

Protocolo CEMAE-IRASPROA de manejo de Enfermedad por *C. difficile* (ECD)

| Versión | Fecha |
|---------|------------|
| 1.4. | 25/10/2019 |
| 2.0 | 08/06/2022 |

Índice

| | |
|--|-----------|
| 1. Introducción | 3 |
| 2. Diagnóstico de la ECD | 3 |
| 2.1. Sospecha clínica | 3 |
| 2.2. Diagnóstico microbiológico | 3 |
| 2.2.1. Tipo de muestra y condiciones de conservación. Solicitud | 3 |
| 2.2.2. Pruebas empleadas para el diagnóstico microbiológico. Interpretación. | 4 |
| 2.2.3. Cuándo no debe solicitarse estudio microbiológico | 5 |
| 3. Recomendaciones para el manejo de pacientes con ECD | 6 |
| 3.1. Aspectos generales | 6 |
| 3.2. Tratamiento del primer episodio de ECD..... | 7 |
| 3.2.1. Episodio no grave (anexo i) | 7 |
| 3.2.2. Episodio grave** | 7 |
| 3.2.3. Episodio fulminante | 8 |
| 3.2.4. Episodio refractario | 8 |
| 3.3. Tratamiento de la recurrencia: segundos y terceros episodios de ECD | 9 |
| Anexo I. Gravedad de la enfermedad por <i>C. difficile</i> | 10 |
| Anexo II. Poblaciones especialmente vulnerables a las consecuencias de la ECD | 11 |
| Anexo III. Probabilidad de recurrencia de la ECD | 12 |
| Anexo IV. Fármacos para el tratamiento y prevención de la ECD | 13 |
| Anexo V. Régimen pulsado o “taper” de vancomicina | 14 |
| Anexo VI. Instrucciones de preparación y administración de bezlotoxumab. Estabilidad de la preparación. | 15 |

1. Introducción

- La ECD es una entidad que puede presentarse con una gravedad variable que abarca desde formas leves sin tan apenas repercusión clínica a formas graves con una alta letalidad (**Anexo I**).
- La gravedad de la presentación depende tanto de factores relacionados con la cepa infectante como de factores del propio paciente (**Anexo II**).
- La ECD tiene a su vez un riesgo variable de recurrencia que, globalmente es del 20%, pero que varía en función de las circunstancias de cada paciente (**Anexo III**).
- Existen varios fármacos y estrategias terapéuticas para el manejo de *C. difficile* cuya selección debe ser individualizada teniendo en cuenta las circunstancias de cada paciente (**Anexo IV**).

2. Diagnóstico de la ECD

2.1. Sospecha clínica

Debe sospecharse:

- En pacientes con **diarrea aguda** y con antecedentes de uso reciente de antimicrobianos y/o relación con la asistencia sanitaria, especialmente en pacientes que inician la diarrea tras más de 48h de hospitalización.
- En pacientes con diarrea crónica sin otra causa que la justifique.

2.2. Diagnóstico microbiológico

2.2.1. Tipo de muestra y condiciones de conservación. Solicitud

Heces*:

- Son la muestra más adecuada para el diagnóstico de ECD.
- Sólo se realiza estudio de ECD sobre heces no formes (blandas).
- Si no se procesa en las 3 horas siguientes a su extracción las muestras deben ser conservadas en frío (2-8°C) durante las primeras 48-72h o congeladas (de -60 a -80°C) si no se va a procesar la muestra durante las 72h posteriores a su recogida.

* Cuando se pide coprocultivo no se investiga la presencia de *C. difficile* ni de sus toxinas. Por tanto, para el diagnóstico de ECD **hay que solicitar la investigación específica de *C. difficile***, no siendo necesario solicitar coprocultivo si no se desea descartar la presencia de otros enteropatógenos.

Hisopado perirrectal

- En caso de íleo paralítico en el contexto de enfermedad grave por *C. difficile*, se puede realizar un **hisopado** rectal utilizando una torunda seca (sin medio de transporte líquido)[†].
- Se considerará adecuada la toma de muestra cuando el hisopo se observe visiblemente manchado.
- Las normas de conservación son similares a las de las heces.

2.2.2. Pruebas empleadas para el diagnóstico microbiológico. Interpretación.

Para el estudio de ECD los microbiólogos realizan dos pruebas:

2.2.2.1. Inmunocromatografía

Es la prueba que se realiza en primer lugar e investiga la presencia de **2 marcadores**:

a) GDH (glutamato deshidrogenasa):

- Indica la presencia de *C. difficile* en las heces, pero no informa de si se trata de una cepa toxigénica o no.
- Es una prueba **muy sensible**, pero **poco específica**.
- Si es negativa es muy poco probable que exista ECD.
- Si es positiva indica la presencia de *C. difficile* pero es necesario evaluar si se trata de una cepa toxigénica.

b) Toxinas A y/o B de *C. difficile*:

- Indican la presencia de la/s toxina/s responsables de la clínica.
- Es una prueba **muy específica**, pero **poco sensible**.
- Si es positiva indica que la cepa infectante es toxigénica y el paciente tiene ECD.
- En presencia de GDH positivo, la no detección de toxinas A y/o B por este método no permite descartar ECD.

El test de inmunocromatografía o EIA de membrana (la primera prueba) se realiza en unos minutos (20-30 minutos) y los resultados deben interpretarse según se indica en la **Figura 1**.

- Si son negativos los dos marcadores, descarta ECD
- Si son positivos los 2 marcadores, confirma ECD
- Si es positivo el GDH y negativa la investigación de toxinas, es necesario realizar una segunda prueba más sensible como la PCR

[†] Kundrapu S. Utility of Perirectal Swab Specimens for Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection. Clinical Infectious Diseases 2012;55(11):1527–30

2.2.2.2. PCR

Para incrementar la sensibilidad de la investigación se hace una segunda prueba que detecta la presencia del gen productor de toxina de *C. difficile* mediante **PCR** a las muestras que son GDH positivas (presencia de *C. difficile*), pero en las que no se detectan toxinas con la primera técnica.

- Es una prueba **muy específica** y **muy sensible**.
- Si es positiva indica que la cepa infectante es toxigénica y, en presencia de clínica significativa, el paciente tiene ECD.
- Si es negativa indica que no hay toxinas de *C. difficile*, aunque pueda haber colonización por una cepa no toxigénica (si salió GDH positivo) y por tanto no hay ECD.

La realización de la PCR es más laboriosa y tarda varias horas en dar resultados.

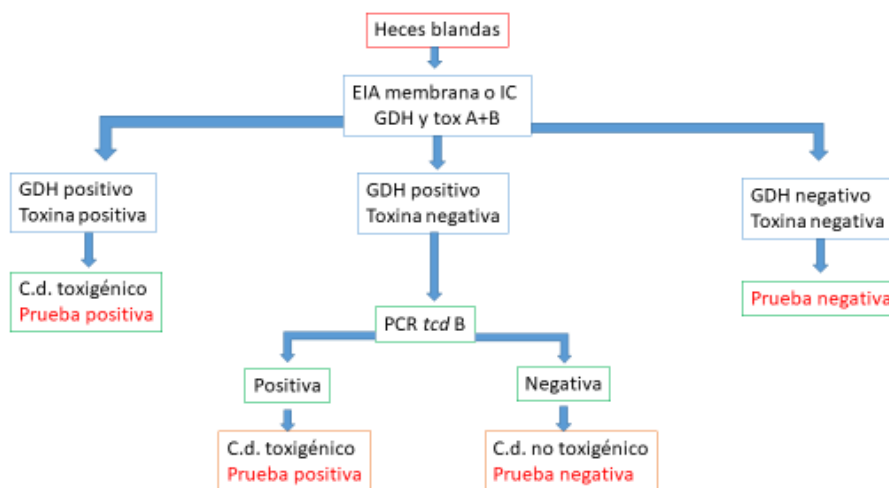


Figura 1. Diagrama del diagnóstico microbiológico de ECD

2.2.3. Cuándo NO debe solicitarse estudio microbiológico

- En los **niños menores de un año** ya que no hay correlación fiable entre la prueba y la clínica.
- Cuando las **heces sean formes**. Sólo se realiza el diagnóstico cuando las heces son blandas.
- Tras una **investigación negativa**, cuando no han transcurrido al menos siete días. Se podría plantear repetir la prueba antes de siete días si hay alta sospecha clínica en pacientes que están recibiendo tratamiento antibiótico, pero se debería contactar con Microbiología-
- **Para controlar la evolución o la eficacia del tratamiento**. Las guías recomiendan no solicitar la detección de toxinas, ni de *C. difficile* para el control del tratamiento y/o la evolución. El control evolutivo se basa en la respuesta clínica del paciente al tratamiento y no guarda relación con las pruebas diagnósticas, que puede permanecer positivas sin que ello indique mala respuesta al tratamiento.

3. Recomendaciones para el manejo de pacientes con ECD

3.1. Aspectos generales

- Siempre que sea posible en pacientes con ECD se debe evitar **el uso concomitante de antibióticos**. Si no es posible, considerar utilizar los que se asocian a un menor riesgo de EDC (**Tabla 1**).
- Debe **evitarse la supresión farmacológica de la secreción ácida gástrica** si es posible, suspendiendo los inhibidores de la bomba de protones o anti-H2.
- La diarrea asociada a antibióticos es una complicación frecuente del uso de antibióticos y no siempre es debida a ECD. En pacientes con diarrea y estudio de heces positivo para toxinas de *C. difficile*, se considerará iniciar tratamiento cuando el número de deposiciones al día sea ≥ 3 o, en su ausencia, exista sospecha de íleo asociado a ECD.
- Se recomienda solicitar valoración al equipo PROA en los casos de pacientes vulnerables con ECD (**Anexo II**), ante episodios graves (**Anexo I**) y ante recurrencias.

| Antibióticos habitualmente asociados a ECD | Antibióticos ocasionalmente asociados a ECD | Antibióticos rara vez asociados a ECD |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina/clavulánico • Cefalosporinas de 2^a, 3^a y 4^a generación • Quinolonas • Clindamicina • Piperacilina/tazobactam • Carbapenemes | <ul style="list-style-type: none"> • Trimetoprim/sulfametoxazol • Macrólidos | <ul style="list-style-type: none"> • Tetraciclinas • Metronidazol • Tigeciclina • Vancomicina • Teicoplanina |

Tabla 1. Perfil de riesgo de algunos antibióticos para ECD

3.2. Tratamiento del primer episodio de ECD

3.2.1. Episodio no grave (Anexo I)

| Paciente vulnerable (Anexo II) | Riesgo de recurrencia Score GEIH (Anexo III) | Tratamiento |
|--------------------------------|--|---|
| No | | <ul style="list-style-type: none"> Algunos casos leves se resuelven retirando antibióticos y otros factores predisponentes (p. ej. inhibidores de la bomba de protones) pero es necesario monitorizar la evolución del paciente. Si sintomatología moderada (no leve), si no es posible monitorizar al paciente o si no hay respuesta clínica: Vancomicina 125 mg vo/6h x 10d Como alternativa, en algunas ocasiones se puede considerar el uso de metronidazol 500 mg vo/8h x 10 días |
| Sí | <3 | Vancomicina 125mg vo c/6h x 10d |
| Sí | ≥3 | <p>1ª elección: Vancomicina 125 mg/6h x 10 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si tratamiento antibiótico concomitante prolongar hasta 1 semana después de su suspensión <p>2ª elección: En algunos pacientes oncohematológicos se puede considerar fidaxomicina[§] 200 mg vo/12h x 10 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si buena evolución de la sintomatología el 5º día, cambiar posología a 200 mg vo/48h x 10 dosis** |

3.2.2. Episodio grave**

| Paciente vulnerable (Anexo II) | Riesgo de recurrencia Score GEIH (Anexo III) | Tratamiento |
|--------------------------------|--|--|
| No | <3 | <p>Vancomicina 125 mg vo/6h x 10 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si tratamiento antibiótico concomitante, desde el día +11 hasta 5 días tras el fin del antibiótico: vancomicina 125 mg vo/12h |
| No | ≥3 | <p>Vancomicina 125 mg vo/6h x 10 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si tratamiento antibiótico concomitante, desde el día +11 hasta 5 días tras el fin del antibiótico: vancomicina 125 mg vo/12h. |
| Sí | <3 | <ul style="list-style-type: none"> En algunos pacientes oncohematológicos podría considerarse fidaxomicina como tratamiento de elección. |
| Sí | ≥3 | <p>Fidaxomicina 200 mg vo/12h x 10 días^{††}.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si buena evolución de la sintomatología el 5º día, cambiar posología a 200 mg vo/48h x 10 dosis <p>Vancomicina 125 mg vo/6h x 14 días + bezlotoxumab 10 mg/Kg</p> <ul style="list-style-type: none"> Si tratamiento antibiótico concomitante, desde el día +11 hasta 5 días tras el fin del antibiótico: vancomicina 125 mg vo/12h |

[‡] En cepas productoras de toxina binaria (NAP1/BI/027) dar prioridad a los tratamientos basados en vancomicina

[§] Se recomienda valoración por el equipo PROA

^{**} La tasa de respuesta sostenida con fidaxomicina en dosificación prolongada es la más elevada que se ha observado en un ensayo clínico. Guery B. Lancet Infect Dis. 2018 Mar;18(3):296-307.

^{††} Tener en cuenta el perfil de seguridad para la selección de otra opción:

- Vancomicina + bezlotoxumab** si alergia a macrólidos o tratamiento concomitante con inhibidores de la glicoproteína P (ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo o amiodarona)
- Fidaxomicina:** si insuficiencia cardíaca congestiva

3.2.3. Episodio fulminante

Debe solicitarse valoración por parte de un cirujano y por el equipo PROA

Tratamiento médico

- Vancomicina 500 mg/6h por vo o por sonda nasogástrica. Si íleo paralítico administrar vancomicina en enema^{††}

+

- Metronidazol 500 mg iv/8h

Tratamiento quirúrgico

- Ileostomía de descarga y administración anterógrada de vancomicina*
- Colectomía

3.2.4. Episodio refractario

No existe una definición uniformemente aceptada de episodio refractario, siendo necesario tener en cuenta la intensidad / gravedad de los síntomas, el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento para ECD y la intensidad del tratamiento recibido.

Teniendo en cuenta estos condicionantes, se puede definir **episodio refractario grave** como la persistencia o empeoramiento de la diarrea y alguno de los siguientes síntomas (dolor abdominal, fiebre o leucocitosis > 15.000/mL) a pesar de recibir tratamiento con vancomicina oral a dosis de 500 mg 4 veces al día durante al menos 5 días^{§§}.

Ante un episodio refractario grave es recomendable contactar con un profesional con experiencia en el manejo de ECD complicada y considerar:

- Si existen opciones de optimizar el tratamiento de ECD
- Trasplante fecal
- Tratamiento quirúrgico

^{††} **Enema de vancomicina:** diluir 500 mg de vancomicina en 100 ml de suero fisiológico administrar por vía rectal y retener

^{§§} Mullish BH, *et al.* The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut* 2018;**0**:1–22. doi:10.1136/gutjnl-2018-316818

3.3. Tratamiento de la recurrencia: segundos y terceros episodios de ECD

Se define **recurrencia** como la reaparición de síntomas diarreicos consistentes en al menos 3 deposiciones no formes en 24 h durante al menos 2 días, después de un tratamiento adecuado y respuesta clínica inicial.

Es importante recordar siempre en estos pacientes:

- Evitar el uso concomitante de antibióticos y si no es posible, intentar usar aquellos con un perfil de riesgo más favorable.
- Evitar la supresión farmacológica de la secreción ácida gástrica, suspendiendo inhibidores de la bomba de protones y anti-H₂ si es posible.
- Considerar contactar con el equipo PROA local

3.3.1. Primer episodio leve y recurrencia leve:

- **Vancomicina** 125 mg vo/6h x 14 días. Si tratamiento antibiótico concomitante prolongar hasta 1 semana después de su suspensión.

3.3.2. Primer episodio grave o alguna de las recurrencias ha sido grave

Consultar con el equipo PROA del centro.

- **Si tratamiento previo con Vancomicina:**
 - **Fidaxomicina** 200 mg vo/12 x 10 días. Si buena evolución de la sintomatología el 5º día, cambiar posología a 200 mg/48h x 10 dosis
 - o
 - **Vancomicina** 125 mg vo/6h x 14 días + **bezlotoxumab 10 mg/kg**. Si tratamiento antibiótico concomitante prolongar vancomicina hasta 1 semana después de su suspensión
 - o
 - **Vancomicina** en pauta lentamente descendente con pulsos (**taper**)
- **Si tratamiento previo con Fidaxomicina:**
 - **Vancomicina** en pauta lentamente descendente con pulsos (**taper**)
 - o
 - **Vancomicina** 125 mg vo/6h x 14 días + **bezlotoxumab 10 mg/kg**. Si tratamiento antibiótico concomitante prolongar vancomicina hasta 1 semana después de su suspensión
- **Si ha recibido tratamiento previo con Vancomicina (taper) y Fidaxomicina:**
 - Vancomicina 125 mg vo/6h x 10-14 días + bezlotoxumab (10 mg/kg)

3.4. Pacientes con múltiples recurrencias

La complejidad de estos pacientes y las limitadas opciones terapéuticas hacen recomendable consultar con un miembro del equipo PROA para individualizar la estrategia y considerar la posibilidad de trasplante de microbiota fecal.

Anexo I. Gravedad de la enfermedad por *C. difficile*

| No grave | Grave | Fulminante |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Leucocitos <15.000 /mm³ Ausencia de repercusión sobre la función renal | <ul style="list-style-type: none"> Leucocitos > 15.000 /mm³ Repercusión sobre la función renal; <ol style="list-style-type: none"> Creatinina > 1,5 mg/dl en pacientes sin alteración de la función renal Deterioro del filtrado glomerular en pacientes con I. renal crónica | <ul style="list-style-type: none"> Hipotensión Shock Íleo Megacolon |

Caso no grave: Si ausencia de criterios de gravedad.

Caso grave: Si existe cualquiera de los criterios de gravedad indicados en la tabla anterior.

Pueden existir casos graves en ausencia de los criterios indicados en la tabla, por lo que la presencia de otros criterios clínicos también puede ser sugestiva de gravedad: la intensidad de los síntomas acompañantes (número elevado de deposiciones >6-8/día y la presencia de fiebre o dolor abdominal de tipo cólico) puede hacer recomendable considerar un caso de ECD como grave en ausencia de los criterios indicados en la tabla.

Anexo II. Poblaciones especialmente vulnerables a las consecuencias de la ECD

- Pacientes oncológicos (neoplasia sólida o hematológica) en tratamiento antineoplásico activo
- Pacientes neutropénicos
- Pacientes receptores de trasplante de órgano sólido
- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal
- Pacientes que requieren tratamiento antibiótico prolongado

Anexo III. Probabilidad de recurrencia de la ECD

El riesgo de recurrencia de ECD se puede estimar utilizando la escala GEIH-CD^{***}, recientemente validada en España, que considera los factores incluidos en la siguiente tabla a los que asigna un determinado valor:

| | 0 | 1 | 2 |
|--|-----|-------|-----|
| Edad | <70 | 70-79 | ≥80 |
| Episodio de enfermedad por <i>C. difficile</i> en el año previo | No | | Sí |
| Resultado positivo en la prueba de detección de toxina | No | Sí | |
| Persistencia de diarrea al 5º día de tratamiento | No | | Sí |

El riesgo de recurrencia se considera:

- a) **Alto (>50%)**: si ≥5 puntos
- b) **Intermedio (10-50%)**: si 2-4 puntos
- c) **Bajo (<10%)**: si 0-1 puntos

Esta escala debe interpretarse en el contexto clínico del paciente.

*** Cobo J. et al. Int J Antimicrob Agents. 2018 Mar;51(3):393-398.

Anexo IV. Fármacos para el tratamiento y prevención de la ECD

| Fármaco ⁺⁺⁺ | Eficacia episodio | Respuesta sostenida | Toxicidad | Ecología | Comodidad / Adherencia | Coste de tratamiento |
|--|-------------------|---------------------|-----------|----------|------------------------|----------------------|
| • Metronidazol 500 mg/8h VO x 10d | + | + | ++ | ++ | ++ | 3 € |
| • Vancomicina ⁺⁺⁺ 125-500 mg/6h VO x 10-14d | +++ | ++ | 0 | + | + | 40-56 € |
| • Vancomicina 125-500 mg/6h VO x 14d + | +++ | ++++ | 0 | + | + | 171 € |
| • <u>Taper de vancomicina</u> 5-10 semanas | | | | | | |
| • Fidaxomicina 200 mg vo/12h x 10d | +++ | +++ ^{§§§} | + | +++ | +++ | 1.443 € |
| • Fidaxomicina 200mg vo/12h x 5d + | +++ | ++++ | + | +++ | ++ | 1.443 € |
| • <u>Taper de fidaxomicina</u> (200mg/48h días 7 a 25) ^{****} | | | | | | |
| • Vancomicina 125-500mg/6h VO x 10-14días + | NA | ++++ | + | +++ | ++ | 1.494 € |
| • <u>Bezlotoxumab</u> (dosis única 10 mg/kg) | | | | | | |

⁺⁺⁺ Es posible la administración de vancomicina, metronidazol y fidaxomicina por sonda nasogástrica. Para fidaxomicina, triturar y diluir el polvo en 20ml de API

⁺⁺⁺ La vancomicina 125 mg cápsulas fórmula magistral, en la actualidad se dispensa en los Servicios de Farmacia hospitalarios, por lo que los pacientes que lo necesiten deberían acudir con la receta a la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia correspondiente a su hospital. En caso de que cambiaran las condiciones de dispensación se actualizaría el protocolo con los correspondientes cambios

^{§§§} La tasa de recurrencia en cepas hiperproductoras de toxina (NAP-1) es similar con vancomicina y fidaxomicina.

^{****} Cornely OA. Lancet Infect Dis. 2018 Mar;18(3):296-307

Anexo V. Régimen pulsado o “*taper*” de vancomicina

Consiste en un régimen de descenso lentamente progresivo de vancomicina con el objetivo de prevenir la recurrencia eliminando las cepas de *C. difficile* que pasan a formas vegetativas los días en los que no corresponde administrar vancomicina.

El siguiente es un ejemplo de régimen pulsado

- Vancomicina 125 mg vo/6h x 10 a 14 días seguido de
- Vancomicina 125 mg vo/12h x 7 días seguido de
- Vancomicina 125 mg vo/24h x 7 días seguido de
- Vancomicina 125 mg vo/48-72h durante 2-8 semanas

Anexo VI. Instrucciones de preparación y administración de bezlotoxumab. Estabilidad de la preparación.

Preparación

- Preparar inmediatamente después de sacar de la nevera.
- Examinar el contenido del vial. Éste debe ser un líquido incoloro o amarillo claro, de transparente a moderadamente opalescente.
- Extraer el volumen necesario en función del peso del paciente (dosis de 10 mg/kg). Concentración del vial de 25 mg/ml (40 ml).
- Transferir el contenido a un suero fisiológico al 0.9% o dextrosa 5%. Concentración final entre 1-10 mg/ml.
- Invertir suavemente el contenido para homogeneizar la mezcla.
- Desechar el contenido sobrante de bezlotoxumab.
- Administrar durante 60 minutos utilizando un filtro complementario o en línea de 0.2 a 5 micras.

Estabilidad

- La preparación diluida es estable 24 horas conservada a temperatura comprendida entre 2-8 °C, o 16 horas conservada a temperatura ambiente (hasta 25°C).
- Este tiempo de conservación debe ser tenido en cuenta para la administración del fármaco.
- La estabilidad del vial abierto es de 24 horas conservado a 2-8°C.

Administración

- Bezlotoxumab se debe administrar mientras el paciente esté recibiendo tratamiento con vancomicina oral.