



Actualización en *Clostridium difficile*

Dra. Daniela Paciel¹ y Dr. Julio Medina².

1. Asistente de la Cátedra Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina - UdelaR. Montevideo, Uruguay.

Médico Especialista en Medicina Intensiva

2. Prof. Agdo. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina - UdelaR. Montevideo, Uruguay.

Médico Especialista en Medicina Intensiva

INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile emerge en Uruguay como un patógeno problema en los **últimos** años generando sobre todo brotes hospitalarios y casos clínicos también en el personal de salud. Genera una morbilidad importante y puede causar la muerte del paciente.

La Cátedra de Enfermedades Infecciosas ha estado recibiendo consultas varias, sobre todo vinculadas a la terapéutica, por lo cual sentimos la necesidad de resumir algunos aspectos vinculados a esta temática.

Se tomaron tres citas como referentes:

1. O'Donoghue C, Kyne L. Update on *Clostridium difficile* Infection. Curr Opin Gastroenterol. 2011; 27(1):38-47.
2. Cohen S et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA).
3. Guías Sanford 2012.

Es muy importante la sospecha temprana, las medidas de control de infección para cortar la cadena de transmisión y una correcta categorización de la infección para poder instaurar un tratamiento correcto.

Resumen de O'Donoghue C, Kyne L.

Update on *Clostridium difficile* Infection. Curr Opin Gastroenterol. 2011; 27(1):38-47.

Generalidades de la infección por *Clostridium difficile*:

- Emergente.
- Cepas más virulentas (hipervirulentas toxinotipo III y V).
- Algunas asociadas a infecciones comunitarias, en animales y alimentos (cepa ribotipo 078, 027).
- Nuevas terapias.
- Agente más frecuente de diarrea asociada a los cuidados de la salud.
- EUA: estima 500.000 casos/año en hospitales y residenciales.
- Canadá: incidencia de 4.6 casos por 10.000 pacientes admitidos

Factores de riesgo

- _ Uso previo de antimicrobianos.
- _ Edad avanzada.
- _ Número de comorbilidades.
- _ Severidad e la enfermedad de base.
- _ Duración de hospitalización.
- _ Contacto con otros pacientes con ICD.
- _ Enfermedad inflamatoria del colon.

Hipervirulencia:

- _ Aumento en producción de toxinas.
- _ Mayor actividad de esporulación.
- _ Adquisición de resistencia a múltiples antimicrobianos.

Recurrencia:

- _ 20% de los casos recurren.
- _ Más frecuente en ancianos, más graves, o que requieren tratamiento antimicrobiano adicional.

Tests

- _ *Gold standard*: cultivo en células o cultivo toxigénico.
- _ EIA para toxina A y/o B – baja sensibilidad (64 – 94%).
- _ EIA para detectar presencia de glutamato deshidrogenasa (S 88 – 100%, VPN 98.8 – 100%).
- _ real time PCR (detecta genes de CD en las heces) S 80–94%, E 93–97%, VPN >98%, pero el VPP menor a 68% si la prevalencia de CD es baja. Además la presencia del gen de la toxina no necesariamente se correlaciona con la presencia de la toxina.
- _ RT_PCR para genes que codifican toxina A y B y toxina binaria y para diagnóstico de la cepas hipervirulentas.
- _ Algunos laboratorios realizan un algoritmo de dos o tres pasos (tests secuenciales).

TRATAMIENTO

Generales: reposición hidroelectrolítica.

Evitar antiespasmódicos.

Rever uso de antimicrobianos y otros factores de riesgo para ICD.

ICD leve – moderada:

No elementos de ICD severa.

Tratamiento: metronidazol 500 mg v.o. cada 8 horas por 10 – 14 días.

ICD severa:

Clínica: fiebre, chuchos, dolor abdominal.

Paraclínica: leucocitosis > 15000, aumento en la creatininemia mayor a 50% del basal.

FCC: colitis pseudomembranosa.

TC: evidencia de colitis.

Tratamiento: vancomicina 125 mg vo cada 6 horas por 10 a 14 días

ICD severa y complicada:

- _ Lactacidemia.
- _ Hipotensión.
- _ Shock.
- _ Íleo.
- _ Megacolon.

Tratamiento: vancomicina 500 mg por vía enteral (vía oral o nasogástrica) cada 6 horas + metronidazol 500 mg i.v. cada 8 horas

En íleo: considerar vancomicina intracolónica (intrarrectal) cada 4 – 6 horas día.

Consulta con cirujano precoz.

Recurrencia de ICD:

La primera recurrencia debe ser tratada como el episodio inicial estratificado por la gravedad. Otras nuevas recurrencias deben tratarse con vancomicina.

Tratamientos nuevos y/o alternativos:

Antimicrobianos:

- _ Fidaxomicina (antibiótico macrocíclico) 200 mg dos veces al día es igual de efectivo que vancomicina 125 mg 4 veces al día para el tratamiento inicial o de la primera recurrencia.
- _ Tigeciclina se ha utilizado como tratamiento adjunto en ICD graves.

_ Rifaximina se ha utilizado en pacientes con múltiples recurrencias.

_ Nitazoxamida algo de evidencia de que podría ser efectivo.

Tratamiento microbiológico: trasplante fecal para restaurar la microflora.

Probióticos: no hay buena evidencia.

Inmunoglobulina endovenosa: sobre todo si la enfermedad está confinada al colon.

Cuando haya DOM la mortalidad es mayor con el uso de la misma.

Anticuerpos monoclonales: contra las toxinas de CD. Pueden ser utilizados como coadyuvantes. Reduce las recurrencias pero no evidenció menor severidad.

Vacunación: vacunación activa con la vacuna toxoide de CD ha demostrado ser efectiva en la recurrencia (estudios de fase II).

IDSA

Cohen S et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA).

Infection Control and Hospital Epidemiology, Vol. 31, N° 5 (May 2010), pp. 431-455

TRATAMIENTO

- Discontinuar tratamiento antimicrobiano iniciado tan pronto como sea posible, dado que puede influir en el riesgo de recurrencia (A – II).
- Cuando se sospecha ICD severa o complicada iniciar tratamiento tan pronto como se plantee el diagnóstico (C-III).
- Si el resultado de la toxina en heces es negativa la decisión de iniciar, suspender o continuar el tratamiento debe ser individualizada (C-III).
- Si es posible evitar el uso de antiperistálticos, dado que pueden enmascarar signos y precipitar un megacolon tóxico (C-III).
- Metronidazol es la droga de elección para el episodio inicial leve a moderado. Dosis de 500 mg tres veces/día por 10 -14 días (A-I).
- Vancomicina es la droga de elección para el episodio inicial si es grave. Dosis de 125 mg cuatro veces por día por 10 a 14 días (B-I). Vancomicina administrada oralmente (por recto, si hay íleo) con o sin metronidazol endovenoso es el régimen de elección para el episodio severo y complicado. La dosis de vancomicina es de 500 mg cuatro veces/día y 500 mg en 100 mL de suero salino fisiológico por vía rectal cada 6 horas como enema para retención (C-III)
- Considerar colectomía para pacientes graves. Monitorización de lactato en sangre y leucocitosis, dado que pueden ser útiles en disparar la decisión de cirugía dado que un nivel de lactato > 5 mmol/l y una leucocitosis de 50000 se han asociado con mayor riesgo de mortalidad. Si es necesaria la cirugía, debe realizarse una colectomía subtotal con conservación del recto (B-II).

TABLE 3. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection (CDI)

Clinical definition	Supportive clinical data	Recommended treatment	Strength of recommendation
Initial episode, mild or moderate	Leukocytosis with a white blood cell count of 15,000 cells/ μ L or lower and a serum creatinine level less than 1.5 times the premorbid level	Metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10–14 days	A-I
Initial episode, severe*	Leukocytosis with a white blood cell count of 15,000 cells/ μ L or higher or a serum creatinine level greater than or equal to 1.5 times the premorbid level	Vancomycin, 125 mg 4 times per day by mouth for 10–14 days	B-I
Initial episode, severe, complicated	Hypotension or shock, ileus, megacolon	Vancomycin, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube, plus metronidazole, 500 mg every 8 hours intravenously. If complete ileus, consider adding rectal instillation of vancomycin	C-III
First recurrence	...	Same as for initial episode	A-II
Second recurrence	...	Vancomycin in a tapered and/or pulsed regimen	B-III

* The criteria proposed for defining severe or complicated CDI are based on expert opinion. These may need to be reviewed in the future upon publication of prospectively validated severity scores for patients with CDI.

- El tratamiento de la primera recurrencia es con el mismo régimen que para el tratamiento del episodio inicial (A-II) pero debe realizarse la estratificación de la severidad (leve a moderada, severa, severa y complicada) como se recomienda en el primer episodio (C-III). No utilizar metronidazol luego de la primera recurrencia o en terapias prolongadas por el riesgo de neurotoxicidad (B-II).
- El tratamiento de la segunda recurrencia o subsiguientes con vancomicina es el plan de elección (B-III)
- No hay recomendaciones para realizar para prevenir la recurrencia en pacientes que requieren antimicrobianos (C-III).

Guías Sanford 2012

*Leve a moderada (GB < 15000, no aumento de creatininemia > 50% del basal)

1. Metronidazol v.o. 500 mg cada 8 horas o 250 mg cada 6 horas por 10-14 días.
2. Vancomicina v.o. 125 mg cada 6 horas por 10-14 días o
3. Teicoplanina 400 mg cada 12 horas por 10 días.

*Severa (más enfermo, GB > 15000, aumento de creatininemia basal > 50%)

1. Vancomicina v.o. 125 mg cada 6 horas por 10-14 días.
2. Fidaxomicina 200 mg v.o. cada 12 horas por 10 días.

Nota: vancomicina superior a metronidazol en pacientes más graves. Recaída de 10-20% no es debida a resistencia.

*Recaída:

- Primera recaída: metronidazol v.o. 500 mg cada 8 horas 10 días.
- Segunda recaída y subsiguientes: vancomicina v.o. 125 mg cada 6 horas por 10-14 días y luego ir disminuyendo la vancomicina; semana 1 dos veces día, semana 2 una vez día, semana tres día por medio, luego cada tres días por cinco dosis.
- Otras opciones: 1) luego de la vancomicina inicial rifaximina 400-800 mg v.o. día dividida en dos o tres dosis por dos semanas; 2) nitazoxanida 500 mg cada 12 horas por 10 días.
- Último recurso: trasplante de heces.

*Ileo, megacolon tóxico:

- Metronidazol 500 mg i.v. cada 6 horas + vancomicina 500 mg cada 6 horas por SNG ± catéter en el ciego (500 mg en 1000 ml se SF y perfundir 1-3 ml/min con un máximo de 2 gramos/día).
- Inmunoglobulinas: reportes de efectividad a 400 mg/k día por 1 -3 dosis.
- Colectomía.

Presentación vancomicina endovenosa para uso enteral: 5 g vancomicina en polvo + 47.5 ml SF + 0.2 g sacarina + 0.05 mg de estevia en polvo + 40 ml de glicerina y completar con jarabe con gusto cereza hasta los 100 ml. Concentración final 50 mg/ml. Dosis: 2.5 ml cada 6 horas.

La medicina es una ciencia en permanente cambio. Los editores han revisado todo el contenido y han procurado brindar una visión actualizada en él. No obstante, los conceptos vertidos son responsabilidad directa de los colaboradores que han participado en cada artículo. Es responsabilidad del médico tratante la adecuación de las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada paciente. Los editores, autores y colaboradores deslindan toda responsabilidad por daños infligidos a terceros a causa de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.

Material de distribución exclusivamente gratuita. Siempre se agradece la difusión del contenido de este newsletter y se permite su reproducción parcial únicamente cuando lo autoricen por escrito el editor y los autores, no sea con fines de lucro, reproducción mediante fotocopiado o plagio y se envíe copia de lo publicado a la Cátedra de Enfermedades Infecciosas www.infectologia.edu.uy. También se estimula la lectura y el uso compartido entre los estudiantes de Medicina, pero nunca su copia reprográfica ilegal ni mediante ningún otro medio o soporte no autorizado con fines de lucro o plagio