

# PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA COLITIS POR *C. DIFFICILE*

José R . Santos

Servei de Malalties InfecciosesName and surname

Badalona, 23 de Marzo de 2023



# Microbioma

Comunidad diversa de bacterias, arqueas, hongos, protozoos y virus que colonizan las superficies del tracto GI.

- Seis *phylum* de bacterias: (*Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria* y *Verrucomicrobia*) dominan la microbiota intestinal de sujetos adultos sanos.
- *Bacteroidetes* y *Firmicutes*: 70-90% del total



# Microbiota

- **Funciones:**
- Proporcionar nutrientes esenciales
- Metabolizar compuestos dietéticos no digeribles
- Mantener la integridad de la barrera epitelial intestinal
- Inmunidad (innata y adaptativa)
- **Competencia ecológica**



# Colitis por *C. difficile*

# Disbiosis



# Definicions

- **Greu**: febre  $>38,5^{\circ}\text{C}$ ,  $\geq 15000$  leucòcits/ $\text{mm}^3$  o increment  $\geq 50\%$  de la creatinina basal. En cas contrari és lleu-moderat
- **Complicada o fulminant**: xoc, íleus paralític o megacolon tòxic, perforació intestinal o deteriorament ràpid del pacient. Criteris de laboratori:  $\geq 35000$  leucòcits /  $\text{mm}^3$  o  $<2000$  leucòcits /  $\text{mm}^3$  i lactat sèric  $>2,2$  mmol/l
- **Recurrència**: reaparició de simptomatologia generalment dins dels dos mesos posteriors a un episodi tractat i resolt
- **Resposta al tractament**: resolució de la diarrea al menys fins a les 48h post fi de tractament i millora o resolució dels paràmetres de gravetat de la malaltia (clínic, analítics, microbiològics). Després de la resposta clínica, la consistència i freqüència de les deposicions pot tardar varies setmanes en normalitzar-se
- **Refractari**: no respon al tractament 3-5d després de l'inici de la teràpia



# Protocolo C. difficile

- Risc de recurrència: **Edat >65 anys acompanyat de** presentació clínica greu, episodi previ <6 mesos, pacients immunodeprimits:
  - trasplantament d'òrgan sòlid o TPH,
  - corticoides a dosis >20 mg prednisolona > 15 dies o bolus,
  - tractament amb immunosupressors,
  - quimioteràpia activa,
  - pacients VIH amb nivells CD4<200
  - immunodeficiències.
- Vancomicina vo en dosis decreixents: 125mg/6h (10-14 d), 125mg/12h (7d), 125mg/24 h (7d), 125mg/48h (7 dies), 125mg/72h (14 dies)
- En segona i següents recurrències valorar trasplantament fecal.



# Protocolo C. difficile

ICD	Episodio inicial	Primera recurrència	Següents recurrències†
Tractament estàndard	Vancomicina 125mg/6h vo 10d	Fidaxomicina 200mg/12h vo 10d <sup>‡</sup>	Vancomicina 125mg/6h vo 10d ó en dosis decreixents** +
Amb risc de recurrència*	Fidaxomicina 200mg/12h vo 10d <sup>‡</sup>	Fidaxomicina 200mg/12h vo 5d, seguit de 200 mg/48h 20 d ó Fidaxomicina 200mg/12h vo 10d <sup>‡</sup>  Es podria valorar, segons el cas: Vancomicina 125mg/6h vo 10d ó en dosis decreixents** + Bezlotoxumab∞ 10mg/Kg iv DU	Bezlotoxumab∞ 10mg/Kg iv DU ***  ó  Fidaxomicina 200mg/12h vo 5d, seguit de 200 mg/48h 20d ó Fidaxomicina 200mg/12h vo 10d <sup>‡</sup>
Complicada o fulminant	Vancomicina 500 mg cada 6h vo o SNG + metronidazol 500 mg/8h ev.		



# Bezlotoxumab

- És una dosis única de 10mg/Kg en perfusió endovenosa.
- No és un tractament de la ICD i no te efecte en l'episodi actual.
- S'utilitza per prevenir les recurrències en adults amb alt risc de recurrència, afegit sempre al tractament antibacterià (vancomicina al nostre centre).
- A l'ICS s'ha acordat iniciar tractament sempre A PARTIR DEL 5º dia per poder avaluar el risc de recaiguda, indicat o consensuat SEMPRE amb un facultatiu de Malalties Infeccioses.
- Només en cas de que no s'hagi donat en episodis previs

# PROTOCOLO DE INFUSIÓN DE MICROBIOTA PARA LA INFECCIÓN RECURRENTE POR *C.* *DIFFICILE*

José R . Santos  
Servei de Malalties Infeccioses  
Badalona, 23 de Marzo de 2023



# Infusión Microbiota Fecal - IMF

- **Definición IMF:** infusión de heces de un donante sano al tracto GI de otro paciente receptor para tratar una enfermedad específica asociada con la alteración del microbioma intestinal (disbiosis)
- **Principio:** la IMF implica miles de bacterias que constituyen especies nativas del tracto GI → aumenta la diversidad microbiana → restaura la diversidad del microbioma intestinal

# Infusión Microbiota Fecal

## Indicación:

- **Infección por *C. difficile* recurrente (ICDR):** mejor / similar que la terapia convencional con antibióticos.
- Usos potenciales (patologías relacionadas con la disbiosis):
- Procedimiento de descolonización de microorganismos multirresistentes
- Otras: EII, cáncer, trastornos metabólicos y síndrome de colon irritable

# Población diana

## **Criterios inclusión:**

- Adultos con ICDr, definida a partir de la segunda recurrencia, o tercer episodio de ICD, y a pesar de haber recibido el tratamiento adecuado en los episodios previos.
- Otras patologías: ensayos clínicos

## **Criterios exclusión:**

- Población pediátrica.
- Gestación
- Expectativa vida < 3 meses.

# Selección donante

- Voluntario (firma de CI)
- <60 años
- Familiares consanguíneos o convivientes (preferentes)

# Selección donante - exclusión

## **Enf Infecciosas:**

- Historial de, o exposición conocida a VIH, VHB o VHC, sífilis, HTLV I-II, malaria, tripanosomiasis, TBC, schistosomiasis.
- Infección sistémica activa
- Uso de drogas ilegales (vía parenteral o no)
- Comportamiento sexual de riesgo
- Recepción previa de trasplante de tejido / órgano
- Recepción previa (<12 meses) de productos sanguíneos

# Selección donante - exclusión

## **Enf Infecciosas:**

- Accidente reciente (<6 meses) con una aguja
- Realización reciente (<6 meses) de tatuajes corporales, piercings, pendientes y acupuntura
- Tto reciente en condiciones de poca higiene (ej: mesoterapia)
- Riesgo de transmisión de enfermedades causadas por priones (Enf. de Creutzfeldt-Jakob)

# Selección donante - exclusión

## Enf Infecciosas:

- Parasitosis recientes o infecciones por microorganismos con afectación gastrointestinal (Ej: rotavirus, *Giardia lamblia*, etc).
- Viajes recientes (<6 meses) a países tropicales, países con alto riesgo de enfermedades transmisibles o diarrea del viajero
- Antecedentes de vacunación reciente (<6 meses) con vacunas constituidos por virus vivos atenuados
- Trabajadores de la salud

# Selección donante - exclusión

## **Enf Infecciosas:**

- Individuos que trabajan con animales (excluir zoonosis)
- Hospitalización reciente o estancia prolongada en institución para el cuidado de pacientes crónicos
- Historia de haber recibido hormona del crecimiento, factores de coagulación o insulina

# Selección donante - exclusión

## **Trastornos gastrointestinales, metabólicos y neurológicos:**

- Antecedentes de trastornos GI crónicos (intestino irritable, EII, estreñimiento crónico funcional, celiacía, etc)
- Trastornos autoinmunes sistémicos
- Historial o alto riesgo de CA GI o poliposis
- Diarreas recientes o hematoquecia
- Trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos

# Selección donante - exclusión

- IMC > 30 y/o síndrome metabólico/DM
- Antecedencia en 1er grado de CA de colon o poliposis intestinal
- **Fármacos que pueden interferir en la composición de la microbiota.**
- Exposición reciente (<3 meses) a ATB, QT, inmunosupresores
- Tto crónico (> 3 meses) con IBP

# Selección donante - exclusión

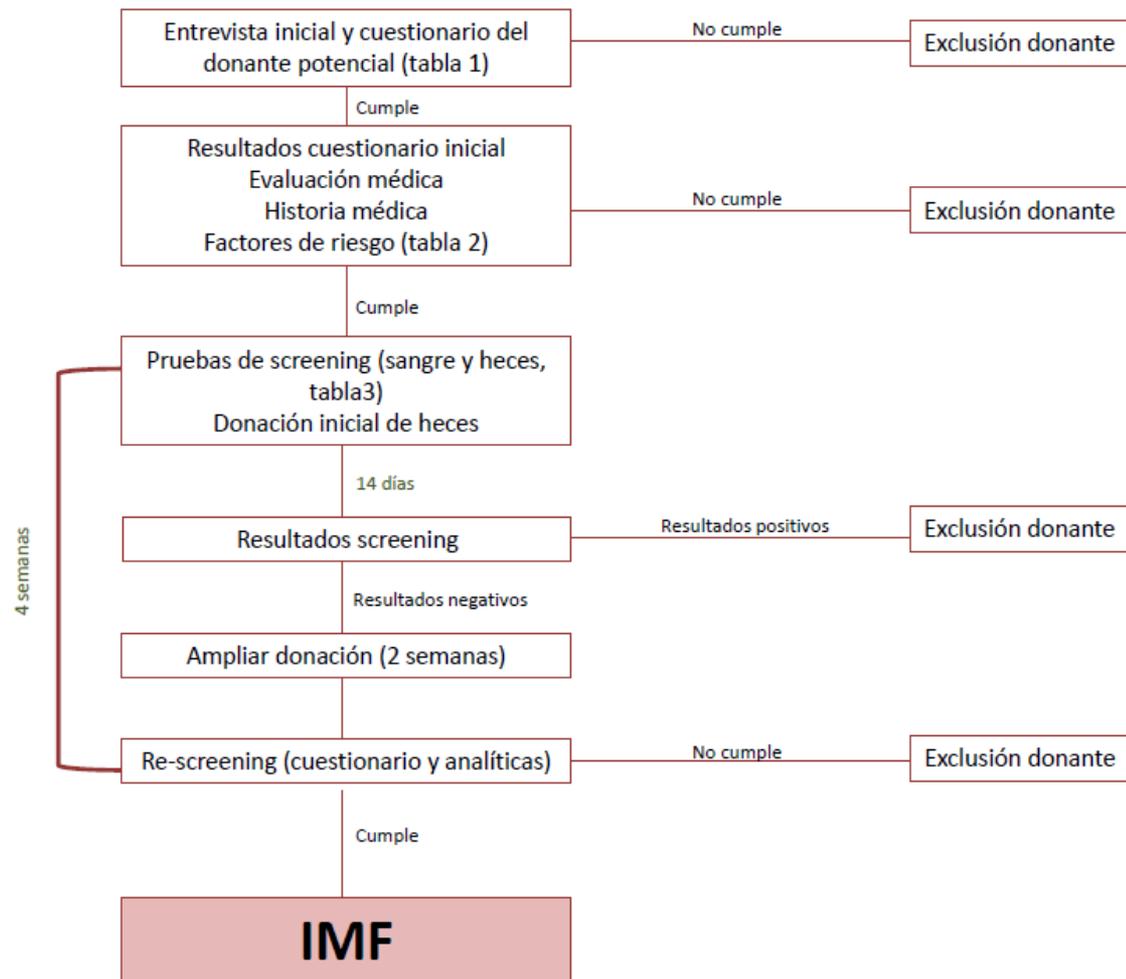
## Sangre:

- Serologías para CMV\*, EBV\*, HVA, HVB, HVE, HVC, sífilis, VIH-1 y 2
- Serologías para HTLV 1-2, *Strongyloides stercoralis*, Chagas, malaria, schistosomiasis
- Hemograma, VSG y bioquímica: PCR, albúmina, creatinina, electrolitos, AST, ALT, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina, glucosa

# Selección donante - exclusión

## Heces:

- Detección de patógenos entéricos, incluida *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* O157 H7, *Yersinia*
- *C. difficile*, *V. cholerae*, *L. monocytogenes*
- Ag y / o tinciones para *G. lamblia* y *C. parvum*.
- Detección de protozoos (incluyendo *B. hominis* y *E. histolytica*) y helmintos
- Detección Norovirus y rotavirus
- Sangre oculta en heces
- Ag *H. pylori*
- Calprotectina
- Cribado de multirresistencias



# Preparación de material

## **Heces frescas:**

- Deben usarse dentro de las 6 horas después de la defecación
- Para proteger las bacterias anaeróbicas, el almacenamiento y la preparación deben ser lo más breves posibles
- Hasta el procesamiento posterior, la muestra de heces se puede almacenar a temperatura ambiente (20°C - 30°C).

# Preparación de material

- El material fecal debe suspenderse en solución salina (0.9%) usando una licuadora o manualmente y tamizarse para evitar la obstrucción posterior de la infusión
- usar guantes protectores y máscaras faciales durante la preparación.

# Preparación de material

## **Heces congeladas:**

- Usar al menos 30 g de heces de donantes y 150 ml de solución salina
- Antes de congelar, se debe agregar glicerol hasta una concentración final del 10%.
- La suspensión final debe estar claramente etiquetada y rastreable, y almacenarse a  $-80^{\circ}\text{C}$ .
- El día de la infusión, la suspensión fecal debe descongelarse en un baño de agua tibia ( $37^{\circ}\text{C}$ ) e infundirse dentro de las 6 horas siguientes
- Deben evitarse el descongelamiento y la congelación repetitivas
- Después de descongelar, se puede agregar solución salina para obtener el volumen de suspensión deseado

# Preparación receptor

- Historia clínica, exploración física y analítica
- En caso el CDr, el tto debe empezarse **al menos** durante 3 días antes y stop ATB 48 antes
- Lavado intestinal con polietilenglicol antes de colonoscopia e IMF

# Medios de infusión

## **Colonoscopia:**

- 200-500 mL de suspensión fecal obtenida de 25-30 g de heces
- Colon derecho

## **Otros:**

- Enema
- Tracto GI superior

# Eficacia

- Clínica
- FU: 8 sem para ICDr
- FU desconocido para otras patologías
- No repetir estudio de *C. difficile*

# Seguridad

- IMF por vía inferior > vía superior
- Corto plazo: diarrea, cólicos abdominales, eructos, estreñimiento, fiebre y bacteriemia por BGN
- Perforación y broncoaspiración por colonoscopia < IMF por vía superior
- Largo plazo: aumento de peso, neuropatía periférica, Sd. Sjögren, PTI, AR
- Reportes anecdóticos de mejoría de las enfermedades no relacionadas con ICD, tales como estreñimiento crónico, colitis no infecciosa por ATB y enfermedades extraintestinales: Parkinson, EM y PTI.
- El seguimiento clínico se realizará durante 10 años.



# Gracias !!

Preguntas?

