

A scanning electron micrograph (SEM) showing a dense population of rod-shaped bacteria. The bacteria are colored in shades of yellow, orange, and red, set against a dark blue background. They appear to be clustered and some are showing flagella. A semi-transparent watermark with the text 'Centro de Medicina Familiar' is visible diagonally across the image.

CLINICAL INFECTIOUS DISEASE

María López Veloso

19 de Diciembre del 2011

Complejo Asistencial Universitario de León



Risk Factors Associated With Complications and Mortality in Patients With *Clostridium difficile* Infection

Rosemary H. Morrison,¹ Natalie S. Hall,² Mina Said,² Tamar Rice,² Harold Groff,³ Stephanie K. Brodine,¹ Donald Slymen,¹ and Edith R. Lederman^{1,3,4}

¹San Diego State University Graduate School of Public Health, ²Pharmacy Department, and ³Division of Infectious Diseases, Naval Medical Center San Diego, California; and ⁴Infectious Disease Clinical Research Program, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland

Clinical Infectious Diseases 2011;53(12):1173–8

■ INTRODUCCIÓN

- La infección por *Clostridium difficile* es la mayor causa de muerte en los EEUU comparado con otras infecciones intestinales combinadas.
 - Causa más frecuente de diarrea adquirida en el ámbito hospitalario.
-
- Aumento de la incidencia (New Jersey se ha duplicado los datos de la incidencia del 2000 con respecto al 2004)
 - Recientes estudios sobre el exceso de la supresión ácida (especialmente IBPs) han levantado interés como posible factor de riesgo modificable.

▣ MÉTODO

- Estudio cohorte retrospectivo.
- 15 Noviembre de 2004 al 15 de Noviembre de 2008 → 4 años
- Población:
 - Militares activos y retirados, mujeres e hijos del Centro Médico Naval de San Diego o clínicas periféricas que utilizan el laboratorio de este centro.
- Recogieron:
 - Características clínicas y demográficas de todos los pacientes ambulatorios y hospitalizados.
 - Tratamiento recibidos desde 90 días antes de realizado el diagnóstico.

✦ DEFINICIÓN

- Caso: hallazgos clínicos de CDI (diarrea, fiebre y/o leucocitosis) y una muestra de heces positiva para las toxinas del *C. difficile*.

1 OBJETIVOS

- Evaluar la existencia de potenciales factores de riesgo sobre el desarrollo de complicaciones y/o mortalidad en los pacientes con infección por *Clostridium difficile* (CDI).

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, FACTORES DE RIESGO Y RESULTADOS.

n= 485

| Variable | Value ^a |
|--|--------------------|
| Demographic characteristic | |
| <u>Age, median (range), years</u> | 53 (1-99) |
| <u>Patient age category, years</u> | |
| 1-17 | 51 (10) |
| <u> 18-64</u> | 270 (56) |
| 65-79 | 105 (22) |
| ≥80 | 69 (12) |
| Sex | |
| Female | 229 (47) |
| <u> Male</u> | 256 (53) |
| Medical history | |
| Inflammatory bowel disease | 35 (7) |
| Previous bowel surgery | 51 (11) |
| <u>Hospitalization in previous year</u> | 180 (37) |
| Exposure to medications | |
| <u>Antibiotic use</u> | 373 (77) |
| <u>Acid suppression^b</u> | 231 (48) |
| Proton-pump inhibitor | 195 (40) |
| Histamine-2 receptor antagonist | 56 (12) |
| Corticosteroids | 82 (17) |
| Admission diagnosis was CDI | 135 (28) |
| Outcomes | |
| Hospitalized (inpatient) | 291 (61) |
| Duration of hospitalization, median (range), days ^c | 4 (0-159) |
| <u>Complications</u> | 47 (10) |
| ICU admission | 35 (7) |
| Death | 23 (5) |
| Surgery | 3 (1) |
| Megacolon | 3 (1) |

RESULTADOS

| Variable (no. for all complications, mortality alone) | Association with <u>complications</u> , including mortality | | | Association with <u>mortality alone</u> | | |
|---|---|-----------|--------------------|---|------------|--------------------|
| | OR | 95% CI | P | OR | 95% CI | P |
| <u>Age ≥80 years</u> | | | | | | |
| Yes (14, 10) | 4.20 | 2.11–8.35 | <.001 ^a | 7.91 | 3.31–18.89 | <.001 ^a |
| No (33, 13) | 1.00 ^b | — | — | 1.00 ^b | — | — |
| Sex | | | | | | |
| Female (23, 9) | 0.93 | .51–1.69 | .80 | 1.41 | .60–3.33 | .43 |
| Male (24, 14) | 1.00 ^b | — | — | 1.00 ^b | — | — |
| <u>Admitted for CDI</u> | | | | | | |
| Yes (27, 10) | 4.17 | 2.23–7.80 | <.001 ^a | 2.16 | .91–5.13 | .08 |
| No (19, 13) | 1.00 ^b | — | — | 1.00 ^b | — | — |
| <u>Corticosteroid use</u> | | | | | | |
| Yes (14, 6) | 2.31 | 1.17–4.54 | .015 ^a | 1.79 | .68–4.69 | .23 |
| No (33, 45) | 1.00 ^b | — | — | 1.00 ^b | — | — |
| <u>Prior antibiotic use</u> | | | | | | |
| Yes (40, 20) | 1.80 | .78–4.14 | .17 | 2.06 | .60–7.06 | .25 |
| No (7, 3) | 1.00 ^b | — | — | 1.00 ^b | — | — |
| <u>Prior acid suppression</u> | | | | | | |
| Yes (33, 19) | 2.86 | 1.49–5.49 | .002 ^a | 5.60 | 1.88–16.72 | .002 ^a |
| No (14, 4) | 1.00 ^b | — | — | 1.00 ^b | — | — |
| <u>Prior bowel surgeries</u> | | | | | | |
| Yes (4, 2) | 0.77 | .27–2.25 | .64 | 0.80 | .18–3.53 | .77 |
| No (43, 21) | 1.00 ^b | — | — | 1.00 ^b | — | — |
| <u>Hospitalization (in previous year)</u> | | | | | | |
| Yes (20, 12) | 1.33 | .70–2.52 | .38 | 1.91 | .82–4.42 | .13 |
| No (22, 11) | 1.00 ^b | — | — | 1.00 ^b | — | — |

CONCLUSIONES

- El 14% de los pacientes con tratamiento de supresión ácida presentan mayor tasa de complicaciones que los paciente que no lo están recibiendo (OR 2,4).
 - Nachnani et al y Howel et al recomienda la interrupción de la supresión ácida en los pacientes con CDI o sospecha de ello, salvo que exista contraindicación para esto.

Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. Arch Intern Med 2010; 170:784–90.

Nachnani JS, Bulchandani D, Allen MJ. Proton pump inhibitors are an independent risk factor for an increased length of hospital stay in patients with Clostridium difficile infection. Indian J Gastroenterol 2008; 27:171–2

- Ingreso por CDI presenta una fuerte asociación con la presencia de complicaciones (incrementando >4 veces la odds).
 - 43% de los casos fatales fueron ingresados con diagnóstico de CDI
 - No se conoce bien la causa
 - Siemann et al postulan que la causa sea la existencia de cepa binaria e la CDI adquirida en la comunidad y la asociada a diarreas de larga duración.

Siemann M, Koch-Doerfler M, Rabenhorst G. Clostridium difficile associated diseases. The clinical courses of 18 fatal cases. Intensive Care Med 2000; 26:416–21.

CONCLUSIONES

- Incremento de complicaciones y mortalidad en los pacientes ≥ 80 años.
 - La edad ≥ 65 años es considerada el umbral para incrementar el riesgo de CDI, en este estudio no se ha encontrado significación clínica.
 - Asociación independiente
 - Se postula que el envejecimiento del sistema inmune y no las comorbilidades pudieran ser las responsables de incremento de la mortalidad.

McFarland LV. Renewed interest in a difficult disease: Clostridium difficile infections—epidemiology and current treatment strategies. Curr Opin Gastroenterol 2008; 25:24–35.

✘ LIMITACIONES

- Estudio retrospectivo
 - Posibilidad de falta de recogida de medicación.
- Población militar
 - Posibilidad de diferentes características en la población civil
- Utilizado enzima inmunoanálisis en lugar de técnicas moleculares



Efficacy of Fidaxomicin Versus Vancomycin as Therapy for *Clostridium difficile* Infection in Individuals Taking Concomitant Antibiotics for Other Concurrent Infections

Kathleen M. Mullane,¹ Mark A. Miller,² Karl Weiss,³ Arnold Lentnek,⁴ Yoav Golan,⁵ Pamela S. Sears,⁶ Youe-Kong Shue,⁶ Thomas J. Louie,⁷ and Sherwood L. Gorbach^{5,6}

¹Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois; ²Division of Infectious Disease, Jewish General Hospital, McGill University, Toronto, Ontario, Canada; ³Department of Infectious Diseases and Microbiology, Maisonneuve-Rosemont Hospital, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ⁴Wellstar Infectious Disease, Marietta, Georgia; ⁵Department of Medicine, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts; ⁶Optimer Pharmaceuticals Inc, San Diego, California; and ⁷Department of Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada

Clinical Infectious Diseases 2011;53(5):440–447

■ INTRODUCCIÓN

- La mayor causa de diarrea asociada a antibioterapia es el *Clostridium difficile*
 - 20-30% de las diarreas asociados a antibioterapia
 - 50-70% de colitis asociada a antibioterapia
 - >90% de las colitis pseudomembranosa asociados a antibioterapia
- Portadores asintomáticos 1-3%
 - Exposición al ambiente hospitalario el 15-25% de los individuos están colonizados

Manejo inicial

Interrumpir antibioterapia para restablecer la flora normal

No hay estudios controlados que demuestren mejoría de los resultados

3 estudios pequeños de suspensión clindamicina

- Resolución de síntomas
- Recurrencia 25%

Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16: 459-77.

Tedesco FJ. Clindamycin-associated colitis: review of the clinical spectrum of 47 cases. Am J Dig Dis 1976; 21: 26-32.

Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis: a prospective study. Ann Intern Med 1974; 81: 429-33.

Efectos de antibioterapia concomitante en respuesta a la fidaxomicina o vancomicina

Estudio prospectivo doble ciego, randomizado, paralelo y de no inferioridad

1164 sujetos → evalúan 999

481
fidaxomicina
(200mg dos veces al día)

518
vancomicina
(125mg cuatro veces al día)

- Criterios de inclusión:

- ≥ 16 años
- Primer episodio de CDI o primera recurrencia dentro de los tres primeros meses
- Tratamiento con vancomicina o metronidazol no más de 24 horas
- Tratamiento con metronidazol ≥ 3 d sin respuesta.

- No considerado como CA:

- Antibióticos tópicos, tratamiento CDI, antifúngicos y antivirales
- Antineoplásicos e inmunomoduladores
 - 11,9% en el grupo de la fidaxomicina
 - 8,2% en el grupo de la vancomicina

DEFINICIÓN

- Curación:

- Resolución de la diarrea (≤ 3 deposiciones no formadas durante 2 días consecutivos) hasta dos días tras la finalización del tratamiento.

- Fallo clínico:

- Persistencia de la diarrea, necesidad de tratamiento adicional para la CDI o ambos.

- Recurrencia:

- Reaparición de los síntomas de CDI dentro de las 4 semanas de completar el tratamiento, la presencia de toxina A, B o ambas en la muestra de heces y la necesidad de retratamiento.

- Curación global:

- Curación clínica sin recurrencia.

1 OBJETIVOS

- Análisis de los efectos de la antibioterapia concomitante (resultados clínicos y tiempo de desaparición de la diarrea):
 - Fase tratamiento (1-10d).
 - Fase de seguimiento (11-40d).
 - Global (1-40d).
- Análisis de recurrencia en las distintas fases.

RESULTADOS

1:164 sujetos → n= 999

Edad media $62 \pm DS 18$ años
(rango 18-94 años)

481
fidaxomicina
(200mg dos
veces al día)

518
vancomicina
(125mg cuatro
veces al día)

59% mujeres

61% ingresados

Características similares en ambos
grupos

Recurrencias → n= 794

391
fidaxomicina
(200mg dos
veces al día)

403
vancomicina
(125mg cuatro
veces al día)

| Parameter | Treatment (days 1–10) ^a | | | Treatment or follow-up (days 1–40) | | |
|--|------------------------------------|-------------------------|------------------|------------------------------------|-------------------------|------------------|
| | Fidaxomicin (n = 481) | Vancomycin (n = 518) | All (n = 999) | Fidaxomicin (n = 481) | Vancomycin (n = 518) | All (n = 999) |
| Subjects evaluable for clinical cure and global cure | | | | | | |
| No CAs used | 391 (81.3) | 416 (80.3) | 807 (80.8) | 349 (72.6) | 375 (72.4) | 724 (72.5) |
| <u>≥1 CA used</u> | 90 (18.7) | 102 (19.7) | 192 (19.2) | 132 (27.4) | 143 (27.6) | 275 (27.5) |
| CA use by CDI risk | | | | | | |
| <u>High^b</u> | 44 (9.1) | 57 (11.0) | 101 (10.1) | 75 (15.6) | 80 (15.4) | 155 (15.5) |
| Medium ^c | 36 (7.5) | 40 (7.7) | 76 (7.6) | 61 (12.7) | 64 (12.4) | 125 (12.5) |
| Low ^d | 23 (4.8) | 31 (6.0) | 54 (5.4) | 45 (9.4) | 53 (10.2) | 98 (9.8) |
| CA use by no. of classes ^e | (n = 90) | (n = 102) | (n = 192) | (n = 132) | (n = 143) | (n = 275) |
| 1 | 73 (81.1) | 73 (71.6) | 146 (76.0) | 85 (64.4) | 89 (62.2) | 174 (63.3) |
| <u>2</u> | 13 (14.4) | 25 (24.5) | 38 (19.8) | 31 (23.5) | 39 (27.3) | 70 (25.5) |
| 3 | 4 (4.4) | 1 (1.0) | 5 (2.6) | 7 (5.3) | 9 (6.3) | 16 (5.8) |
| 4–6 | 0 | 3 (2.9) | 3 (1.6) | 9 (6.8) | 6 (4.2) | 15 (5.5) |

101 (36.7%)
receibe >1 classe

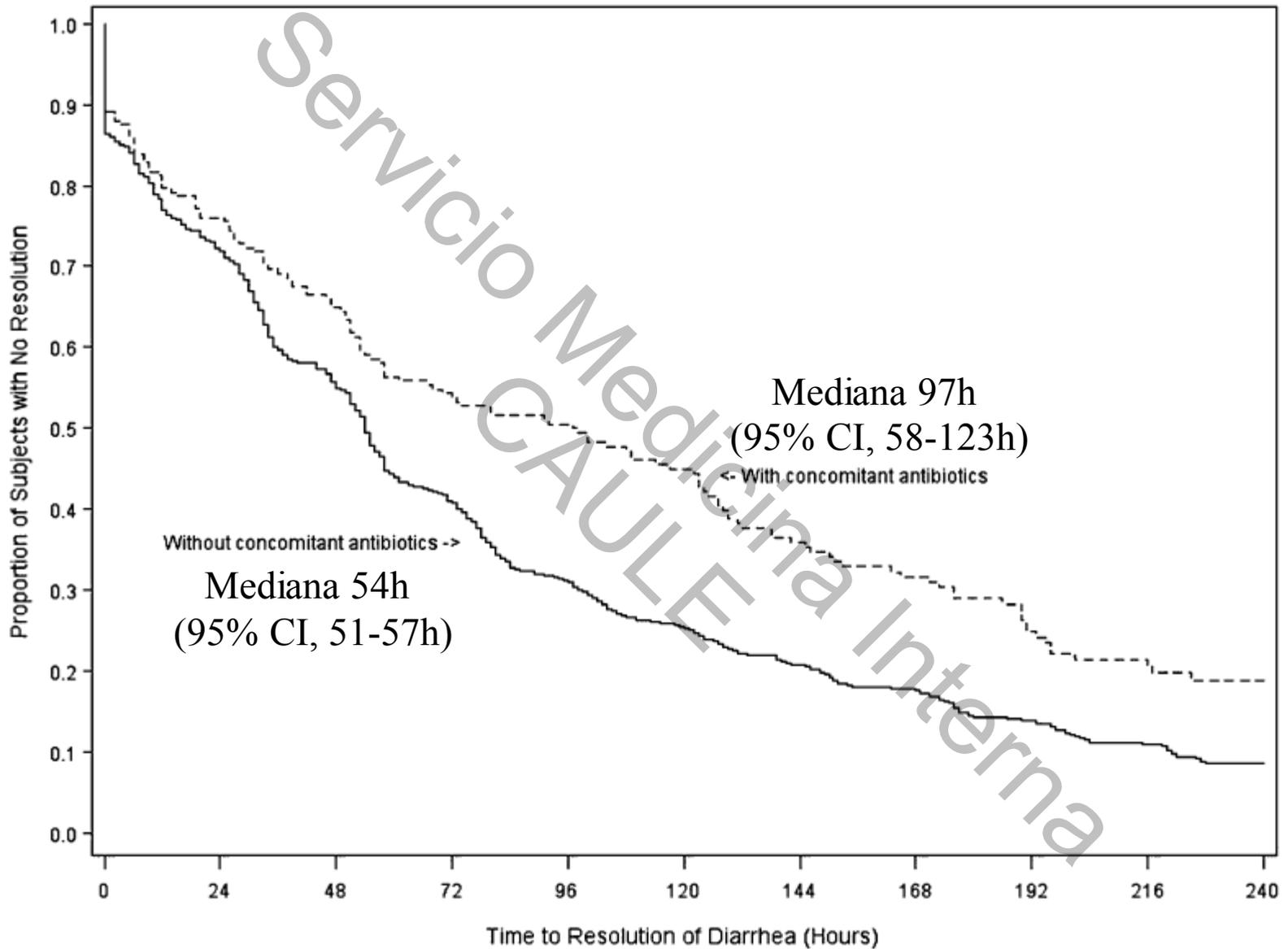
Subjects evaluable for recurrence

| | Follow-up (days 11–40) ^f | | | Treatment or follow-up | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|------------------|------------------------|-----------------------|----------------|
| | Fidaxomicin (n = 391) | Vancomycin (n = 403) | All (n = 794) | Fidaxomicin N = 391 | Vancomycin N = 403 | All N = 794 |
| No CAs used | 330 (84.4) | 335 (83.1) | 665 (83.8) | 302 (77.2) | 307 (76.2) | 609 (76.7) |
| <u>≥1 CA used</u> | 61 (15.6) | 68 (16.9) | 129 (16.2) | 89 (22.8) | 96 (23.8) | 185 (23.3) |
| CA use by CDI risk | | | | | | |
| <u>High^c</u> | 28 (7.2) | 35 (8.7) | 63 (7.9) | 46 (11.8) | 51 (12.7) | 97 (12.2) |
| Medium ^d | 25 (6.4) | 24 (6.0) | 49 (6.2) | 35 (9.0) | 40 (9.9) | 75 (9.4) |
| Low ^e | 31 (7.9) | 30 (7.4) | 61 (7.7) | 36 (9.2) | 36 (8.9) | 72 (9.1) |
| CA use by no. of classes ^f | | | | | | |
| 1 | 42 (68.9) | 45 (66.2) | 87 (67.4) | 62 (69.7) | 62 (64.6) | 124 (67.0) |
| 2 | 11 (18.0) | 16 (23.5) | 27 (20.9) | 17 (19.1) | 25 (26.0) | 42 (22.7) |
| 3 | 3 (4.9) | 5 (7.4) | 8 (6.2) | 3 (3.4) | 4 (4.2) | 7 (3.8) |
| 4–6 | 5 (8.2) | 2 (2.9) | 7 (5.4) | 7 (7.9) | 5 (5.2) | 12 (6.5) |



ANÁLISIS DE RECURRENCIA EN LOS 28 DÍAS TRAS COMPLETAR TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES QUE ALCANZARON LA CURACIÓN

| Endpoint study period | No CA | ≥1 CA | Difference, % (95% CI) | P |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Clinical cure (n = 999) | | | | |
| <u>Treatment (days 1–10)</u> | <u>92.57 (747/807)</u> | <u>84.38 (162/192)</u> | 8.19 (2.98–13.89) | <.001 |
| Recurrence (n = 794) | | | | |
| Treatment (days 1–10) | 17.88 (118/660) | 23.88 (32/134) | –6.00 (–14.04 to 1.46) | .11 |
| Follow-up (days 11–40) | 17.74 (118/665) | 24.81 (32/129) | –7.06 (–15.3 to 0.60) | .06 |
| At any time (days 1–40) | 17.57 (107/609) | 23.24 (43/185) | –5.67 (–12.63 to 0.92) | .08 |
| Global cure (n = 999) | | | | |
| <u>At any time (days 1–40)</u> | <u>74.72 (541/724)</u> | <u>65.82 (181/275)</u> | 8.91 (2.54–15.37) | .005 |



ANÁLISIS DE RECURRENCIA EN LOS 28 DÍAS TRAS COMPLETAR TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES QUE ALCANZARON LA CURACIÓN

| Endpoint study period | No CA | ≥1 CA | Difference, % (95% CI) | P |
|-------------------------|-----------------|-----------------|------------------------|-------|
| Clinical cure (n = 999) | | | | |
| Treatment (days 1–10) | 92.57 (747/807) | 84.38 (162/192) | 8.19 (2.98–13.89) | <.001 |
| Recurrence (n = 794) | | | | |
| Treatment (days 1–10) | 17.88 (118/660) | 23.88 (32/134) | –6.00 (–14.04 to 1.46) | .11 |
| Follow-up (days 11–40) | 17.74 (118/665) | 24.81 (32/129) | –7.06 (–15.3 to 0.60) | .06 |
| At any time (days 1–40) | 17.57 (107/609) | 23.24 (43/185) | –5.67 (–12.63 to 0.92) | .08 |
| Global cure (n = 999) | | | | |
| At any time (days 1–40) | 74.72 (541/724) | 65.82 (181/275) | 8.91 (2.54–15.37) | .005 |

EFECTO DE ANTIBIOTERAPIA CONCOMITANTE DE ALTO RIESGO Y NÚMERO DE ANTIBIÓTICOS DIFERENTES SOBRE LA TASA DE CURACIÓN

| Clinical cure | CA use during treatment phase (days 1-10) | | | |
|----------------------------|---|------------------|---|-----------------|
| | CA risk category ^a | | No. of CA antibiotic classes ^b | |
| | Low | High | 1 | ≥2 |
| % (proportion) of subjects | 96.67 (29/30) | ↓ 81.19 (82/101) | 88.36 (129/146) | ↓ 71.74 (33/46) |
| Difference (95% CI) | -15.48 (-1.94 to -24.39) | | -16.62 (-30.77 to -3.24) | |
| P | .04 | | .007 | |

Uso de antibioterapia de elevado riesgo concomitante tiende a incrementar el riesgo de recurrencia

No hay diferencias significativas en la recurrencia en cuanto al número de antibióticos

EFECTO DE LA FIDAXOMICINA O VANCOMICINA EN AUSENCIA O PRESENCIA DE ANTIBIOTERAPIA CONCOMITANTE

| Endpoint | % (proportion) of subjects | | Difference (95% CI) | P |
|--------------------------|----------------------------|-----------------|--------------------------|-------|
| | Fidaxomicin | Vancomycin | | |
| No CA^a | | | | |
| <u>Clinical cure</u> | | | | |
| <u>Treatment</u> | 92.33 (361/391) | 92.79 (386/416) | -0.46 (-4.13 to 3.19) | .80 |
| <u>Recurrence</u> | | | | |
| <u>Treatment</u> | 12.23 (40/327) | 23.42 (78/333) | -11.19 (-16.89 to -5.35) | <.001 |
| <u>Follow-up</u> | 11.52 (38/330) | 23.88 (80/335) | -12.37 (-18.01 to -6.57) | <.001 |
| <u>At any time</u> | 11.92 (36/302) | 23.13 (71/307) | -11.21 (-17.10 to -5.16) | <.001 |
| <u>Global cure</u> | | | | |
| <u>At any time</u> | 80.80 (282/349) | 69.07 (259/375) | 11.74 (5.43-17.89) | <.001 |
| Any CA | | | | |
| <u>Clinical cure</u> | | | | |
| <u>Treatment</u> | 90.00 (81/90) | 79.41 (81/102) | 10.59 (0.23-20.34) | .04 |
| <u>Recurrence</u> | | | | |
| <u>Treatment</u> | 17.19 (11/64) | 30.00 (21/70) | -12.81 (-26.41 to 1.66) | .08 |
| <u>Follow-up</u> | 21.31 (13/61) | 27.94 (19/68) | -6.63 (-20.98 to 8.29) | .38 |
| <u>At any time</u> | 16.85 (15/89) | 29.17 (28/96) | -12.31 (-23.90 to -0.12) | .048 |
| <u>Global Cure</u> | | | | |
| <u>At any time</u> | 72.73 (96/132) | 59.44 (85/143) | 13.29 (2.11-24.05) | .02 |

Estudio Medicina Interna

x2

REDUCIDO

| Endpoint | % (proportion) of subjects | | Difference (95% CI) | P |
|------------------------------|----------------------------|-----------------|--------------------------|-------|
| | Fidaxomicin | Vancomycin | | |
| study period | | | | |
| No high-risk CA ^b | | | | |
| Clinical cure | | | | |
| Treatment | 92.22 (403/437) | 91.97 (424/461) | 0.25 (-3.32 to 3.79) | .89 |
| Recurrence | | | | |
| Treatment | 12.22 (44/360) | 24.25 (89/367) | -12.03 (-17.50 to -6.42) | <.001 |
| Follow-up | 11.85 (43/363) | 23.64 (87/368) | -11.80 (-17.20 to -6.26) | <.001 |
| At any time | 11.59 (40/345) | 23.86 (84/352) | -12.27 (-17.79 to -6.61) | <.001 |
| Global cure | | | | |
| At any time | 80.79 (328/406) | 68.26 (299/438) | 12.52 (6.66-18.25) | <.001 |
| Any high-risk CA | | | | |
| Clinical cure | | | | |
| Treatment | 88.64 (39/44) | 75.44 (43/57) | 13.20 (-2.25 to 27.01) | .09 |
| <u>Recurrence</u> | | | | |
| Treatment | 22.58 (7/31) | 27.78 (10/36) | -5.20 (-24.96 to 15.55) | .63 |
| Follow-up | 28.57 (8/28) | 34.29 (12/35) | -5.71 (-27.29 to 17.01) | .63 |
| At any time | 23.91 (11/46) | 29.41 (15/51) | -5.50 (-22.42 to 12.04) | .54 |
| Global cure | | | | |
| At any time | 66.67 (50/75) | 56.25 (45/80) | 10.42 (-4.83 to 25.11) | .18 |

La recurrencia tiende a ser menos frecuente ($\geq 5\%$) en el grupo de la fidaxomicina, pero no hay diferencias significativas.

CONCLUSIONES

- Uso de antibioterapia de alto riesgo para CDI tiene un efecto negativo sobre el tratamiento de esta, pero es parcialmente bloqueado por la fidaxomicina.
- Tasa de recurrencias es menor en el grupo de la fidaxomicina a pesar del uso de antibioterapia concomitante.

LIMITACIONES

- Excluyeron a los pacientes que presentaban CDI grave, por lo que podría infraestimar los resultados.
- Se podrían haber perdido recurrencias dado que los paciente solo se seguían durante 4 semanas (así si se iniciaba antibioterapia a las dos semanas de curación solamente se seguía dos semanas más)

1. Nuevos medicamentos

En el presente informe se reseñan los medicamentos ya evaluados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y considerados de mayor interés para el profesional sanitario. Se trata de opiniones técnicas positivas de la AEMPS que son previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento, lo que sucederá dentro de algunos meses.

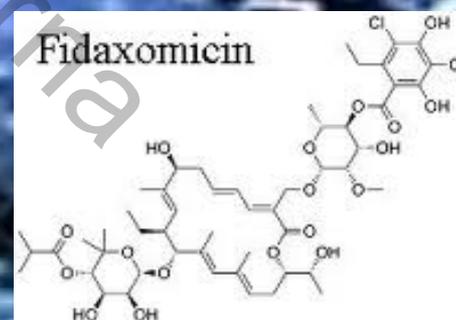
Una vez los medicamentos se hayan autorizado, toda la información de cada uno de ellos (desde la ficha técnica y prospecto hasta sus condiciones de financiación y disponibilidad real en el mercado) se podrá consultar en la web de la AEMPS, dentro de la sección [CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS](#).

● Difclir (FIDAXOMICINA)

• Indicación aprobada:

Tratamiento en adultos de la infección por *Clostridium difficile* también conocida como diarrea asociada a *C. difficile*.

- El principio activo, fidaxomicina, es un agente antibacteriano que pertenece a la clase de los antibacterianos macrocíclicos. Fidaxomicina es un antibiótico bactericida que inhibe la síntesis de ARN por la polimerasa ARN bacteriana. Actúa sobre la polimerasa ARN en un lugar diferente al de rifamicina.
- Ha demostrado eficacia en la curación de infecciones por *C. difficile*. En dos ensayos clínicos de fase 3 con un total de 1.164 sujetos con infecciones por *C. difficile* fidaxomicina mostró una tasa de curación no inferior a vancomicina.
- Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el desarrollo clínico fueron náuseas, vómitos y estreñimiento.





DIFICID[®]
(fidaxomicin) tablets
200 mg

Dificlir (FIDAXOMICINA) recibe la opinión técnica positiva de la AEMPS para el tratamiento de la diarrea asociada a C. difficile

Publicado el [octubre 12, 2011](#) por [admin](#)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) anunció, en el mes de septiembre de 2011, su opinión técnica positiva de un nuevo medicamento para el tratamiento de la infección por Clostridium difficile también conocida como diarrea asociada a *C. difficile*, el nuevo medicamento es el **Dificlir**, (cuyo principio activo es **FIDAXOMICINA**). Esta comunicación es previa a la autorización y puesta en el mercado del medicamento, lo que sucederá dentro de algunos meses.



La Comisión Europea concede la autorización de marketing a DIFICLIR(TM), de Astellas Pharma Europe Ltd., para su uso en la UE

December 13, 2011

Astellas Pharma Europe Ltd., una filial europea de Astellas Pharma Inc. (Tokyo: 4503), con sede en Tokio, y de Optimer Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ: [OPTR](#)), ha anunciado hoy que la Comisión Europea ha concedido una autorización de marketing para las tabletas de DIFICLIR™ (fidaxomicin) para el tratamiento de adultos que padecen infecciones por *Clostridium difficile* (CDI), también conocida como diarrea asociada a *C. difficile* (CDAD), en la Unión Europea.¹

"El tratamiento para la CDI ha cambiado poco en los últimos 20 años, incluso a pesar de que la enfermedad tuvo un impacto superior en la salud y calidad de vida de los pacientes y es potencialmente mortal. La aprobación de la UE de DIFICLIR, un nuevo antibiótico macrocíclico que se dirige de forma específica a la bacteria *C. difficile*, es por ello un importante avance para los pacientes que padecen CDI", afirmó Ken Jones, director general y consejero delegado de Astellas Pharma Europe Ltd.

A scanning electron micrograph (SEM) showing numerous rod-shaped Clostridium difficile bacteria. The bacteria are colored in shades of yellow and orange, contrasting against a dark blue background. They are scattered across the field of view, with some appearing in small clusters and others as individual rods.

Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection

Ethan Gough,¹ Henna Shaikh,² and Ameer R. Manges^{1,3}

Departments of ¹Epidemiology Biostatistics and Occupational Health, and ²Biology, McGill University, and ³Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada

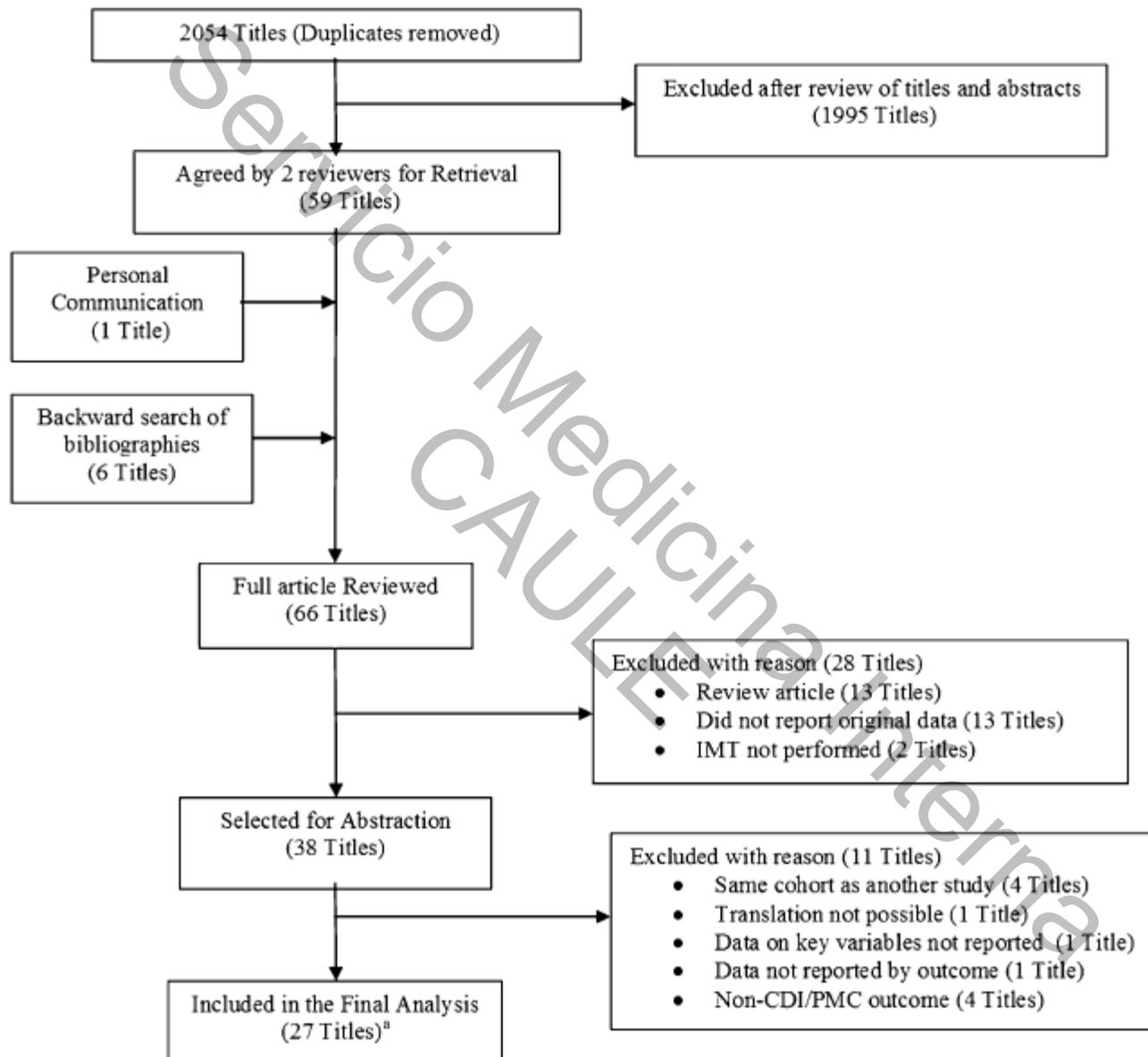
Clinical Infectious Diseases 2011;53(10):994–1002

■ INTRODUCCIÓN

- Tratamiento del primer episodio CDI: metronidazol o vancomicina
 - >35% recurrencia tras mejoría inicial
 - >65% de estos experimentan un patrón de recurrencia crónico
 - Tratamiento en pulsos o descenso con metronidazol o vancomicina
- Resultados pobres de los tratamientos, por lo que se buscan otras opciones terapéuticas
 - Alternativa es el trasplante de la microbiota intestinal

RESULTADOS

- Alternativas de tratamiento:
 - Probióticos:
 - En conflicto, solo el *Saccharomyces boulardii* ha mostrado reducción del riesgo absoluto de recurrencia (30-33%) en combinación con antibioterapia.
 - Moléculas que bloquean a las toxinas:
 - Bloquean el efecto patogénico de las toxinas.
 - Tolevamer:
 - Reduce riesgo absoluto de recurrencia (20%).
 - Comparado con vancomicina y metronidazol (24%).
 - Es inferior a ambos en el tratamiento primario de la CDI.
 - Fidaxomicina:
 - No inferioridad a la vancomicina.
 - Inmunoglobulinas:
 - Comparable al metronidazol en la prevención de las recurrencias.
 - Administración iv reduce la tasa absoluta de recurrencias (18%).
 - Vacuna *C. difficile*:
 - La evidencia que apoya el uso para la prevención de las recurrencias es limitada



SERIE DE CAOS Y CASOS DE IMT

| Reference | Years of data collection | Diagnosis | No. of patients | Patients with resolution, no. (%) ^a | Age, mean (range), y | Duration of follow-up, mean (range) | Stool, g/suspension volume, mL | Infusions per treatment | Donor relationship (no. of patients) | Instillation method (no. of patients) |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------|--|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--|
| Schwan et al [20] | 1977–1983 | CDI | 1 | 1 (100.0) | 67 | 1 y | NR/450 | 2 | H | Enema |
| Ivede et al [48] | NR | CDI | 2 | 1 (50.0) | 60 (59–60) | 12 mo | 50/500 | 1 | H (1), D (1) | Enema |
| Flotterod et al [49] | 1982–1985 | CDI | 1 | 1 (100.0) | 64 | NR | 10/NR | 1 | H | Duodenal endoscope |
| Paterson et al [50] | NR | CDI | 1 | 1 (100.0) | 39 | 2 y | 200/200 | 3 | H | Enema |
| Paterson et al [50] | NR | CDI | 6 | 6 (100.0) | 56 (30–80) | NR | NR/NR | NR | R | Enema |
| Lund-Tonnesen et al [18] | 1995–1996 | CDI | 18 | 15 (83.3) | 64 (27–89) | 18 mo ^b | 5–10/NR | NR | UR | Colonoscope |
| Persky et al [51] | NR | CDI | 1 | 1 (100.0) | 60 | 5 y | NR/500 | NR | H | Colonoscope |
| Borody et al [452] | NR | CDI/IBD | 6 | 6 (100.0) | NR (11–59) | 8 wk | 200–300/200–300 | 1–14 | H | Enema |
| Aas et al [53] | 1994–2002 | CDI | 18 | 15 (83.3) | 73 (51–88) | 90 d | 30/25 | 1 | R (15), UR (3) | NJ tube |
| Jorup-Ronstrom et al [54] | NR | CDI | 5 | 4 (80.0) | 83 (79–88) | 2 mo (6–21) | NR/30 | 1 | UR | Fecal lavage (3), enema (1), NR (1) |
| Vettstein et al [55] | NR | CDI | 16 | 15 (93.7) | NR (11–87) | NR (4–6 wk) | 200–300/200–300 | 1–24 | R, UR | Colonoscopy, enema |
| Louie et al [56] | NR | CDI | 45 | 44 (97.7) | 62 (30–91) | 1 y | 300–500/1000–1500 | 1–3 | R (35), UR (10) | Rectal catheter |
| Nieuwdorp et al [57] | NR | CDI | 7 | 7 (100.0) | 67 (48–81) | 84 d | 150/300–400 | NR | S (3), D (4), LA (1), UR (1) | Colonoscope |
| You et al [58] | NR | CDI | 1 | 1 (100.0) | 69 | 36 h | 45/300 | 1 | D | Enema |
| Hellemans et al [59] | NR | CDI | 1 | 1 (100.0) | 59 | 4 mo | NR/NR | 5 | B | Colonoscope |
| MacConnachie et al [60] | NR | CDI | 15 | 12 (80.0) | 82 (68–95) | 16 wk (4–24) | 30/30 | 1 | R | NJ Tube |
| Choruts et al [61] | NR | CDI | 1 | 1 (100.0) | 61 | 6 mo | 25/250 | 1 | H | Colonoscope |
| Garborg et al [17] | 1994–2008 | CDI | 40 | 33 (82.5) | 75 (53–94) | 80 d | 50–100/200 | 1 | R, UR | Gastroscope (38), colonoscope (2) |
| Rohlke et al [62] | 2004–2009 | CDI | 19 | 19 (100.0) | 49 (29–82) | 27 mo (6–65) | NR/200–300 | 1–2 | SP, R, UR | Colonoscope |
| Russell et al [63] | NR | CDI | 1 | 1 (100.0) | 2 | 6 mo | 30/25 | NR | F | NJ tube |
| Silverman et al [64] | NR | CDI | 7 | 7 (100.0) | 65 (30–88) | 8.6 mo (4–14) | 50/250 | 1 | R | Enema |
| Yoon et al [24] | NR | CDI | 12 | 12 (100.0) | 66 (30–86) | NR (3 wk to 8 y) | NR/250–400 | 1 | SP (8), S (1), D (2), GC (1) | Colonoscope |
| T. Moore (unpublished) | 2001–2011 | CDI | 65 | 64 (98.5) | 68 (18–89) | 30 d (30 d to 5 y) | NR/1000 | 1 | SP, P, C, S | Enema |
| Cutolo et al [65] | NR | PMC/ <i>S. aureus</i> | 1 | 1 (100.0) | 65 | 96 d | 57/1240 48/59 | 48 ^c , 24 ^d | UR | Cantor tube |
| Eiseman et al [10] | 1957–1958 | PMC/ <i>S. aureus</i> | 4 | 4 (100.0) | 56 (45–68) | 7 d (3–11) | NR/NR | 1–3 | NR | Enema |
| Fenton et al [66] | 1974 | PMC | 1 | 1 (100.0) | 57 | NR | NR/NR | 1 | NR | Enema |
| Bowden et al [67] | NR | PMC | 16 | 13 (81.2) | 56 (14–85) | NR (5 d, 3 y) | NR/NR | 1–24 | R, UR | Enema (14), NJ tube (1), Cantor tube (1) |
| Faust et al [68] | 1992–2001 | PMC/CDI | 6 | 6 (100.0) | 53 (37–74) | NR (9–50 mo) | NR/NR | NR | R (4), B (1), S (1) | NR |

RESULTADOS

Características de los documentos:

- 70% artículos.
- 15% cartas.
- 12% abstracts.
- 3% datos no publicados.

Tipo de estudio:

- 67% serie de casos.
- 33% casos.

Análisis de 27 artículos

- 317 pacientes.
- Media de edad: 53 años [rango 2-95 años]
- 39% ♂.
- Tiempo de seguimiento: rango 36h-5años.
- Diagnósticos:
 - 91% Recurrente o recaída CDI.
 - 9% PMC.

Trasplante de microbiota intestinal:

- 35% enemas.
- 23% gastroscopia o tubo nasoyeyunal.
- 66% donante emparentado.

Suspensión:

- 50% recibe 1 infusión [rango 1-48 infusiones].
- Suspensión ≥ 200 ml en el 71% [rango 25-1500ml], inmediatamente tras la preparación (47%).
 - 62% suspensión con salino

RESULTADOS

- 92% resolución:
 - 89% después de simple tratamiento.
 - 5% después de retratamiento por fracaso o recaída.
- 4% recaída de los síntomas.

© CAU - Medicina Interna

RESULTADOS

| Procedure characteristics | Studies, no. | Patients with outcome/patients in sample (%) | | | |
|--|--------------|--|----------------------|---------------------------------|-------------------------|
| | | Resolution ^a | Relapse ^b | Deaths due to treated condition | Deaths due to any cause |
| All procedures | 28 | 284/317 (89.0) | 11/284 (3.9) | 4/317 (1.3) | 13/317 (4.1) |
| <u>Infusions, no.</u> | | | | | |
| 1 | 12 | 147/168 (87.5) | 7/147 (4.8) | 3/168 (1.8) | 8/168 (4.8) |
| ≤3 | 5 | 67/70 (95.7) | 3/67 (4.5) | 0/70 (0.0) | 0/70 (0.0) |
| >3 | 5 | 36/40 (90.0) | 1/36 (2.8) | 1/40 (2.5) | 5/40 (12.5) |
| NR | 6 | 34/39 (87.2) | 0/34 (0.0) | 0/39 (0.0) | 0/39 (0.0) |
| <u>Instillation method^f</u> | | | | | |
| Colonoscope | 9 | 55/62 (88.7) | 3/55 (5.4) | 0/62 (0.0) | 0/62 (0.0) |
| Enema | 11 | 105/110 (95.4) | 5/105 (4.8) | 1/110 (0.9) | 5/110 (4.5) |
| Gastroscope or NJ tube | 4 | 55/72 (76.4) | 2/55 (3.6) | 3/72 (4.2) | 7/72 (9.7) |
| Rectal catheter | 2 | 44/46 (95.6) | 0/44 (0.0) | 0/46 (0.0) | 1/46 (2.2) |
| >1 method | 2 | 19/21 (90.5) | 1/19 (5.3) | 0/21 (0.0) | 0/21 (0.0) |
| NR | 1 | 6/6 (100.0) | 0/6 (0.0) | 0/6 (0.0) | 0/6 (0.0) |
| <u>Donor^e</u> | | | | | |
| Related | 19 | 195/209 (93.3) | 7/195 (3.6) | 0/209 (0.0) | 3/209 (1.4) |
| Unrelated | 4 | 21/25 (84.0) | 0/21 (0.0) | 0/25 (0.0) | 1/25 (4.0) |
| Mixed ^d | 3 | 57/72 (79.2) | 4/57 (7.0) | 4/72 (5.6) | 9/72 (12.5) |
| NR | 3 | 11/11 (100.0) | 0/11 (0.0) | 0/11 (0.0) | 0/11 (0.0) |
| <u>Diluent</u> | | | | | |
| Normal saline | 20 | 169/196 (86.2) | 5/169 (3.0) | 4/196 (2.0) | 11/196 (5.6) |
| Water | 1 | 64/65 (98.5) | 5/64 (7.8) | 0/65 (0.0) | 1/65 (1.5) |
| Other ^g | 3 | 31/35 (88.6) | 1/31 (3.2) | 0/35 (0.0) | 1/35 (2.9) |
| NR | 4 | 20/21 (95.2) | 0/20 (0.0) | 0/21 (0.0) | 0/21 (0.0) |

RESULTADOS

| Procedure characteristics | Studies, no. | Patients with outcome/patients in sample (%) | | | |
|--|--------------|--|----------------------|---------------------------------|-------------------------|
| | | Resolution ^a | Relapse ^b | Deaths due to treated condition | Deaths due to any cause |
| Pre-IMT treatment | | | | | |
| Vancomycin or metronidazole ^f | 6 | 150/164 (91.5) | 5/150 (3.3) | 3/164 (1.8) | 6/164 (3.7) |
| Antibiotics ^g and bowel lavage ^h | 2 | 33/37 (89.3) | 4/33 (12.1) | 0/35 (0.0) | 0/35 (0.0) |
| Other ^h | 8 | 43/50 (86.0) | 2/43 (4.6) | 0/50 (0.0) | 3/50 (6.0) |
| NR | 12 | 58/68 (85.3) | 0/58 (0.0) | 1/68 (1.5) | 4/68 (5.9) |
| IMT suspension volume, mL | | | | | |
| <200 | 5 | 32/40 (80.0) | 2/32 (6.2) | 0/40 (0.0) | 3/40 (7.5) |
| 200-500 | 13 | 98/114 (86.0) | 4/98 (4.1) | 3/114 (2.6) | 5/114 (4.4) |
| >500 | 2 | 107/111 (97.3) | 5/107 (4.7) | 0/110 (0.0) | 1/110 (0.9) |
| NR | 8 | 47/53 (88.7) | 0/47 (0.0) | 1/53 (1.9) | 4/53 (7.5) |
| Stool weight, g | | | | | |
| <50 | 9 | 53/64 (82.8) | 2/53 (3.8) | 0/64 (0.0) | 2/64 (3.1) |
| ≥50 | 7 | 100/115 (86.9) | 1/100 (1.0) | 3/116 (2.6) | 6/116 (5.2) |
| NR | 12 | 131/137 (95.6) | 8/131 (6.1) | 1/137 (0.7) | 5/137 (3.6) |

Servicio de Medicina Interna

CONCLUSIONES

- IMT puede ser una terapia efectiva y segura para el tratamiento de las recurrencias de CDI y PMC, cuando falla el tratamiento standard.
 - Fácil accesibilidad y bajo coste.
- Infusión por gastroscopia o tubo nasoyeyunal es menos efectiva.
- Donantes prioritarios serían los familiares.

× LIMITACIONES

- Clasificación de las variables no fue standard:
 - Falta de variables en los diferentes estudios.
- Mayoría de los pacientes recibían tratamiento o preparación con otros procesos, dificultando la estimación de la infusión sola.
- Heterogenicidad de la población.
- No distingue (salvo un estudio) si es una nueva infección o una reinfección.
- Estudios pequeños (muchos casos).

FELIZ NAVIDAD

