

Manejo actualizado de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Ricardo Cruz U.

Updated management of diarrhea associated with *Clostridium difficile*

The management of *Clostridium difficile* (CD) infection has changed in recent years. The latest clinical guidelines and systematic reviews suggest the use of vancomycin orally as the first line of treatment regardless the severity of the crisis (main difference compared to previous recommendations), this is due to changes in its epidemiology, the decrease in effectiveness and the increase of recurrences with the use of metronidazole, particularly in severe crisis. In addition, the use of new agents such as fidaxomicin has been approved. Fulminant crisis require an aggressive management combining oral treatment, enemas and intravenous therapy in addition to a collaborative management with the surgery team. With respect to recurrences, the use of vancomycin in pulses and with extended therapy schemes is suggested; fecal microbiota transplantation (FMT) is also an attractive therapy for patients with multiple recurrences. The following is a summary of the latest recommendations and available evidence regarding the management of CD infection in the most frequent situations, both in first crisis and in its recurrences.

Key words: *Clostridium difficile*, vancomycin, fidaxomicin.

Resumen

El manejo de la infección por *Clostridium difficile* (CD) ha tenido modificaciones los últimos años. Las últimas guías clínicas y revisiones sistemáticas sugieren el uso de vancomicina vía oral como primera línea de tratamiento independiente de la severidad de la crisis (diferencia principal con recomendaciones previas), esto debido a cambios en su epidemiología, la disminución de la efectividad y al aumento de las recurrencias con el uso de metronidazol, particularmente en crisis severas. Además, han sido aprobados el uso de nuevos agentes como la fidaxomicina. Las crisis de carácter fulminante requieren un manejo agresivo combinando terapia oral, vía enemas e intravenosa, además de un manejo en conjunto con el equipo de cirugía. Respecto a las recurrencias se sugiere el uso de vancomicina en pulsos y con esquemas de terapia extendida siendo además, el trasplante de microbiota fecal (FMT) una terapia atractiva para pacientes con múltiples recurrencias. A continuación se resumen las últimas recomendaciones y evidencia disponible respecto del manejo de la infección por CD en las situaciones más frecuentes, tanto en la primera crisis como en sus recurrencias.

Palabras clave: *Clostridium difficile*, vancomicina, fidaxomicina.

Introducción

Entre los años 2000 y 2010 se duplicaron las hospitalizaciones en EE.UU. ligadas a infecciones por *Clostridium difficile* (CD) y es la primera causa de muerte de origen gastrointestinal. Esto junto con la aparición de nuevas cepas más toxigénicas (por ej.: Ribotipo 027) le confiere gran relevancia a la elección de la terapia más adecuada para su manejo y prevención de complicaciones.

En cuanto al tratamiento de la infección por CD, antes de definir que antibiótico usar, hay algunas con-

sideraciones iniciales muy importantes:

1. Discontinuar lo antes posible el antibiótico sospechoso, no suspenderlo podría disminuir la efectividad de la terapia y aumentar el riesgo de recurrencia¹.
2. Iniciar de manera empírica la terapia antibiótica si el método diagnóstico es lento (> 48 h) o en presentación grave o fulminante. Para el resto de los pacientes se puede esperar la confirmación de la infección por CD.
3. En general, históricamente se ha desaconsejado el uso de antidiarreicos como la loperamida, sin em-

Gastroenterólogo Red de Salud Christus UC, Santiago, Chile.

Recibido: 26 de marzo de 2018

Aceptado: 24 de abril de 2018

Correspondencia a:

Ricardo Cruz U.

Tel.: [+56 9]

997898041

rjcruc@uc.cl

Artículo de Revisión

bargo, su uso en conjunto con la terapia específica para el CD se considera seguro aunque no existen estudios prospectivos o randomizados que avalen esta recomendación².

Alternativas de tratamiento: ¿cuando usar metronidazol?, ¿cuándo usar vancomicina?

Estudios en la década de los 80 y 90 respaldaron el uso de metronidazol como la terapia de elección para el manejo del CD, esto por ser más barato e igual de efectivo que la vancomicina. Los estudios demostraban tasas de respuesta superior a 90% y de recurrencias entre 5 y 16%^{3,4}.

Los cambios en su epidemiología y aumento de la morbimortalidad del CD empezaron a cuestionar la efectividad del metronidazol. El estudio prospectivo randomizado de Zar y cols.⁵, demostró una cura global de 84% con metronidazol vs 97% con vancomicina ($p < 0,006$), demostrando inferioridad del metronidazol en el subgrupo de crisis severas (76 vs 97% de resolución).

Desde el año 2000 varios estudios randomizados han demostrado la superioridad de vancomicina vía oral por sobre metronidazol.

Destacan los trabajos de Johnson y cols., randomizados multinacionales que demostraron tasas de curación de 72,7% con metronidazol y 81,1% con vancomicina ($p = 0,02$). Destacando bajas tasas de respuesta a metronidazol en crisis severas (66,3%)^{5,6}.

Los estudios que comparan directamente ambas estrategias han mostrado de manera consistente mayor porcentaje de curación de la diarrea al término de los

10 días de terapia y menores tasas de recurrencia a favor del uso de la vancomicina oral *versus* metronidazol.

Un estudio retrospectivo reciente en 168 pacientes hospitalizados con crisis leve también demostró inferioridad de la respuesta con metronidazol (82% vs 97%)⁷.

Esto ha llevado a modificar las recomendaciones clásicas de tratamiento que basaban el esquema anti-biótico en la gravedad o número de recurrencias.

La disminución de la efectividad del metronidazol se explicaría tanto por un aumento de las tasas de resistencia como por la farmacocinética del antibiótico, ya que su concentración fecal depende del grado de inflamación de la mucosa colónica⁸.

Las última guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) publicada el 2017, recomienda tratar el primer episodio de CD directamente con vancomicina vía oral o fidaxomicina por sobre el uso de metronidazol, incluso en cuadros leves⁹.

Se recomienda una duración de 10 días de tratamiento. Las dosis y detalles del esquema se detallan en la Tabla 1.

Sólo en casos de acceso limitado o contraindicación a estos antibióticos podría utilizarse metronidazol en un episodio inicial no severo. Las dosis a emplear son de 500 mg cada 8 h por 10 días.

La última actualización de la Colaboración Cochrane (2017) acerca de la terapia en la diarrea por CD incluyó 22 estudios randomizados con más de 3.200 pacientes en total, en su mayoría con crisis leve a moderada. Pacientes con VIH, embarazadas y crisis con riesgo vital son los principales criterios de exclusión¹⁰.

Tabla 1. Resumen recomendaciones tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*

Definición clínica	Esquema recomendado
1 ^{er} episodio no severo	VAN 125 mg cada 6 h x 10 días o FDX 200 mg cada 12 h x 10 días Alternativa si estas terapias no están disponibles: MTZ 500 mg cada 8 h vo x 10 días
1 ^{er} episodio severo	VAN 125 mg cada 6 h x 10 días o FDX 200 mg cada 12 h x 10 días
Episodio fulminante	VAN 500 mg cada 6 h, considerar adicionar VAN rectal y metronidazol 500 mg cada 8 h iv si hay íleo Evaluación por equipo de cirugía
1 ^{era} recurrencia	VAN 125 mg cada 6 h x 10 días si se usó MTZ en 1 ^{er} episodio VAN en pulso y <i>tapering</i> según esquema FDX 200 mg cada 12 h x 10 días si se usó VAN en 1 ^{er} episodio
2 ^{da} y siguientes recurrencias	VAN en pulso y <i>tapering</i> según esquema o VAN 125 mg cada 6 h x 10 días seguida de RFX 400 mg cada 8 h x 20 días o FDX 200 mg cada 12 h x 10 días o Trasplante de microbiota fecal

VAN: vancomicina, FDX: fidaxomicina, MTZ: metronidazol, RFX: rifaximina.

Las conclusiones son acordes a la guía ya mencionada de la IDSA, destacando la mayor efectividad de la vancomicina por sobre metronidazol para lograr la resolución del cuadro diarreico (72% vs 78%, respectivamente, RR 0,90; CI 0,84-0,97).

También se destaca que podrían tener mejor tasa de curación con fidaxomicina por sobre la vancomicina (RR 1.17). Ambas conclusiones son basadas en evidencia de calidad moderada.

Casi todos los estudios randomizados usan 10 días promedio de terapia (rango entre 5 a 15 días), lo que en general es suficiente excepto en algunos pacientes respondedores lentos, en particular al uso de metronidazol. En este escenario se recomienda extender hasta los 14 días.

Respecto a las dosis recomendadas sólo han sido evaluadas en un estudio pequeño, por lo que no está claro que dosis altas sean realmente superiores a dosis menores.

Dos estudios randomizados compararon fidaxomicina *versus* vancomicina^{11,12}, en 1.105 pacientes, no encontrando diferencias significativas en la resolución de la diarrea a los 10 días (88 vs 86%), pero se evidenció una menor tasa de recurrencia en los primeros 25 días a favor de fidaxomicina. Análisis posteriores muestran menor colonización por *Enterococo* resistente a vancomicina y especies de *Candida* en los tratados con fidaxomicina.

En base a esto puede recomendarse como terapia de primera línea. Las limitantes para aplicar esta recomendación son los costos y la falta de acceso a este macrólido.

Otros agentes han sido efectivos pero en estudios más pequeños y de menor calidad metodológica, por lo que no han recibido aprobación de la FDA, por ejemplo, nitaxozanida y el ácido fusídico. La teicoplanina tuvo en un estudio pequeño una tendencia no significativa a lograr mejor porcentaje de cura sintomática al compararlo con vancomicina.

La rifaximina ha sido mas bien estudiada en el contexto de uso post vancomicina para prevención de recurrencias, pero existen dudas respecto al aumento de su resistencia bacteriana.

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) la infección por CD tiene algunas particularidades. A modo de ejemplo, estos pacientes tienen un riesgo incrementado respecto de la población general, no es de regla el antecedente de uso previo de antibióticos y se asocia a mayor morbimortalidad. El CD debe ser evaluado siempre que estos pacientes se hospitalicen con una crisis o una sepsis de foco abdominal.

La terapia de elección es la vancomicina oral independiente de la gravedad, que con los cambios de las recomendaciones actuales ahora no difieren de las pacientes sin EII. Esto no tiene trabajos randomizados

que lo respalden, las guías y revisiones en general citan un estudio que demostró menores tasas de recurrencia y menor duración de la estadía hospitalaria con vancomicina *versus* el uso de metronidazol¹³.

Manejo de crisis severa y fulminante

La severidad del cuadro (catalogarlo de leve o severo) actualmente no debería ser un criterio relevante para decidir el uso de vancomicina a menos que, como mencionamos antes, no haya disponibilidad o exista contraindicación a su uso.

Varios estudios intentan predecir factores de severidad que se correlacionen con peores resultados o falla al tratamiento, entre ellos el recuento de leucocitos y el valor de la creatinina son algunos de los más mencionados, existiendo varios *scores* de gravedad a la fecha¹⁴.

Si una crisis presenta hipotensión, *shock*, íleo o megacolon se considera fulminante. Para una crisis de esta gravedad la terapia de elección es vancomicina oral, pero con un régimen a dosis mayor; en general se recomienda usar 500 mg cada 6 h. Si existe un íleo adinámico puede administrarse vía enema rectal (500 mg en 100 ml de suero fisiológico por dosis), además de las dosis orales o por sonda de alimentación.

Esto se sustenta en evidencia de baja calidad y no está claro si es suficiente la cantidad de medicamento que llega más allá del colon izquierdo¹⁵.

Estas dosis son en general seguras, pero algunos expertos sugieren monitorizar niveles para evitar toxicidad, en particular si se usan dosis altas por tiempos prolongados.

Se sugiere adicionar metronidazol 500 mg cada 8 h intravenoso, en particular en los casos de íleo donde se predice menor llegada del antibiótico vía oral.

Si la respuesta es inadecuada, algunas alternativas propuestas son adicionar tigeciclina o inmunoglobulinas intravenosas¹⁶.

En pacientes críticos la alternativa quirúrgica es planteable, por lo que se sugiere una evaluación temprana por el equipo de cirugía. Las alternativas sugeridas son la colectomía subtotal con preservación del recto o la instalación de una ileostomía en *loop* para realizar lavados anterógrados con *flushes* de vancomicina. Esta última opción es atractiva al ser menos invasiva (alternativa laparoscópica), permite preservar el colon y ha demostrado disminuir las altas tasas históricas de mortalidad de las técnicas quirúrgicas clásicas¹⁷.

Manejo de las recurrencias

Uno de los problemas principales de la infección por CD es la recurrencia, que en ocasiones son múl-

Artículo de Revisión

Tabla 2. Esquema de vancomicina en pulsos y tapering

VAN 125 mg cada 6 h x 10-14 días, luego
VAN 125 mg cada 12 h x 1 semana, luego
VAN 125 mg cada 24 h x 1 semana, luego
VAN 125 mg cada 2-3 días x 2 a 8 semanas

VAN: vancomicina.

tiples. Las recurrencias ocurren hasta en 25% de los tratados con vancomicina oral¹¹. En la práctica no podemos distinguir si es la misma cepa de *Clostridium* o una nueva.

Las guías más actualizadas de la IDSA⁹ recomiendan que la primera recurrencia sea manejada con alguna de las siguientes alternativas:

1. Vancomicina oral en pulso y tapering (Tabla 2).
2. Fidaxomicina oral por 10 días (si se usó vancomicina oral en el primer episodio).
3. Vancomicina oral por 10 días con dosis estándar si fue usado el metronidazol como antibiótico en el primer episodio.

No se recomienda repetir un curso de metronidazol ni usar por segunda vez un curso de vancomicina oral si ya fue utilizado previamente.

Los estudios que usan cursos en pulsos y esquemas de tapering, tanto con vancomicina como con fidaxomicina, dan luces de que esta estrategia es fundamental para evitar recurrencias. Se plantea que el beneficio no es sólo por la supresión adecuada del *Clostridium* sino también por permitir la recuperación de elementos del microbioma como bifidobacterias¹⁸.

Otras alternativas son rifaximina y bezlotoxumab. La rifaximina fue evaluada en un estudio randomizado, que comparó el uso de 400 mg cada 8 h vía oral vs placebo por 20 días a continuación de la terapia con vancomicina. Las recurrencias fueron significativamente menores en el grupo tratado con rifaximina (15 vs 31%), por lo tanto, es una alternativa a utilizar luego de un curso estándar o extendido de vancomicina¹⁹.

Bezlotoxumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la toxina B de CD recientemente aprobado por la FDA como profilaxis de recurrencia en pacientes de alto riesgo. Su beneficio ha sido demostrado en estudios prospectivos fase II y fase III²⁰.

En el escenario de más de una recurrencia las alternativas sugeridas son la vancomicina oral en pulso y tapering seguido de rifaximina o fidaxomicina, si no fue usada anteriormente, siendo éstas el paso previo a plantear el uso de trasplante fecal, estrategia que será tratada en otro capítulo.

Referencias

1. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2008; 70:298-304.
2. Koo HL, Koo DC, Musher DM, DuPont HL. Antimotility agents for the treatment of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Clin Infect Dis* 2009;48:598-605.
3. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile* associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043-6.
4. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhüendl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996;22:813-8. (Erratum in: *Clin Infect Dis* 1996;23:423).
5. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45:302-7.
6. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59:345-54.
7. Siegfried J, Dubrovskaya Y, Flagiello T, et al. Initial therapy for mild to moderate *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin Pract* 2016; 24:210-6.
8. Barkin JA, Sussman DA, Fifadara N, Barkin JS. *Clostridium difficile* infection and patient-specific antimicrobial resistance testing reveals a high metronidazole resistance rate. *Dig Dis Sci* 2017;62:1035-42.
9. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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* 2018;66:e1-e48.
10. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004610.
11. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.
12. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:281-9.

13. Horton HA, Dezfoli S, Berel D, Hirsch J, Ippoliti A, McGovern D, et al. Antibiotics for treatment of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with inflammatory bowel disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5054-9.
14. Bauer MP, Hensgens MP, Miller MA, Gerding DN, Wilcox MH, Dale AP, et al. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clin Infect Dis* 2012;55(Suppl 2):S149-53.
15. Malamood M, Nellis E, Ehrlich AC, FriedenberG FK. Vancomycin enemas as adjunctive therapy for *Clostridium difficile* infection. *J Clin Med Res* 2015;7:422-7.
16. Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O, Blom H, Biemond-Moeniralam HS, Hornef M, et al. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2009;48:1732-5.
17. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg* 2011;254:423-7.
18. Chilton CH, Crowther GS, Todhunter SL, Ashwin H, Longshaw CM, Karas A, et al. Efficacy of alternative fidaxomicin dosing regimens for treatment of simulated *Clostridium difficile* infection in an in vitro human gut model. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2598-607.
19. Garey KW, Ghantaji SS, Shah DN, Habib M, Arora V, Jiang ZD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2850-5.
20. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. MODIFY I and MODIFY II Investigators. Be-zlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2017;376:305-17.