

Infecciones por *Clostridium difficile*

– problemas actuales

Epidemiología

Clostridium difficile es una bacteria grampositiva y anaerobia que forma esporas y que puede causar colitis pseudomembranosa y otras enfermedades.

La diarrea asociada a *C. difficile*

(DACD) es la diarrea nosocomial infecciosa más frecuentes en los países industrializados occidentales. Los gérmenes suelen adquirirse en el hospital y pueden causar un amplio espectro de enfermedades, desde la colonización

intestinal asintomática hasta diarrea aguda y colitis pseudomembranosa que puede dar lugar a perforación del colon, sepsis y muerte. Los estudios de los años 70 pudieron demostrar que existen dos toxinas (A y B) que desempeñan un papel importante en las infecciones

asociadas a *C. difficile*.^{1,2} En los últimos años, se ha observado un claro incremento de DACD.

En EEUU se produjo un aumento del 26% entre el año 2000 y el 2001. Además, también se observó una modificación del curso de la patología, produciéndose graves complicaciones infecciosas y duplicándose la tasa de mortalidad (al 8%) de los pacientes afectados. El

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) realizó un análisis sistemático de 187 cultivos de *C. difficile* entre los años 2000 y 2003, comparándolos con 14 cepas de anteriores brotes. Se observó un cambio sorprendente

en las cepas cultivadas en los últimos años. En las ocho clínicas examinadas, se determinó una nueva cepa de *Clostridium difficile* (ribotipo 027, PFGE Tipo NAP1, tipo de toxina III), que presentaba una elevada producción de toxina A y B, así como una toxina binaria cuya función todavía se desconoce.

En esta nueva cepa, la formación de toxina A es 16 veces superior *in vitro* a la registrada en las cepas analizadas comparativamente (ver Figura).^{3,4,5} Esta cepa ha demostrado

ser resistente a la fluoroquinolona, parece provocar más brotes con una elevada contagiosidad y, hasta la fecha, ya se ha descrito en 16

estados de EEUU. Los casos de DACD se han multiplicado por cinco en la provincia de

Quebec (Canadá) y la cepa también se ha en Bélgica y en Holanda.⁴ Entretanto, el Centro

Europeo de Control de Infecciones en Estocolmo (ECDC) ha reconocido el problema y ha iniciado medidas para conocer la epidemiología de la enfermedad.

El diagnóstico de un caso de DACD debe basarse en la aparición de diarrea, la determinación endoscópica de alteraciones pseudomembranosas en el colon, de una prueba citotóxica de la toxina B en heces, de la determinación de

207

Actualidad

Revista de Antibioticoterapia
208
Mayo / Junio 2006 - Año 27

Diarrea más:

a) Determinación de toxinas o

b) sospecha de *C. difficile*

(Resultado de la prueba de toxinas todavía no disponible)

_ Inicio de las medidas de precaución: lavar manos con agua y jabón

Mejora de la sintomatología

(la diarrea debe haber remitido
en dos semanas)

Frecuencia de recidivas:

2 - 20% (1er episodio)

50 - 60% (2º episodio).

Determinación (o sospecha) de *C. difficile* más íleo
o sospecha de megacolon tóxico

_ Consulta gastroenterológica / quirúrgica

Sin mejoría de la sintomatología
o empeoramiento de la
situación

Sin mejoría de la sintomatología
o empeoramiento de la
situación
toxinas A o B en heces mediante inmunoensayo
enzimático o de un coprocultivo positivo de
C. difficile. La prueba de laboratorio utilizada
con más frecuencia en clínica es el coprocultivo,
si bien no es tan específico como el ensayo
celular citotóxico.

Factores de riesgo

La mayor parte de las infecciones por *C. difficile*
se adquieren nosocomialmente y muchos pacientes
permanecen asintomáticos tras la colonización.
El factor de riesgo más frecuente es
el tratamiento antibiótico previo, siendo los
mayores responsables clindamicina, cefalosporinas
y penicilinas, aunque también se incluyen
otros antibióticos. Un estudio retrospectivo de
Quebec (Canadá), realizado entre enero 2003
y junio 2004, informa sobre 7.421 pacientes
hospitalizados, de los que el 4% (293 pacientes)
desarrolló DACD. En el análisis multi variable
se pudieron determinar como factores de riesgo
significativos la edad avanzada, más de cuatro

µg/l

Producción de la toxina A por parte de dos diferentes cepas de *C. difficile*
in vitro tras 48 horas (3)

Tipo 0

Control

900

800

700

600

500

400

300

200

100

0

Tipo II
(NAP1/027)

Mayo / Junio 2006 - Año 27 Revista de Antibioticoterapia
209

días de estancia en el hospital, DACD en la
anamnesis, así como tratamiento con fluoroquinolonas,
cefalosporinas, macrólidos, clindamicina
o combinaciones administradas por vía
intravenosa de antibióticos betalactámicos con
inhibidores de la betalactamasa. En el 36% de
los casos de DACD se habían administrado

fluoroquinolonas. Este brote en Quebec también fue desencadenado por la cepa anteriormente descrita de *C. difficile*, 027/NAP1.⁶ No obstante, los dictámenes publicados recientemente sobre el informe de Québec indican que la mención de un solo grupo de antibióticos como causa no se ajusta a las dimensiones del problema. También indican que, desde principios de 2005, se ha reducido claramente la incidencia de DACD en Quebec, a pesar de que no se hayan producido cambios en el uso de antibióticos. Los autores explican este fenómeno por las mayores medidas de control de las infecciones que, entre otras, se lograron con las mejoras en las construcciones de los hospitales afectados.^{7,8}

Control de infecciones

Es de vital importancia tomar medidas adecuadas de control de las infecciones, sobre todo en gérmenes como el formador de esporas, *C. difficile*. Para evitar la transmisión horizontal, el personal debe llevar guantes durante los cuidados de los pacientes y al retirar objetos contaminados. En determinadas situaciones, como por ejemplo, en brotes epidémicos, es necesario y está indicado el aislamiento de pacientes colonizados o infectados, el lavado estricto de las manos, la desinfección del entorno, así como el tratamiento de pacientes colonizados asintomáticos. No obstante, la medida más eficaz para evitar enfermedades sintomáticas es limitar el tratamiento antibiótico.

Tratamiento

El tratamiento estándar consiste en metronidazol a dosis orales de 500 mg/ 3 veces al día durante 10 días. De forma alternativa, puede prescribirse vancomicina a una dosis de 125 mg/4 veces al día, también durante 10 días (ver esquema). En general, suele recomendarse metronidazol como tratamiento inicial, para limitar el uso de la vancomicina y evitar así, en la medida de lo posible, la aparición de resistencias a la vancomicina, especialmente a enterococos. Hasta un 20% de los pacientes sufren recidivas de DACD, y pueden deberse a una recaída o a una reinfección. Más del 90% de las primeras recidivas puede tratarse con éxito con el tratamiento primario. En recidivas frecuentes, se recomienda un tratamiento combinado de vancomicina más rifampicina o la administración oral adicional de un preparado de levadura de *Saccharomyces boulardei*. La instilación rectal de vancomicina también ha demostrado ser una medida terapéutica eficaz en algunos pacientes.^{2,9} En casos muy graves, como los provocados en los últimos años por la nueva cepa virulenta de *C. difficile*, puede hacerse necesaria una colectomía.

Conclusiones de los autores:

En los países anglosajones, se ha producido en los últimos años un incremento considerable de las diarreas asociadas a *Clostridium difficile* (DACD), lo cual se atribuye a una nueva cepa

de *C. difficile* (027/NAP1) de propagación clónica, que evidentemente es más virulenta y produce más toxinas. Los factores de riesgo son la edad avanzada, las estancias hospitalarias prolongadas, un tratamiento antibiótico intensivo y, sobre todo, la falta de medidas de control de las infecciones. A nivel terapéutico, se siguen recomendando metronidazol o vancomicina, incluso en las recidivas que no son raras.

Nota de la redacción:

En Alemania también se ha observado un incremento de los brotes de colitis pseudomembranosa, por lo que ha llegado el momento de que los correspondientes laboratorios de referencia, así como el Instituto Robert Koch, se ocupen urgentemente de este problema.

Bibliografía

1. THOMAS, C. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1339 - 1350
2. OWENS, R.C. Pharmacother 2006; 26: 299 – 311
3. WARNY, M. y cols. Lancet 2005; 366: 1079 - 1084
4. McDONALD, L.C. y cols. N Engl J Med 2005; 353: 2433 - 2441
5. LOO, V.G. y cols. N Engl J Med 2005; 353: 2442 - 2449
6. PEPIN, J. y cols. Clin Infect Dis 2005; 41: 1254 - 1260
7. BEAULIEU, M. y cols. Clin Infect Dis 2006; 42: 725
8. WEISS, K. Clin Infect Dis 2006; 42: 725 - 727
9. APISARNTHANAR AK, A. y cols. Clin Infect Dis 2002; 35: 690 - 696

Tratamiento de las recidivas de una infección por *C. difficile*

Desde la primera descripción de las colitis pseudomembranosas causadas por *Clostridium difficile*, se recomienda un tratamiento oral con metronidazol o vancomicina. No obstante, la normativa del CDC de Atlanta de 1995 incluye que debe prescindirse de la vancomicina como medicamento de primera elección, debido al considerable riesgo de aparición de resistencias. En Canadá, y particularmente en Québec, se ha observado en los últimos años un mayor número de brotes epidémicos de una nueva cepa de *C. difficile* (027/NAP1) que presenta hiperproducción de toxinas A y B. Entretanto, también se ha descrito este tipo de cepas en varias clínicas norteamericanas, así como en Gran Bretaña y Holanda. En el tratamiento primario, la vancomicina ha demostrado ser superior al metronidazol. En un total de 430 pacientes con una única recidiva y también dos recidivas (33,3% con una segunda recidiva), se examinó si metronidazol también presentaba resultados más desfavorables que la vancomicina en el tratamiento de las recidivas. En primer lugar, se observó que 89 de las 154 segundas recidivas (63,6%) se presentaron en los 30 días después de la primera recidiva y que, en el tratamiento de la primera recidiva, los parámetros significativos de riesgo de una segunda recidiva son la edad avanzada del

paciente, así como la duración de la estancia hospitalaria. El 41,8% de los pacientes con edades superiores a 65 años desarrolló una segunda recidiva. Asimismo, los pacientes que enfermaron entre los años 2003 y 2005 (primera aparición de la cepa altamente tóxica) mostraron un aumento de la tendencia a una segunda recidiva. No obstante, el riesgo de una segunda recidiva no se vio influenciado por la elección del antibiótico (vancomicina o metronidazol, o también una combinación de ambos principios activos) en el tratamiento de la primera recidiva. La edad avanzada también se asoció claramente al desarrollo de complicaciones durante la infección por *C. difficile*; de los 463 pacientes, 51 (11%) desarrollaron al menos una complicación grave, entre ellas shock en diez pacientes, necesidad de practicar una colectomía en tres pacientes y megacolon en dos pacientes. En un plazo de 30 días, fallecieron 43 pacientes. La elección del antibiótico no tuvo ninguna influencia significativa en las complicaciones.

Conclusiones de los autores:

Metronidazol ha demostrado ser igual de eficaz que la vancomicina en el tratamiento de la primera y segunda recidiva de infecciones por *Clostridium difficile*. No obstante, la frecuencia de complicaciones graves en las actuales infecciones por *C. difficile* es aparentemente superior, probablemente debido a una nueva cepa claramente más tóxica.

Bibliografía:

PEPIN, J. y cols.

Clin Infect Dis 2006; 42: 758 – 764

¿Incrementa el tratamiento antiácido el riesgo de infecciones por *C. difficile*?

Se ha relacionado la utilización de fármacos que suprimen la producción de ácidos gástricos con un aumento del riesgo de neumonía extrahospitalaria, así como un incremento de enteritis como la diarrea del viajero y la salmonelosis.

En un amplio estudio de control casuístico en Gran Bretaña, se ha analizado si una reducción de la producción de ácidos gástricos también induce un aumento del riesgo