sup> Christina Pindar,<sup>1</sup> Robin G. Wilson,<sup>4</sup> Jess L. Kaplan,<sup>2,5</sup> Mark B. Smith,<sup>6</sup> Eric J. Alm,<sup>6</sup> Dirk Gevers,<sup>7</sup> George H. Russell,<sup>2,5</sup> and Elizabeth L. Hohmann<sup>1,2</sup>

## ■ Resultados

- Curación primera infusión: 70% (14/20)
  - Curación segunda infusión: 80% (4/5)
- } 95%

- Respuesta similar con administración por sonda nasogástrica y colonoscopia

# Diarrea asociada a *C. difficile*

- El trasplante de microbiota fecal se posiciona como el tratamiento inicial de elección para pacientes con diarrea recurrente por *C. difficile*



Are you under 50 years old, willing to make daily trips to Medford, and have regular bowel movements? You, my friend, could be earning \$40 a day—just for pooping.

screening de donantes y la posibilidad de tener muestras congeladas, extenderán posiblemente esta forma de tratamiento



## ENFERMEDAD ACTUAL

---

- Ingresa el 14/04/15. Celulitis MII → augmentine
  - Terminado tapering 2 días antes
  - 17/04 fiebre + hipotensión+ deposiciones líquidas
  - urocultivo con *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas → colistina + meropenem
  - Tercera recurrencia *Clostridium difficile* ribotipo 027. Tapering vancomicina
- Mejoran las deposiciones pero deterioro progresivo de la función renal, insuficiencia respiratoria
- EXITUS

# Sobre el *C. difficile* 027

1. Es una cepa que aglutina con el antígeno numero 27
2. Es más resistente a antimicrobianos
3. Es más virulenta
4. Es típica de países africanos
5. No había oído nunca hablar de ella

# Superbug overtakes hospitals

## Superbug death toll still rising

C. DIFFICILE  
Infections have increased by four

### Infections microbiennes préoccupantes

Une bactérie a causé plus de morts l'an dernier à Montréal que le SRAS à Toronto

PASCALLE BRETON

Plus de patients sont morts à Montréal l'an dernier d'une infection contractée à l'hôpital que dans l'épidémie de SRAS qui a frappé Toronto.

Publiée dans le *Journal de l'Association médicale canadienne (JAMC)*, une nouvelle étude recense le nombre de patients qui, lors d'un séjour à l'hôpital, ont contracté une infection à la bactérie *Clostridium difficile* (*C. difficile*),

qui s'attaque principalement au côlon.

En 2003 et au début de 2004, la bactérie a été détectée chez 1400 patients hospitalisés dans six établissements montréalais. De ce nombre, 79

personnes sont mortes. Comparativement, 44 personnes sont décédées en Ontario à la suite du syndrome respiratoire sévère aigu (SRAS).

» Voir INFECTIONS en A4

## Sherbrooke hospital superbug killed 100

DILAPIDATED FACILITIES PARTLY TO BLAME  
Expert links epidemic of *C. difficile* to strain on health-care resources. «We didn't invest. We didn't modernize. We are paying the price»

BRENDA BRANSHAW  
THE GAZETTE

The *C. difficile* cases also struck with greater severity the study said. The number of patients who died within 30 days

secret,  
al report

## Jumpy Montrealers avoiding hospitals

FEAR CONTRACTING BACTERIAL INFECTION

Patients seeking advice, simple reassurance in wake of 79 deaths linked to potent bug

AARON DERFEL  
GAZETTE HEALTH REPORTER

Hospitals across Montreal are fielding calls from anxious patients who are concerned about

catching an aggressive strain of intestinal bacteria blamed for the deaths of at least 79 people since last year.

Some Montrealers have decided to stay away from hospitals,

cancelling blood tests or appointments.

A 75-year-old heart patient called *The Gazette* yesterday to share his fears about the highly contagious bacterium, *Clostridium difficile*, which can cause repeated bouts of diarrhea and resist common antibiotics.

«If I go in as an in-patient, I'm worried that I could end up like the 79 that died,» said the Côte

des Neiges pensioner, who didn't want his name published.

At the Jewish General Hospital, where 16 patients have died, the blood-test centre was eerily quiet at 9:15 a.m. A few patients sat in the waiting area. A woman who went there to have her blood drawn said the centre is usually packed at that hour.

Please see STRAIN, Page A3

## Bactérie C. difficile: Québec crée un comité d'expert.

PASCALLE BRETON

Après une opération au genou et un traitement aux antibiotiques, Susan McDougall a soudainement eu des poussées de fièvre et de la diarrhée. Deux symptômes de la bactérie *Clostridium difficile* qui auraient dû mettre la puce à l'oreille du personnel de l'hôpital.

Après six jours d'hospitalisation à l'hôpital général juif de Montréal, Mme McDougall a été envoyée dans un centre de réadap-

pital, mais ça n'a pas été détecté avant que je sois au centre de réadaptation. J'avais de la fièvre, de la diarrhée, mais jamais on ne m'a demandé si j'allais bien. Au début, je pensais que c'était normal, que c'était simplement une conséquence de l'opération et des antibiotiques », raconte Mme McDougall.

Afin d'éviter la répétition d'un tel incident, le ministère de la Santé et des Services sociaux a mandaté un comité d'experts pour tenter de comprendre les

« Les moyens ne sont pas très compliqués, mais ils sont compliqués à mettre en place parce qu'ils touchent tout le monde. C'est d'abord l'hygiène. Les gens doivent apprendre à se laver les mains en passant d'un patient à l'autre », indique le Dr Michel A. Bureau, directeur général à la Direction des services de santé et de la médecine universitaire au ministère, en précisant que le personnel médical a encore du progrès à faire en cette matière.

tion des médecins microbiologistes infectiologues du Québec.

Les patients eux-mêmes doivent être vigilants, principalement lorsqu'ils prennent des antibiotiques. « Le patient devrait toujours aviser son médecin lors d'apparition de diarrhée, de douleurs abdominales ou de hausses de température inexplicables. Ces symptômes peuvent survenir quelques semaines après l'arrêt des antibiotiques », précise le Dr Poirier.

La population ne doit pas être pour autant de prendre médicaments, mais « il est justifié. Il ne faut pas insister auprès de son médecin pour prendre des antibiotiques si celui-ci ne le recommande pas », affirme le Dr Poirier.

Depuis environ un an, le taux de Montréal font face à la recrudescence des cas d'infections. Avant l'éclatement des cas, les médecins voyaient de 20

LA PRESSE MONTRÉAL SAM

## Superbug most lethal in 10 years - experts

APPEARS TO HAVE MUTATED 18 MONTHS AGO  
Microbiologists and physicians have been studying bug for six months to confirm it's a new strain originating in Montreal

AARON DERFEL  
GAZETTE HEALTH REPORTER

The virulent strain of bacteria that has killed at least 79 people in Montreal since last year is

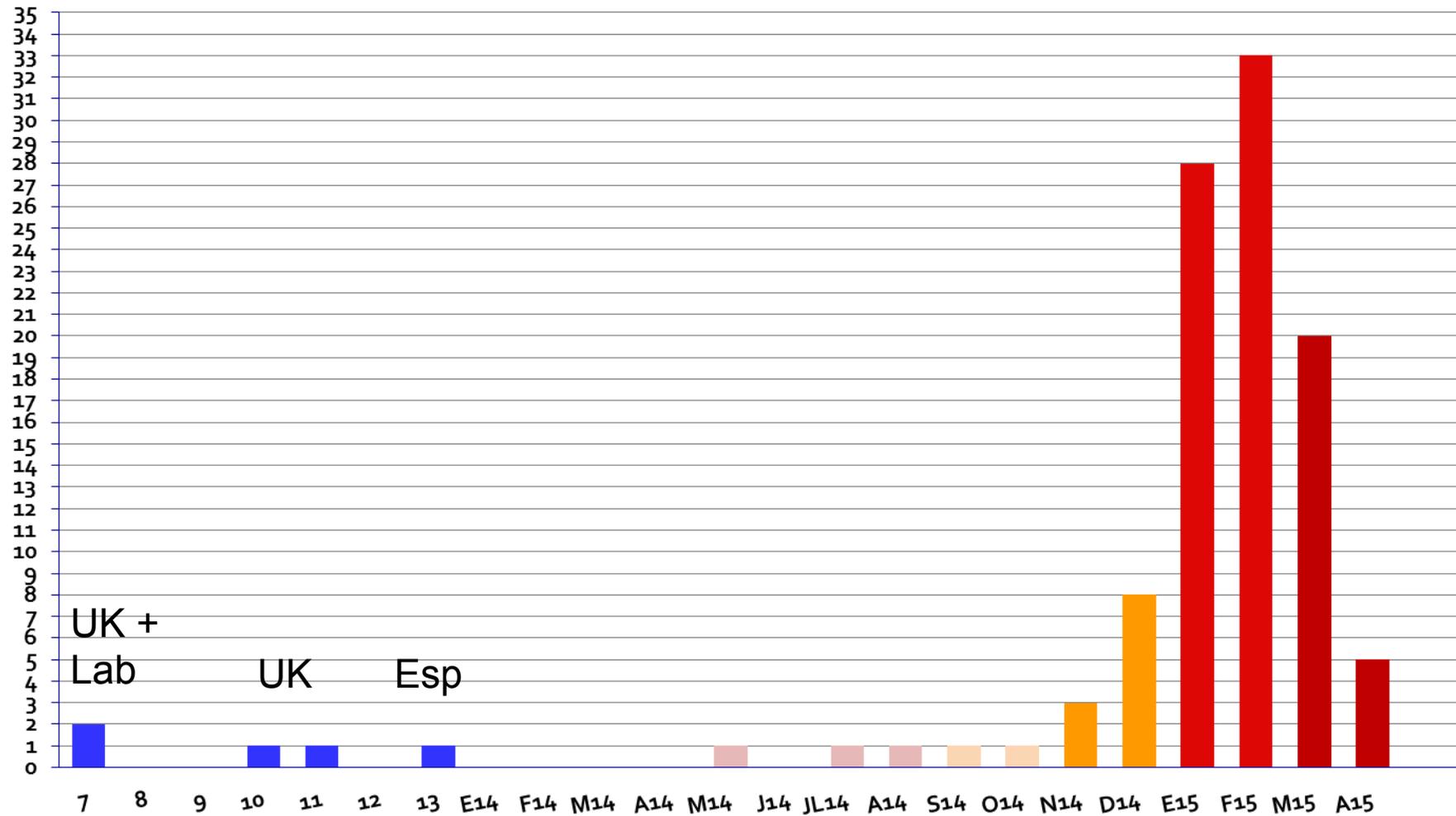
A similar outbreak of *C. difficile* has struck hospitals in Calgary where 10 people have died. In the U.S. midwest, doctors are reporting a surge in *C. difficile* infections and recurring cases. Microbiology Internet news

# CLOSTRIDIUM DIFFICILE RIBOTIPO 027

---

- Cepa hipervirulenta responsable de los brotes de *C. difficile* desde principios del año 2000.
  - **toxina binaria** (toxina adicional que no está presente en otras cepas)
  - **mayor cantidad de toxinas** A y B
  - Delección parcial de *tcdC* (gen que regula la producción de toxinas)
  - **Resistente a las fluoroquinolonas** in vitro
  - Menor tasa de curación y mayor severidad
- Mayor número de recurrencias

# *C. difficile* 027 in HGUGM (2002-2015)



# TOS con CD027 (n=5)

Pte	Tipo Tx	Lugar de adquisición	Rifaximina (SI/No)	Gravedad 1er. episodio	Tto. 1er episodio	Outcome	Tto.2º. episodio	Outcome final
M54 a	TxH	Nosocomial 6d postx	No	Grave	Vanco x10d	Curación		Muerte no rel 23d después
V59 a	TxH	Nosocomial	Sí	Leve	Vanco x10d	3 recurrencias	2ª.)Fidaxo 3ª.)Tapering de vanco 4ª)Tapering de vanco	Muerte
V58 a	TxH	Nosocomial	No	Leve	Tapering Vanco	Curación		Curación
M71a	TxR	Comunitaria	No	Leve	Tapering Vanco	2 recurrencias (la segunda un año después)	2ª.)Fidaxo 3ª.)Tapering de vanco	Curación
M81a	TxR	Nosocomial	No	Leve	Tapering Vanco	Curación		Curación

# Tratamiento y Evolución de TOS

Características	N = 5
Tratamiento 1er episodio	2 (40%) Vancomicina x 10 días 3 (60%) Vancomicina tapering
Recurrencias	<b>2 (40%) Uno tuvo tres recurrencias</b> <b>Otro tuvo dos recurrencias</b>
Evolución Curación Muerte no relacionada	3 ( 60%) 2 (40%)



# En resumen

1. Diarrea en más del 50% de los TOS. Importante morbilidad, etiología diversa, necesidad de Dx etiológico.
2. *C. difficile* causa infecciosa más frecuente en España. (3-13% de los TOS). Hay formas graves y el 20% puede recaer.
3. Los TOS pueden tener ICD sin haber recibido Abs. En pacientes con ICD previa mucha precaución con nuevos ABS y vigilar hipogammaglobulinemia.
4. Nueva cepa hipervirulenta. Tapering Vancomicina, Fidaxomicina y trasplante fecal precoz. Consulta con cirugía para ileostomía o colectomía.