

Valoración del paciente con infección por *Clostridium difficile*.

**Emilio Bouza
Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”
Universidad Complutense.**

Madrid

1.- ¿Qué es *Clostridium difficile* como microorganismo?

Clostridium difficile, es un bacilo gram positivo, anaerobio y esporulado que es el agente causal de un cuadro inflamatorio de mayor o menor gravedad conocido como Infección por *Clostridium difficile* (CDI) y caracterizado fundamentalmente por diarrea e inflamación del colon.

Existen cepas no toxigénicas que no son patógenas y las que lo son, producen las toxinas A y B que son dos potentes exotoxinas que se unen a sus correspondientes receptores en las células de la mucosa colónica. Tras penetrar en las mismas, las toxinas A y B inactivan vías reguladoras de la familia de proteínas Rho, causando apoptosis celular junto con necrosis endotelial y una reacción inflamatoria particular con atracción de neutrófilos que puede conducir a la formación de pseudomembranas. La toxina B es unas 10 veces más potente que la toxina A y constituye el más claro factor de virulencia de *C. difficile*. Sólo algunas de las cepas producen también una toxina binaria cuyo papel no está todavía bien delimitado.

2.-¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la infección por *C. difficile* (CDI)?

La principal manifestación clínica de CDI es la diarrea. Debemos comenzar por diferenciar la diarrea causada por *C. difficile* de la diarrea asociada a antibióticos y no relacionada con este patógeno. La diarrea asociada a antibióticos no causada por *C. difficile* es un cuadro no grave, guarda relación con la cantidad de antibióticos recibidos, remite al suspenderlos y no evoluciona nunca ni a la formación de pseudomembranas ni a un megacolon tóxico.

En el caso de la diarrea asociada a *C. difficile*, debe cumplirse, en primer lugar, la existencia de una auténtica diarrea, entendiendo por tal la emisión de no menos de 4-6 deposiciones no formes en 24-36 horas. Además, debe demostrarse la presencia de una o ambas toxinas en las heces o en las cepas de *C. difficile* aisladas de dichas heces. Históricamente se exigía también la existencia de tratamiento antimicrobiano previo, que hoy no se considera “sine qua non” y la respuesta al tratamiento específico a fármacos como vancomicina o metronidazol que en la actualidad se sabe que no siempre aseguran una respuesta. Solía incluirse también en la definición más clásica la ausencia de otra entidad pero este criterio depende mucho de la eficiencia con el que se busquen otros patógenos. Las infecciones mixtas están demostradas y por tanto la coincidencia de un segundo patógeno que puede oscilar entre un 1 y un 3% de los casos en países desarrollados no excluye que haya CDI.

En lo referente a la afección colónica la CDI tiene como correlato anatomopatológico más frecuente la presencia de una colitis inespecífica y sólo una minoría de los casos se acompaña de pseudomembranas por lo que su ausencia en absoluto excluye el diagnóstico. Por el contrario, la presencia de pseudomembranas en un contexto clínico compatible establece el diagnóstico de CDI incluso si el test de toxinas es negativo. El vértice de la pirámide de

gravedad en CDI lo constituye la presencia de colitis fulminante que se acompaña de megacolon tóxico y de una elevadísima mortalidad.

Las manifestaciones extracolónicas de CDI más comunes y que marcan gravedad son la leucocitosis y particularmente la leucocitosis extrema (> 30.000 leucocitos/ul), la hipoalbuminemia y el shock. Puede haber ileitis por *C. difficile*, particularmente en pacientes con estomas tras resección de colon y en ocasiones se aísla *C. difficile* en muestras alejadas del tubo digestivo como puede ser la sangre o colecciones purulentas en otros tejidos. Esto suele ocurrir en el seno de infecciones polimicrobianas y la presencia de *C. difficile* tiene una significación clínica incierta.

3.- ¿Quién adquiere *C. difficile* y donde?

La bibliografía clásica establece como factores de riesgo típicos para CDI la edad mayor de 65 años, el uso previo de antibióticos, la existencia de cirugía abdominal previa y la adquisición nosocomial. Hoy, utilizando esos criterios se dejarían de diagnosticar un porcentaje de episodios no inferior al 30%. En la experiencia de nuestra institución, donde se buscan toxinas de *C. difficile* en todas las heces diarreicas enviadas para cultivo, sólo el 54% de los episodios ocurrieron en mayores de 65 años. La cirugía previa era un factor de riesgo sólo en el 23% de los casos y la enfermedad había sido adquirida en la Comunidad, sin contacto previo con el sistema sanitario, en casi el 19% de los casos. Los casos de la comunidad ocurren más frecuentemente en personas más jóvenes, es más frecuente que no se hayan usado antibióticos previos y que existan menos enfermedades de base con lo que estos casos son sospechados menos frecuentemente al ser “clásicamente atípicos”. Ofrecemos en una de las diapositivas un gráfico sobre los factores de riesgo presentes en la serie del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM).

En nuestra serie, no sesgada por la selección previa de pacientes sospechosos, recurrieron una o más veces el 16% de los casos y la mortalidad atribuible a CDI fue del 2,5%.

4.- ¿Con qué frecuencia?

Es difícil estimar la incidencia real de una enfermedad en la que se reconoce que un porcentaje significativo de enfermos puede transcurrir sin confirmación etiológica. Por otra parte, los episodios mejor filiados son aquellos que ocurren en pacientes hospitalizados y cuya densidad de incidencia se da por 10.000 días de estancia hospitalaria. Frente a esto es más difícil estimar la cifra de los episodios que debutan en la comunidad, sean o no genuinamente comunitarios. Con estas limitaciones podemos ofrecer algunas cifras. A modo de orientación, las cifras en pacientes hospitalizados por 10.000 días de estancia son como sigue: en España 6,5, en Francia, 3,9 (2013) en el reino Unido 3,8 (2013) en Alemania 10,2 (2013) y en Europa en su conjunto 6,6 (2013) (3). Por otro lado los cálculos sobre casos ocurridos fuera de los hospitales por 100.000

personas y año arrojan cifras como 22,3 en España (1), 11-46 en los EE.UU y 16 en Suecia.

5.-¿Cómo se confirma el diagnóstico?

El diagnóstico de CDI se confirma en el laboratorio mediante la identificación de *C. difficile* toxigénico en muestras fecales o de tejido colónico. Se puede hacer un diagnóstico rápido mediante un algoritmo diagnóstico en que se detecta la enzima Glutamato deshidrogenasa (GDH) combinada con una ELISA para la detección de toxinas A y B. La positividad de ambas determinaciones confirma el diagnóstico. La presencia de pruebas discrepantes requiere la confirmación con técnicas de PCR. En pacientes PCR positiva y toxina negativa se trata generalmente de muestras con una baja carga de toxina en las que el cultivo suele confirmar la existencia de cepas toxigénicas. En un porcentaje que suele oscilar entre el 15 y el 25% de los casos la detección directa de toxina es negativa pero se recuperan en cultivo cepas que finalmente demuestran ser toxigénicas. En opinión de algunos expertos estos casos suelen corresponder a pacientes colonizados. En nuestra experiencia, los pacientes con detección directa negativa y positivos en cultivos tienen formas más leves de la enfermedad pero se trata de auténticos episodios de CDI.

6.-¿Cómo se tratan los primeros episodios?

Un pequeño porcentaje de primeros episodios puede responder solamente a la retirada de antibióticos. Las guías internacionales siguen recomendando un tratamiento basado en la gravedad del cuadro en el momento de tomar la decisión terapéutica.

7.-¿Cómo se tratan las recurrencias múltiples?

Los pacientes con más de una recurrencia constituyen un grupo de enfermos con mal pronóstico puesto que las tasas de curación que se consiguen con procedimientos convencionales pocas veces superan el 50% de curación definitiva con lo que un nuevo episodio de recurrencia es altamente probable. Fidaxomicina es probablemente el fármaco de elección en esas circunstancias ya que su uso se ha asociado a disminuir la tasa de recurrencias y además respeta más la microbiota intestinal. Alternativamente pueden utilizarse ciclos de Vancomicina que no deben limitarse a los 10-14 días habituales sino que deben prolongarse en cantidades descendentes hasta completar 4 o más semanas de tratamiento (Vanco Tapering”).

Nuevos antimicrobianos en desarrollo tendrán que demostrar su eficacia en este contexto,

El tratamiento de elección, sin embargo, en pacientes con más de dos episodios de CDI es, la fecoterapia, también llamada trasplante fecal. En procedimiento no se ha aplicado más frecuentemente por sus inherentes

dificultades. La selección de donantes es engorrosa y se calcula que sólo un 10% de los supuestos donantes sanos acaban siendo válidos. Tras los procesos de depuración, el material fecal de un donante, sin embargo, convenientemente congelado puede permitir la realización de unos 8 trasplantes. La encapsulación de material fecal es ya una alternativa y en un futuro próximo una combinación bacteriana preparada en el laboratorio puede ser suficientemente eficaz (4, 6).

8.- ¿Qué papel tiene la inmunoterapia en el tratamiento?

Es de tiempo conocido que la presencia de anticuerpos frente a las toxinas de *C. difficile* disminuye el riesgo de desarrollo de CDI cuando se entra en contacto con una cepa toxigénica. Aunque las experiencias no pasaron de anecdóticas el uso de inmunoglobulinas intravenosas fue el único modo de controlar algunos episodios recurrentes de CDI antes de que el trasplante fecal estuviera disponible. Por otro lado, la incidencia de CDI en una población de trasplantados cardíacos disminuyó drásticamente al corregir la hipogammaglobulinemia de esta población. El dato, más importante, sin embargo en este aspecto es la demostración de que la inyección de anticuerpos monoclonales frente a la toxina B de *C. difficile* disminuye significativamente la tasa de recurrencias (5).

9.- ¿Qué papel tiene la cirugía y cuál es su momento adecuado?

La introducción del uso rutinario y más liberal de Trasplante fecal se ha asociado a una drástica disminución de la necesidad de cirugías radicales y con alta mortalidad en pacientes con CDI como han demostrado en Italia Cammarota y colaboradores (2). Por otra parte, en casos en que sigue siendo necesaria, puede ser más prudente tratar de reducir la necesidad de colectomías radicales con técnicas como la ileostomía seguida de lavado colónico con uso tópico de vancomicina y potencialmente utilizando esta vía para un rápido trasplante fecal (7).

10.- ¿Como puede prevenirse?. Medidas individuales y medidas colectivas

Los tres bloques de factores predisponentes más claros para la CDI son: el uso de antibióticos, la exposición a esporas de *C. difficile* y el uso de Inhibidores de la bomba de protones. El primer bloque debe abordarse con la implementación de una buena Política de antibióticos con una restricción particularmente intensa de fluoroquinolonas, cefalosporinas, clindamicina y carbapenémicos. La exposición a esporas tiene varios puntos claves de ataque, por un lado el aislamiento en habitaciones individuales, la descontaminación intensa de las mismas y la higiene de manos. La falta de actividad de los derivados alcohólicos obliga a complementar la higiene de manos con lavado tradicional como medio de arrastre. En nuestra experiencia la limpieza de

habitaciones con lejía 3 veces al día se asocia con una transmisión menor que cuando se realiza una sólo vez cada 24 horas. Finalmente, debe limitarse la prescripción de inhibidores de la bomba de protones a la estrictamente indicada aunque su papel en la patogenia de la CDI no sea todavía incuestionable

REFERENCIAS

1. Alcalá L, Reigadas E, Marin M, Martín A, Catalán P, Bouza E. Impact of clinical awareness and diagnostic tests on the underdiagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Apr 24.
2. Cammarota G, Ianiro G, Magalini S, Gasbarrini A, Gui D. Decrease in Surgery for *Clostridium difficile* Infection After Starting a Program to Transplant Fecal Microbiota. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 15;163(6):487-8.
3. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*. 2014 Dec;14(12):1208-19.
4. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, Nematallah A, et al. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jan 12;315(2):142-9.
5. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med*. 2010 Jan 21;362(3):197-205.
6. Malani PN, Rao K. Expanded Evidence for Frozen Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Fresh Take. *JAMA*. 2016 Jan 12;315(2):137-8.
7. 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 Sep;254(3):423-7; discussion 7-9.
8. Reigadas E, Alcalá L, Valerio M, Marin M, Martín A, Bouza E. Toxin B PCR cycle threshold as a predictor of poor outcome of *Clostridium difficile* infection: a derivation and validation cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Feb 10.