

# Infección por *Clostridium difficile*

DOLORS RODRÍGUEZ-PARDO Y BENITO ALMIRANTE

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

*C. difficile* es un bacilo grampositivo anaerobio esporulado asociado por primera vez a enfermedad en humanos en 1978, al identificarse como agente causal de la colitis pseudomembranosa<sup>1,2</sup>. Estudios realizados en Estados Unidos, Canadá y Europa han demostrado que desde principios de los años noventa la incidencia de diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) se ha multiplicado entre 2 y 4,5 veces, convirtiéndose en una importante causa de morbilidad y mortalidad<sup>2-5</sup>. Actualmente *C. difficile* es la principal causa de diarrea en pacientes adultos hospitalizados, aunque también se han descrito episodios en el ámbito comunitario<sup>2,6</sup>. El objetivo de este artículo es presentar una revisión sobre la situación actual de la DACD.

## Puntos clave

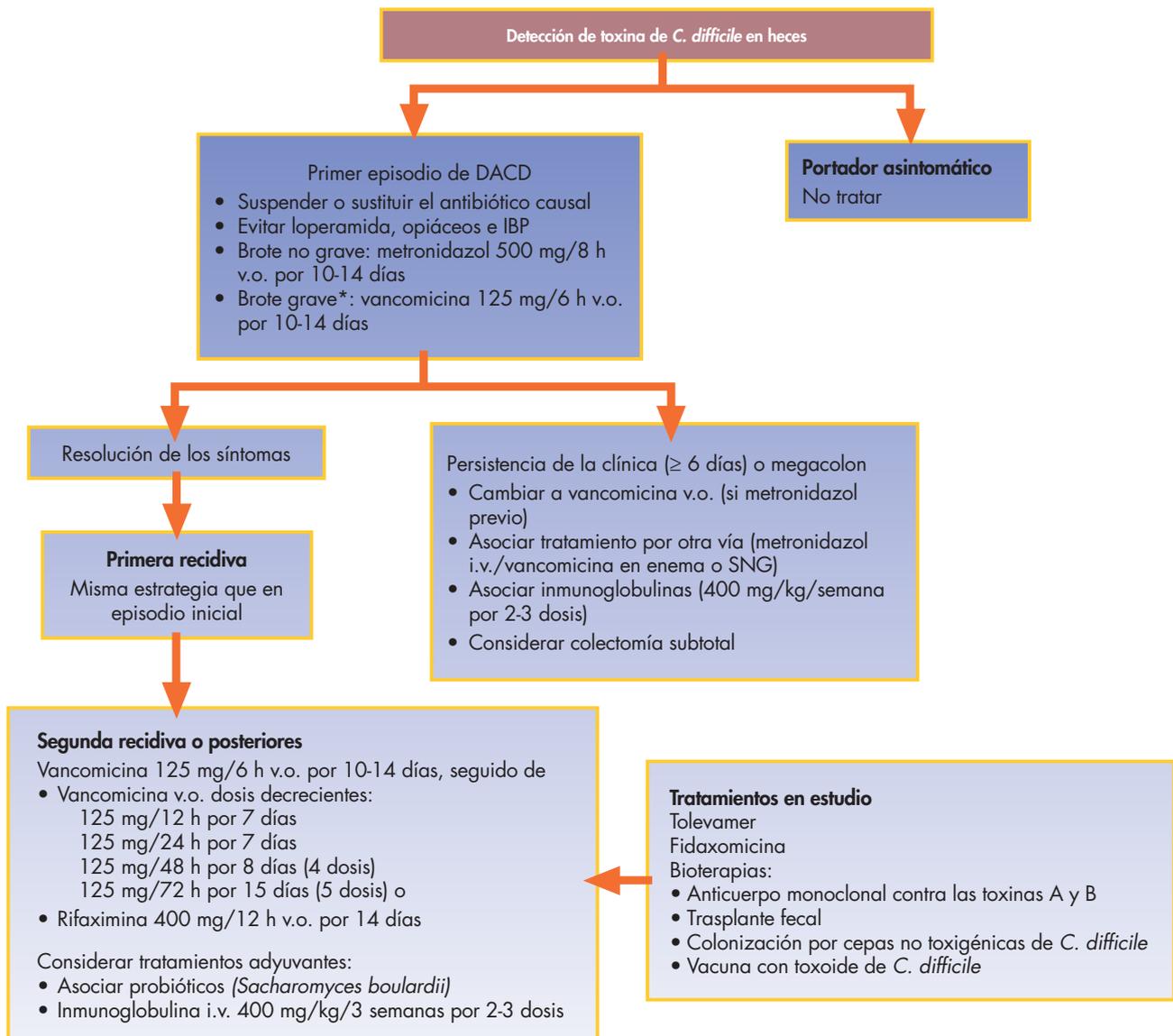
- *C. difficile* es el principal agente causal diagnosticado de diarrea en pacientes adultos hospitalizados, aunque también se han descrito casos de adquisición comunitaria.
- Los diferentes factores de riesgo asociados a la aparición de esta enfermedad son: el consumo reciente de antibióticos, la edad superior a los 65 años, la estancia hospitalaria prolongada y haber presentado un episodio previo de diarrea asociada a *C. difficile*.
- El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante la detección de la toxina de *C. difficile* en heces de un paciente con un cuadro diarreico.
- El metronidazol, por vía oral, es el tratamiento de primera línea recomendado en una enfermedad no grave, mientras que en el caso de una enfermedad grave se aconseja la utilización de vancomicina oral.
- La detección precoz de los casos, el establecimiento de medidas de prevención de contacto, así como una política activa de uso adecuado de los antibióticos, son fundamentales para evitar la aparición de brotes de la enfermedad en pacientes institucionalizados.

## Epidemiología

*C. difficile* forma parte de la flora normal fecal en el 1-3% de los residentes de la comunidad y en más del 20% de los adultos hospitalizados<sup>1,4</sup>. Se encuentra en las heces de pacientes sintomáticos y asintomáticos y el contagio se produce, a menudo, dentro del hospital en un entorno contaminado por esporas, por lo que el riesgo aumenta en proporción a la duración de la hospitalización<sup>1,4</sup>. El neonato raramente sufre la enfermedad, probablemente porque su intestino no expresa los receptores para la toxina<sup>1</sup>. *C. difficile* afecta especialmente a pacientes mayores de 65 años (tasas de incidencia de hasta 228 casos/100.000 habitantes), internados en hospitales y geriátricos, en quienes, debido a la coexistencia de diferentes comorbilidades, el consumo de antibióticos es muy elevado<sup>1,2,4</sup>. También se han descrito brotes de DACD que afectan a grupos de población considerados como de riesgo bajo (jóvenes de la comunidad, púerperas, etc.)<sup>2,6</sup>.

## Aspectos patogénicos y factores de riesgo

La patogenia de la DACD se relaciona con la producción de diversas toxinas (toxina A enterotóxica, toxina B citotóxica y toxina binaria), que son reguladas por el gen *tcdC*, y con la respuesta inflamatoria que desencadenan<sup>1,2,7</sup>. Es probable que la respuesta deficiente de la IgG a la toxina A de *C. difficile* por parte del hospedador sea el factor que determine qué pacientes presentarán diarrea y quiénes serán únicamente portadores asintomáticos<sup>7</sup>. Recientemente, se ha descrito la aparición de la cepa denominada NAP I/ribotipo 027/toxinotipo III, capaz de producir toxina binaria y, debido a una mutación en el *locus tcdC*, presentar una elevada síntesis de toxinas A y B<sup>2,3,5,7</sup>. Esta cepa, dotada de una mayor virulencia, se ha asociado a los brotes descritos en América del Norte y en diversos países europeos<sup>2,3,5</sup>, se ha relacionado con



**Figura 1.** Algoritmo de actitud terapéutica de la diarrea asociada a *C. difficile* (DACD). IBP: inhibidores de las bombas de protones. SNG: sonda nasogástrica.

\*Se considera brote grave si el paciente presenta 3 o más de los siguientes criterios: leucocitosis > 15.000 cél/μl, aumento de la creatinina > 1,5 veces el valor basal, lactato sérico > 2,5 mmol/l, temperatura > 38,5°C y más de 10 deposiciones diarreicas diarias.

- fracasos terapéuticos y con una mayor mortalidad (del 6 al 13,6% de los casos a los 30 días)<sup>2</sup>.
- Los factores de riesgo asociados a DACD son: consumo reciente de antibióticos (especialmente fluoroquinolonas, betalactámicos como cefalosporinas de segunda y tercera generación y clindamicina), edad superior a 65 años, estancia hospitalaria prolongada, padecer una enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía digestiva previa, nutrición enteral, tratamientos con citostáticos o haber presentado un episodio previo de DACD<sup>1,2</sup>. Existen datos no concluyentes respecto al posible efecto favorecedor de DACD de los laxantes, los antiinflamatorios no esteroideos y los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP)<sup>1,2</sup>.

## Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico es amplio y puede variar desde el portador asintomático a los casos de enfermedad fulminante<sup>1,4</sup>. La diarrea, síntoma fundamental, suele aparecer coincidiendo con un tratamiento antibiótico, aunque puede hacerlo semanas después de su retirada e incluso en ocasiones no existe este antecedente<sup>1,7</sup>. Se acompaña de fiebre, dolor abdominal, leucocitosis importante, hipoalbuminemia y aumento de la proteína C reactiva<sup>1,7</sup>. La infección grave puede cursar con megacolon tóxico, que puede evolucionar a sepsis grave y fallecimiento del paciente<sup>1,7</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico se basa en criterios clínicos (diarrea) y en la detección de toxinas A y/o B en heces mediante técnicas de enzimoimmunoanálisis (EIA)<sup>1,8</sup>. Otras técnicas utilizadas son la detección de los genes codificadores de las toxinas mediante PCR o EIA para detección de antígeno glutámico deshidrogenasa<sup>8</sup>. La visualización endoscópica de pseudomembranas en la luz de colon, aunque es patognomónico, no se utiliza por el riesgo de su perforación<sup>1,8</sup>. El método diagnóstico de referencia es el cultivo en un medio celular para demostrar el efecto citotóxico de la toxina, pero no tiene utilidad clínica debido a su laboriosidad y retraso diagnóstico<sup>2,8</sup>.

## Tratamiento (fig. 1)

El portador asintomático no requiere tratamiento<sup>9,10</sup>. Es importante suprimir el antibiótico desencadenante o sustituirlo por otro con menor efecto anaerobicida<sup>7,9,10</sup> y ha de evitarse el empleo de opiáceos y fármacos inhibidores del peristaltismo intestinal<sup>9,10</sup>. Aunque existe controversia respecto al papel de los IBP como factor de riesgo y de evolución desfavorable de DACD, parece prudente evitar su uso si no hay una clara indicación<sup>2</sup>. En las formas no graves, el tratamiento de elección<sup>7,9,10</sup> es metronidazol 500 mg/8 h, por vía oral durante 10-14 días. En las formas graves (que presentan leucocitosis > 15.000 cel/μl, aumento de la creatinina > 1,5 veces el valor basal, lactato sérico > 2,5 mmol/l, temperatura > 38,5°C y más de 10 deposiciones diarreas diarias) el tratamiento indicado<sup>7,9,10</sup> es la vancomicina 125 mg/6 h por vía oral. En caso de íleo o intolerancia a la vía oral, se aconseja asociar metronidazol i.v. y considerar la administración de vancomicina por sonda nasogástrica y/o en enema<sup>7,9,10</sup>. Si la evolución no es favorable, se recomienda aumentar la dosis de vancomicina a 500 mg/6 h, considerar la administración de gammaglobulinas a dosis de 400 mg/kg y valorar la práctica de una colectomía subtotal<sup>7,9,10</sup>. Hasta un 20% de los pacientes tienen recidivas tras la desaparición de la clínica, generalmente durante el primer mes tras el tratamiento, aunque estas pueden observarse hasta transcurridos 3 meses<sup>9,10</sup>. Hasta el 40% de estos pacientes sufrirán un tercer episodio<sup>9,10</sup>. El alto índice de recidivas se cree que es debido a la germinación de esporas no eliminadas con los antibióticos o a la reinfección por reexposición en el hospital, más que al desarrollo de resistencias bacterianas<sup>7</sup>. En caso de una primera recidiva, se aconseja utilizar el mismo esquema terapéutico que en el episodio inicial<sup>7,9,10</sup>. La segunda recidiva se tratará con vancomicina oral durante 14 días, seguida de dosis decrecientes de vancomicina durante 4-6 semanas o de rifaximina 400 mg/12 h v.o. durante 2 semanas<sup>7,9,10</sup>. Existen experiencias limitadas con el uso de otros antibióticos (ácido fusídico, nitazoxamida o

teicoplanina por vía oral o tigeciclina i.v.), con probióticos (*Saccharomyces boulardii*) asociados a los tratamientos clásicos, con resinas de intercambio iónico (tolevamer, de menor eficacia, pero que puede aportar beneficio en cuanto a reducción de las recidivas) o con nuevos antibióticos como fidaxomicina (antibiótico macrocíclico no absorbible)<sup>9,10</sup>. Se hallan en estudios de fase III un anticuerpo monoclonal contra las toxinas A y B, una vacuna con toxoide de *C. difficile* o la colonización de la mucosa intestinal por cepas no toxigénicas de *C. difficile*<sup>9,10</sup>.

## Prevención y control de casos

La detección precoz de los casos, el establecimiento de medidas de la transmisión de tipo de contacto de los pacientes hasta la resolución de la diarrea, la higiene de las manos con agua y jabón (las soluciones alcohólicas no eliminan las esporas de *C. difficile*), así como una política activa de uso racional de los antibióticos, son puntos clave para evitar la enfermedad y su transmisión en las instituciones sanitarias<sup>1,2</sup>.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

### ■ Epidemiología

1. Sunenshine RH, McDonald LC. Clostridium difficile-associated disease: new challenges from an established pathogen. Cleve Clin J Med. 2006;73:187-97.
2. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. Clin Microbiol Rev. 2010;23:529-49.
3. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. N Engl J Med. 2005;353:2433-41.
4. Shannon-Lowe J, Matheson NJ, Cooke FJ, Aliyu SH. Prevention and medical management of Clostridium difficile infection. BMJ. 2010;340:c1296.
5. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med. 2005;353:2442-9.
6. Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low risk-four states, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005;54:1201-5.
7. ● Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile-more difficult than ever. N Engl J Med. 2008;359:1932-40.
8. ● Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009;15:1053-66.
9. ●● Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009;15:1067-79.
10. ●● Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, 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). Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:431-55.