

# DOCUMENTO SAEI

## Tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile*

**Coordinadora:** M<sup>a</sup> Jesús Rodríguez Hernández. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

**Panel de expertos:**

Juan Enrique Corzo Delgado. Hospital de Valme. Sevilla.

Julián de la Torre Cisneros. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

Alfonso del Arco Jiménez. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga).

Juan Gálvez Acebal. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Juan Pasquau Liaño. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

Nicolás Merchante Gutiérrez. Hospital de Valme. Sevilla.

La infección por *Clostridioides difficile* (antes *Clostridium difficile*) (ICD) se define como uno de los siguientes (1):

1) cuadro clínico compatible con ICD tal como diarrea, íleo o megacolon tóxico (Tabla 1) en combinación con evidencia microbiológica, ya sean toxinas de *C. difficile* o presencia de cepas toxigénicas en heces, en ausencia de otra causa que lo justifique.

2) colitis pseudomembranosa diagnosticada mediante endoscopia o tras colectomía.

**Tabla 1. Definiciones ante la sospecha de ICD (1)**

Escenario clínico	Criterios
<b>Diarrea</b>	
Paciente hospitalizado	≥ 3 deposiciones con heces no formadas (tipos 5-7 de escala de Bristol)* en un periodo de 24 h sin otra causa aparente**
Paciente no hospitalizado	≥ 3 deposiciones con heces no formadas (tipos 5-7 de escala de Bristol) en un periodo de 48 h sin otra causa aparente**
Paciente con colostomía	Incremento del débito por colostomía sin otra causa aparente**
<b>Íleo</b>	Signos de disfunción intestinal (vómitos) con ausencia de deposiciones y signos radiológicos de distensión intestinal
<b>Megacolon tóxico</b>	En estudios radiológicos diámetro del colon > 6 cm que puede ir asociado a engrosamiento de la pared junto a repercusión sistémica (signos de sepsis)***

(\*) Escala de Bristol: tipo 5 heces pastosas con bordes definidos; tipo 6 heces blandas de bordes irregulares; tipo 7 heces acuosas o líquidas (Scand J Gastroenterol 1997; 32:920).

(\*\*) Uso de laxantes, inicio de nutrición enteral u otra causa conocida de diarrea

(\*\*\*) Signos de sepsis definidos por al menos dos criterios de: frecuencia respiratoria  $\geq 22$ /min, alteración mental, TA sistólica  $< 100$  mmHg; o bien SOFA  $\geq 2$  puntos (JAMA 2016; 315:801).

## A) Aspectos generales:

- Antes de tratar a los pacientes, comprobar que cumple criterios de infección (no tratar pacientes con toxina positiva sin criterios de infección) y recidiva (diferenciar si es recidiva o un nuevo episodio, *ver recidiva*).
- El paciente portador asintomático de *C. difficile*, NO necesita tratamiento.
- En todos los casos valorar la retirada de antibioterapia y de los inhibidores de la bomba de protones.
- Iniciar una hidratación adecuada a las necesidades y dieta astringente.
- Evitar inhibidores de la motilidad intestinal, ya que favorecen la aparición de íleo.
- Poner en marcha medidas de precauciones de contacto y lavado de manos con agua y jabón (las soluciones hidroalcohólicas no son activas frente a *C. difficile*).
- NO está indicado solicitar toxina de control al finalizar el tratamiento.

## B) Criterios que modulan la elección del tratamiento

### 1) **Criterios de gravedad:**

Existen diferentes clasificaciones que conviene conocer:

CRITERIOS DE SEPSIS: son los mejor validados para cualquier tipo de infección. La presencia de uno solo de estos criterios **definiría una ICD grave**, siempre y cuando no se expliquen por otra causa.

#### a. Signos clínicos:

- i. Generales: hipotensión (TA sistólica  $< 100$  mmHg), taquipnea ( $> 22$  respiraciones/minuto), disminución del nivel de conciencia (Glasgow  $< 15$ ), fiebre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ .
- ii. Locales/digestivos: Íleo, megacolon, evidente distensión o intenso dolorimiento abdominal, pseudomembranas en colon, diarrea muy intensa ( $> 10$  deposiciones diarias).

#### b. Pruebas analíticas:

- i. Generales: Leucocitosis ( $\geq 15.000/\text{mm}^3$ ), leucopenia ( $\leq 2.200/\text{mm}^3$ ), hipoalbuminemia ( $\leq 2,5-3$  g/dL), hiperlactacidemia ( $> 2,2$  mg/dL).
- ii. Expresan fallo orgánico: Creatinina  $> 1.5$  mg/dL (ó  $> 0,5$  mg/dL sobre la basal ó incremento del 50% sobre la basal), hipoxemia ( $\text{PpO}_2/\text{FiO}_2 < 400$ ), hiperbilirrubinemia ( $> 1,2$  mg/dL), trombopenia ( $< 150.000/\text{mm}^3$ ).

ZAR SCORE: La presencia de uno de estos criterios definiría la ICD grave:

a) Pseudomembranas en la colonoscopia, b) Paciente ingresado en UCI ó c) Presencia de 2 de las siguientes circunstancias: edad > 60 años, fiebre > 38,3°C, leucocitosis > 15.000/mm<sup>3</sup>, albúmina < 2,5 g/dL.

2) **Factores de riesgo** que predicen la evolución a formas graves y recurrencias según escalas pronósticas (2-4):

- a. Edad > 65 años.
- b. Comorbilidades graves/descompensadas (diálisis, cirrosis hepática, diabetes avanzada y complicada, enfermedad inflamatoria intestinal activa,...).
- c. Inmunodepresión (por enfermedades inmunodepresoras activas o tratamientos inmunosupresores).
- d. Necesidad de mantener antibioterapia para otras infecciones concomitantes.
- e. Pacientes ingresados en UCI o tributarios de Cuidados Críticos.
- f. Ausencia de mejoría significativa tras 5 días de tratamiento.
- g. Toxina positiva en heces (diagnóstico por toxina no por PCR positiva con toxina negativa).
- h. Episodios previos de ICD.
- i. Presencia de cepas hipervirulentas de *C. difficile* (ribotipos 027, 244 u otros de elevada virulencia).

3) En base a estos criterios, y a efectos de tratamiento, **se considera el cuadro clínico como:**

**No grave:** si no cumple ninguno de los factores indicados a continuación.

**Grave:** si cumple UNO de los siguientes: leucocitosis  $\geq 15.000$  leucocitos/mm<sup>3</sup>, aumento de creatinina > 1,5 mg/dL (ó >50% por encima del nivel basal), seroalbúmina  $\leq 3$  g/dL, pseudomembranas o engrosamiento de la pared del colon en las pruebas de imagen (1).

**Muy grave:** si cumple UNO de los siguientes no atribuibles a otra causa: hipotensión, fiebre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , sepsis, shock, íleo, megacolon, alteración del estado mental, necesidad de UCI, leucocitos  $\geq 35.000/\text{mm}^3$  o  $\leq 2.200/\text{mm}^3$ , lactado sérico > 2,2 mmol/L, fallo de órgano (1, 5, 6).

**Potencialmente grave o potencialmente recurrente:** NO criterios de grave o muy grave, pero SI  $\geq 2$  de los factores de riesgo indicados antes (aparatado B.2) (2-6).

## C) Recomendaciones de tratamiento según *tipo de episodio y paciente*

### 1. PRIMER EPISODIO. TRATAMIENTO EN ATENCIÓN PRIMARIA:

a) **NO GRAVE en paciente sin factores de riesgo:**

En formas leves considerar no tratar siempre que sea posible el seguimiento del paciente y corregir posibles factores de riesgo.

Metronidazol 500 mg/ 8 h vo 10 días (evitar ciclos repetidos de tratamiento por neurotoxicidad).

b) **NO GRAVE en paciente con factores de riesgo** (ver antes):

Enviar con receta a Farmacia Hospitalaria: vancomicina 125 mg/ 6 h vo 10 días (NO DISPONIBLE en Oficinas de Farmacias de la calle).

c) **GRAVE:** derivar al hospital para ingreso.

## 2. PRIMER EPISODIO. TRATAMIENTO HOSPITALARIO:

a) **NO GRAVE:**

Vancomicina 125 mg/ 6 h vo 10 días.

**Si NO respuesta en 5 días**, comenzar con Fidaxomicina 200 mg/12 h vo 10 días (5). Si > 60 años, administrar fidaxomicina en pauta extendida: 200 mg/12h días 1 al 5, luego 200 mg/48 h del día 7 al 25 (es necesario asegurarse del cumplimiento del tratamiento).

b) **GRAVE:**

i) Si solo UN criterio de gravedad:

Vancomicina 125 mg/ 6 h vo 10 días

Si NO respuesta en 5 días, cambiar a Fidaxomicina 200 mg/12h durante 10 días (o en pauta extendida si es mayor de 60 años).

ii) Si VARIOS criterios de gravedad sin criterios de enfermedad muy grave:

En general: Vancomicina vo 125 mg/6 h + Metronidazol 500 mg IV/8 h

Si NO respuesta en 5 días, cambiar a Fidaxomicina 200 mg/12h durante 10 días (o en pauta extendida si es mayor de 60 años)

Pacientes con **factores de riesgo de gravedad o recidiva** añadir la administración de Bezlotoxumab (infusión 10 mg/kg iv x 1 dosis a pasar en 1 hora, consultar con Enfermedades Infecciosas).

c) **MUY GRAVE:**

i) Tolera vía oral:

En general: Vancomicina vo 500 mg/6 h + Metronidazol 500 mg IV/8 h

Si NO respuesta en 5 días, cambiar a Fidaxomicina 200 mg/12h durante 10 días (o en pauta extendida si es mayor de 60 años).

ii) No tolera vía oral:

Enemas de retención de vancomicina 500 mg en 100 mL de suero salino/6 h ó Vancomicina por sonda naso-yeyunal + Metronidazol 500 mg/8h iv, hasta estabilización clínica.

En **enfermedad muy grave** en pacientes con **factores de riesgo de gravedad o recidiva** (ver antes) añadir la administración de Bezlotoxumab (infusión 10 mg/kg iv x 1 dosis a pasar en 1 hora, consultar con Enfermedades Infecciosas).

d) **FULMINANTES o con COMPLICACIONES LOCALES GRAVES** (desarrollo de shock séptico, íleo, megacolon, peritonitis o síndrome compartimental abdominal) hay que considerar el tratamiento quirúrgico: posibilidad de cirugía con asa derivada y administración de vancomicina por ileostomía.

e) **CASOS GRAVES REFRACTARIOS** y siempre que NO esté contraindicada la colonoscopia, se puede considerar el Trasplante de Microbiota si está accesible (ver protocolo específico de Trasplante de Microbiota).

### 3. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN RECURRENTE:

La recurrencia de la ICD se define como la aparición de nuevos síntomas de ICD dentro de las 8 semanas del comienzo del primer episodio, tras haberse resuelto los síntomas de éste y haber completado el tratamiento inicial (1).

a) PRIMERA RECIDIVA:

Dado el riesgo elevado de nuevas recidivas, debe considerarse, sobre todo en los casos de mayor gravedad y de mayor vulnerabilidad (ver antes **factores de riesgo de gravedad y recidivas**), una estrategia que minimice el riesgo de ulteriores recaídas:

i) Si se usó Metronidazol en el primer episodio, podría usarse Vancomicina a dosis estándar 10 días.

ii) Si se usó Vancomicina:

- Fidaxomicina 200 mg/12 h x 10 días (o en pauta extendida, si han de seguir expuestos a otros antibióticos sistémicos o edad > 60 años) ó

- Vancomicina 10 días a dosis estándar, con reducción paulatina posterior (cada/8h 1 semana, seguido de cada/12 h 1 semana, cada/24 h 1 semana, cada/48 h 1 semana, cada 3 días/semana 1 semana, hasta la suspensión en 5 semanas; o bien dosis estándar 10 días, seguido de 2 veces/día durante una semana, una vez/día durante una semana y, finalmente, 1 vez/día 2 ó 3 días a la semana durante 2-8 semanas) (5).

- Vancomicina + Bezlotoxumab, especialmente si factores de riesgo para mala evolución o recurrencias y receptores de trasplantes.

iii) Si se usó fidaxomicina:

- Vancomicina a dosis estándar + Bezlotoxumab, especialmente si factores de riesgo para mala evolución o recurrencias y receptores de trasplantes.

- iv) En los casos con gravedad clínica, actuar como en el primer episodio grave, dando prioridad a los fármacos como Fidaxomicina si tolera la vía oral o añadir Bezlotoxumab a Vancomicina si es mayor de 65 años, presenta enfermedad oncohematológica o trasplante.

**b) SIGUIENTES RECIDIVAS:**

En principio se tratan igual que la primera, pero reforzando las recomendaciones para utilizar Fidaxomicina vs. Vancomicina, las pautas extendidas y Bezlotoxumab.

El trasplante de Microbiota intestinal (a partir de la 3ª recidiva) está disponible en Hospital Virgen del Rocío (ver protocolo específico de Trasplante de Microbiota).

Otros tratamientos alternativos de los que no existe mucha evidencia científica, de forma complementaria (Rifaximina, otros antibióticos -Tigeciclina, Teicoplanina, Ac. Fusídico, Bacitracina, Nitazoxamida, Tedizolid...-, Probióticos, Tolevamer, Inmunoglobulinas...)

**4. RECIDIVAS EN ATENCIÓN PRIMARIA**

Según la severidad del cuadro y antecedentes personales del paciente, enviar a Farmacia Hospitalaria para dispensación de vancomicina oral y a consultas de Enfermedades Infecciosas con carácter preferente o enviar a urgencias hospitalarias para valorar ingreso y tratamiento.

**Tabla 2. Resumen del tratamiento hospitalario de la infección por *C. difficile***

<b>Primer episodio</b>	<b>1ª opción en general</b>	<b>Si no respuesta en 5 días</b>	<b>1ª opción si factores de riesgo para mala evolución y recidiva <sup>2</sup></b>
<b>No grave</b>	Vancomicina 125 mg/6h vo, 10 días	Fidaxomicina 200mg/12 h, 10 días <sup>1</sup>	
<b>Grave</b> (leucocitosis $\geq 15.000$ leucocitos/mm <sup>3</sup> , aumento de creatinina $> 1,5$ veces por encima del nivel previo, seroalbúmina $\leq 3$ g/dL, pseudomembranas o engrosamiento de la pared del colon en las pruebas de imagen)	Vancomicina 125 mg/6 h vo +/- metronidazol 500 mg/8h iv, 10 días	Fidaxomicina 200 mg/12 h, 10 días <sup>1</sup>	Vancomicina 125 mg/6h vo +/- metronidazol + bezlotoxumab 10mg/kg 1 dosis iv <sup>2</sup>
<b>Muy grave</b> (hipotensión, fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , sepsis, shock, íleo, megacolon, alteración del estado mental, necesidad de UCI, leucocitos $\geq 35.000/\text{mm}^3$ o $\leq 2.200/\text{mm}^3$ , lactado sérico $> 2,2$ mmol/L, fallo de órgano)	Vancomicina oral o en enemas + metronidazol 500 mg/8 h iv	Fidaxomicina 200 mg/12 h, 10 días (solo si tolera vo) <sup>1</sup>	Vancomicina 125 mg/6h vo + metronidazol 500 mg/8 h iv + bezlotoxumab 10 mg/kg 1 dosis iv
<b>Complicaciones locales graves</b> (íleo, megacolon, peritonitis o síndrome compartimental abdominal)	Cirugía (asa derivada), vancomicina por ileostomía		
<b>Primera recidiva</b> Si en el 1º episodio se usó:	1ª opción en general		<b>1ª opción si factores de riesgo para mala evolución y recidiva <sup>2</sup></b>
Metronidazol	Vancomicina dosis estándar o en pauta descendente		Vancomicina 125 mg/6h vo + Bezlotoxumab 10 mg/kg 1 dosis iv
Vancomicina	Fidaxomicina dosis estándar o en pauta extendida <sup>1</sup>		Vancomicina 125 mg/6h vo + bezlotoxumab 10 mg/kg 1 dosis iv
Fidaxomicina	Vancomicina 125 mg/6h vo + Bezlotoxumab 10 mg/kg 1 dosis iv		Vancomicina 125 mg/6h vo + bezlotoxumab 10 mg/kg 1 dosis iv
Primera recidiva y paciente grave	Vancomicina + metronidazol 500 mg/8 h iv		Vancomicina 125 mg/6h vo + metronidazol 500 mg/8h iv + bezlotoxumab 10 mg/kg 1 dosis iv
Segunda recidivas y posteriores recidivas	Igual Valorar trasplante de microbiota intestinal		

1. Mayores de 60 años utilizar la pauta extendida de fidaxomicina: 200 mg/12h días 1º al 5º, luego 200 mg/48 h del día 7º al 25º.

2. Factores de riesgo para recurrencia o mala evolución clínica: edad > 65 años, comorbilidades graves/descompensadas (diálisis, cirrosis hepática, diabetes avanzada y complicada, enfermedad inflamatoria Intestinal activa,...), inmunodepresión (por enfermedades inmunodepresoras activas o tratamientos inmunosupresores), necesidad de mantener antibioterapia para otras infecciones concomitantes, pacientes ingresados en UCI o tributarios de cuidados críticos, ausencia de mejoría significativa tras 5 días de tratamiento, toxina positiva en heces (diagnóstico por toxina no por PCR positiva con toxina negativa), episodios previos de ICD, infección por cepas hipervirulentas (ribotipos 027, 244 u otros de elevada virulencia).



## BIBLIOGRAFIA

1. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, on behalf of the Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl 2):1-26.
2. Mary Y. HU, Katchar K, Kyne L, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. Gastroenterology 2009; 136:1206-14.
3. Cobo J, Merino E, Martínez C, et al. Prediction of recurrent *Clostridium difficile* infection at the bedside: the GEIH-CDI score. Int J of Antimicrobial Agents 2018; 51:393-8.
4. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl 6):21-7.
5. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017. Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018; 66:987-94.
6. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol. 2013; 108:478-98; quiz 499.
7. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, et al. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. Ann Surg 2011; 254:423-9.
8. Mushtaq A. New clinical recommendations for *Clostridium difficile*. Lancet Infect Dis 2018; 18:384.
9. Wilcox MH, D.N. Gerding, I.R. Poxton, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2017; 376:305-17.
10. Goyal H, Perisettic A, Rehman MR, et al. New and emerging therapies in treatment of *Clostridium difficile* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018; 30:589-97.
11. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection in patients at increased risk for recurrence. Clin Infect Dis 2018; 67:649-56.
12. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012; 12:281-9.
13. Mamo Y, Woodworth MH, Wang T, et al. Durability and long-term clinical outcomes of fecal microbiota transplant treatment in patients with recurrent *Clostridium difficile*

infection. Clin Infect Dis 2018; 66:1705-11.

14. Rubio-Terrés C, Cobo Reinoso J, Grau Cerrato S, et al. Economic assessment of fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) in special populations (patients with cancer, concomitant antibiotic treatment or renal impairment) in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015; 34:2213-23.
15. Phatharacharukul P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. The risks of incident and recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in chronic kidney disease and end-stage kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci 2015; 60:2913-22.
16. Mullane KM, Cornely OA, Crook DW, et al. Renal impairment and clinical outcomes of *Clostridium difficile* infection in two randomized trials. Am J Nephrol 2013; 38:1-11.
17. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis 2011; 53:440-7.
18. Guery B, Menichetti F, Anttila VJ, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Lancet Infect Dis 2018; 18:296-307.