

Diarrea clostridial. Un patógeno nosocomial a tener en cuenta

Dres Mario Valerga,¹ Elena Maiolo²

¹ Médico Asistente de la Sala XVI. Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco Javier Muñiz".

² Jefa de Sala XVI. Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco Javier Muñiz".

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La diarrea clostridial es una enfermedad aguda con compromiso colónico que puede poner en riesgo la vida de un paciente. Su agente etiológico es el *Clostridium difficile* y se ha asociado al uso indiscriminado y por largo plazo de antibióticos de amplio espectro. Su cuadro clínico es variable, puede ir desde un cuadro de diarrea hasta la perforación colónica, que puede determinar la realización de una colectomía de urgencia o incluso provocar la muerte del enfermo. El diagnóstico de certeza se realiza mediante la detección de la toxina clostridial en materia fecal, por técnicas de inmunoensayo enzimático. La terapéutica se realiza con metronidazol o vancomicina por vía oral. El tratamiento quirúrgico está indicado ante la presencia de megacolon tóxico o perforación intestinal, y en aquellos pacientes con toxicidad sistémica con fracaso de la terapéutica médica.

Palabras claves. Diarrea clostridial, *Clostridium difficile*, infección nosocomial.

Clostridial diarrhea. A nosocomial pathogen to take into account

Summary

Clostridial diarrhea is an acute disease with colonic involvement that can be life-threatening for a patient. Its etiologic agent is the *Clostridium difficile* and it has been associated with the indiscriminate and long-term use of broad-spectrum antibiotics. Its clinical picture varies from a picture of diarrhea to colonic perforation that can determine the performance of an emergency colectomy or even the death of the patient. The certainty diagnosis is carried out by detecting clostridial toxin in fecal matter by enzyme immunoassay techniques. The therapy is carried out with metronidazole or vancomycin orally. Surgical treatment is indicated in the presence of toxic mega colon, intestinal perforation or in those patients with systemic toxicity with failure of medical therapy.

Key words. Clostridial diarrhea, *Clostridium difficile*, nosocomial infection.

Introducción

La diarrea clostridial es una enfermedad aguda con compromiso colónico, que puede poner en riesgo la vida de un paciente.

Su agente etiológico es el *Clostridium difficile*, un bacilo Gram+ esporulado y productor de toxinas. Fue descrito en 1935 por Hall y O'Toole, quienes lo denominaron *Bacillus difficile* por tratarse de una bacteria difícil de aislar y de lento desarrollo.¹

Durante los últimos veinte años ha habido un aumento en la incidencia de la diarrea originada por *C. difficile* y, actualmente, es en los Estados Unidos el patógeno nosocomial más frecuentemente informado.²

Se ha comprobado la diseminación horizontal

Correspondencia. Dr Mario Valerga
Uspallata 2272. Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco Javier Muñiz", Sala XVI (División B). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Correo electrónico: mvalerga59@gmail.com

de este patógeno a través de las manos del personal sanitario, así como también por la presencia de las esporas en elementos hospitalarios como sábanas, baños, fómites y lavachatas, utensilios médicos, como termómetros o tensiómetros, y uniformes del personal.

El *C. difficile* coloniza el intestino grueso y produce dos toxinas, denominadas TcdA y TcdB, que tienen efecto citotóxico sobre la mucosa colónica y que en personas susceptibles produce colitis. La infección se transmite por las esporas, las cuales son resistentes al calor, a la acidez y a los antibióticos. La colonización de estas bacterias es impedida por las propiedades de barrera de la microbiota intestinal. Por ello, toda alteración de este sistema defensivo, habitualmente producida por antibióticos, constituye el principal factor de riesgo, aunque no el único,

ya que se han comunicado también la edad avanzada, la gravedad de la enfermedad de base, las internaciones en unidades de cuidados intensivos, las internaciones prolongadas, el uso de sondas nasogástricas, la cirugía colónica y los procedimientos gastrointestinales.³

Un factor de riesgo reconocido es compartir la habitación con un paciente que presenta enfermedad aguda por *C. difficile*. Si el compañero de pieza está asintomático el riesgo de contagio es del 30%, pero si presenta diarrea el riesgo sube al 50%.⁴

La colitis pseudomembranosa, descrita por Finney en 1893, fue la primera de estas entidades en asociarse al uso de antibióticos.⁵ El primer antibiótico implicado fue la clindamicina, pero hoy hay otros que se consideran de riesgo en la inducción de esta entidad (Tabla 1).

Tabla 1. Agentes antimicrobianos asociados a diarrea clostridial.

| Inducción frecuente | Inducción infrecuente | Poco o no inductores |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| Ampicilina | Tetraciclinas | Aminoglucósidos parenterales |
| Amoxicilina | Sulfonamidas | Bacitracina |
| β lactámicos + β lactamasas | Eritromicina, Cloranfenicol | Metronidazol |
| Cefalosporinas | Trimetroprima | Vancomicina |
| Clindamicina | Quinolonas | |

En la actualidad, dada la variabilidad de cuadros clínicos producidos por *Clostridium difficile*, se ha establecido el término enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD), que incluye el estado de portación asintomática, la diarrea acuosa, la colitis leve, la colitis pseudomembranosa y la colitis fulminante.⁶

La mayoría de las infecciones por *C. difficile* son adquiridas en el hospital, sin embargo, en la última década, la infección adquirida en la comunidad ha aumentado notablemente. Esta variedad extrahospitalaria se define como toda aquella enfermedad que aparece en una persona que no ha pernoctado en un centro de atención médica dentro de las doce semanas previas a la infección ni ha ingerido antibióticos en las últimas dos semanas. La mayoría de estos pacientes son jóvenes inmunocompetentes, pero un 40% de ellos puede requerir internación hospitalaria.⁷

Cuadro clínico

La infección se presenta como una diarrea aguda, acuosa, leve a moderada, asociada a dolor abdominal de tipo cólico, que suele aparecer hasta dos semanas después de haber tomado antibióticos.

En un 30 a 50% de los casos, los pacientes pueden presentarse febriles, y en un 5% puede observarse hematoquezia. Los casos de colitis fulminante suelen manifestarse con megacolon tóxico, íleo o perforación intestinal.⁸

Si bien el colon es afectado en su totalidad, el compromiso de la porción distal suele ser constante. En pocas ocasiones puede localizarse en ciego. En estos casos no suele haber diarrea, pero el paciente presenta fiebre, íleo y leucocitosis, lo cual puede simular un cuadro apendicular.⁹

La mayoría de los casos se resuelven con tratamiento antibiótico, pero es posible que entre un 15 al 30% de los pacientes tengan episodios recurrentes al finalizar la terapéutica. Se calcula que el 50% de los casos de recurrencias se deben a cepas distintas.

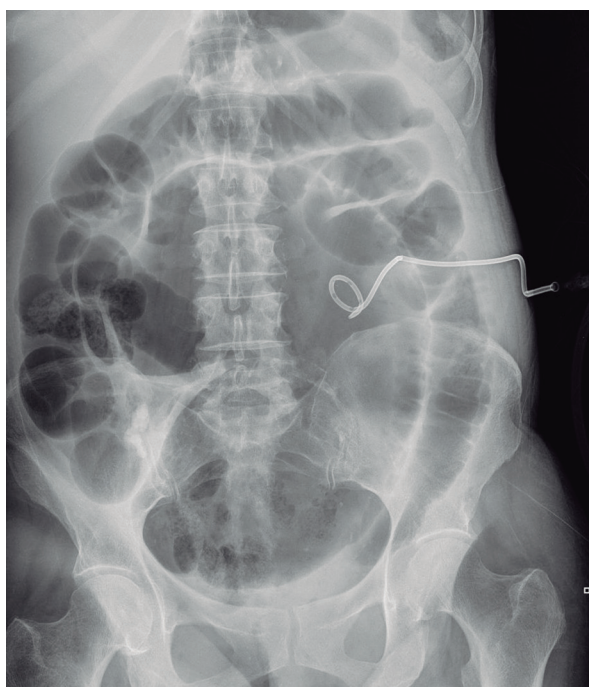
La infección por *Clostridium difficile* se asocia con enfermedades graves. La mortalidad relacionada con la infección es del 5%, pero la mortalidad global trepa a un 15/20%. La infección grave por *C. difficile*, identificada por leucocitosis con más de 15.000 glóbulos blancos/mm³, hipoalbuminemia y fallo renal agudo, es un predictor independiente de colectomía urgente y muerte.¹⁰

Diagnóstico

Para el diagnóstico de EACD se dispone de diversas pruebas.¹¹

- Detección de toxinas en materia fecal por inmunoensayo enzimático.
- PCR en busca de los genes de las toxinas microbianas.
- Coprocultivo, que debe realizarse en anaerobiosis.
- La radiografía simple de abdomen solo muestra la presencia de megacolon (Figura 1).

Figura 1. Radiografía de abdomen. Megacolon.



Tratamiento

El tratamiento de la EACD requiere suspender tan pronto como sea posible el antibiótico relacionado con el desencadenamiento de la enfermedad o cambiarlo por otro de menor espectro de actividad.

Los fármacos como la loperamida o los derivados opiáceos están contraindicados ya que pueden precipitar el desarrollo de megacolon tóxico y retardar la eliminación de las toxinas del organismo. Debe reponerse agua y electrolitos.

El antibiótico de elección para esta afección es el metronidazol en dosis de 500 mg/8 hs por vía oral, y como tratamiento alternativo la vancomicina en dosis de 125 mg/6 hs por vía oral, ambas por 10 a 14 días.

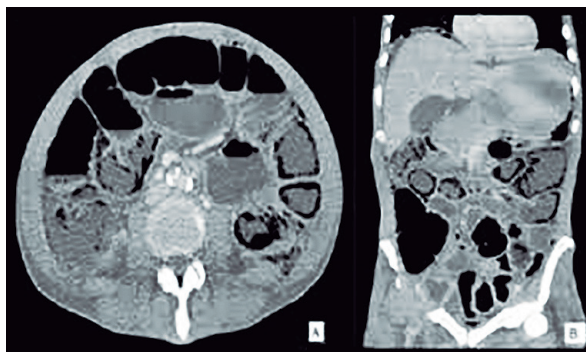
Últimamente se ha sugerido la actividad anticlostridial de otros fármacos, como la nitazoxanida,

- Imágenes como la ecografía o la tomografía computada que solo detectan cambios en la pared intestinal o complicaciones (Figura 2 y 3).

Figura 2. Ecografía abdominal. Marcado engrosamiento de la pared colónica.



Figura 3. Tomografía axial computada de abdomen. Neumatosis intestinal.



la rifaximina, la teicoplanina, la fidaxomicina y el bezlotuzumab.¹²

En formas recurrentes, además del uso de los antibióticos mencionados, se ha propuesto la bacterioterapia fecal, que consiste en administrar al paciente, por vía intracolónica, materia fecal de un individuo sano, con el fin de equilibrar la microbiota intestinal.¹³

El tratamiento quirúrgico está indicado en presencia de megacolon tóxico, perforación intestinal o en aquellos pacientes con toxicidad sistémica con fracaso de la terapéutica médica.¹⁴

Bibliografía

1. Lyverly DM, Krivan GC, Wilkins TD. The *Clostridium difficile*: It's Disease and toxins. Clin Microbiol Rev. 1988; 1: 1-8.

2. Leffler A, Lamont T. Infección por *Clostridium difficile*. Una revisión de la epidemiología cambiante de la infección, los factores de riesgo, las medidas preventivas y el control de la enfermedad. *Medicine* 2015; 372: 1539-1548.
3. Bartlett JG. Antibiotic - associated Diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 573-581.
4. Mc Farland LV, Mulligan ME, Kowk RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 204-210.
5. Knoop F, Owens M, Crocker I. *Clostridium difficile*: Clinical disease and diagnosis. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 251-265.
6. Sánchez AL, Otero W, Caminos JE. Enfermedades asociadas con *Clostridium difficile*: nuevas amenazas de un viejo enemigo. *Rev Col Gastroenterol* 2008; 23: 142-159.
7. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a populationbased study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 89-95.
8. Hurley BW, Nguyen CC. The Spectrum of Pseudo-membranous Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2177-2184.
9. Fekety R. Guidelines for the Diagnosis and Management of *Clostridium difficile* - Associated Diarrhea and Colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 739-750.
10. He M, Miyajima F, Roberts P, et al. Emergence and global spread of epidemic *Clostridium difficile* infection healthcare - associated *Clostridium difficile*. *Nat Genet* 2013; 45: 109-136.
11. Koo HL, Van JN, Zhao M, et al. Realtime polymerase chain reaction detection of asymptomatic *Clostridium difficile* colonization and rising *C. difficile* - associated disease rate. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 667-673.
12. Nelson R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD004610.
13. Islam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile* - associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 5498-5547.
14. Grewal NS, Salim A. *Clostridium difficile* colitis: a call for aggressive management. *Scan J Surg* 2010; 99: 90-92.