

**EVALUACIÓN DE LA INFECCIÓN POR
CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN UN HOSPITAL
PÚBLICO DE ROSARIO**

Autor: Guillermo E. D'Ottavio

Tutor: Dr. Oscar Bottasso

Carrera de Postgrado de especialización en Clínica Médica

FEBRERO 2015

Introducción

Desde la descripción de *Clostridium difficile* (CD) como causa de la diarrea asociada a antibióticos y de colitis pseudomembranosa en 1978 ¹, el interés por este patógeno fue cada vez mayor debido a su asociación con el Sistema de Salud, su impacto en la morbilidad y la mortalidad en los pacientes hospitalizados y, en consecuencia, en el aumentado costo sanitario.

Ha habido una explosión de reportes y estudios sobre la infección asociada a *Clostridium difficile* (ICD) en el nuevo milenio, impulsados por un gran aumento en la incidencia de la enfermedad, cambios en la presentación clínica, y por la descripción de nuevos factores de riesgo ²⁻³.

Aunque la ICD sigue estando asociada con el uso de antibióticos, su epidemiología está cambiando, y están siendo reportadas con mayor frecuencia infecciones en las poblaciones que antes no eran consideradas de riesgo, como personas sin contacto reciente con sistemas de salud, mujeres embarazadas, niños y pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ⁴⁻⁵. Han surgido, además, nuevas cepas más virulentas, asociadas con una morbilidad y mortalidad significativas ⁶. Asimismo, el tratamiento más utilizado, el metronidazol, parece tener ahora tasas de fracaso en el tratamiento de ciertas poblaciones.⁷

Si bien en Latinoamérica no se ha observado aún un incremento de carácter epidémico como el producido en Norteamérica y en Europa ⁸, Argentina no dispone a la fecha de datos epidemiológicos suficientes que permitan una evaluación válida y confiable en tal sentido.

En dicho contexto, este trabajo intenta efectuar aportaciones epidemiológicas sobre la infección por CD en nuestro medio que contribuyan a ponderar la presencia y severidad de esta entidad nosológica mediante el objetivo de evaluar la frecuencia de la ICD en el Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez (HECA) y valorar las características clínicas de los pacientes internados con el diagnóstico de ICD.

Materiales y Método

Se evaluó retrospectivamente en la base de datos del laboratorio del Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez la cantidad de estudios solicitados para la determinación de toxina para *Clostridium difficile* durante el período de 2 años, desde el 1º de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2011, y la cantidad de resultados positivos.

Además fueron examinadas, durante el mismo período, las endoscopías digestivas bajas que presentaron diagnóstico endoscópico y patológico de ICD en los registros del Servicio de Gastroenterología del HECA.

Para la evaluación clínica fueron incluidos los pacientes internados en el HECA en el mismo lapso de tiempo, con edad mayor a 18 años y con diagnóstico de ICD, excluyéndose aquéllos en quienes no se pudo obtener la totalidad de datos de la historia clínica para su evaluación.

La ICD fue definida por la presencia de diarrea más la presencia de toxina de CD en materia fecal, o por la existencia de imágenes endoscópicas y anatomopatológicas compatibles por rectosigmoidoscopia (RSC) ⁹. La presencia de toxina de CD fue determinada en el laboratorio central del Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario (CEMAR) a través de la detección del gen que codifica la toxina B (*tcdB*) mediante la técnica de PCR en ADN de materia fecal.

La ICD en la comunidad fue caracterizada como la aparición de síntomas antes de la consulta o hasta el segundo día después de la internación, y sin contacto con sistemas de salud en las 12 semanas previas, mientras que la ICD asociada a Sistemas de Salud lo fue por la aparición de los síntomas a partir del tercer día de internación ⁹.

Fueron recolectados datos personales como edad, sexo y antecedentes patológicos, registrándose en todos los casos: motivo de ingreso, días de internación, formas de presentación, intervalo desde el ingreso hasta la aparición de síntomas, variables de laboratorio, diagnóstico, tratamiento, complicaciones y requerimiento de cirugía, falla en la terapéutica inicial, recurrencia, tratamiento de la recurrencia y mortalidad intrahospitalaria. De igual modo, y dentro de los antecedentes, fue establecida: la presencia de tratamiento antibiótico dentro del mes del comienzo de los síntomas, tipo y relación temporal desde el comienzo al inicio de los síntomas así como ICD previa, internación en el año precedente, internación en institución, cirugías abdominales previas, secuelas neurológicas con postración, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades crónicas (diabetes -DBT-, insuficiencia renal crónica -IRC-, hipertensión arterial -HTA-), presencia de neoplasia, quimioterapia reciente, serología HIV positiva, trasplante de órganos, tratamiento crónico con corticoides y consumo de ranitidina e inhibidores de bomba de protones (IBP).

Se evaluaron también en los registros de historia clínica del HECA, la presencia de recurrencia de ICD y la mortalidad luego de 30 días de realizado el diagnóstico de ICD.

El análisis estadístico se llevó a cabo con SPSS Statistics versión 20.0 (IBM®). Los datos se expresarán como porcentajes, o como media \pm desvío estándar según corresponda. Se calculó la incidencia anual, y se estimó la incidencia anual hospitalaria en pacientes cada 1000 externados por año, calculado con un intervalo de confianza (IC) de 95%.

Resultados

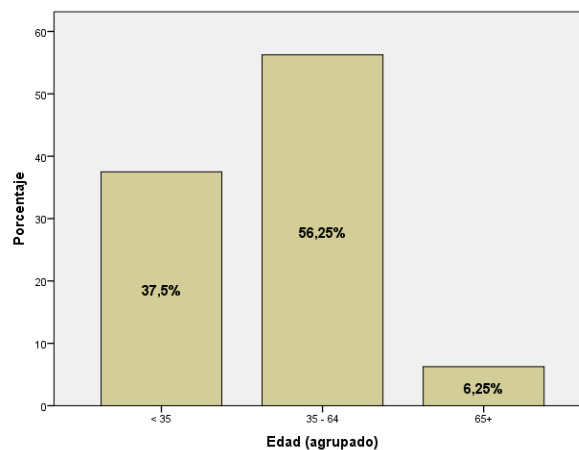
En el HECA fueron detectados 19 pacientes con ICD durante los dos años que comprendió el estudio.

En este lapso fueron solicitadas en el HECA 211 determinaciones de toxina de CD en materia fecal, de las que 18 (8,5%) resultaron positivas, y además, en el mismo período, se identificó un paciente con diagnóstico endoscópico de ICD, quien presentaba sospecha clínica con toxina negativa.

La incidencia anual en el HECA durante el periodo 2010-2011 fue de 9,5 pacientes /año. Tomando en cuenta que esta institución posee un promedio de 6150 externaciones anuales ¹⁰ puede estimarse que la incidencia hospitalaria de ICD es de 1,5 pacientes cada 1000 externados por año (IC 95% 0,8-2,2).

De los 19 pacientes con ICD, pudieron obtenerse datos para la evaluación clínica en 16 de ellos (84%).

De ellos, 7 eran mujeres (43,7%) y 9, hombres (56,3%). La edad promedio fue de $44,7 \pm 15,7$ años con un rango entre 19 y 71 años. Seis pacientes eran menores de 35 años (37,5%), 9 presentaban entre 36 y 64 años (56,25%) y sólo uno era mayor de 65 años (6,25%).



El motivo de la internación fue relacionado a la ICD (diarrea aguda) en sólo uno de los 16 pacientes evaluados ya que en el 93,75% restante no guardó relación con ésta.

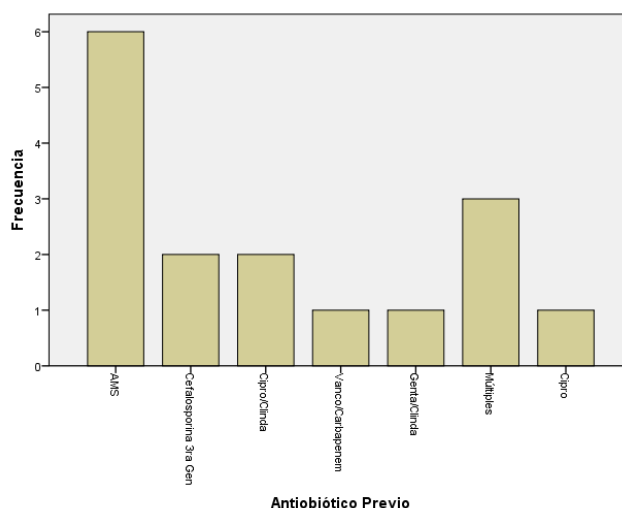
El tiempo de permanencia en el hospital varió entre 1 y 74 días siendo mayor a 3 semanas en 11 pacientes (68,75%). El tiempo promedio de permanencia fue de $29 \pm 5,3$ días.

Dos pacientes (12,5%), sin antecedentes relevantes ni internación en el último año, presentaron ICD adquirida en la comunidad. El restante 87,5% presentó criterios de ICD asociada a Sistemas de Salud.

En relación a sus antecedentes pudo establecerse que ninguno presentó enfermedad inflamatoria intestinal ni se encontraba institucionalizado, uno (6,3%) había presentado ICD previa, seis (37,5%) tenían antecedente de cirugía abdominal y siete (43,8%) habían sido internados durante el último año. Respecto de la existencia de enfermedades crónicas: dos pacientes (12,5%) eran diabéticos tipo 2, dos (12,5%) presentaban una secuela neurológica, tres (18,8%) tenían antecedente de enfermedad renal crónica y cuatro (25%) de HTA/Cardiopatía. En lo concerniente a la presencia de inmunodepresión se identificaron 4 pacientes (25%), un paciente se encontraba en tratamiento con corticoides (prednisona 20mg/día en un periodo mayor a 2 semanas), uno presentaba HIV-SIDA, otro registraba antecedente reciente de quimioterapia y otro había recibido trasplante renal y se encontraba en tratamiento inmunosupresor con micofenolato y prednisona 10mg/día. El 87,5% presentaba, como mínimo, un antecedente relevante. La presencia de múltiples comorbilidades (2 ó más) se observó en 7 de las 16 personas evaluadas (43,8%).

La totalidad de los pacientes manifestó el antecedente de tratamiento con antibióticos. De éstos, 11 pacientes (68,8%) se encontraban utilizando antibióticos en el momento del diagnóstico de ICD, mientras que los 5 restantes (31,3%) tenían el antecedente del uso de antibióticos entre 1 y 30 días previos al comienzo de los síntomas. En los 11 pacientes con diagnóstico intratamiento antibiótico, la relación temporal entre el inicio del tratamiento y el comienzo de los síntomas se observó entre los días 2 y 38 de tratamiento, presentando síntomas durante la primera semana de tratamiento el 63,6% de ellos. De los pacientes en los que el diagnóstico no se realizó intratamiento antibiótico, 60% presentó síntomas dentro de la primera semana de haber suspendido el tratamiento.

El antibiótico más utilizado fue la combinación ampicilina/sulbactam o amoxicilina/clavulánico (37,5%) siguiéndole en frecuencia: el uso de múltiples antibióticos (3 o más antibióticos simultáneos) (18,8%), cefalosporinas de 3ra generación -ceftriaxona o ceftazidima- (12,5%), ciprofloxacina/clindamicina (12,5%), gentamicina/clindamicina (6,3%), vancomicina/carbapenem (6,3%) y exclusivamente ciprofloxacina (6,3%). Dentro de la categoría múltiples antibióticos se utilizaron además de los mencionados: cefalexina, colistin, cotrimoxazol y tuberculostáticos. Los 3 pacientes expuestos a esquemas múltiples sobrellevaron internaciones prolongadas (23, 30 y 74 días, respectivamente).



Los síntomas de presentación fueron: diarrea en todos los casos, fiebre en 10 pacientes (62,5%) y hematoquezia en 2 (12,5%). Ninguno presentó abdomen peritoneal ni íleo.

Las variables de laboratorio evaluadas fueron: leucocitosis mayor a 10.000 GB/mm en 9 pacientes (56,3%), anemia con hemoglobina menor a 10 gr/L en 9 pacientes (56,3%), creatinina mayor a 1,5mg% en 4 pacientes (25%), hipopotasemia menor a 3 meq/ml en 3 pacientes (18,8%), hipoalbuminemia menor a 2,5 gr/L en 6 de los 11 pacientes en los que se solicitó y acidosis metabólica en 3 de los 12 pacientes en quienes se determinó el estado ácido-base. De los 9 pacientes con leucocitosis, 6 presentaron leucocitos superiores a 15.000 GB/mm (37,5% del total de los pacientes).

El diagnóstico de ICD se realizó con la identificación de la toxina por PCR en 15 pacientes (93,75%). En un paciente (6,3%) con toxina negativa se realizó el diagnóstico mediante rectosigmoidoscopia con biopsia de mucosa compatible con ICD.

El tratamiento elegido fue la suspensión del tratamiento antibiótico en 3 casos (18, 75%) y metronidazol en 13 casos (81,25%). En todos, la respuesta inicial fue satisfactoria.

En aquellos casos en los que se realizó tratamiento con metronidazol o vancomicina la vía de administración fue por vía oral y se realizó por 10 días. La dosis utilizada de metronidazol fue de 500 mg cada 8 horas y la de vancomicina, 250 mg cada 6 horas (frasco ampolla reconstituida y fraccionada).

La recurrencia de la ICD se observó en sólo un paciente (6,25%) que tenía el antecedente de ICD. En este caso, la infección inicial se trató con metronidazol por 10 días y la recurrencia ocurrió luego de 7 días de concluido el esquema siendo tratado con vancomicina vía oral por 10 días con buena respuesta.

Fueron registradas complicaciones en 4 pacientes (25%): hipotensión en 2 pacientes (12,5%), requerimiento de UTI en uno y hematoquezia persistente en otro, expuesto a tratamiento anticoagulante.

Los pacientes con complicaciones superaban los 55 años (entre 58 y 71 años), su tiempo de internación excedió al mes (entre 31 y 74 días), todos tenían más de 2 comorbilidades y 3 pacientes de los 4 (75%) revelaban antecedentes de internación en el último año. A su vez, el 75% presentaba algún grado de inmunodepresión (1 paciente con diabetes, 1 con trasplante renal y tratado con corticoides y 1 paciente con enfermedad hematológica maligna y quimioterapia reciente). No se observó relación con el antecedente del antibiótico previo ya que realizaron distintos (uno ampicilina/sulbactam, otro ciprofloxacina/clindamicina, otro vancomicina/meropenem y el restante, múltiples). El único paciente con antecedente previo de ICD tuvo hematoquezia persistente como complicación siendo el único que presentó otra recurrencia de ICD durante la internación.

En el subgrupo de pacientes con complicaciones todos los pacientes presentaron anemia e hipoalbuminemia. Además, dentro de los pacientes con complicaciones fueron detectados 2 de los 3 pacientes con acidosis metabólica y 2 de los 3 pacientes con hipopotasemia. La creatininemia mayor a 1,5gr% se observó en 2 pacientes y la leucocitosis en sólo un paciente de los 4 con complicaciones. En relación a la clínica de presentación, todos tuvieron diarrea y ninguno íleo, como toda la muestra evaluada. El 75% presentó fiebre, y 2 pacientes manifestaron hematoquezia.

En cuanto al tratamiento protector gástrico, se observó que 10 pacientes se encontraban utilizando ranitidina durante la internación (62,5%) y sólo uno con inhibidores de la bomba de protones (6,25%). Todos los pacientes con complicaciones de la ICD se hallaban gastroprotegidos (3 pacientes con ranitidina y el único paciente con omeprazol).

A todos los pacientes con complicaciones se les administró metronidazol, evidenciando una buena respuesta al tratamiento.

Ningún paciente falleció durante la internación. Un paciente falleció dentro de los 30 días de la internación por complicaciones de su enfermedad hematológica de base (Leucemia Mieloblástica Aguda).

Discusión

El *Clostridium difficile* es la principal causa de diarrea asociada a antibióticos y es responsable del 15-25% de todos los casos de diarrea¹¹. En EEUU, el número de hospitalizaciones asociadas con ICD se duplicó de 31 casos cada 100.000 habitantes en 1996 a 61 casos cada 100.000 habitantes en 2003, cuando se produjeron brotes epidémicos en EEUU, Canadá y Europa¹². En este período también se incrementó en forma sustancial la proporción de enfermedad complicada (megacolon, perforación, shock, colectomías) de 4,7% a 13,8%¹². Ese aumento de la incidencia se asoció a la aparición de una cepa de CD variante que se denominó NAP1/BI/027 (North American Pulsedfield gel electrophoresis type 1, restriction endonuclease analysis group BI, PCR ribotype 027), con mayor virulencia que las cepas anteriores y asociada a mayor morbimortalidad¹³.

En Norteamérica hasta el año 2008 se identificó una incidencia máxima de 8,75 casos cada 1000 externaciones, y, durante el año 2009, se observó una incidencia de 8,53 cada 1000 sugiriendo una estabilización en la incidencia de la enfermedad¹⁴.

En Latinoamérica hay escasos reportes referidos a la epidemiología del CD^{8,15,16}. En un hospital argentino de 200 camas se registró un aumento en la incidencia de 3,7 casos a 8,4 casos cada 1000 admisiones entre los años 2000 y 2001 pero una disminución progresiva hasta el año 2005 con 4,2 casos cada 1000 externados¹⁷. En un hospital chileno se detectó en 2003 una tasa de 5,3 casos cada 1000 egresos anuales¹⁸. No han sido reportadas cepas con ribotipo 027 en Sudamérica^{8,15,16} ni existen datos recientes de la incidencia de ICD en Latinoamérica.

La incidencia de ICD en el HECA de 1,5 casos cada 1000 externados es inferior a la observada en Norteamérica y Europa, aunque también es menor a la observada en América Latina. Los últimos datos publicados corresponden al período de máxima incidencia mundial, no habiendo datos recientes para su comparación.

La ICD adquirida en la comunidad, en la bibliografía mundial, varía entre 11 y 28% del total, dependiendo del país¹⁵. En el HECA la incidencia de ICD en la comunidad es de 12,5%. A este respecto, cabe considerar la existencia de un sesgo, ya que todos los pacientes estudiados requirieron internación y, por ende, pudo haber pacientes ambulatorios no identificados.

Los factores de riesgo para la ICD son principalmente dos: la exposición previa a antibióticos, que alteran la flora intestinal generando un ambiente favorable para la patogenia del CD y la exposición a la bacteria, usualmente en el ámbito hospitalario.

Todos los antibióticos pueden conducir a la ICD. Aproximadamente el 80% de los pacientes con ICD reciben antibióticos un mes antes del diagnóstico ¹⁹. Los antibióticos que con más frecuencia la producen son: clindamicina (25%), β -lactámicos (amoxicilina/ampicilina) (25%), cefalosporinas de segunda y de tercera generación (20%) ²⁰. En el HECA el 100% de los pacientes presentaron exposición a antibióticos en el último mes, siendo los antibióticos más asociados los β -lactámicos (37,5%), el empleo de clindamicina en combinación (18,8%) y el uso combinado de 3 ó más antibióticos (18,8%). Cada antibiótico adicional recibido por un paciente durante una hospitalización aumenta proporcionalmente el riesgo de ICD ²¹. En un estudio se observó que los pacientes tratados con 2 antibióticos presentaban un riesgo 2,5 veces mayor de ICD en comparación con aquéllos que sólo habían sido tratados con uno y los que recibieron 5 antibióticos diferentes incrementaban dicho riesgo 9,6 veces ²¹.

En el HECA se detectó que en 68,75% de los pacientes con ICD, la permanencia hospitalaria fue mayor a 3 semanas. La hospitalización prolongada o la residencia en instituciones de cuidado a largo plazo también constituyen factores de riesgo relevantes para el desarrollo de ICD ²². Los individuos en estos lugares generalmente presentan mayor edad, mayor frecuencia de comorbilidades y, por consiguiente, más probabilidades de recibir antibióticos. Por otra parte, el porcentaje de colonización con *Clostridium difficile* en tales instituciones es directamente proporcional a la estancia hospitalaria ²². Se estima que la colonización por CD luego de una semana de internación es mayor del 13%, y luego de 4 semanas supera el 50% ²³. A su vez, la hospitalización mayor a una semana produce un aumento de cinco veces en el riesgo de ICD ²².

Otros factores de riesgo asociados a ICD son la edad avanzada, pacientes con enfermedades crónicas severas (renales, cardiovasculares, respiratorias), estados de inmunosupresión y quimioterapia (HIV-SIDA, enfermedades onco-hematológicas, post-trasplante, tratamiento prolongado con corticoides), cirugías gastrointestinales, enfermedad inflamatoria intestinal y recientemente supresión ácida gástrica (inhibidores de la bomba de protones) ²⁴. En el HECA, 87,5% de los pacientes presentaba al menos un factor de riesgo además del uso previo de antibióticos, registrándose la presencia de múltiples comorbilidades en 43,8% de ellos.

Los pacientes mayores de 65 años presentan un riesgo de infección 20 veces más frecuente que los individuos más jóvenes ¹¹. En el HECA, posiblemente por las características de los pacientes que suelen evaluarse en un hospital de agudos, el rango etario con mayor incidencia de ICD fue entre 36 y 64 años (56,25%) ya que sólo 6,25% de los pacientes excedía los 65 años. Esto podría explicar también la baja incidencia general de ICD observada en el hospital.

En el HECA, las formas clínicas de presentación incluyeron diarrea (100%), fiebre (62,5%) y hematoquezia (12,5%). Ningún paciente presentó abdomen peritoneal

ni íleo. En la bibliografía, la clínica de la ICD varía desde el portador asintomático a la colitis fulminante ²⁵. Se suele presentar con diarrea acuosa, ocasionalmente asociada a moco o sangre. En casos severos puede no existir diarrea por la presencia de íleo (20% de los tales casos) ²⁶.

En pacientes hospitalizados con diarrea y leucocitosis o fiebre sin foco claro, debe ser descartada la ICD ²⁷. Los hallazgos del laboratorio son inespecíficos. Se puede observar leucocitosis e hipoalbuminemia ²⁷. En este estudio, se observa que más de la mitad de los pacientes con ICD evidenciaron leucocitosis y anemia (56,3% en ambos casos).

El diagnóstico de ICD se realiza por la identificación de la toxina del CD o por la presencia de imágenes e histología compatible por endoscopia ²⁷. La detección de la toxina A ó B a través de la identificación de los genes que las codifican por PCR es actualmente el método de elección por su alta sensibilidad y especificidad ²⁷. La rectosigmoidoscopia o la videocolonoscopia se requieren raramente para establecer el diagnóstico de ICD, pero, en pacientes con duda diagnóstica o íleo, la endoscopia puede revelar la formación de pseudomembranas que se visualizan como exudados blanco-amarillentos sobre la mucosa colónica, adherentes, de 2–10 mm de tamaño, que se pueden unir y cubrir áreas extensas. Este hallazgo es patognomónico de ICD (existen escasos reportes de pseudomembranas en infecciones por *Klebsiella* ²⁷), y se correlaciona en la histología con una lesión tipo “volcán”, que es una erupción de un exudado fibrinopurulento en un área de denudación mucosa ²². La rectosigmoidoscopia sin preparación previa y sin sedación, es una herramienta útil para esclarecer el diagnóstico cuando se identifican las típicas pseudomembranas, sin embargo, este hallazgo se presenta sólo en el 49% de los casos, observando en el porcentaje restante lesiones inespecíficas como una mucosa eritematosa, difusa o parcheada, sin membranas, o mucosa normal ²⁸. El diagnóstico en el HECA se realizó con la identificación de la toxina por PCR en el 93,75%. En el único paciente con toxina negativa y alta sospecha de ICD se realizó el diagnóstico de pseudomembranas mediante rectosigmoidoscopia con biopsia de mucosa compatible.

El tratamiento de elección en este estudio fue el metronidazol en 81,25% de los casos con una efectividad inicial del 100%. A su vez, en los 3 pacientes con buena respuesta clínica tras la suspensión del antibiótico -2 profilaxis operatorias y 1 cuadro convulsivo con LCR negativa- se decidió no realizar tratamiento con metronidazol por presentar cuadros leves que se encontraban asintomáticos en el momento de recibir el informe de toxina positiva.

Como primera conducta ante la sospecha de ICD, resulta aconsejable suspender la administración de antibióticos o estrechar el espectro, de ser posible. Esta conducta puede ser suficiente en algunos casos leves de ICD ²². El tratamiento empírico puede estar indicado cuando hay una elevada sospecha diagnóstica, a pesar de que el test

diagnóstico sea negativo, no hallándose indicado el tratamiento en individuos asintomáticos con test diagnóstico positivo ²⁷.

Como el CD ejerce su efecto en forma local, es fundamental lograr una concentración adecuada de los fármacos en la luz colónica. Los antibióticos más utilizados como tratamiento del episodio inicial son el metronidazol y la vancomicina ²⁹.

La efectividad del metronidazol varía entre 75-95% según la severidad del cuadro, observando una mayor tasa de falla en el tratamiento y recurrencia en pacientes con ICD severa en los últimos años ²⁹. Por este motivo, en las guías norteamericanas vigentes de manejo de la ICD se recomienda el uso de vancomicina en los casos severos o complicados de la enfermedad ^{9,29}. Sin embargo, los criterios de severidad en los que se basa esta recomendación ³⁰ (Anexo I) son diferentes a los utilizados por cada una de las sociedades científicas. Por ejemplo, de acuerdo con las directivas de la IDSA²⁹ (Anexo II) en este estudio 4 pacientes (25%) presentarían enfermedad leve, 9 (56,25%) enfermedad severa y 3 (18,75%) enfermedad complicada. Desde esta perspectiva, el 75% de los pacientes requeriría el uso de vancomicina por la posibilidad de respuesta inadecuada al metronidazol; sin embargo, la respuesta inicial en todos los casos fue satisfactoria sin la necesidad de cambiar el esquema antibiótico a vancomicina. Esto podría sugerir una baja tasa de resistencia al metronidazol en nuestro medio o la sobrevaloración de los criterios de severidad. Más a favor, los criterios propuestos por el American College of Gastroenterology de 2013⁹ para identificar una ICD severa (Anexo III) son: presencia de albúmina <3 g/dl más presencia de GB>15.000 o presencia de dolor abdominal peritoneal. De aplicarse en este estudio estos criterios de severidad únicamente 2 pacientes presentarían enfermedad severa (12,5%). En suma, no hay consenso sobre los parámetros predictores para valorar la gravedad de la ICD ni tampoco la validación de estos algoritmos de manejo en distintas poblaciones.

La ausencia de mejoría en 3–4 días puede ser consecuencia de falta de respuesta al tratamiento por lo que se sugiere cambiar el tratamiento inicial ⁹. Repetir el examen de toxina no es útil para el seguimiento, ya que 50% continúan positivos hasta 6 semanas de la infección ³¹.

La recurrencia de síntomas en pacientes con ICD que inicialmente lograron una buena respuesta al tratamiento se produce cuando no se ha eliminado el CD o sus esporas, o cuando se produce una reinfección. Puede ser atribuida una recaída cuando se produce entre los 7 a 14 días del tratamiento inicial o a una recidiva luego de 15 días del tratamiento³². Esto ocurre en el 15–25% de los casos tratados inicialmente, y es mayor a 65% luego del primer episodio de recidiva³². Cuando la recurrencia ocurre en forma temprana no es necesario realizar pruebas diagnósticas. El tratamiento de la primera recidiva suele tener buena respuesta repitiendo el esquema

inicial, pero en las recidivas posteriores se requiere el uso de vancomicina si no se utilizó previamente, o vancomicina en dosis descendente ³².

En el HECA la recurrencia de la ICD se observó en sólo un paciente (6,25%) con antecedente de ICD previa, internación en el último año, múltiples comorbilidades y que permaneció hospitalizado por un mes. La recurrencia ocurrió luego de 7 días de concluido el esquema inicial interpretándose como una recaída de la ICD. La recurrencia se trató con vancomicina con buena respuesta. Los factores de riesgo asociados a la recurrencia de ICD en la bibliografía son el uso continuado de antibióticos, estancias hospitalarias prolongadas, edad superior a 65 años, enfermedad diverticular del colon, cirugía intestinal previa y enfermedades asociadas graves ³³.

Se han evaluado otros tratamientos en pacientes con ICD recurrente, como la bacterioterapia, o trasplante fecal, en la que se obtiene y administra materia fecal de donantes sanos a pacientes con infección recurrente. Este tratamiento se basa en la hipótesis de que al restaurar la flora normal del intestino se reconstituye el ambiente desfavorecedor para el crecimiento del CD evitando las recidivas ³⁴.

Se consideran complicaciones de la ICD generalmente a la presencia de hipotensión refractaria, admisión a UTI, colitis fulminante o muerte ²⁹. Según las diferentes guías también pueden incluirse otros parámetros clínicos o de laboratorio ⁹ y complicaciones como hemorragia digestiva baja ³⁵, especialmente en pacientes añosos. En el HECA las complicaciones consideradas incluyeron hipotensión, requerimiento de UTI y hematoquezia persistente. Este subgrupo presentaba como características: edad mayor a 55 años, internación prolongada, múltiples comorbilidades, inmunosupresión relativa, antecedente de internación reciente, supresión ácida gástrica, anemia e hipoalbuminemia.

En una revisión reciente de la literatura ³⁶ los factores de riesgo más frecuentes de la recidiva fueron: la edad avanzada, el uso de antibióticos después del diagnóstico, el uso de inhibidores de la bomba de protones, y el tipo de cepa de CD. Los factores de riesgo más frecuentes para CDI complicada fueron: la edad avanzada, la leucocitosis, la insuficiencia renal y las comorbilidades. Cuando se considera sola, la mortalidad se asoció con la edad, las comorbilidades, la hipoalbuminemia, la leucocitosis, la insuficiencia renal aguda, y la infección con CD ribotipo 027 ³⁶.

La presencia de ICD se ha relacionado con la supresión ácida gástrica con inhibidores de bomba de protones (IBP) o con antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 (ranitidina). No hay evidencia concluyente ya que todavía existen dudas si la supresión ácida gástrica contribuye a un riesgo aumentado de ICD o sólo es un confundidor por la mayor utilización de estas drogas en pacientes con comorbilidades. Sin embargo, se han publicado dos metaanálisis que confirman la asociación y refuerzan la evidencia de que el uso de IBP se asocia con un mayor riesgo de ICD y complicaciones ^{37,38}.

La colitis fulminante se puede presentar en el 3–8% de los pacientes ²⁵. Las manifestaciones más frecuentes son: íleo, megacolon tóxico, abdomen peritoneal, fiebre e hipovolemia, reacciones leucemoides con acidosis láctica. La mortalidad en estos casos puede acontecer entre el 30 y el 90% de los casos, en la mayoría de los pacientes por shock séptico y falla multiorgánica ²⁵. Es más frecuente en pacientes mayores con comorbilidades severas (IRC, neoplasias, inmunodepresión). En nuestra serie no se observaron casos de colitis fulminante y la mortalidad intrahospitalaria fue nula.

Prolongar el tratamiento médico más de 6 días en pacientes con colitis fulminante sin mejoría se asocia con una mortalidad elevada; en estos pacientes los que fueron intervenidos quirúrgicamente (colectomía subtotal con ileostomía), la mortalidad fue menor que los pacientes en los que se mantuvo una conducta médica (34% con cirugía vs. 58% sin cirugía) ³⁹. Los factores que se asocian con el requerimiento de cirugía son: edad mayor a 75 años, leucocitosis >20.000/mm³, lactato elevado (>5 mmol/l), uso de inotrópicos y falla renal aguda ³⁹.

La resistencia de las esporas y su difusión facilita la transmisión de persona a persona en una institución por lo que el control de la infección por CD es esencial para su manejo intrahospitalario. El lavado de manos con agua y jabón es esencial antes y después del contacto con pacientes con ICD ya que el alcohol es ineficaz para erradicar las esporas de CD ⁴⁰. El uso de bata y guantes, y el aislamiento de los pacientes infectados hasta 2 días después del cese de la diarrea son imprescindibles. Asimismo, las políticas de utilización racional de antibióticos son útiles para evitar brotes endémicos o epidémicos ⁴¹.

Conclusiones

La infección por *Clostridium difficile* continúa siendo un grave problema sanitario a nivel mundial por el costo asociado a las hospitalizaciones.

La incidencia de esta patología en el HECA es inferior a la observada en Norteamérica y Europa. No hay estudios actuales publicados en Argentina para poder realizar una comparación de la incidencia a nivel local.

Las características clínicas de los pacientes son similares a la bibliografía mundial.

El tratamiento con metronidazol presenta una buena respuesta en nuestro medio, incluso en pacientes con cuadros severos o complicados.

No hay consenso general respecto a los parámetros predictores de severidad de la ICD, ni tampoco existe una validación de los algoritmos de tratamiento en distintas poblaciones.

La endoscopía digestiva podría ser un método útil en pacientes con alta sospecha de enfermedad y toxina negativa.

El control de la infección a través de medidas higiénicas y de barrera, el uso racional de antibióticos y evitar las internaciones prolongadas siguen siendo las piedras fundamentales para impedir la transmisión horizontal de la infección.

Bibliografía

1. Bartlett JG, Moon N, Chang TW et al. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1978; 75:778-82.
2. Gerding DN. *Clostridium difficile* 30 years on: what has, or has not, changed and why?. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33 Suppl 1:S2-8
3. Lo Vecchio A, Zacur GM. *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; 28(1):1-9
4. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:89-95
5. Leffler DA, Lamont JT. Not so nosocomial anymore: the growing threat of community-acquired *Clostridium difficile*. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:96-8
6. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult *Clostridium difficile*-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14:929-31.
7. Jung KS, Park JJ, Chon YE et al. Risk Factors for Treatment Failure and Recurrence after Metronidazole Treatment for *Clostridium difficile*-associated Diarrhea. *Gut Liver*. 2010; 4:332-7
8. Balassiano IT, Yates EA, Domingues RM, Ferreira EO. *Clostridium difficile*: a problem of concern in developed countries and still a mystery in Latin America. *J Med Microbiol*. 2012; 61:169-79
9. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:478-98
10. Informes especiales de Salud 2012. Fundación Banco Municipal de Rosario. <http://www.fundacionbmr.org.ar/rosariodata/subdata.php?indicador=3&etiqueta=51&variable=4&nro=185>
11. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis*. 2008. 46 (Suppl. 1):S12–S18
12. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerg. Infect. Dis*. 2006; 12:409–415
13. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2005; 353:2433-41
14. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2012;55(S2):S65-S70
15. Freeman J, Bauer MP, Baines SD et al. The Changing Epidemiology of *Clostridium difficile* Infections. *Clinical Microbiol Rev*. 2010, 23:529-548
16. Camacho-Ortiz A, Ponce de León A, Sifuentes-Osornio J. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en América Latina. *Gac Méd Méx* 2009, 145(3):223-29
17. Goorhuis A, Legaria MC, van den Berg RJ et al. Application of multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis to determine clonal spread of toxin A-negative *Clostridium difficile* in a general hospital in Buenos Aires, Argentina. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1080-6
18. Herrera PR, Cotera AF, Fica AC et al. Alta incidencia de diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes nefrológicos. *Rev Med Chile* 2003;131:397-403
19. Jarvis WR, Schlosser JA, Jarvis AA et al. National point prevalence of *Clostridium difficile* in US health care facility inpatients, 2008. *Am J Infect Control* 2009; 37:263-70
20. Bujanda L, Cosme A. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(1):48-56

21. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, et al. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53: 42–48
22. Ananthkrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8:17–26
23. Clabots CR, Johnson S, Olson MM, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. *J Infect Dis* 1992; 166:561–567.
24. McCollum DL, Rodriguez JM. Detection, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10 (6):581-92
25. Hessen MT. In the clinic: *Clostridium difficile* Infection. *Annals of Internal Medicine* 2010; 153(7):ITC41-15
26. Butala P, Divino CM. Surgical aspects of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Am. J. Surg.* 2010; 200:131-35
27. LaMont JT. Clinical manifestations and diagnosis of *Clostridium difficile* infection in adults. UpToDate. May 2014
28. Burkart NE, Kwaan MR, Shepela C et al. Indications and Relative Utility of Lower Endoscopy in the Management of *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterol Res Pract.* 2011; 2011:626582.
29. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S 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(5):431-455
30. 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(3):302-7
31. Leffler DA, LaMont JT. Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Disease. *Gastroenterology* 2009; 136:1899–1912
32. Surawicz CM, Alexander J. Treatment of refractory and recurrent *Clostridium difficile* infection. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*2011; 8:330–39
33. Garey KW et al. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J. Hosp. Infect.* 2008; 70:298–304.
34. Brandt LJ, Reddy SS. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:S159–S167
35. Chait M. Lower Gastrointestinal Bleeding in the Elderly. *World J Gastrointest Endosc.* 2010; 2: 147-54
36. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk Factors for Recurrence, Complications and Mortality in *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *PLoS One.* 2014; 9(6):e98400
37. Janarthanan S, Ditah I, Phil M et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1001-10
38. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI et al. *Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis.* *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1011-19
39. Lamontagne F et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg.* 2007; 245:267–76
40. Jabbar U, Leischner J, Kasper D, et al. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:565
41. Hsu J et al. Prevention of Endemic Healthcare-Associated *Clostridium difficile* Infection. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:2327–39

ANEXO

I

Enf. Severa ≥ 2 puntos	Puntos
Edad > 60 años	1
Temperatura >38.3°C	1
Albúmina < 2,5 gr/dl	1
GB >15.000	1
Requerimiento UTI	2
Pseudomembranas	2

Zar FA et al. Clin Infect Dis. 2007; 45(3):302-7.

II

TABLE 3. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection (CDI)

Clinical definition	Supportive clinical data	Recommended treatment
Initial episode, mild or moderate	Leukocytosis with a white blood cell count of 15,000 cells/ μ L or lower and a serum creatinine level less than 1.5 times the premorbid level	Metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10–14 days
Initial episode, severe ^a	Leukocytosis with a white blood cell count of 15,000 cells/ μ L or higher or a serum creatinine level greater than or equal to 1.5 times the premorbid level	Vancomycin, 125 mg 4 times per day by mouth for 10–14 days
Initial episode, severe, complicated	Hypotension or shock, ileus, megacolon	Vancomycin, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube, plus metronidazole, 500 mg every 8 hours intravenously. If complete ileus, consider adding rectal instillation of vancomycin
First recurrence	...	Same as for initial episode
Second recurrence	...	Vancomycin in a tapered and/or pulsed regimen

Cohen SH et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5): 431-455.

III

Severity	Criteria	Treatment	Comment
Mild-to-moderate disease	Diarrhea plus any additional signs or symptoms not meeting severe or complicated criteria	Metronidazole 500mg orally three times a day for 10 days. If unable to take metronidazole, vancomycin 125mg orally four times a day for 10 days	If no improvement in 5–7 days, consider change to vancomycin at standard dose (vancomycin 125mg four times a day for 10 days)
Severe disease	Serum albumin <3g/dl plus ONE of the following: WBC $\geq 15,000$ cells/mm ³ , Abdominal tenderness	Vancomycin 125mg orally four times a day for 10 days	
Severe and complicated disease	Any of the following attributable to CDI: Admission to intensive care unit for CDI Hypotension with or without required use of vasopressors Fever $\geq 38.5^\circ\text{C}$ Ileus or significant abdominal distention Mental status changes WBC $\geq 35,000$ cells/mm ³ or <2,000 cells/mm ³ Serum lactate levels >2.2 mmol/l End organ failure (mechanical ventilation, renal failure, etc.)	Vancomycin 500mg orally four times a day and metronidazole 500mg IV every 8h, and vancomycin per rectum (vancomycin 500mg in 500ml saline as enema) four times a day	Surgical consultation suggested
Recurrent CDI	Recurrent CDI within 8 weeks of completion of therapy	Repeat metronidazole or vancomycin pulse regimen	Consider FMT after 3 recurrences

CDI, *Clostridium difficile* infection; FMT, fecal microbiota transplant; IV, intravenous; WBC, white blood cell.

Surawicz CM et al. Am J Gastroenterol 2013; 108:478-498.