



Seminario

Clostridioides difficile

Revisión sobre el manejo clínico terapéutico

Asist. Dra. Elisa cabeza
Postg. Dra. Lucía Dalcín
Postg. Dr. Juan Pablo Castro



Historia 1

SM, 63 años.

AP:

- DM II, obeso.
- Sustitución valvular mitral en 2013 con válvula protésica. ICC.
- FAC ACO con warfarina

Derivado al HC el 23/7 por ETE con disfunción de prótesis valvular mitral mecánica, para valoración por cirugía cardíaca.

Al ingreso, paciente estable hemodinámicamente, en apirexia, elementos de clínicos de ICGD-04/08 sustitución valvular mitral por bioprótesis. Tiempos quirúrgicos largos. Px con Vancomicina y Gentamicina.

Permanece post operatorio inmediato, 48 hs en CTI. Anemia severa que requiere transfusión de GR. Se mantiene Vancomicina 1 g cada 12 hs de forma profiláctica por 72 hs.

Reingresa a CCVU, con evolución tórpida, múltiples complicaciones



A los 29 días del ingreso presenta episodio de distensión abdominal, deposiciones líquidas, sin elementos anormales. En apirexia. Sin otros elementos a destacar.

Cambio de SV bajo prof con ceftriaxona:

- UC bajo SV UFC: *E. cloacae complex*, sensible a cefepime, cefotaxima y amikacina.
- HC x 2: En 1 botella: *S. maltophilia*.
- *C. difficile*: GDH POSITIVO, TOXINAS A,B NEGATIVO. PCR TOX B POSITIVO. Se inicia Vancomicina vo 125 mg vo cada 8 hs.

26/8 Valorado por enfermedades infecciosas: Paciente con mal aspecto general, tendencia al sueño, hemodinámicamente inestable, requerimiento de inotrópicos. Apirético. Anuria. Presenta distensión abdominal, RHA aumentados, deposiciones líquidas en pañal.

Hb 9.7 g/dl, PLT 208.000/mm³, GB 5950/mm³. Crea 1.38 mg/dL (previa 0.88). Azo 41 mg/dL. Cl 91 mEq. K 3.5 mEq. Na 138 mEq. Alb 2.7. FyEH sp. PCR 24/8 37.9 mg/L.



Planteo: Shock séptico a punto de partida de Infección por CD severa y complicada / Bacteriemia a BGN en ese momento aún no tipificado.

Conducta:

- Se sugiere iniciar vancomicina a dosis plenas 500 mg cada 6 hs vo + metronidazol 500 mg cada 8 hs iv. Suspender omeprazol
- Adicionar meropenem 1 gr cada 8 hs para cobertura de BGN, que se suspenden a las 24 hs al recibir aislamiento *S. maltophilia* con tiempo tardío de positividad (35 hs). HC x 2 posteriores sin desarrollo.

Cumple 14 días de tratamiento con Metronidazol y Vancomicina.

Muy buena evolución clínica y paraclínica. Descenso progresivo de ionotrópicos. Disminución de deposiciones líquidas y distensión abdominal. Se mantiene en apirexia. Sin otras complicaciones infecciosas.



Historia 2

SF. 37 años

AP :

- Tabaquista intensa desde la adolescencia.
- HPV, condilomas a nivel vulvar.
- 09/11-30/12: Dx. sd mielodisplásico de alto riesgo.

AEA

- múltiples y prolongadas internaciones en vinculación al SMD, múltiples tratamientos antimicrobianos con planteo de Cistitis, colecistitis alitiásica, bacteriemia a *P. agglomerans* y *E. Fecalis* en este contexto.
- 02-03/2021. Pulsos cortos de: MEM , AMP/Sul y metronidazol.



6/21: Se realiza trasplante de médula ósea en H. Maciel.

07/21: episodio de deposiciones líquidas en ausencia de otra sintomatología, en apirexia, se realiza GDH+ y Tox B+.

De la PC se destaca: Hb 10,6 Pqt 54000, GB 17746 Neutrófilos 15540 Linfocitos 730. Azo, crea y ionograma normales

Planteo: ICD leve-moderada

Comienza tratamiento con: Vancomicina 125 mg VO cada 6 hs + Metronidazol 500mg VO cada 8 hs. Completa 10 días de tratamiento.

Persiste con sintomatología urinaria baja, se interpretan como nuevos episodios de cistitis, por lo que recibe múltiples planes antibióticos.

Cistitis hemorrágica a BK virus que requiere tratamiento sintomático.



9/21: Neutropenia febril, recibe Meropenem.

Bajo Vancomicina VO 125 mg cada día, agrega episodios de deposiciones líquidas en abundante cantidad, sin otra sintomatología acompañante.

Al examen lúcida, regular estado general. PyM: Hipocoloreada. HD estable. Abd: distensión abdominal leve, dolor difuso a la palpación profunda. RHA presentes, aumentados en tiempo e intensidad.

Hb 10g/dl. PQT: 16.000/mm³. GB: 100/mm³. N: 40/mm³. L: 30/mm³ Azo: 35 mg/dL. Crea: 0,59 mg/dL.

Se realiza GDH+ y Tox AyB +.

Valorada por equipo de enfermedades infecciosas: Planteos diagnósticos:

ICD primera recurrencia leve/moderada.



VAN 250 mg VO cada 6 horas + MET 500 mg IV cada 8 horas.

Se suspende Meropenem e inicia tto con Tigeciclina 50 mg iv c/12 hs + Amikacina 750 mg iv / día para tto de neutropenia febril.

Completa tto con Metronidazol iv por 9 días + Vancomicina vo por 15 días.

Remisión paulatina y completa de deposiciones líquidas y sintomatología digestiva.

Se plantea posterior estrategia en tapering con vancomicina:

125 mg vo c/6 hs por 7 días; 125 mg vo c/8 hs por 7 días; 125 mg vo c/12 hs por 7 días; 125 mg vo / día por 7 días.



Discusión - Factores de riesgo para desarrollo de CD



Discusión - Factores de riesgo para desarrollo de CD

HC 1:

- Comorbilidades (DM)
- Estado proinflamatorio (PO), obesidad
- Baja albúmina sérica
- Hospitalización > 2 semanas.
- Profilaxis quirúrgica?

HC 2:

- Comorbilidades
- Afectación inflamatoria secundaria a tto y enfermedad de base?
- Estado inmunitario, malnutrición.
- Sexo femenino
- Hospitalización > 2 semanas
- Tratamiento con antibióticos



Factores de riesgo de desarrollo de ICD

Se pueden dividir en tres:

Factores del huésped:

- Edad > 65 años
- Comorbilidades
- Afecciones subyacentes, enfermedades inflamatorias del intestino
- Estado inmunitario, malnutrición, obesidad.
- Sexo femenino
- Baja albúmina sérica



Factores de riesgo de desarrollo de ICD

Exposición a las esporas de *C. difficile*:

- Hospitalizaciones: La duración de la estancia > 2 semanas ha demostrado ser un factor de riesgo de CDI. Los hospitales con medidas de prevención y control de la infecciones bien implementadas tienen un menor riesgo de CDI nosocomial.
- Fuentes comunitarias
- Instituciones que brindan cuidados de salud a largo plazo



Factores de riesgo de desarrollo de ICD

Factores que alteran el microbioma colónico normal (antibióticos, otros medicamentos, cirugía):

- El riesgo de ICD se multiplica hasta por seis durante el tratamiento con antibióticos y en el mes posterior.
- Aunque casi todos los antibióticos se han asociado con la CDI, tradicionalmente se ha considerado que la clindamicina, las cefalosporinas de tercera generación, las penicilinas y las fluoroquinolonas son las que presentan el mayor riesgo.
- Se ha demostrado una asociación entre la CDI y el tratamiento antimicrobiano > 10 días
- La profilaxis quirúrgica con una sola dosis de antibióticos, puede aumentar el riesgo de los pacientes tanto de colonización como de infección por *C. difficile*



Factores pronósticos potenciales para la ICD grave (ICDs)



Journal Pre-proof

Prognostic factors for severe and recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review

Tessel M. van Rossen, Rogier E. Ooijevaar, Christina M.J.E. Vandenbroucke-Grauls, Olaf M. Dekkers, Ed.J. Kuijper, Josbert J. Keller, Joffrey van Prehn



PII: S1198-743X(21)00552-8

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.026>

Reference: CMI 2703

To appear in: *Clinical Microbiology and Infection*

Received Date: 22 June 2021

Revised Date: 24 September 2021

136 estudios para el análisis final.
Revisión sistemática.
Identificar los factores de pronóstico clínico asociados con un mayor riesgo de desarrollar sCDI o rCDI.



Potential prognostic factor	Number of participants	Number of studies	Univariate			Multivariable			Direction of effect†	GRADE factors								
			+	0	-	+	0	-		Phase	Study limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Moderate/large effect size	Dose effect	Quality of evidence
Demographics																		
Higher age	4,240,336	53	37	14	0	26	14	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓	+++
Gender*	4,227,035	40	5M	32	2F	3M	12	2F	▲M	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Caucasian ethnicity	1,266,818	9	1	7	0	0	3	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Comorbidities																		
More comorbidities	4,213,018	32	20	10	0	11	11	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	✓	✓	+++
Cardiovascular	1,287,293	19	8	10	0	4	8	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	++
Pulmonary	1,345,420	16	6	9	0	3	6	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	++
Neurological	88,881	11	1	8	1	2	3	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
ADL dependency	1,729	6	5	1	0	2	3	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	+
Infection	4,900	7	3	3	0	1	3	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	++
Malignancy	1,347,205	23	7	14	0	5	5	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Chronic renal disease	2,875,427	24	7	16	0	6	2	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Liver disease	1,343,798	11	2	8	0	2	3	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Inflammatory bowel disease	79,856	6	1	4	1	1	1	1	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Diabetes mellitus	1,357,184	24	3	16	3	1	8	3	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Immunocompromised	95,665	26	7	18	1	6	6	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Under- or overweight*	1,263,658	6	1	6	0	1	2	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Medication																		
Acid suppression/peptic ulcer disease	83,876	11	4	7	0	3	3	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	++
PPIs	8,521	17	3	14	0	0	4	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
H2 receptor antagonists	4,564	9	2	7	0	1	1	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Antibiotic use¶	11,985	24	4	19	0	3	5	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Fluoroquinolones	4,053	9	1	8	0	0	2	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Antiperistaltics	2,559	5	0	5	0	0	0	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Recent medical history																		
Previous surgery	10,433	8	1	7	0	0	2	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Malnutrition/(par)enteral feeding	4,190	8	2	6	0	1	3	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++

CDI factors																		
Healthcare facility associated	13,677	30	10	20	0	2	9	0	▲	1	×	✓	✓	✓	× [^]	×	×	+
Community associated	3,093	6	1	5	0	0	1	0	▼	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
NAP1/027 strain	12,053	20	9	9	1	7	2	1	▲	2	×	×	✓	✓	✓	×	×	++
Binary toxin	3,836	7†	3	5	0	1	0	0	▲	2	✓	×\$	✓	✓	✓	×	×	++
Positive toxin EIA	11,864	10	7	3	0	3	3	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	++
Prior CDI (>3 months)	2,341	5	0	5	0	0	2	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Recurrent CDI (<3 months)	12,842	5	3	2	0	1	1	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	+
Laboratory values																		
Anemia	6,121	9	4	5	0	2	3	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	+
Thrombocytopenia	5,125	6	4	2	0	2	2	0	▲	1	×	×	✓	×	✓	×	×	+
Electrolyte imbalance	1,263,366	3	3	0	0	2	1	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	+

Factores pronósticos potenciales para la ICD recurrente.



Potential prognostic factor identified	Number of participants	Number of studies	Univariate			Multivariable			Direction of effect†	GRADE factors								
			+	0	-	+	0	-		Phase	Study limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Moderate/large effect size	Dose effect	Quality of evidence
Demographics																		
Higher age	52,312	35	15	15	0	16	5	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	+++
Gender	7,074	8	0	7	0	0	1	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Male	15,769	10	2	7	0	1	1	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Female	5,833	12	2	9	0	1	2	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Community-acquired CDI	13,837	7	1	5	1	1	1	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Hospital-acquired CDI	10,468	10	4	5	1	1	2	1	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	++
Caucasian race	13,335	3	2	1	0	1	0	0	◀▶	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	+
CDI factors																		
Severe CDI	8,796	10	2	7	0	2	2	0	▲	1	×	✓	✓	×	✓	×	×	+
Ribotype 027 strain	6,921	5	2	3	0	1	2	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	++
Recurrent CDI episode (<3 months)	20,868	8	2	3	0	3	1	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	++
Comorbidities																		
Charlson comorbidity index	30,045	13	2	7	0	2	4	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Cardiovascular (CHF/MI)	20,160	11	4	7	0	0	1	0	▲	1	×	✓	✓	×	✓	×	×	++
Peripheral vascular disease	18,318	6	2	4	0	0	0	0	◀▶	1	×	×	✓	×	✓	×	×	+
Cerebrovascular (stroke)	17,785	6	2	4	0	0	0	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
(Chronic obstructive) Pulmonary disease	19,908	11	1	10	0	0	0	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
(Chronic) Renal disease/failure	26,440	19	3	15	0	2	1	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	+++
Diabetes mellitus	20,745	14	2	12	0	1	0	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	+++
Liver disease	14,378	8	0	8	0	0	0	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Inflammatory bowel disease	13,977	6	3	3	0	1	2	0	◀▶	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	++
Dementia	12,458	5	1	4	0	0	0	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	++
Malignancy	13,685	10	0	10	0	0	0	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Solid malignancy	10,078	4	1	3	0	0	0	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	+
Hospital admission factors																		
Prior hospitalization (<3 months)	31,952	8	5	2	0	2	2	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	++
Requirement of ICU admission	28,356	8	2	4	0	0	3	0	◀▶	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Increased length of stay (>10 days)	2,464	5	3	2	0	1	2	0	◀▶	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	+
Medication																		

Concomitant non-CDI AB	7,980	8	2	4	0	2	3	0	◄►	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	+
Proton pump inhibitor	43,653	23	6	14	1	8	3	1	◄►	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	++
<i>PPI prior to CDI</i>	14,308	5	2	3	0	0	0	0	◄►	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	+
<i>PPI during/after CDI</i>	11,785	7	6	1	0	2	2	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
H2 receptor antagonist	29,998	5	2	2	0	2	1	0	◄►	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Steroids / immunosuppression	11,429	10	3	6	0	2	3	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Probiotics	29,847	4	3	0	0	2	1	0	◄►	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Chemotherapy	20,494	8	0	7	0	1	1	0	◄►	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Parenteral feeding	2,988	7	1	6	0	0	0	0	◄►	1	×	✓	✓	✓	×	×	×	+
Inciting AB																		
Aminopenicilin	10,435	5	1	4	0	0	0	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Cephalosporin	4,086	4	0	4	0	0	0	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Fluorquinolones	15,657	12	3	9	0	2	0	0	◄►	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Aminoglycoside	10,271	4	1	3	0	0	0	0	◄►	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Clindamycin	10,679	5	2	3	0	1	0	0	▲	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	+
Macrolide	10,435	5	1	4	0	0	0	0	◄►	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Carbapenem/meropenem	9,938	7	0	7	0	0	0	0	◄►	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Laboratory values																		
Leukocytes (mean/peak)	22,954	17	6	10	0	1	3	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Albumin (mean/low)	18,737	12	4	8	0	1	2	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Creatinine (mean/peak)	19,651	14	1	12	0	1	2	0	▲	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	+++
C-reactive protein	9,805	5	2	2	0	0	0	0	◄►	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	+
Symptoms																		
Fever	3,740	9	3	6	0	2	0	0	◄►	1	×	✓	✓	✓	✓	×	×	++
Abdominal pain	5,756	5	2	3	0	0	0	0	◄►	1	×	×	✓	✓	✓	×	×	+

Respecto a las historias antes mencionadas:

Consideran que fueron correctamente estratificadas de acuerdo a la gravedad?



ESTADIFICACIÓN

TABLE 1. Summary of CDI Severity Classification From ACG, IDSA, and ECCMID Guidelines^a

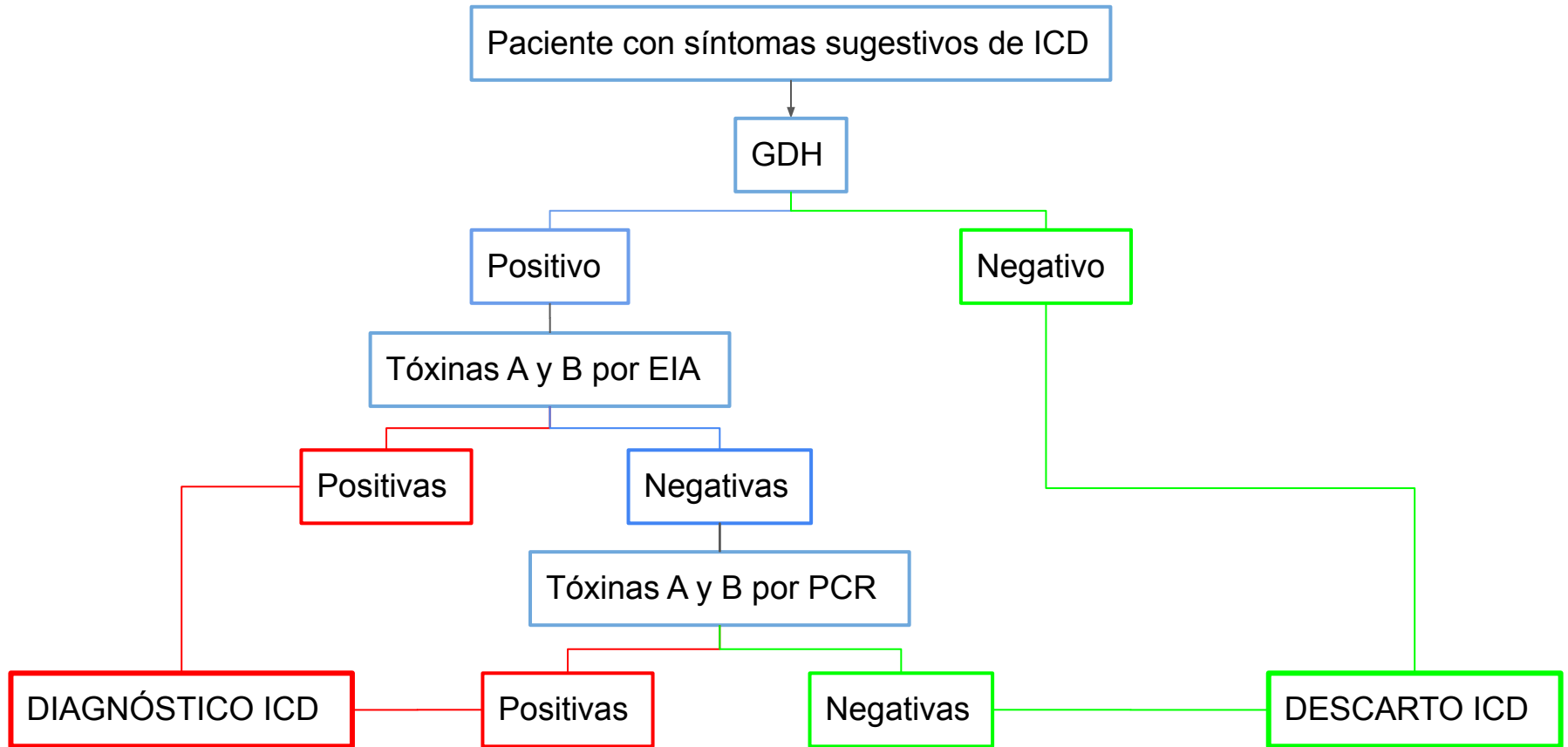
CDI severity ^b	ACG 2013 ¹⁰	IDSA 2017 ⁹	ECCMID 2009 ¹¹ and 2014 ¹²
Mild or moderate (nonsevere)	Diarhea and no signs or symptoms meeting criteria for severe or fulminant CDI	WBC <15×10 ⁹ /L and serum creatinine <1.5 mg/dL	Stool frequency <4 times daily No signs of severe colitis
Severe	Serum albumin <3 g/dL and 1 of the following: WBC ≥15×10 ⁹ /L Abdominal tenderness	Leukocytosis (WBC ≥15×10 ⁹ /L) or serum creatinine >1.5 mg/dL	Fever >38.5°C Rigors Hemodynamic instability
Fulminant	Any of the following attributable to CDI: ICU admission Hypotension Fever ≥38.5°C Ileus Mental status changes WBC ≥35×10 ⁹ /L or <2×10 ⁹ /L Serum lactate >2.2 mmol/L End organ failure	Hypotension or shock Ileus Megacolon	Peritoneal signs Ileus WBC >15×10 ⁹ /L Marked left shift Increase in serum creatinine (≥1.5× baseline) Elevated serum lactate

^aACG = American College of Gastroenterology; CDI = *Clostridioides difficile* infection; ECCMID = European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; ICU = intensive care unit; IDSA = Infectious Diseases Society of America; WBC = white blood cell count.

^bECCMID 2014 guidelines classify CDI into only two groups according to severity: nonsevere and severe.



Algoritmo diagnóstico del Hospital de Clínicas:



Los tratamientos indicados en las historias clínicas mencionadas, creen que estuvieron bien dirigidos de acuerdo con los planteos realizados?



TRATAMIENTO

Objetivos del tratamiento: El principal objetivo es la eliminación de síntomas, y el objetivo secundario es la prevención de la ICD recurrente.

Medidas no farmacológicas

1. minimizar el uso de atb.
2. IPP
3. Minimizar internaciones prolongadas
4. Institucional. CIH atento a la búsqueda posible brotes, audite el cumplimiento medidas de aislamiento
5. Institucional PROA

Recomendaciones:

1. Minimizar la frecuencia y duración de la terapia con antibióticos de alto riesgo y el número de agentes antibióticos prescritos para reducir el riesgo de ICD (*recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada*) .
2. Implementar un programa de administración de antibióticos (*recomendación de buenas prácticas*) .
3. Los antibióticos a los que se dirigirá deben basarse en la epidemiología local y las cepas de *C. difficile* presentes. Se debe considerar la restricción de fluoroquinolonas, clindamicina y cefalosporinas (excepto para la profilaxis antibiótica quirúrgica) (*recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada*) .



TABLE 2. Summary of Standard Pharmacologic Therapy According to CDI Severity and Recurrence From ACG, IDSA, and ECCMID Guidelines^{a,b}

CDI severity ^c or recurrence	IDSA 2017 ¹⁰	ACG 2013 ⁹	ECCMID 2009 ¹¹ and 2014 ¹²
Mild or moderate	Vancomycin 125 mg qid × 10 d or Fidaxomicin 200 mg bid × 10 d or Metronidazole 500 mg tid × 10 d if vancomycin and fidaxomicin are not available	Metronidazole 500 mg tid × 10 d If unable to take metronidazole, vancomycin 125 mg qid × 10 d If no improvement in 5-7 d, consider changing to vancomycin (dosing as above)	Metronidazole 500 mg tid × 10 d If oral therapy is impossible, metronidazole 500 mg IV tid × 10 d
Severe	Vancomycin 125 mg qid × 10 d or Fidaxomicin 200 mg bid × 10 d	Vancomycin 125 mg qid × 10 d	Vancomycin 125 mg qid × 10 d If oral therapy is impossible, metronidazole 500 mg IV tid × 10 d, intracolonic vancomycin (500 mg in 100 mL of normal saline) every 4-12 h with or without vancomycin 500 mg qid by nasogastric tube
Fulminant	Vancomycin 500 mg qid and Metronidazole 500 mg IV every 8 h For complete ileus, consider adding vancomycin per rectum	Vancomycin 500 mg qid and Metronidazole 500 mg IV every 8 h and Vancomycin per rectum (500 mg in 500 mL of normal saline) qid	

CDI severity ^f or recurrence	IDSA 2017 ¹⁰	ACG 2013 ⁹	ECCMID 2009 ¹¹ and 2014 ¹²
First recurrence	Vancomycin 125 mg qid ×10 d if metronidazole was used initially Fidaxomicin 200 mg bid ×10 d or prolonged vancomycin taper (as below) if vancomycin was used initially	Treat with same regimen used for initial episode If severe, use vancomycin	Vancomycin 125 mg qid ×10 d or Fidaxomicin 200 mg bid ×10 d
Second or subsequent recurrences	FMT after ≥2 recurrences Vancomycin taper: 125 mg qid ×10-14 d, 125 mg bid ×7 d, 125 mg daily ×7 d, and 125 mg every 2 or 3 d for 2-8 w or Fidaxomicin 200 mg bid ×10d or Vancomycin 125 mg qid ×10d and then rifaximin 400 mg tid ×20 d	Vancomycin 125 mg qid ×10 d and then 125 mg daily pulsed every 3 d for 10 doses Consider FMT after third recurrence	Vancomycin 125 mg qid ×10 d and then consider pulsed-tapered strategy Consider FMT after third recurrence

^aACG = American College of Gastroenterology; bid = twice a day; CDI = *Clostridioides difficile* infection; ECCMID = European Congress of Clinical Microbiology; FMT = fecal microbiota transplant; IDSA = Infectious Diseases Society of America; IV = intravenously; qid = 4 times a day; tid = 3 times a day.

^bRoute of administration is oral unless indicated otherwise.

^cECCMID 2014 guidelines classify CDI into only two groups according to severity: nonsevere and severe.



El régimen para la disminución gradual de la vancomicina (tapering)

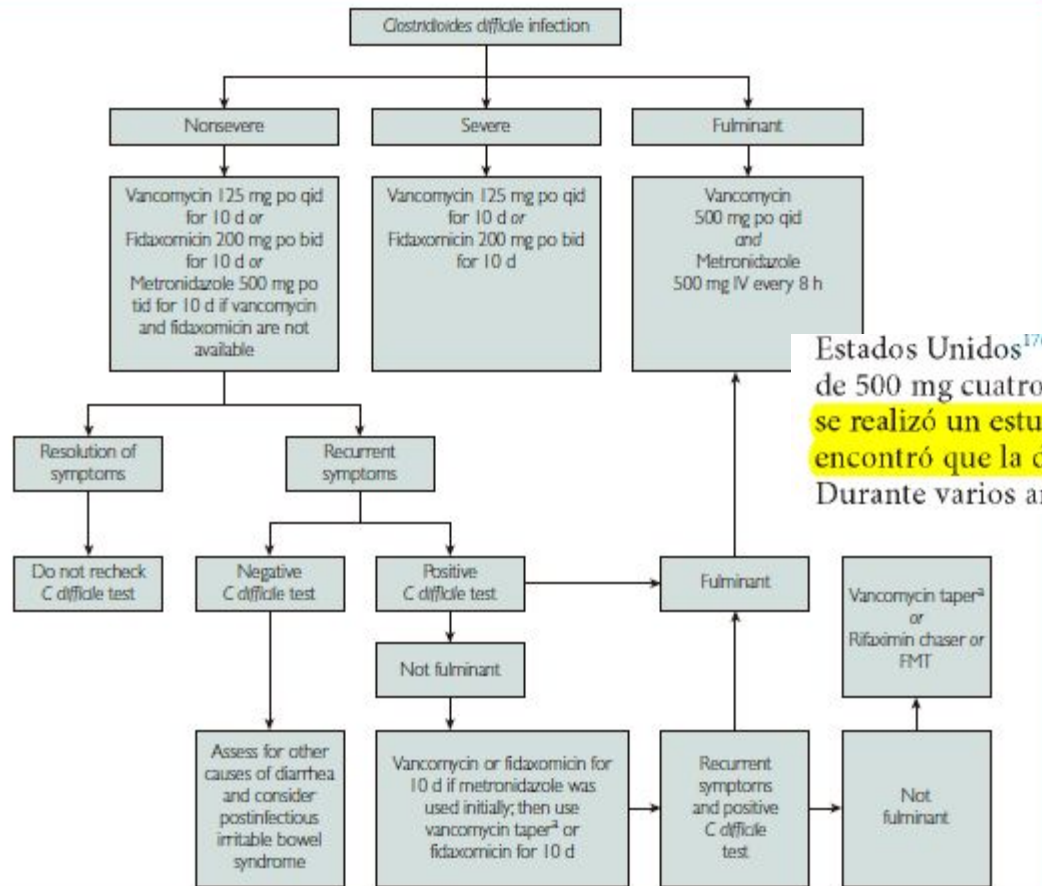
Las pautas de la IDSA de 2017 recomiendan tratar una primera recurrencia con vancomicina oral como un régimen decreciente y pulsado

1. 125 mg por vía oral 4 veces al día durante 10 a 14 días,
2. 125 mg por vía oral 2 veces al día durante 7 días,
3. 125 mg por vía oral una vez al día durante 7 días y
4. 125 mg por vía oral cada 2 o 3 días durante 2 a 8 semanas

o

1. 125 mg por vía oral 4 veces al día durante 10 días y luego rifaximina 400 mg 3 veces al día durante 20 días.





Estados Unidos¹⁷⁶. La dosificación de vancomicina fue por lo general de 500 mg cuatro veces al día inicialmente, pero para reducir el coste se realizó un estudio comparativo con 125 mg cuatro veces al día y se encontró que la dosis más baja era tan eficaz como la más elevada¹⁷⁷. Durante varios años existió un considerable debate sobre cuál era el

FIGURE Standard pharmacologic management of *Clostridioides difficile* infection. *The regimen for vancomycin taper is as follows: 125 mg orally 4 times daily for 10 to 14 days, 125 mg orally 2 times daily for 7 days, 125 mg orally once daily for 7 days, and 125 mg orally every 2 or 3 days for 2 to 8 weeks or 125 mg orally 4 times daily for 10 days and then rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days. bid = twice a day; FMT = fecal microbiota transplant; IV = intravenously; po = orally; qid = 4 times a day; tid = 3 times a day.

En caso de >2 recurrencias?

- Se prefiere la fidaxomicina a la vancomicina por menor tasas de recidivas con fidaxomicina
- Bezlotoxumab: anticuerpo monoclonal dirigido a la toxina B producida por *C. difficile*. En combinación con antibióticos orales estándar, tasas significativamente más bajas de rCDI que los pacientes tratados únicamente con antibióticos.
- Trasplante de microbiota fecal (TMF): Las indicaciones publicadas del TMF incluyen no sólo las múltiples recurrencias de la ICD (dos o más episodios de ICD leve a moderada y fracaso de una pauta descendente de 6-8 semanas con vancomicina o dos o más episodios de ICD grave que produzca un ingreso hospitalario y una morbilidad significativa) sino también la ICD moderada que no responde al tratamiento estándar (vancomicina) durante al menos una semana. La mayor evidencia con el TMF se tiene con los pacientes con múltiples recurrencias de la ICD.
- Utilización de probióticos: el beneficio de utilización no tiene evidencia suficiente, en los inmunodeprimidos o en pacientes con mucosa intestinal no intacta en los que puede haber translocación.



Qué otras opciones terapéuticas existen?

- TIGECICLINA: En la ICD fulminante. En pacientes que no responden a la vancomicina y el metronidazol, se ha utilizado tigeciclina administrada por vía intravenosa (dosis de carga de 100 mg seguida de 50 mg 2 veces al día) o inmunoterapia pasiva con inmunoglobulinas intravenosas (150-400 mg / kg), pero no se han realizado ensayos controlados. IDSA 2018
-
- **When a patient is deteriorating or progressing to severe-complicated CDI while on anti-CDI antibiotic therapy, addition of i.v. tigecycline 50 mg twice daily (100 mg loading dose) may be considered on a case-by-case basis. *Weak, Very Low***
- En resumen, 4 pacientes con CDI grave fueron tratados con éxito con tigeciclina. La terapia estándar previa había fracasado en 3 pacientes, mientras que 1 paciente fue tratado principalmente con tigeciclina. Se informó que *C. difficile* tiene valores bajos de CMI para la tigeciclina, y los niveles fecales están muy por encima de la CMI, incluso en heces formadas. Los resultados favorables sugieren que el uso de ti tigeciclina es una alternativa factible al uso de otros antimicrobianos n de otros antimicrobianos para el tratamiento de la CDI severa refractaria. (Bjorn L. Herpers. Intravenous Tigecycline as Adjunctive or Alternative Therapy for Severe Refractory Clostridium difficile Infection. Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1732–5)



Cuestiones prácticas

- Preparación de vancomicina para administración VO: diluir 1 amp 500 mg en 10 cc de SF.
 - Concentración de 50 mg/ml (125 mg= 2,5 ml, 250mg= 5 ml, 500mg= 10ml).
 - Para administrar diluir la dosis extraída del vial en 30 ml de agua.
 - Pueden agregarse edulcorantes a la solución a fin de mejorar su sabor.
 - Una vez que se constituye la solución debe ser refrigerada y es viable por 24hs en estas condiciones.
- En caso de enemas: diluir 1 amp 500 mg de vancomicina en 100cc de SF e infundir como enema por via intra rectal.



Efficacy of Oral Vancomycin in Preventing Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients Treated With Systemic Antimicrobial Agents FREE

Nicholas W. Van Hise , Alex M. Bryant, Erin K. Hennessey, Andrew J. Crannage, Jad A. Khoury, Farrin A. Manian [Author Notes](#)

PROFILAXIS

Estudio retrospectivo con el uso de vancomicina oral para prevenir la recurrencia de la ICD, en el que se había indicado a 113 pacientes dosis de 250mg o 125mg/2 veces al día (durante el curso de su terapia antibiótica sistémica y hasta 1 semana después) frente a 132 pacientes en los que no se indicó, encontrado que la ICD recurrente se presentó en el 4% de los que recibieron profilaxis frente al 27% de los que no la recibieron





VISITANTES: Consultar con el personal de enfermería antes de entrar.



GUANTES

- Póngase guantes para entrar a la habitación o box.
- Use guantes toda vez que toque la piel del paciente o superficies y artículos cercanos a él.
- Sáquese los guantes antes de retirarse de la habitación o box.

HIGIENE DE MANOS

- Evite el contacto innecesario con las superficies cercanas al paciente.
- Realice la higiene de las manos con alcohol-gel.
- Cuando las manos estén sucias, lávelas con agua y jabón.



Cuándo hacer higiene de manos:

1. Antes de tener contacto directo con el paciente
2. Después del contacto con sangre o fluidos corporales.
3. Después del contacto con la piel del paciente (dar la mano, tomar el pulso)
4. Durante la atención al paciente, si las manos van de un sitio contaminado a un sitio limpio.
5. Luego del contacto con objetos o dispositivos contaminados.
6. Después de quitarse los guantes.



BATA

- Use una bata para ingresar a la habitación o box.
- Quítese la bata y realice higiene de manos antes de retirarse.



TRASLADO DEL PACIENTE

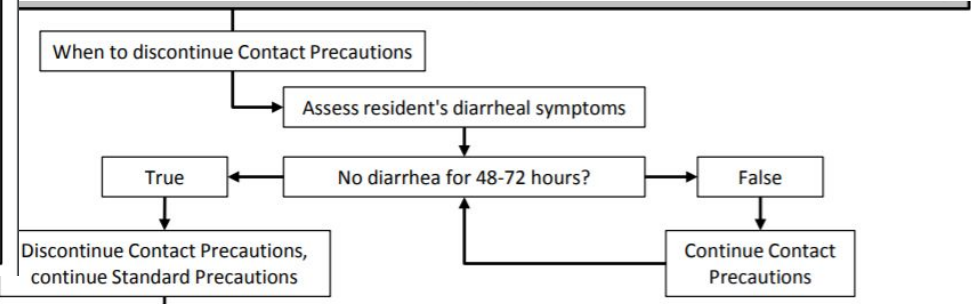
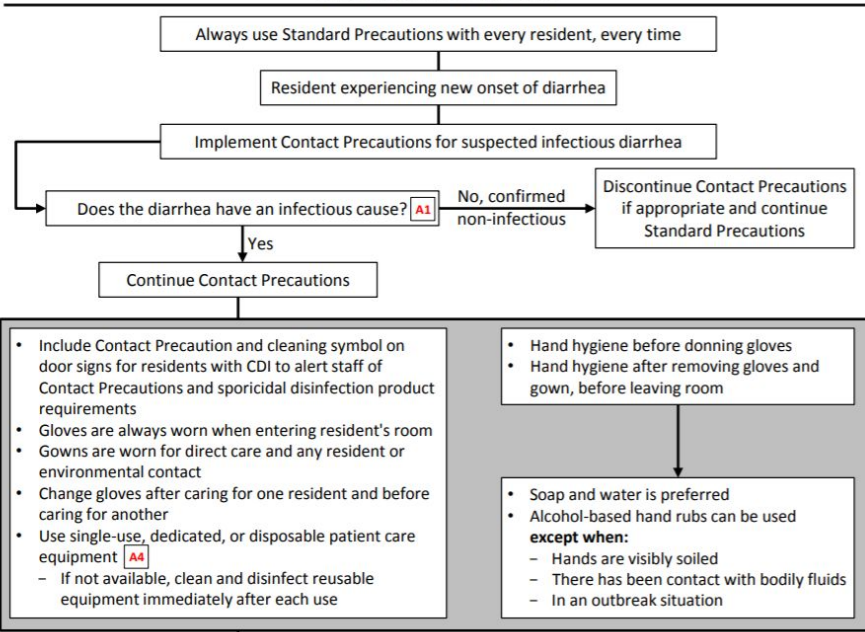
- Realice el traslado sólo si es muy necesario por razones médicas.
- Asegúrese que las áreas infectadas o colonizadas del paciente estén contenidas y cubiertas.
- Cambie la ropa personal del paciente y de cama, antes del traslado.
- Avisé al servicio destino sobre el diagnóstico del paciente.
- Realice higiene de manos antes de trasladar al paciente.



AMBIENTE

- Realice desinfección del ambiente y superficies de alto contacto en cada turno y utilice un desinfectante.
- No comparta artículos usados en los paciente en aislamiento con otros. Si es inevitable, limpie y desinfecte antes de su uso en el otro paciente.
- En los niños evite el uso de juguetes de uso compartido.

A2. Contact Precautions



- Consider continuing Contact Precautions until CDI treatment is complete, even if diarrhea has resolved
- Continue gown and glove use beyond 72 hours for residents who are incontinent or need significant assistance with ADLs, due to the risk of prolonged shedding of *C. difficile* bacteria and spore survival

Algorithms for prevention and management of clostridium difficile infections in long - term care facilities. In <https://www.health.state.mn.us/diseases/cdiff/prevention.html>

Action Items:

- Provide gowns, gloves, and alcohol-based hand rubs outside resident's room
- Assure laundry bin, trash can, and alcohol-based hand rubs are readily accessible inside resident's room

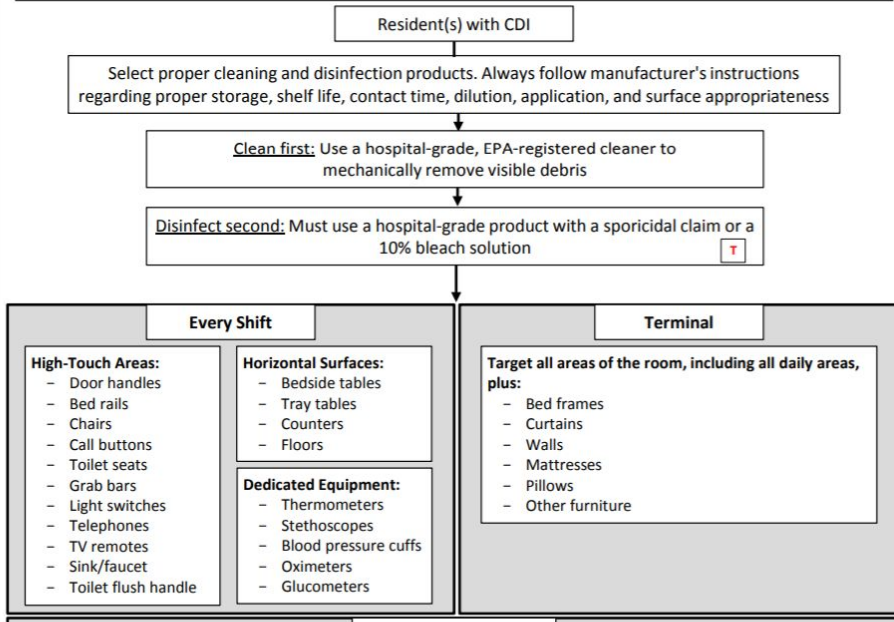
Other Considerations:

- Early recognition and testing
- Room placement
- Social and activity precautions
- Environmental cleaning and disinfection

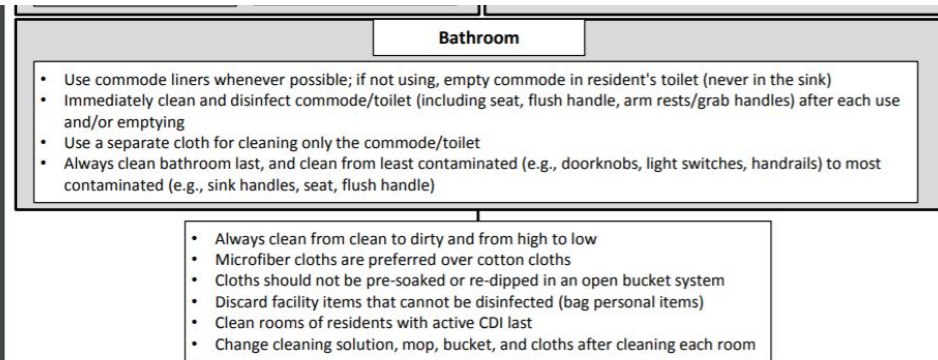
- A** Please see additional algorithm
- T** Please see toolkit for more information



A4. Environmental Cleaning and Disinfection



Algorithms for prevention and management of clostridium difficile infections in long - term care facilities. In
<https://www.health.state.mn.us/diseases/cdiff/prevention.html>



Action Items:

Train Environmental Service staff on importance of cleaning and disinfection and the transmission of disease
 Establish responsibility for different elements of environmental cleaning and disinfection
 Provide Environmental Service staff with high-touch cards for reference
 Include cleaning symbol on door signs for residents with CDI to alert Environmental Services staff of rooms requiring sporicidal disinfection products

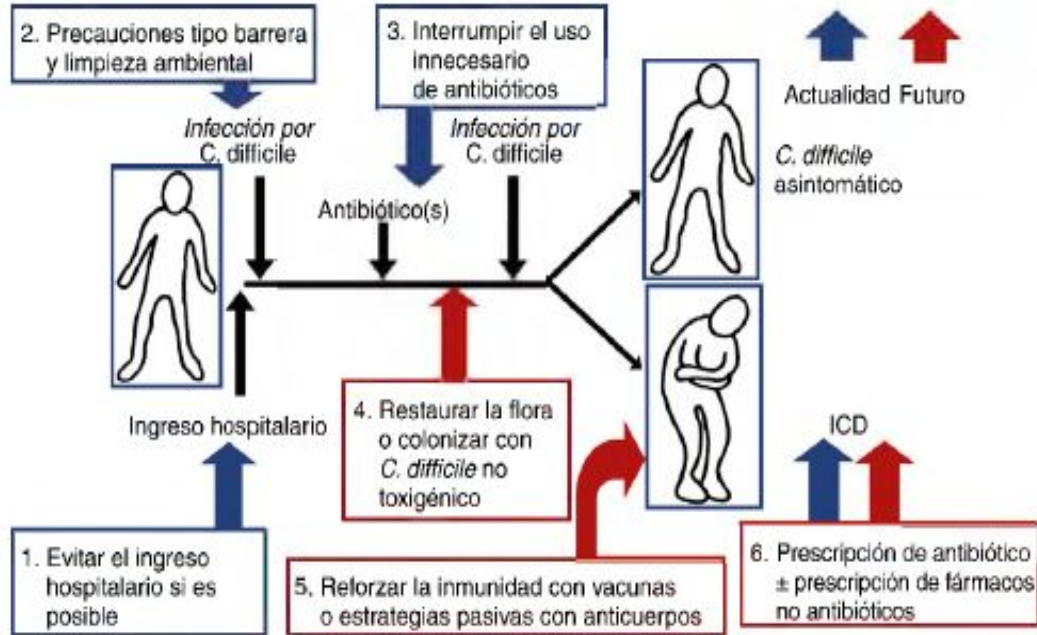


Please see additional algorithm



Please see toolkit for more information

Prevención



EN RESUMEN

- Minimizar factores de riesgo modificables y potenciar las medidas de prevención para disminuir la probabilidad de desarrollo de ICD.
- Es fundamental una correcta estadificación para una correcta adecuación del tratamiento para los diferentes estadios de ICD ya sea primer episodio o recurrencias.
- En los pacientes con mayor número de recidivas considerar profilaxis y tapering como estrategias posibles.
- En un primer episodio la vancomicina en comparación con el metronidazol se asocia con menor riesgo de recidivas.
- La tigeciclina? Podría ser una herramienta terapéutica de rescate en caso de casos fulminantes que no funcione la estrategia inicial.





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2021.

