

Infección por *Clostridium difficile*. Enfrentamiento de la crisis grave y recurrencia

Cristian Hernández R.¹

Clostridium difficile infection. Management of severe and recurrent disease

Clostridium difficile has become an important healthcare-associated infection due to increased frequency, mortality and recurrence rate. These facts, associated in part to the appearance of epidemic strains have driven changes in diagnostic and therapeutic approaches. The clinical spectrum of *C. difficile* infection (CDI) ranges from mild diarrhea without systemic compromise to life-threatening pseudomembranous colitis. Metronidazole is the first line treatment in mild CDI; however, the response rate is lower in severe disease, therefore in patients with clinical markers of unfavorable outcome, the first line treatment is oral vancomycin. On the other hand, the increased recurrence rate seen in the last decade with its clinical and economic consequences has forced the development of new therapies that allow change the course of this disease. In this line, the fecal microbiota transplantation and new antibiotics as fidaxomicin has proved to decrease the recurrences.

Key words: *Clostridium Difficile* infection, ICD, pseudomembranous colitis, antibiotic-associated colitis.

Departamento de Gastroenterología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

Recibido: 1 de abril de 2013
Aceptado: 19 de mayo de 2013

Correspondencia a:
Dr. Cristian Hernández Rocha.
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta #367, Santiago, Chile.
Tel: (+56 2) 26397780
E-mail: caherna4@uc.cl

Introducción

Clostridium difficile es un bacilo grampositivo, anaerobio estricto y productor de toxinas, las cuales constituyen su principal mecanismo de virulencia. Además, es capaz de producir esporas que son su morfotipo de transmisión, de infección y persistencia, logrando a través de éstas el potencial de convertirse en una infección recurrente¹. La mortalidad atribuida a la infección por *C. difficile* (ICD) se ha incrementado en EE.UU. en 230% entre el año 2002 y el 2009, siendo actualmente en este país la novena causa de muerte por enfermedades gastrointestinales, superando a la hemorragia digestiva, la infección por virus hepatitis C, pancreatitis aguda, enfermedad diverticular y colecistitis². Esto ha sido acompañado de un aumento en su frecuencia y tasa de recurrencia, hechos que han transformado a *C. difficile* en una de las principales infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) superando en algunos centros norteamericanos a *Staphylococcus aureus* meticilino resistente³. Parte de estos cambios son atribuidos a la emergencia de cepas epidémicas, siendo la principal aquella denominada como NAP1/BI/027, la cual ha sido identificada en forma esporádica o epidémica en diferentes países⁴, incluyendo Chile⁵. Las variaciones epidemiológicas mencionadas han traído importantes cambios en el enfrentamiento de esta enfermedad, principalmente en lo que se refiere al diagnóstico y nuevas terapias en pacientes con crisis grave y enfermedad recurrente.

Manejo de la ICD grave

Definición de ICD grave

El espectro clínico de la ICD abarca desde un cuadro de diarrea leve sin compromiso sistémico hasta cuadros de colitis pseudomembranosa de curso fulminante que pueden producir la muerte. De esta forma se distinguen cuadros leves, graves y graves complicados, sin embargo, no existe actualmente una definición universal para cada uno de ellos. Definiciones y factores de riesgo para ICD grave han sido derivados principalmente de estudios de terapia, sin existir a la fecha índices de gravedad validados⁶ (Tabla 1). Dentro de los factores de mal pronóstico más frecuentemente encontrados se encuentran: edad avanzada, presencia de comorbilidades, hospitalización en unidad de cuidados intensivos, fiebre, aumento de los leucocitos periféricos, elevación de la creatinina sérica y el hallazgo de colitis pseudomembranosa en la colonoscopia⁷. Recientemente se ha identificado que pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente aquellos con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn con compromiso de colon, tienen incrementada incidencia de infección y colonización así como más frecuentemente un curso clínico grave⁸.

Una ICD grave complicada es aquella que se acompaña de aumento del lactato sérico, hipotensión que requiere vasopresores, íleo, megacolon o perforación⁹.

Artículos de Revisión

Tabla 1. Definición de crisis grave y factores de mal pronóstico en ICD

Definición guía IDSA 2010 ⁹	Leucocitosis $\geq 15.000/\mu\text{l}$ o aumento de la creatinina sérica $\geq 50\%$ del basal
Definición de acuerdo a Zar et al. ¹¹	Presencia de 2 o más puntos: - 1 punto para cada uno de los siguientes: edad > 60 años; temperatura $> 38,3^\circ\text{C}$; albuminemia $< 2,5$ g/dl; recuento de leucocitos $> 15.000/\mu\text{l}$ - 2 puntos por cada uno de los siguientes: evidencia endoscópica de pseudomembranas o tratamiento en UCI*
Otros marcadores de mal pronóstico ⁷	Comorbilidades Enfermedad inflamatoria intestinal Uso de inmunosupresores o inmunodeficiencia Insuficiencia renal crónica Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Uso de medicamentos antiperistálticos Distensión abdominal Signos de peritonitis Inestabilidad hemodinámica Ascitis Desviación a izquierda mayor de 20% Imagen con signos de colitis

*Unidad de cuidados intensivos.

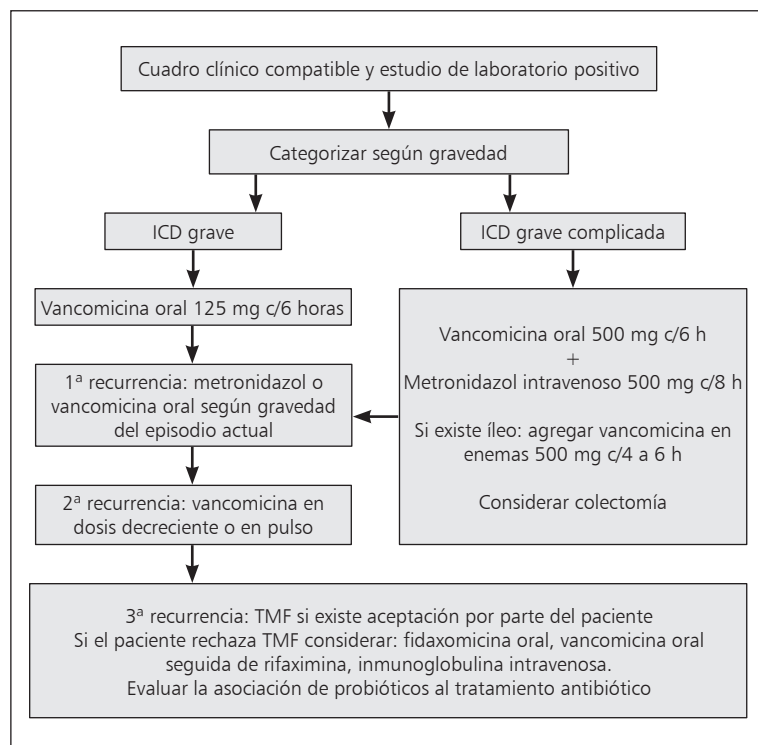


Figura 1. Algoritmo de manejo de ICD grave y recurrente.

Tratamiento de la ICD grave

Como en cualquier enfermedad que cursa con diarrea, más aún si ésta es grave, debe ponerse especial cuidado en el soporte hemodinámico y en la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas. El uso de agentes antimotilidad (loperamida o narcóticos) no es recomendado dado que pueden agravar el cuadro¹⁰. El tratamiento de las infecciones leves es la suspensión del antibiótico responsable y de no existir una respuesta, el uso de metronidazol oral⁹, sin embargo estudios han mostrado que la efectividad de este fármaco disminuye en presencia de infecciones graves con tasas de falla de tratamiento de hasta 25%¹¹. Esto es apoyado por observaciones *in vitro* que demuestran una menor susceptibilidad de algunas cepas a metronidazol¹². Por esto el tratamiento de las ICD graves (Figura 1) se basa en el uso de vancomicina oral en una dosis de 125 mg c/6 horas por 10 a 14 días⁹. En caso de no ser posible utilizar la vía oral la recomendación es usar una sonda enteral para la administración de vancomicina o el uso de metronidazol 500 mg c/8 h intravenoso asociado a vancomicina 500 mg diluida en 100 cc de solución salina normal c/4 o 6 h en forma de enemas de retención⁷.

En infecciones graves complicadas el tratamiento es con vancomicina en dosis de 500 mg c/6 horas administrada por boca o sonda nasointestinal asociada a metronidazol 500 mg c/8 h intravenoso. En caso de íleo se puede considerar la asociación de vancomicina en enema en la forma y dosis señalada previamente¹³. El uso de inmunoterapia con inmunoglobulina intravenosa o anticuerpos monoclonales (esta última no disponible comercialmente) en ICD grave es aún controversial¹⁴. En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal e ICD la terapia es similar a lo indicado según gravedad, aunque el umbral para el uso de vancomicina debe ser bajo⁸.

La terapia quirúrgica está indicada en pacientes con perforación de colon, respuesta inflamatoria sistémica o deterioro clínico que no responde a antibióticos, lo cual incluye a aquellos con megacolon tóxico e íleo severo^{7,9}. Debe evitarse llegar a un estado de gravedad importante del paciente; en este sentido, el lactato sérico es un buen marcador de mala evolución debiendo considerarse la cirugía idealmente antes de que este alcance los 5 mmol/L¹⁵. La terapia quirúrgica de elección es la colectomía total con ileostomía terminal, aún si el compromiso es predominantemente del colon izquierdo⁶.

Una adecuada respuesta a la terapia es evidenciada por una disminución de la diarrea, fiebre, dolor abdominal y leucocitosis dentro de los primeros 2 a 3 días de iniciado el tratamiento antibiótico. La resolución completa de la diarrea puede tardar hasta 2 sem, sobretodo en cuadros graves. No se recomienda la realización de estudio microbiológico para corroborar la resolución⁷.

Manejo de la ICD recurrente

La ICD recurrente conduce a una constante exposición a antibióticos con la consecuente disrupción de la flora intestinal normal, convirtiéndose su tratamiento en un importante desafío para los clínicos. Tradicionalmente un 20% de los pacientes experimentaban recurrencia luego de un primer episodio de ICD, incrementándose a 40% y 60% luego de un segundo y tercer cuadro, respectivamente¹. Sin embargo, durante la última década la tasa de recurrencia de ICD se ha incrementado a 47% después del primer episodio⁶. Con fines de vigilancia se distinguen 2 conceptos: recurrencia y reinfección según el lapso de tiempo transcurrido entre el inicio del cuadro índice y la reaparición de los síntomas, considerando que los síntomas del primer cuadro se resolvieron¹⁶. De esta forma se cataloga como recurrencia la reaparición de los síntomas entre 2 y 8 sem del inicio del cuadro índice. Una nueva infección o reinfección es aquella que aparece después de las 8 sem, mientras la reaparición de los síntomas antes de 2 sem se considera como continuación de la misma enfermedad. No obstante estas definiciones, en la práctica clínica estos mecanismos no son diferenciados, siendo su tratamiento similar.

Factores de riesgo para recurrencia

Factores de riesgo clínicos para presentar una ICD recurrente son¹⁷: edad mayor de 65 años, uso persistente de antibióticos sin acción contra *C. difficile*, presencia de múltiples comorbilidades, enfermedad inflamatoria intestinal, uso de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas del receptor H2 y un mayor número de recurrencias previas.

Tratamiento de la ICD recurrente

El objetivo final del tratamiento de la ICD es permitir la restauración de la microbiota intestinal y para esto es fundamental suspender dentro de lo posible el uso de antibióticos indicados por otras infecciones o cambiar a otros de menor espectro. Es importante además considerar que no todos los episodios de diarrea posteriores a una ICD corresponden a recurrencias de la enfermedad. En caso de un estudio para *C. difficile* negativo en deposiciones; diagnósticos diferenciales como síndrome de intestino irritable postinfeccioso, enfermedad inflamatoria intestinal u otra infección intercurrente deben ser considerados. Una vez que recurre la ICD y dado que la resistencia a antibióticos aún no es un problema clínicamente relevante en la ICD recurrente, el tratamiento es similar al primer episodio dependiendo de su gravedad⁹ (Figura 1). La segunda recurrencia es tratada con cursos prolongados de vancomicina. El uso de metronidazol por más de 14 días no es recomendado por el riesgo de neuropatía

periférica y la baja concentración intracolónica que este antibiótico alcanza una vez que la inflamación del intestino grueso remite⁹. El esquema de vancomicina habitualmente usado se inicia con dosis de 125 mg 4 veces/día por 14 días, seguido por una dosis de 125 mg 2 veces/día por 7 días, posteriormente 125 mg una vez/día por 7 días, luego 125 mg cada 2 días por 8 días (4 dosis) finalizando con 125 mg cada 3 días por 15 días (5 dosis)¹⁸. El uso de probióticos aún es controversial. Guías internacionales no recomiendan su uso en recurrencia de ICD⁹; sin embargo, *Saccharomyces boulardii* (500 mg 2 veces/día) asociado a vancomicina ha demostrado disminuir la tasa de recurrencia y su uso puede ser considerado extendiéndolo 2 sem después de completado el tratamiento antibiótico¹⁴. La administración de probióticos debe evitarse en pacientes inmunocomprometidos por el riesgo de fungemia o bacteremia.

Actualmente la terapia de elección para la tercera recurrencia consiste en el trasplante de microbiota fecal (TMF) el cual puede ser realizado a través de colonoscopia o sonda nasoenteral. Recientes estudios han mostrado que el TMF es una terapia segura y efectiva con sobre 80% de los pacientes sometidos a este tratamiento libres de síntomas tras seguimientos de meses e incluso años¹⁹.

Para pacientes que no desean someterse a TMF las alternativas son el uso de un nuevo curso de vancomicina de 14 días en dosis estándar seguido por rifaximina 400 mg 2 veces/día por 14 días¹⁴. Una buena alternativa no disponible actualmente en Chile es el antibiótico macrocíclico no absorbible fidaxomicina el cual ha mostrado una tasa significativamente menor de recurrencias que vancomicina²⁰. El uso de inmunoterapia se ha usado en enfermedad recurrente con resultados variables¹⁴. Finalmente, nuevas terapias como vacunas, administración de cepas no toxigénicas (no productoras de toxinas) de *C. difficile* o el trasplante de heces artificiales se encuentran aún en desarrollo.

Resumen

Clostridium difficile es actualmente una de las principales infecciones asociadas a la atención de salud debido al aumento de su frecuencia, letalidad y capacidad de recurrencia. Estos hechos en parte asociados al surgimiento de cepas conocidas como epidémicas han determinado grandes cambios en el enfrentamiento diagnóstico y terapéutico. El espectro clínico de la infección por *C. difficile* (ICD) abarca desde una diarrea leve sin compromiso sistémico hasta cuadros de colitis pseudomembranosa que pueden ocasionar la muerte. Metronidazol es el tratamiento de elección de la ICD leve; sin embargo, la tasa de respuesta es inferior en cuadros graves, por lo tanto, en pacientes con

Artículos de Revisión

marcadores de mal pronóstico vancomicina oral es la terapia de primera elección. Por otro lado, la mayor tasa de recurrencia observada en la última década con sus consecuencias clínicas y económicas ha obligado al desarrollo de nuevas terapias que permitan alterar el curso de la enfermedad. En esta línea, el trasplante

de microbiota fecal y nuevos antibióticos como fidaxomicina han mostrado efectividad en reducir las recurrencias.

Palabras clave: Infección por *Clostridium Difficile*, ICD, colitis pseudomembranosa, colitis asociada a antibióticos.

Referencias

- 1.- Hernández-Rocha C, Naour S, Alvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. [*Clostridium difficile* associated infections: an updated view]. Rev Chil Infectol 2012; 29: 434-45.
- 2.- Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. Gastroenterology 2012; 143: 1179-87.
- 3.- Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2011; 32: 387-90.
- 4.- Clements AC, Magalhaes RJ, Tatem AJ, Paterson DL, Riley TV. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: assessing the risks of further worldwide spread. Lancet Infect Dis 2010; 10: 395-404.
- 5.- Hernandez-Rocha C, Barra-Carrasco J, Pizarro-Guajardo M, Ibáñez P, Bueno SM, Sarker MR, et al. Epidemic *Clostridium difficile* ribotype 027 in Chile. Emerg Infect Dis 2012; 18: 1370-2.
- 6.- Surawicz CM, Alexander J. Treatment of refractory and recurrent *Clostridium difficile* infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011; 8: 330-9.
- 7.- 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.
- 8.- Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. *Clostridium difficile* Infection in the Inflammatory Bowel Disease Patient. Inflamm Bowel Dis 2013; 19: 194-204.
- 9.- 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.
- 10.- Kato H, Iwashima Y, Nakamura M, Nakamura A, Ueda R. Inappropriate use of loperamide worsens *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. J Hosp Infect 2008; 70: 194-5.
- 11.- 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.
- 12.- Baines SD, O'Connor R, Freeman J, Fawley WN, Harmanus C, Mastrantonio P, et al. Emergence of reduced susceptibility to metronidazole in *Clostridium difficile*. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 1046-52.
- 13.- Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. Clin Infect Dis 2002;35:690-6.
- 14.- Musgrave CR, Bookstaver PB, Sutton SS, Miller AD. Use of alternative or adjuvant pharmacologic treatment strategies in the prevention and treatment of *Clostridium difficile* infection. Int J Infect Dis 2011; 15: e438-48.
- 15.- Lamontagne F, Labbe AC, Haeck O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. Ann Sur 2007; 245: 267-72.
- 16.- McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kuty PK. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28: 140-5.
- 17.- Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? Clin Microbiol Infect 2012; 18 Suppl 6: 21-7.
- 18.- McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1769-75.
- 19.- Agito MD, Atreja A, Rizk MK. Fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection: ready for prime time? Cleve Clin J Med 2013; 80: 101-8.
- 20.- Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice GA, Rector Ts, et al. Comparative effectiveness of *Clostridium difficile* treatments: a systematic review. Ann Intern Med 2011; 155: 839-47.