



**Infección por
Clostridium difficile (ICD)**

Dra. Daniela Paciel, Dr. PhD. Julio César Medina.

Setiembre 2018



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

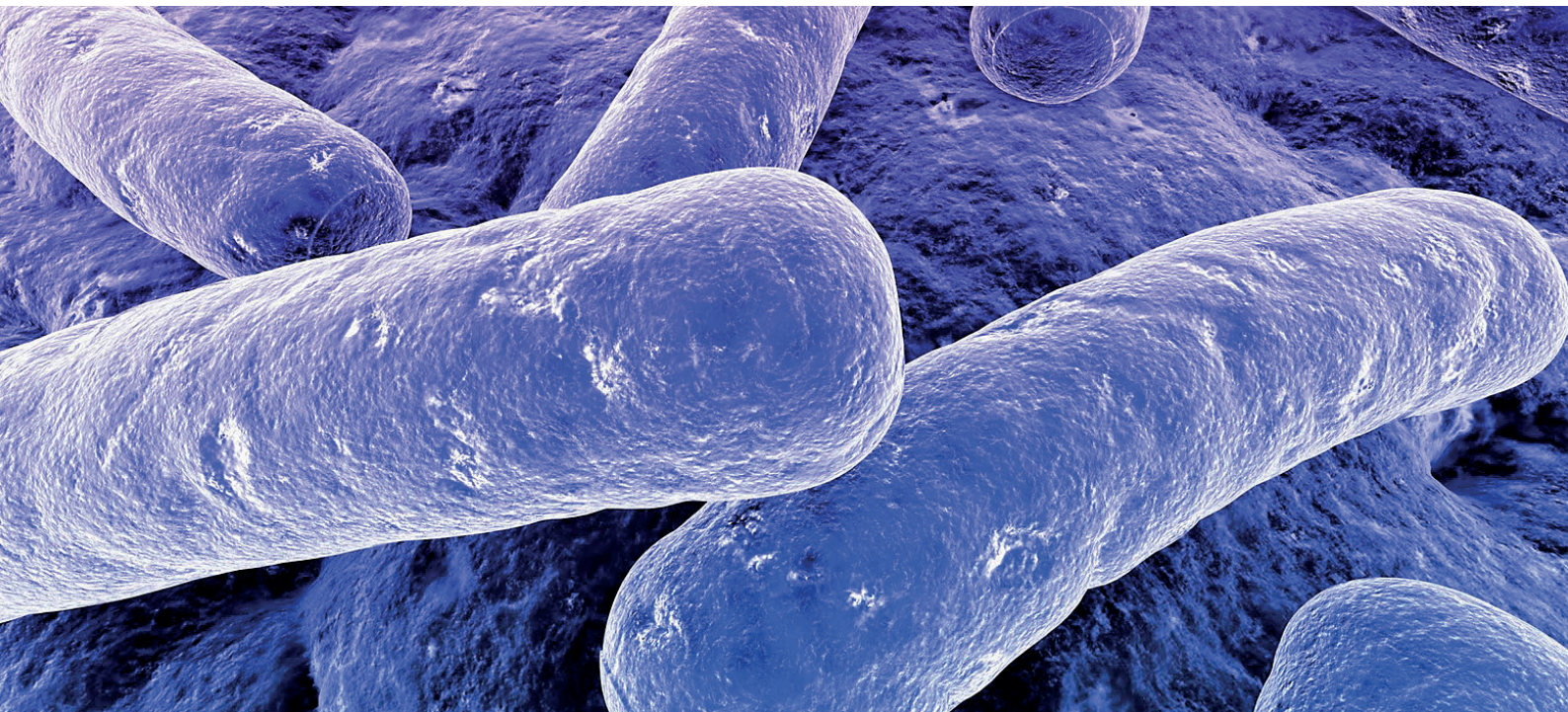
Infección por *Clostridium difficile* (ICD)

Dra. Daniela Paciel¹

Dr. PhD. Julio César Medina²

¹Prof. Adj. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UdelaR.

²Profesor Titular de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UdelaR.



Actualmente es una de las principales infecciones asociadas a los cuidados de la salud, siendo uno de los principales factores de riesgo para presentarla la exposición previa a antimicrobianos. Algunos de los agentes más frecuentemente asociados son la clindamicina, las florquinolonas y las cefalosporinas. La importancia radica en la morbimortalidad que conlleva, así como el aumento de la estadía hospitalaria y de los costos derivados de la asistencia. Se estima que las ICD en USA cuestan \$5000 millones cada año al sistema de salud.

Emerge en los últimos años con una elevada incidencia y severidad no solo en infecciones asociadas a los cuidados sanitarios sino también a nivel comunitario, con la también emergencia de cepas hipervirulentas (conocida como NAPI o ribotipo 027 o cepa BI) En Canadá se describe un pico de incidencia de ICD de 7.9 episodios/1000 días-paciente en el 2011 que luego baja en el 2015 a 4,5 episodios/1000 días-paciente. Se destaca que en 2015 el 24% de estos episodios es causado por la cepa NAPI en los paciente hospitalizados. Una de las posibles causas que llevaron a este descenso en la incidencia podrían estar vinculadas a la creación de los programas de optimización de antimicrobianos (PROA) así como a las políticas implementadas por los Comité de Control y Prevención de Infecciones Nosocomiales.

La ICD es un claro ejemplo de infección asociada a los cuidados sanitarios principalmente en el adulto mayor con comorbilidades. En Canadá la mortalidad atribuible es de un 5,7% y la estadía atribuible es de 3,6 días por episodio agregándose un aumento en el riesgo de recurrencia.

Se estima que 3 a 14% de los pacientes ingresados al hospital están colonizados por *C. difficile* y este número aumenta a mayor estadía pudiendo progresar a una ICD entre un 15 y un 71% de los pacientes colonizados, estableciéndose una relación entre colonizados versus pacientes que cursan infección de 5 a 1. Esto estaría relacionado a factores del huésped, principalmente la edad, escasa respuesta inmune frente a *C. difficile* y a la producción de toxinas por parte del patógeno, factores que también inciden en la presentación clínica.

Recientemente se publican guías para el manejo de la ICD por la Asociación **Médica de Microbiología y Enfermedades Infecciosas de Canadá (AMMI) así como las publicadas por IDSA/SHEA de Estados Unidos**. En ambas lo principales puntos relevados son:

- Discusión sobre los test diagnósticos y eventuales algoritmos.
- Retirada del metronidazol como tratamiento de primera línea en adultos.
- Discusión del rol del trasplante de microbioma fecal (TMF)
- Consideración sobre la profilaxis primaria y secundaria.
- Inclusión de guías pediátricas específicas en las guías IDSA(no trataremos este punto)

En función de la relevancia que tiene esta infección en nuestro medio es que realizamos una revisión de los principales cambios que plantean las guías y finalmente presentamos el impacto que podrían tener en nuestra práctica.

Guías canadienses: VG Loo, I Davis, J Embil, et al. Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada treatment practice guidelines for *Clostridium difficile* infection. Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada 3.2, 2018 doi:10.3138/jammi.2018.02.13

Diagnóstico:

Uno de los principales problemas al momento de diagnosticar una iCD es diferenciar aquellos pacientes colonizados por *C. difficile* y que tienen diarrea por otras causa como son el uso de laxantes o los preparados para nutrición enteral o incluso otras causas infecciosas.

A destacar sobre las técnicas diagnósticas disponibles es que la performance de las mismas es variable existiendo un debate sobre cuáles son las mejores. Lo que sí es claro es que sólo deben realizarse en pacientes con sospecha de ICD, es decir con diarrea (y que específicamente no estén recibiendo laxantes)

Estratificación de la gravedad:

La clínica está relacionada con lo dinámico de esta infección, sugiriéndose aplicar scores de gravedad como el ATLAS (edad, temperatura, leucocitosis, albuminemia) De hecho la clasificación actual se ha simplificado en leve a moderada, severa no complicada ($GB \geq 15000$ cel/ml o creatinemia $> 1,5$ el valor de base), y severa complicada (hipotensión, shock, íleo, megacolon).

La elección del tratamiento antimicrobiano se basa en la estratificación de la gravedad así como en un primer episodio o recurrencia del a ICD.

Tratamiento:

Las principales medidas son suspender de ser posible el uso de antimicrobianos concomitantes, considerar otros diagnósticos alternativos e incluso la eventual resolución espontánea del cuadro clínico llegando a considerar no tratar si el paciente ya no presenta diarrea al momento de recibir el resultado del estudio.

_ICD Leve a moderada:

El fármaco de elección es la vancomicina debido a su seguridad y a que ha demostrado mayor tasa de curación y menor tasa de recidiva. Se propone vancomicina 125 mg vía oral cada 6 horas por 10 días y como alternativa fidaxomicina 200 mg vía oral cada 12 horas. Esta ha demostrado tener igual tasa de curación pero aún menor tasa de recurrencia, en particular si el paciente recibía otro antimicrobiano concomitantemente. La duración es de 10 días pero se sugiere que de no presentar mejoría (persiste con diarrea luego de 7 días de tratamiento) extender el mismo por 14 días y buscar otras causas y reevaluar severidad. No se recomienda biterapia incluso si se considera falla terapéutica. Sólo se recomienda emplear metronidazol si no hay dificultad en el acceso a los otros fármacos (costo prohibitivo) o por efectos adversos (alergia)

_ICD severa no complicada:

Se sugiere igual tratamiento con vancomicina por 10 a 14 días o fidaxomicina por 10 días. Otros tratamientos como tygeciclina, inmunoglobulinas o trasplante de microbiota no han demostrado ser mejores como primera opción.

_ICD severa y complicada:

Se sugiere vancomicina enteral 125 a 500 mg cada 6 horas más metronidazol iv y considerar el uso de vancomicina por vía rectal. En cuanto a la dosis de vancomicina se especifica que cuanto más alta la misma más probabilidad de absorción y toxicidad. Sobre todo si hay enfermedad colónica grave o falla renal o si la dosis de vancomicina elevada se indica por tiempo prolongado y en el paciente crítico.

En estos casos debe considerarse la consulta quirúrgica precoz. En este sentido debe considerarse la colectomía subtotal con conservación del recto versus la instilación anterógrada de vancomicina por ileostomía en asa sumado a tratamiento intra-rectal con enemas de vancomicina. En casos graves y complicados se agrega a la vancomicina enteral el uso de metronidazol 500 mg iv cada 8 horas (mientras el paciente está crítico es decir por 5 a 7 días en general) y como alternativa a la vancomicina se puede utilizar fidaxomicina 200 mg cada 12 horas. La duración sigue siendo 10 a 14 días. En caso de íleo o vómitos considerar agregar tratamiento intrarectal con enemas a retener de vancomicina (500 mg en SF 100 ml cada 6 horas)

_Recurrencia:

Se define como un nuevo episodio dentro de las 8 semanas luego de un episodio que respondió al tratamiento inicial. Un 20 a 25% de los pacientes recurren y el riesgo aumenta a 30- 50% para un tercer episodio. Principalmente se observa en mayores de 65 años, inmunocomprometidos, bajo tratamiento antimicrobiano concomitante o subsecuente y en pacientes hospitalizados. Se plantea que estos pacientes no logran adquirir anticuerpos neutralizantes de las toxinas, o que mantiene una microbiota poco diversa en forma persistente o por la persistencia de las propias esporas de *C. difficile*. Existe la posibilidad de reinfección por mantener los factores de riesgo que llevaron al episodio previo, si bien el 8% de los pacientes presentan la misma cepa en la recurrencia.

En lo referente al tratamiento la recomendación es vancomicina enteral en la primera recurrencia prolongando el tratamiento a 14 días y en episodios posteriores además del tratamiento con vancomicina o fidaxomicina por 14 días realizar tapering o pulsos con vancomicina o con fidaxomicina o tapering

con rifaximina (ver tabla). No se recomienda metronidazol como monoterapia para ningún episodio de recurrencia excepto si no hay disponibilidad de las otras drogas o por efectos adversos de estas.

En la segunda recurrencia o episodios posteriores se recomienda realizar un Trasplante de Microbioma Fecal (TMF) aunque el panel de expertos mantiene que se realice luego de un nuevo tratamiento más tapering con vancomicina. Consiste en trasplantar microbiota de donante sano a un paciente ya sea por tubo nasoduodenal o nasoyeyunal, por cápsulas, intra-rectal o por colonoscopia. Las condiciones que pueden influir en el éxito del TMF son la edad, patología médica subyacente, tratamiento para ICD previo, tiempo entre el TMF y el episodio, preparación intestinal previo a TMF para disminuir la presencia de antimicrobianos en tubo digestivo y menor microbiota disbiótica, la cantidad, calidad y sitio en el que se realiza el TMF. Este procedimiento requiere un meticuloso screening del donante.

Otras consideraciones:

Para los equipos PROA la ICD tiene una relación directa con la exposición a antimicrobianos, por la presión de selección que estos ejercen sobre la microbiota del paciente. Todos los antimicrobianos están asociados a una eventual ICD pero el riesgo es diferente para cada grupo observándose un riesgo mayor con el uso de clindamicina, fluorquinolonas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemes. También se observa más recurrencia si se utilizaron combinaciones de antimicrobianos y en tratamientos prolongados. Las recurrencias se observan hasta 3 meses luego del uso de estos. Es función del PROA que la prescripción de los antimicrobianos sea en función del más reducido espectro y con la menor duración posible.

En relación a los inhibidores de la bomba de protones si bien no hay evidencia de causalidad si hay de asociación, por lo que se sugiere suspender si los mismos son innecesarios en particular si el paciente desarrolla ICD o si va a recibir antibioticoterapia. En cuanto a los antiespasmódicos es una recomendación de expertos tratar de evitar su uso.

Profilaxis:

No hay evidencia que apoye el uso de probióticos en la profilaxis primaria. En cuanto a una profilaxis

secundaria se plantea que si el paciente va a ser expuesto a un nuevo tratamiento antimicrobiano en casos de alto riesgo y múltiples recurrencias recientes, puede realizarse vancomicina enteral mientras recibe los antimicrobianos y hasta una semana luego de suspendidos. No hay evidencia suficiente que apoye el uso de probióticos tampoco en profilaxis secundaria. El uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a las toxinas ha demostrado eficacia con bezlotoxumab (dirigido a toxina B) no disponible en nuestro medio aún.

Guías IDSA/SHEA: 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*. doi: 10.1093/cid/cix1085

Diagnóstico:

En cuanto a los test diagnósticos cabe destacar que cuanto más sensible es un test más posibilidades de obtener un resultado falso positivo. Un pequeño porcentaje de la población general, un 3% a un 26% de los pacientes hospitalizados y aproximadamente un 5 a un 7 % de ancianos en residenciales son portadores asintomáticos de *C. difficile*. Es decir que siempre va a haber un grupo que dará positivo para *C. difficile* pero que no tendrá una ICD. Por ellos es que las guías insisten en sólo testear los pacientes que cumplan con los criterios de sospecha de ICD con diarrea de instalación aguda (es decir al menos tres deposiciones líquidas en 24 horas). Se parte de la premisa de cuál es la práctica institucional: si está pautado estudiar muestras de pacientes que no reciben laxantes y que cumplen con el criterio de 3 o más deposiciones líquidas en 24 horas sería suficiente realizar un test de amplificación de ácidos nucleicos-NAAT. Pero si se trata de un centro donde no se parte de esta premisa entonces se sugiere que haya un algoritmo de más pasos definido en vistas a reducir los falsos positivos. Este debe incluir un primer paso de screening con una técnica de alta sensibilidad para determinar la presencia de *C.difficile* (ya sea un test para antígeno glutamato-deshidrogenasa o un test de amplificación de ácidos nucleicos-NAAT) y si este es positivo debe realizarse un test específico para la presencia de toxinas.

Estratificación de la severidad:

En este caso se distingue entre episodio no severo (leucocitosis \leq 15000 cel/ml y creatinemia $>$ 1,5 mg/dl), episodio severo (leucocitosis $>$ 15000 cel/ml y creatinemia $>$ 1,5 mg/dl) y episodio fulminante (hipotensión, shock, ileo o megacolon) y entre primera recurrencia y subsiguientes. Se plantea que los criterios de severidad utilizados probablemente serán reinterpretados en función de scores de gravedad que sean validados en el futuro.

Tratamiento:

La primer medida recomendada es suspender tratamientos antimicrobianos concomitantes de ser posible. También se considera si hay alta sospecha y el resultados de los test demoran iniciar tratamiento adecuado a estratificación clínica y aplicar precauciones para evitar transmisión. Uno de los principales cambios en estas guías es en el tratamiento de la ICD en adultos dado que no se recomienda más al metronidazol como tratamiento de primera línea y la vancomicina pasa a ser el fármaco de elección independientemente de la gravedad del paciente, eventualmente sustituida por la fidaxomicina. Esta recomendación se basa en los últimos estudios publicados que evidencian una mayor tasa de curación y menor tasa de recurrencias en el mes siguiente al episodio con el uso de vancomicina o fidaxomicina en comparación con metronidazol. Previamente metronidazol era considerado el tratamiento de elección, en particular cuando emergen los enterococos resistentes a la vancomicina (ERV). Se consideraba que el uso de metronidazol era más seguro al no generar presión de selección para la emergencia de ERV evitando el uso de vancomicina. Pero en estudios recientes se ha puesto en evidencia que es menos efectivo que la vancomicina, con menor tasa de curación y mayor tasa de recurrencia.

Las excepciones son en casos leves a moderados cuando la accesibilidad a vancomicina o fidaxomicina es limitada (lo que es razonable en vistas a un costo menor del metronidazol que la presentación oral de vancomicina y que la fidaxomicina) o si no pueden utilizarse estas drogas por efectos adversos como alergias. También está indicado aunque sólo en combinación en caso de una presentación fulminante (ileo, megacolon, shock) asociándolo por vía endovenosa a vancomicina o fidaxomicina entral.

Cabe destacar además los efectos adversos del uso de metronidazol como la polineuropatía periférica y otros con potencial compromiso del SNC.

Otro cambio importante en las guías es el trasplante de microbiota fecal (TMF) que se agrega como opción terapéutica para las recurrencias, en particular las que no responden a pesar de tratamiento adecuado. Aún faltan estudios randomizados que comparen la efectividad del TMF frente a tratamientos antimicrobianos y de los efectos a largo plazo de un nuevo microbioma en los pacientes tratados.

Profilaxis:

Aunque *Lactobacillus* y *Saccharomyces boulardii* han sido asociados a una reducción en la recurrencia de ICD no hay estudios randomizados que evidencien este beneficio. Por ello la recomendación sistematizada de su uso no es posible.

En caso de pacientes que requieran ser expuestos a un nuevo curso de antimicrobianos puede considerarse realizar profilaxis secundaria con vancomicina 125 mg/día o fidaxomicina 200 mg/día incluso extendiendo el tratamiento a 14 días, aunque aún faltan estudios sobre dosis y tiempo necesarios. También se sugiere suspender los IBP innecesarios así como evitar el uso de antiespasmódicos.

Otras consideraciones:

La guía realiza recomendaciones en cuanto a definición de infección asociada a cuidados de la salud o comunitaria, así de cómo realizar la vigilancia, expresar la incidencia y la presentación de brotes o epidemia alta. También realiza recomendaciones a los CIH para la aplicación de precauciones o creación de cohortes, sin cambios significativos con respecto a las guías previas. En cuanto a la higiene de manos en situaciones de brote o hiperepidemia se recomienda lavado de manos con agua y jabón mientras que en situaciones de epidemia baja puede recurrirse a la higiene de manos con alcohol en gel, excepto si hay contacto directo con heces o en áreas con posible contaminación con heces. Se promulga que el paciente se higienice las manos y se duche para disminuir esporas, así como la utilización de equipos y material descartable. Utilizar en la higiene y desinfección sustancias esporicidas compatibles con los equipos y mobiliario.

Para los equipos PROA también apunta a una intervención que disminuya la exposición en frecuencia y duración a antimicrobianos en particular los de alto riesgo para ICD como fluorquinolonas, clindamicina y cefalosporinas.

Conclusiones de la revisión de ambas guías:

Ambas tienen como puntos en común la necesidad de testear al paciente que realmente cumple con los criterios de una ICD probable, es decir sospecha de ICD (por factores de riesgo) con instalación aguda de diarrea (es decir al menos 3 deposiciones líquidas en menos de 24 horas) y que no se encuentran recibiendo laxantes.

Concuerdan con la realización de un test de biología molecular único si se sigue una premisa sistematizada de la definición de diarrea o la confección de un algoritmo diagnóstico para evitar falsos positivos si no se es tan estricto al momento de la sospecha diagnóstica. En nuestro país parecería seguir siendo necesario un algoritmo de dos pasos ya sea se utilice test para detección de antígeno glutamatodeshidrogenasa o un test de amplificación de ácidos nucleicos-NAAT como primer paso, debiéndose emplear como segundo paso un test de detección de toxinas.

En cuanto a la estratificación ambas guías clasifican a los pacientes en no graves (leve a moderada) versus grave (y no complicada) versus fulminante (grave y complicada) y sugieren el uso de scores de gravedad que aún se encuentran en proceso de validación (como el ATLAS). A priori en ambas guías sólo parece considerarse la leucocitosis y el valor de creatinemia para discernir entre grave y no grave. A nuestro juicio estos parámetros deben ser complementarios más que los únicos a tener en cuenta sumado a la presentación clínica (dolor abdominal, tasa de deposiciones, elementos sugestivos de disfunción orgánica, etc).

En lo referente al tratamiento la principal medida siempre es suspender de ser posible los antimicrobianos que recibía el paciente.

Dentro del tratamiento antimicrobiano para la ICD el principal cambio y en esto coinciden ambas guías, es que se retira el metronidazol como fármaco de primera línea en monoterapia en los casos no graves. Lo que se sustenta en una menor tasa de cu-

ración y mayor tasa de recidivas cuando se emplea en monoterapia, aunque ambas dejan planteado su uso si el acceso a la vancomicina enteral o fidaxomicina es limitado o si por efectos adversos estas drogas no pudieran emplearse. Cabe destacar que si bien el uso de la presentación parenteral de vancomicina por vía enteral es ampliamente realizado a nivel mundial, estas guías se refieren a la presentación enteral de vancomicina.

Otro tema controversial es la profilaxis con probióticos. Destacamos que aunque el daño es raro dado que el beneficio no es seguro, en los inmunodeprimidos o en pacientes con mucosa intestinal no intacta en los que puede haber translocación no lo recomendaríamos.

En nuestro medio pensamos que esto se puede traducir en las siguientes recomendaciones:

- intentar realizar tratamientos antimicrobianos seguros, con espectro reducido y por tiempos limitados.
- suspender tratamientos antimicrobianos de ser posible en pacientes con ICD
- testar sólo pacientes que cumplan con los criterios de sospecha que tengan diarrea
- mantener un algoritmo de dos pasos al menos
- estratificar siempre al episodio de ICD en vistas al tratamiento a ofrecer
- en ICD leve a moderada en paciente no inmunodeprimido o que no está expuesto a otro tratamiento antimicrobiano concomitante o que se puede suspender y no será necesario reiniciarlo, o de origen comunitario, parece seguro utilizar en un primer episodio metronidazol por 10 días, e incluso prolongarlo por 14 días. Si a los 7 días de tratamiento el paciente no mejora considerar el switch a vancomicina enteral.
- en ICD grave o grave y complicada no habría en principio cambios en las recomendaciones actuales.

Creemos que la oportunidad que tienen los equipos PROA de actuar en la prevención de esta infección es de extrema importancia, como lo refieren ambas

guías, en el entendido de guiar la prescripción segura, con la menor exposición posibles a antimicrobianos de menor espectro y con la menor duración posible.

Tabla: Tratamiento de ICD en relación a criterios de severidad, setiembre 2018.

Primer episodio	Clínica	Tratamiento	Comentarios
Leve a Moderada	Diarrea (3 o más deposiciones líquidas en 24 horas) No elementos de severidad	Vancomicina 125 mg v.o. cada 6 horas por 10 días En inmunocompetente, sin otros factores de riesgo, origen comunitario, primer episodio: Metronidazol 500 mg v.o. cada 8 horas por 10 días.	La presencia de íleo puede subestimar la diarrea. En caso de recidiva se debe tener en cuenta no sólo la estratificación del cuadro actual sino también otros factores que favorezcan la misma.
Severa	Leucocitosis > 15000 cel/mm ³ Creatininemia x 1,5 del valor inicial. Albuminemia < 30 mg/dl Considerar también: Fiebre, chuchos, dolor abdominal, diarrea de alta tasa (más de 6 deposiciones/día), evidencia imagenológica o endoscópica de colitis.	Vancomicina 125 mg v.o. (o por sonda) cada 6 horas por 10 a 14 días.	Se deben considerar severos los casos en: añosos (> 65 años), inmunodeprimidos o graves por otras causas.
Severa y complicada	Shock Íleo Megacolon tóxico Peritonitis Perforación colónica. Lactacidemia elevada > 5 mmol/l	Vancomicina 125 a 500 mg v.o. (o enteral por sonda) + metronidazol 500 mg i.v. cada 8 horas. Presencia de íleo: agregar vancomicina intra-rectal 500 mg diluida en 100 ml de solución salina cada 6 horas.	Consulta con equipo quirúrgico precoz. Colectomía de emergencia: considerar en pacientes con megacolon tóxico, perforación, abdomen agudo o shock séptico. Alternativa: Confección de ileostomía en asa con irrigación anterógrada con vancomicina.
Recurrencia			
Primera recurrencia Leve a moderada		Vancomicina 125 mg v.o. cada 6 horas por 14 días. Si no se puede utilizar vancomicina indicar Metronidazol 500 mg v.o. cada 8 horas por 14 días.	
Primera recurrencia Severa no complicada		Vancomicina 125 mg v.o. cada 6 horas por 14 días.	

Segunda recurrencia o posteriores		<p>Vancomicina en tapering prolongado o en pulsos (ejemplo: 125 mg v.o. cada 6 horas por 14 días; luego 125 mg v.o. cada 8 horas por 7 días; luego 125 mg v.o. cada 12 horas por 7 días; 125 mg v.o. una vez al día por 7 días, y luego cada 2 o 3 días por 2 a 8 semanas)</p> <p>Vancomicina 125 mg v.o. cada 6 horas por 10 días y luego rifaximina 400 mg cada 8 horas por 20 días.</p>	<p>Considere el trasplante de microbiota fecal para la recurrencia después de un tratamiento con tapering de vancomicina.</p>
-----------------------------------	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla. Adaptado de Paciel, D. & Medina Presentado, J. (2015). *Clostridium difficile*: historia de una infección emergente y su manejo actual. ANFAMED, *Universidad de la República, Uruguay*, 2(1), 87-95. <http://www.anfamed.edu.uy/index.php/rev/article/view/144>