



# Revisión de las infecciones por *Clostridium difficile* y estudio de utilización de Fidaxomicina en su tratamiento

Trabajo fin de grado. Facultad de Farmacia

David Roman Ballesteros

## Introducción

*Clostridium difficile* es una bacteria Gram +, anaerobia estricta y con la capacidad de crear toxinas y esporas resistentes. La infección por *C. difficile* (ICD) es la principal causa de diarreas asociadas a antibióticos en pacientes adultos hospitalizados.

La bacteria se transmite por la ruta fecal-oral y se encuentra en un 20% de la población hospitalizada, por lo que el contagio se produce en la mayoría de los casos en el entorno hospitalario.

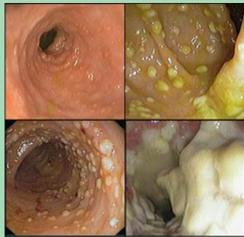
Los principales factores de riesgo son:

- Tratamientos con antibióticos
- Ingresos frecuentes o de larga duración en centros sanitarios
- Pacientes > 65 años

Las toxinas provocan la pérdida de la función de barrera de las células epiteliales y con ello la aparición de diarrea y formación de pseudomembranas. Debido a que las esporas pueden quedar acantonadas y activarse más tarde se pueden producir recurrencias.

El diagnóstico se realiza mediante la combinación de criterios clínicos y datos de laboratorio.

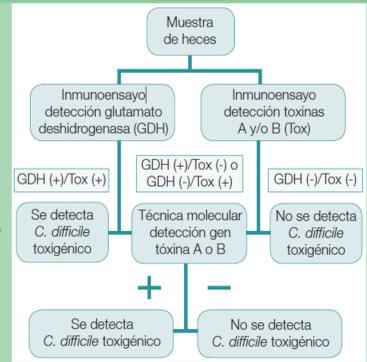
Es posible detectar la presencia de pseudomembranas mediante una colonoscopia.



SEVERIDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTO
Portador asintomático	No signos/síntomas	No tratamiento indicado
Leve	Diarrea leve (3-5 deposiciones al día), afebril, molestias abdominales, sin cambios analíticos de relevancia.	Cese de la administración de antibióticos predisponentes, hidratación, monitorización, y terapia: Metronidazol oral 500 mg/8h ó Vigilancia sin antibioterapia
Moderada	Diarrea moderada no sanguinolenta, dolor abdominal moderado, náuseas con vómitos aislados, deshidratación, leucocitos > 15000/mm <sup>3</sup> , niveles incrementados de urea y creatinina en sangre.	Considerar hospitalización y cese de la administración de antibióticos predisponentes. Hidratación, monitorización, y terapia: Metronidazol oral 500 mg/8h ó Vancomicina oral 125 mg/6h durante 14 días (primera línea de tratamiento)
Severa	Diarrea severa o sanguinolenta, colitis pseudomembranosa, dolor abdominal severo, íleo, vómitos, temperatura > 38,9°, leucocitos > 20000/mm <sup>3</sup> , albúmina < 2,5 mg/dl, insuficiencia renal aguda.	Hospitalización. Terapia con: Vancomicina oral/SNG 500 mg/6h y/o Metronidazol iv 500 mg/8h ó Fidaxomicina 200 mg/12h durante 10 días (si riesgo alto de recurrencia)
Complicada	Megacolon tóxico, peritonitis, SDRA, inestabilidad hemodinámica.	Terapia antibiótica (como en casos severos), asociado a posibilidad de colectomía subtotal, o ileostomía de derivación para lavados colónicos con vancomicina. Considerar trasplante de microbiota fecal y añadir otros antibióticos y terapias.
Primera Recurrencia		Vancomicina oral 125 mg/6h durante 14 días ó Fidaxomicina 200 mg/12h durante 10 días
Segundas recurrencias en adelante		Vancomicina en terapia descendente pulsada (125 mg/6h durante una semana, 125 mg/8h una semana, 125 mg/12 h una semana, 125 mg/24h durante una semana, 125 mg/48 h una semana y 125 mg/72 h la última semana) ó Fidaxomicina 200 mg/12 h durante 10 días y Trasplante de microbiota fecal.

El diagnóstico de laboratorio microbiológico se realiza siguiendo un algoritmo que consta de las siguientes pruebas:

- Detección de Glutamato deshidrogenasa (GDH) una enzima de la pared bacteriana.
- Detección de toxinas A y/o B.
- Detección de genes que codifican para las toxinas por PCR.



El principal tratamiento de la ICD consiste en terapia antimicrobiana usando metronidazol, vancomicina oral y fidaxomicina.

La **fidaxomicina** es un macrólido, actúa inhibiendo la RNA polimerasa bacteriana y la formación de esporas. Ha demostrado ser tan eficaz como la vancomicina en una curación inicial y tiene una mayor tasa de prevención de recurrencias.

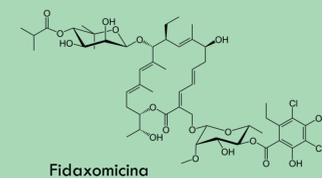
Debido a su alto coste en comparación a sus alternativas la financiación de Fidaxomicina queda reducida a la indicación autorizada, reservando su uso para una 2ª recurrencia de ICD en tercera línea de tratamiento.

Otras terapias no antimicrobianas de ICD

- Tratamiento quirúrgico: consiste en la realización de una colectomía.
- Resinas de intercambio iónico: tolevamer es un polímero de alto Pm que neutraliza las toxinas.
- Anticuerpos monoclonales frente a las toxinas: bezlotoxumab se une a la toxina B y la neutraliza.
- Vacunación frente a *C. difficile* en ensayos clínicos.
- Trasplante fecal: consiste en la transferencia de microbiota de un donante sano para restaurar la flora intestinal. Ha demostrado ser un tratamiento efectivo contra la recurrencias.
- Probióticos: se utilizan para restaurar la flora intestinal.

Comparación de costes del tratamiento en Hospital Universitario La Paz

	Medicamento	Metronidazol 250 mg comprimidos	Vancomicina 500 mg vial	Fidaxomicina 200 mg comprimidos
Precio unitario (PVL+IVA)		0,034 €	0,988 €	72,15 €
Posología		500 mg c/8h	125 mg c/6h	200 mg c/12 h
Coste tratamiento completo (10 días)		2,04 €	9,88 €	1.443 €



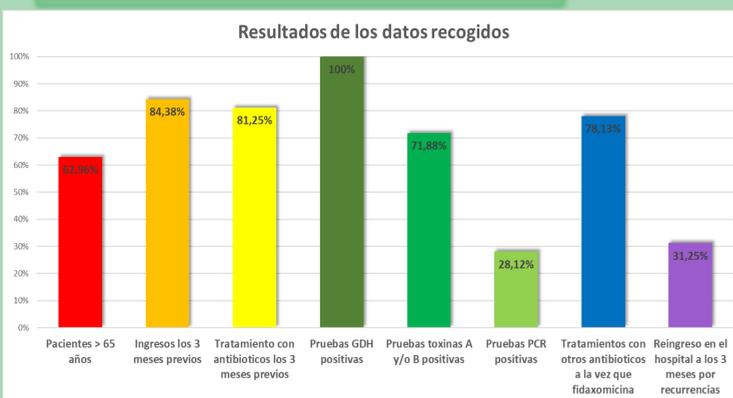
## Objetivos

- Obtener una visión general de la ICD, su método de diagnóstico y una revisión de su tratamiento actual.
- Evaluar la adecuación del uso de fidaxomicina al protocolo del hospital y a la ficha técnica del fármaco.
- Caracterizar al paciente tratado con fidaxomicina y su evolución clínica.

## Material y Métodos

Revisión bibliográfica y estudio longitudinal retrospectivo desde 2013 hasta 2017, en el que se revisan las historias de los pacientes con prescripciones de fidaxomicina, las pruebas de diagnóstico microbiológico y los tratamientos antibióticos en los 3 meses previos y posteriores al ciclo antibiótico con fidaxomicina.

## Resultados y Discusión

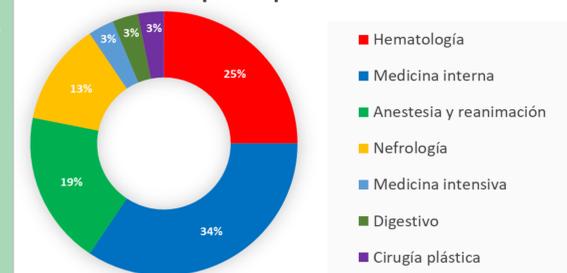


Se recogen 32 casos en los que se ha prescrito fidaxomicina durante su estancia en el hospital a 27 pacientes, teniendo 5 casos a los que se les ha prescrito 2 veces. Los pacientes tenían una media de edad de 76 años (22, 95). De ellos 11 eran hombres (40,7%) y 16 mujeres (59,2%). El 62,9% de los pacientes tenían una edad superior a los 65 años.

Un alto número de pacientes cumplían factores de riesgo de ICD.

En todos se confirmó una ICD por pruebas de laboratorio: el 71,8% se confirmó al dar positivas las dos primeras pruebas y un 28,1% fue necesario realizar una PCR.

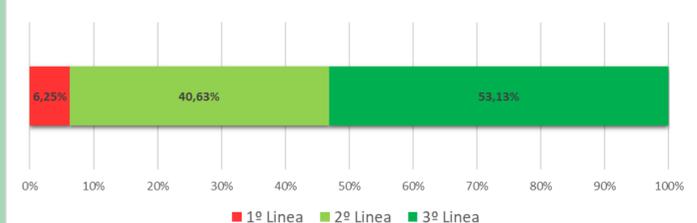
Servicios prescriptores de Fidaxomicina



El tiempo medio de tratamiento fue de 9,6 días y todos los pacientes recibieron una dosis de 200 mg cada 12 horas. Un 78,1% cumplieron un factor de riesgo de padecer recurrencias al estar a la vez en tratamiento con fidaxomicina y otro antibiótico. En los 3 meses posteriores al tratamiento con fidaxomicina el 31,2% reingreso debido a una recurrencia.

Fidaxomicina se utilizó en 1ª línea de tratamiento en el 6,2% de los casos, en 2ª línea en 40,6% pero en estos casos al estar prescrito en casos severos el uso directamente de vancomicina consideramos que se usó tras haber probado sus alternativas, en 3ª línea 53,13% de los casos.

Prescripciones de Fidaxomicina según la línea de Tratamiento



## Conclusión

- Las prescripciones de fidaxomicina en el HULP presentan una alta adherencia al protocolo terapéutico, y cumplen todas las condiciones de indicación y posología de la ficha técnica
- La fidaxomicina es un tratamiento eficaz para las ICD pero no superior que sus alternativas, su mayor ventaja es evitar mayor número de recurrencias. La diferencia de precio con sus alternativas supone una gran limitación, ya que estas son claramente más rentables. Por esto su financiación está restringida para 2ª o posteriores recurrencias de ICD después del uso de sus alternativas.
- La aparición de nuevas líneas de tratamiento de ICD eficaces como el trasplante fecal o Bezlotoxumab mejoran las perspectivas del abordaje terapéutico de esta enfermedad.

## Bibliografía

1. Borrás-Pallé SS de MIHUDPV. Infecciones adquiridas en el nosocomio y/o relacionadas con la asistencia sanitaria. Uno de los grandes retos de seguridad del paciente. 2013.
2. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013;31(4):254-63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.12.010>
3. Asensio A, Monge D. Epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012;30(6):333-7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S02130005X11003119>
4. Alcalá-Hernández L, Mena-Ribas A, Niubó-Bosh J, Marín-Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. Vol. 34, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2016. 595-602 p.
5. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical M, Infectious D. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014;20 Suppl 2(March):1-26. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med&AN=24118601>
6. Bauer MP, van Dissel JT, Kuijper EJ. *Clostridium difficile*: controversies and approaches to management. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(6):517-24.
7. Almirante B, Infeccioses SM. *Clostridium difficile* Protección Diarrea.