

Infección por *Clostridioides difficile* Protocolo de manejo – Hospital Universitario Príncipe de Asturias

Criterios diagnósticos

- Clínicos: Diarrea (≥ 3 deposiciones/día, líquidas)
- Microbiológicos: Toxina de *C. difficile* + en heces (ELISA, PCR confirmación)
- Endoscópicos: colonoscopia, biopsia, colectomía

...el diagnóstico se establece cuando se reúnen criterios clínicos, **junto con** criterios microbiológicos y/o criterios endoscópicos.

Antibióticos asociados – Clasificación de riesgo

Riesgo ALTO	Riesgo INTERMEDIO	Riesgo BAJO
<ul style="list-style-type: none"> - Clindamicina - Penicilinas amplio espectro - Cefalosporinas 2G y 3G - Carbapenems - Quinolonas 	<ul style="list-style-type: none"> - Macrólidos - Cotrimoxazol - Penicilinas espectro reducido 	<ul style="list-style-type: none"> - Tetraciclinas - Metronidazol - Vancomicina - Aminoglucósidos

Criterios de gravedad

- NO grave
- Grave
- Fulminante

Infección GRAVE

- Se cumplen ≥ 2 criterios (una vez excluidas otras posibles circunstancias concomitantes que puedan originar estas alteraciones)
 - Edad >70 años
 - $T^a >38,5$ °C
 - >10 deposiciones/día
 - Leucocitosis $>15.000/mcl$
 - Elevación de Creatinina ($\geq x1,5$ sobre el valor basal)
 - Elevación del Lactato ($>2,5$ mmol/l)
 - Albúmina $< 2,5$ g/dl
 - Íleo paralítico o peritonitis
 - TAC, con datos de colitis

Infección FULMINANTE

Se cumple cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Hipotensión
- Shock
- Sepsis
- Ingreso en UCI
- Megacolon
- Perforación colónica
- Colectomía

Cronopatología

- **PRIMER episodio**

- **RECIDIVA**
 - Tiempo \leq **8 sem** post-episodio inicial
 - Se mantiene la misma cepa, responsable de la infección
 - Germinación de esporas acantonadas intraluminales

- **REINFECCIÓN**
 - Tiempo $>$ **8 sem** post-episodio inicial
 - Cepa diferente a la inicial, causante de la infección
 - Persistencia de factores de riesgo

(Conceptualmente, la recidiva y la reinfección tienen lugar tras período asintomático o libre de infección, que sigue al episodio inicial)

Circunstancias que condicionan **RIESGO ALTO** de recidiva

- A. Pacientes inmunodeprimidos:
 - Trasplante de órgano sólido
 - Quimioterapia activa
 - Tratamiento inmunosupresor

- B. Se reúnen *al mismo tiempo*:
 - Edad >65 años
 - Infección grave
 - Episodio previo grave

- C. Infección por ribotipos 027, 078, 244.

TRATAMIENTO – MANEJO GENERAL

- **Consideraciones generales**
 - Evitar fármacos favorecedores de la infección: IBP, inhibidores de motilidad intestinal (anticolinérgicos, opiáceos...) y la gravedad (esteroides).
 - Evaluar retirada de antibióticos relacionados con la infección.
 - Priorizar uso de tigeciclina en caso de no poder retirar antibiótico relacionado (excepto bacteriemia, infección urinaria o infección por *Pseudomonas spp.*).
 - Aislamiento entérico.

- **Definición de Respuesta/Curación clínica inicial**
 - Desaparición de la diarrea durante 2 días consecutivos tras el fin del tratamiento completo (10 días).
 - No repetir investigaciones de toxina de *C. difficile* para verificar/confirmar la curación.

- **Criterios de desaislamiento**
 - Tras completar los 10 días de tratamiento, si el paciente se halla asintomático (desaparición de la diarrea); se puede considerar adelantar el desaislamiento cuando el paciente lleve 48 horas sin diarrea.
 - Podrá individualizarse esta decisión, prolongando el aislamiento en pacientes que por sus circunstancias (recidivas previas, necesidad de mantener otros antibióticos) presenten alto riesgo de recidiva.

REGÍMENES DE TRATAMIENTO

Clasificación clínica	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo
Primer episodio NO grave (<i>Manejo conservador</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Si el paciente está recibiendo tratamiento antibiótico, retirar y vigilar Manejo como "<i>Tratamiento activo</i>": <ul style="list-style-type: none"> Si ya se retiró el antibiótico y no respuesta favorable, o Si es imprescindible el tratamiento antibiótico. 	
Primer episodio NO grave (<i>Tratamiento activo</i>) Paciente ambulante	<ul style="list-style-type: none"> Vancomicina 125 mg/6h VO (10 días) o Metronidazol 500 mg/8h VO (10 días)¹ 	
Primer episodio NO grave (<i>Tratamiento activo</i>) Paciente ingresado	Vancomicina 125 mg/6h VO (10 días) ² o Fidaxomicina 200 mg/12h VO (10 días)	Fidaxomicina 200 mg/12h VO (10 días) en caso de ausencia de respuesta a vancomicina o Metronidazol 500 mg/8h VO (10 días)
Primer episodio GRAVE	Vancomicina 125 mg/6h VO (10 días) +- Bezlotoxumab 10 mg/kg (dosis única) IV ³ o Fidaxomicina 200 mg/12h VO (10 días)	Asociar Tigeciclina 100 mg (dosis inicial) IV, seguido de 50 mg/12h IV, en caso de empeoramiento clínico (5-14 días, en función de respuesta clínica)
	<ul style="list-style-type: none"> <u>Si íleo/intolerancia a la VO:</u> Vancomicina 500 mg + 100 ml NaCl 0,9% en enema de retención/8h más Metronidazol 500 mg/8h IV 	
Infección fulminante	Vancomicina 500 mg/6h VO-SNG y/o Vancomicina 500 mg + 100 ml NaCl 0,9% en enema de retención/8h] más	Asociar Tigeciclina 100 mg (dosis inicial) IV, seguido de 50 mg/12h IV, si fracaso del tratamiento de elección (5-14 días, en función de respuesta clínica)

	Metronidazol 500 mg/8h IV	
	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración en todos los casos por Cirugía • Indicación de cirugía si: megacolon tóxico, perforación colónica, peritonitis o No respuesta al tratamiento médico 	
Primera recidiva	Vancomicina “pauta extendida” VO ⁴	Fidaxomicina 200 mg/12h VO (10 días) o Fidaxomicina “pauta extendida” VO ⁵ si se empleó pauta estándar en primer episodio o Vancomicina pauta estándar si se empleó metronidazol en primer episodio.
	<ul style="list-style-type: none"> • Si episodio grave o alto riesgo de recidiva, añadir Bezlotoxumab 10 mg/kg (dosis única) IV 	
Segunda recidiva	Fidaxomicina 200 mg/12h VO (10 días) +- Bezlotoxumab 10 mg/kg (dosis única) IV ⁶	Fidaxomicina “pauta extendida” VO ⁵ o Trasplante de microbiota fecal (si ya se empleó Fidaxomicina o Bezlotoxumab) ⁷
Tercera y siguientes recidivas	Trasplante de microbiota fecal ⁷	Vancomicina 125 mg/6h VO (10 días) seguido de Rifaximina 400 mg/8h VO (20 días)
Reinfección	Manejar como el Primer episodio	

1 Metronidazol sólo en < 65 años, sin comorbilidades y sin criterios de alto riesgo de recidiva.

2 Priorizar Vancomicina en pacientes sin factores de riesgo alto de recidiva o únicamente presentan como factor de riesgo la edad.

3 En pacientes con factores de riesgo del grupo A.

4 Vancomicina “pauta extendida” VO: 125 mg/6h (2 sem); 125 mg/12h (1 sem); 125 mg/24h (1 sem), y 125 mg/2-3 días (2-8 sem).

5 Fidaxomicina “pauta extendida” VO: 200 mg/12h (5 días), y 200 mg/48h (D7-D25). Es más eficaz que Vancomicina 125 mg/6h (10 días), pero no se ha comparado con Vancomicina “pauta extendida” VO.

6 Asociar en el caso de que ya se hubiera empleado fidaxomicina en la anterior recidiva o pacientes de riesgo del grupo A.

7 Contactar con busca PROA para gestionar (814073/814136).

Bibliografía:

- Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, *et al*; Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27 Suppl 2:S1-S21.
- Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP *et al* . Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e1029–e44.
- Kechagias KS, Chorepsima S, Triarides NA, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of patients with Clostridium difficile infection: an update of the clinical evidence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39(6):1053-1058.
- Du C, Luo Y, Walsh S, Grinspan A. Oral Fecal Microbiota Transplant Capsules Are Safe and Effective for Recurrent Clostridioides difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2021;55(4):300-308.

Autores: José María Barbero Allende*, Amelia Castellano López**, Daniel Troncoso, José Sanz Moreno*. *Servicio de Medicina Interna, ** Servicio de Aparato Digestivo, ***Servicio de Medicina Preventiva.***

Aprobado por la Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos