

Revisión

Colitis por *Clostridium Difficile* *Clostridium Difficile* Colitis

Dra. Dolores Berrutti

Residente de Medicina Intensiva.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

Dr. Gino Limongi

Médico Intensivista. Facultad de
Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Mario Cancela

Profesor de Cátedra de Medicina
Intensiva. Facultad de Medicina.
UdelaR. Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2012 - 34(1):17-23

La diarrea es una causa de complicación frecuente en la evolución de los pacientes hospitalizados. La gravedad al ingreso y la estadía prolongada se asocian fuertemente a la misma siendo causa de un aumento de la morbi-mortalidad de los pacientes afectados. El *Clostridium difficile* es un hallazgo común estando el mismo asociado en un alto porcentaje a aquellos pacientes que se presentan con una colitis pseudomembranosa. Durante la última década se ha asistido a un aumento en el número de casos, con un cambio en el perfil epidemiológico, presentándose como formas graves y/o mortales en pacientes sin factores de riesgo debido a la aparición de una nueva cepa con características genéticas particulares. El propósito de esta revisión es la actualización del tema en cuanto a esta nueva forma de presentación, etiopatogenia de la misma y tratamiento.

Palabras clave: Diarrea, *Clostridium difficile*, colitis pseudomembranosa

ABSTRACT: Arch Med Interna 2012 - 34(1):17-23

Diarrhea is a common complication due to the evolution of hospitalized patients. Severity on admission and continued stay are strongly associated with the same being the cause of increased morbidity and mortality of affected patients. *Clostridium difficile* is a common finding being the same partner in a high percentage of those patients presenting with pseudomembranous colitis. During the last decade has seen an increase in the number of cases, with a change in the epidemiological profile posing as serious and/or death in patients without risk factors due to the emergence of a new strain with particular genetic characteristics. The purpose of this review is to update the theme in this new form of presentation, pathogenesis and treatment thereof.

Keywords: Diarrhea, *Clostridium difficile*, Pseudomembranous colitis.

INTRODUCCIÓN

La diarrea complica frecuentemente la evolución de los pacientes hospitalizados, si bien no hay datos nacionales de incidencia en hospitales y servicios de salud, la misma se encontró como la complicación gastrointestinal no hemorrágica más común, con una incidencia reportada por Grille y cols. de 41% en un estudio nacional referido a una unidad de cuidados intensivos (UCI) polivalente, estando la gravedad al ingreso y la estadía prolongada fuertemente asociada a ella⁽¹⁾.

FRECUENCIA E INCIDENCIA

Clostridium difficile (CD) es un bacilo Gram positivo, anaerobio, formador de esporas.

Como se mencionó anteriormente; según estudios publicados en nuestro medio, el *Clostridium difficile* fue un hallazgo común, detectando la toxina en 26% de los pacientes

ingresados en la UCI, mientras que es causa de entre 15 y 25% de todos los casos de diarrea asociada a antibióticos, con un espectro de gravedad variable^(1,2). El microorganismo es responsable de 50 a 75% de todos los casos de colitis asociada a antibióticos y de 90 a 100% de los que presentaron colitis pseudomembranosa⁽³⁾.

Si bien la incidencia de la colitis clostridial aumenta en mayores de 65 años, en la última década se ha asistido no sólo a un aumento en el número de casos sino también a un cambio en el perfil epidemiológico de la enfermedad dado por un incremento de su incidencia en poblaciones sin factores de riesgo para la misma, jóvenes sin historia de internación o exposición previa a antibióticos⁽⁴⁻⁷⁾.

Durante la segunda mitad de la década de los 90, la incidencia era de 30-40 casos cada 100.000 habitantes, pasando a 50 casos durante el 2000 y triplicando las cifras en el periodo comprendido entre 2003 y 2006⁽⁴⁾.

Este cambio en el perfil epidemiológico y el aumento de

las formas graves y/o mortales se asoció a la aparición de una nueva cepa identificada por técnicas de biología molecular, como restricción de endonucleasas, electroforesis en campo pulsado y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), refiriéndose en la actualidad a la misma como *NAP1/027* (North American Pulsed Field tipo 1 y PCR ribotype 027) con características particulares y diferentes a las anteriores cepas y que se detallaría más adelante.

El último brote de Canadá en el año 2003 se observó que la cepa *NAP1/027*, aumentó 4 veces y media la prevalencia de la infección y 5 veces su mortalidad⁽⁴⁻⁶⁾.

Existen variadas cepas de *Clostridium difficile*; en un estudio llevado a cabo en un hospital general del Reino Unido, Sundram y col, 2008 encontraron la presencia del ribotipo 027 en 45% de los casos, mientras que el porcentaje para otros ribotipos como el 106 y 001 fue de 38% y 10% respectivamente mientras que el 6% de los aislamientos pertenecían a ribotipos variados (012, 005, 014, 078, 094). La mortalidad a los 28 días fue más elevada con la cepa 027 en comparación con la cepa 106 (22,7% vs 11%), mientras que la mortalidad temprana, así como los casos severos y el megacolon tóxico también fueron más frecuentes con esta nueva cepa⁽⁸⁾.

FACTORES DE RIESGO

Los principales y clásicos factores de riesgo descritos para el desarrollo de una infección por *Clostridium difficile* son la edad avanzada (mayor a 65 años), la exposición a antibióticos y la internación previa (Ver Tabla I).

Los antibióticos que inicialmente se asociaron al desarrollo de la misma fueron los beta lactámicos, la clindamicina y las cefalosporinas; estando actualmente también las fluorquinolonas implicadas en su desarrollo, así como en la aparición de infección por cepas más virulentas de *Clostridium difficile* como lo es el ribotipo 027 mencionado^(2,3,8).

El uso de múltiples planes antibióticos y los tratamientos prolongados con los mismos se consideran factores de riesgo para el desarrollo de la infección, aunque también se ha descrito asociada al uso profiláctico de los mismos^(2,6-8).

Como se comentó previamente, el Center for Disease Control and Prevention (CDC) advirtió un mayor riesgo de infección en poblaciones que nunca antes habían sido consideradas de riesgo, incluyendo jóvenes sanos sin exposición previa a antibióticos u hospitalización. El estrecho contacto de pacientes con la infección fue el único factor de riesgo evidente en estos casos, lo que pone en evidencia la impor-

tancia de la propagación directa de persona a persona⁽⁵⁾.

La nutrición enteral y los inhibidores de la bomba de protones han sido citados como factores de riesgo de la infección con resultados contradictorios en diversos estudios, no pudiendo afirmar que los mismos se encuentren asociados de manera significativa con la enfermedad. En el caso del uso de sondas para alimentación se sugiere que la infección se adquiere durante la manipulación de las mismas o por contaminación de las fórmulas administradas⁽⁸⁻¹⁰⁾.

MICROBIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA

En 1935 Halland O'Tode fue el primero en aislar un Gram positivo anaerobio, productor de citoquinas en las materias fecales de neonatos al que llamo *Clostridium difficile*; sin embargo no fue hasta 1970 que dicho microorganismo fue vinculado a la diarrea asociada a antibióticos.

Su forma esporulada es altamente resistente a la desecación, pudiendo sobrevivir durante meses en el medio ambiente, lo cual tiene fuertes implicancias en las medidas de higiene a adoptar frente a la aparición de un caso, como se comentará posteriormente.

Forma parte de la flora colónica normal hasta en el 5% de los adultos sanos, aumentando a un 20-30% en ancianos y hospitalizados aunque la mayoría de estos pacientes permanece asintomáticos a pesar de la colonización^(4,7,10).

Su mecanismo de transmisión es fecal-oral, teniendo a nivel colónico una proliferación intraluminal con producción de toxinas durante la fase logarítmica de su crecimiento llevando al daño de la mucosa sin invasión de la misma⁽⁵⁾.

Se encontraron 3 factores característicos implicados en los brotes por *Clostridium difficile* perteneciente a la cepa *NAP1/027*:

Aumento producción de toxina A (16 veces) y B (23 veces)

Estas son los principales determinante de la virulencia del microorganismo. Una toxina negativa indica una cepa no patogénica, las toxinas A y B son transcritas desde un locus patogénico compuesto por 5 genes: 2 genes de toxinas A y B, y 3 genes reguladores; uno de los cuales codifica un regulador negativo para la transcripción de la toxina.

Este último (TcdC) inhibe la transcripción de las toxinas durante la fase temprana del crecimiento exponencial del ciclo bacteriano.

La cepa *NAP1/027* transporta una supresión mutacional en el gen inhibidor de TcdC, lo cual asocia un gran incremento en la producción de las toxinas que median la lesión, inflamación e injuria del tejido colónico.

Estas toxinas se unen a las células epiteliales de la superficie intestinal donde son internalizadas y catalizan la glicosilación de las proteínas Rho, conduciendo a la muerte celular. Todas las cepas *NAP1/027* aisladas tanto en la década de los 90 como en cepas más recientes portan una mutación del Tcd C^(4,6,11).

Resistencia a fluorquinolonas

Las quinolonas inhiben directamente la replicación del ADN al bloquear las topoisomerasas.

Los mecanismos de resistencia de estos microorganismos involucran:

- Modificaciones en el sitio blanco, al modificar los sitios de unión del antibiótico con las enzimas.
- Mecanismo de extrusión: que ocasiona un aumento del flujo de la droga hacia el exterior de la bacteria.

Tabla I. Clásicos factores de riesgo implicados en la infección por *Clostridium difficile*

Edad avanzada (>65 años)
Compromiso inmunológico y otras comorbilidades
Mayor exposición a <i>Clostridium difficile</i> a través de esporas. (Secundario a una mayor estadía en el entorno de cuidados de pacientes infectados)
Diarrea asociada a ATB previa
Duración de la estadía hospitalaria
Factores que alteran la microflora colónica: antibioticoterapia previa; EII *

* EII: enfermedad inflamatoria intestinal. Cohen y cols encontraron triplicada la tasa de infección por *Clostridium difficile* en paciente portadores de una EII. Tabla tomada de C.P. Kelly y T. LaMont⁽²⁾.

- Modificaciones en la pared: caracterizadas por un aumento de la permeabilidad.

La disminución en el uso de fluorquinolonas disminuyó la incidencia de colitis asociada a antibióticos, por lo que la limitación en su uso podría ayudar a contener los brotes causados por NAP1/027 tal como ocurrió con el control de la infección durante un brote previo al disminuir el uso de clindamicina^(4-6,11).

Producción de toxina binaria

Otro factor determinante en la virulencia de la cepa NAP1/027 es la producción de *toxina binaria* (homóloga a la del *C. Perfringens*) la cual no se relaciona con la patogenicidad de las toxinas A y B. La misma tiene actividad enterotóxica in vitro, pero su función en la patogenia de la infección no es clara.

CLÍNICA

El espectro clínico de la enfermedad es muy amplio. En la enfermedad leve la diarrea suele ser el único signo y puede presentarse sin síntomas sistémicos; siendo éstos últimos más frecuentes en las formas moderadas y graves. Dentro de los síntomas característicos se destaca dolor abdominal, diarrea, fiebre, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), e hiperleucocitosis e incluso reacciones leucemoides. Algunos estudios han reportado que la fiebre ocurre en 28% de los casos, la leucocitosis en 50% y el dolor abdominal en 22% aproximadamente^(2,11).

Los cuadros graves están caracterizados por la aparición de disfunción orgánica múltiple (DOM), clearance de creatinina < 30 ml/min, colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, necesidad de intervención quirúrgica o internación en UCI⁽⁶⁾.

Las formas graves de diarrea, íleo, megacolon tóxico, perforación intestinal y muerte se describen en el 1 a 3% de los casos^(6,12,13).

Algunos estudios reportan que la colitis fulminante se desarrolla en aproximadamente 3 a 8% de los pacientes con una mortalidad que oscila entre 30 y 90%. Las características clínicas de la misma incluyen hipotensión, shock, estando la diarrea ausente hasta en 20% de estos pacientes a causa del íleo o atonía colónica⁽⁷⁾.

El 0,4 y 3,5% requieren cirugía debido a perforación intestinal, megacolon tóxico o sepsis refractaria⁽¹⁴⁾.

DIAGNÓSTICO

Laboratorio

El gold estándar en el diagnóstico de laboratorio es el ensayo de citotoxicidad en cultivo celular, con una sensibilidad y especificidad de 97%, el cual demuestra el efecto citopático de las toxinas que causan la disrupción del citoesqueleto celular⁽¹²⁾.

Si bien es el patrón de oro para el diagnóstico de la enfermedad, tiene como desventajas la dificultad que presenta la realización de cultivo celular, así como la demora en la obtención de resultado (más de 48 horas) pudiendo reservarse este recurso para aquellos casos con una fuerte sospecha clínica y una detección de toxinas negativas.

Últimamente esta técnica, se ha reemplazado por diferentes kits comerciales de ELISA para detectar toxinas A y/o B en deposiciones, que utilizan anticuerpos mono o policlonales antitoxina presentando una sensibilidad promedio de 95% y especificidad de 75-100%.

Se recomiendan utilizar Kits con capacidad de detectar ambas toxinas por el reporte de cepas toxina A-y B+^(2,4,5,7,12).

Una prueba negativa frente a una alta sospecha clínica obliga a repetir la prueba o indicar otros estudios (por ej una sigmoidoscopia)⁽⁵⁾.

Imagenología

La *Tomografía de abdomen (TC)* posee una sensibilidad de 70-80% y una especificidad de 50-80% utilizando los siguientes criterios diagnósticos^(12,15,16):

- grasa de pared colónica > 4 mm
- inflamación de la grasa pericolónica
- nodularidad de la pared de colon
- signo del acordeón (se da en 10-20% de las colitis graves: pliegues circulares que se espesan apareciendo como bandas transversales, gruesas que pueden reforzarse como consecuencia de la hiperemia).

Ascitis

La TC además es útil para establecer la extensión de la enfermedad y tiene utilidad diagnóstica en casos graves cambiando la conducta terapéutica en casos de perforación u otras complicaciones que requieran intervención quirúrgica de urgencia.

Endoscopia

La imagen endoscópica característica, con membranas confluentes se observa en menos del 50% de los casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile*, su frecuencia de aparición varía según la gravedad de la enfermedad desde el 20% en casos leves y mayor a 90% en casos severos. Se observa la mucosa hiperémica, sembrada de placas blanco amarillentas que miden desde 2 a 21 mm. En ausencia de pseudomembranas la imagen endoscópica puede ser normal o tener solo eritema. En el 20% de los casos respeta el rectosigmoides. Este estudio está indicado en aquellos casos de íleo, en los que no es posible tomar muestras, se precisa un rápido diagnóstico o si la sospecha clínica es alta y los test de toxinas en heces son negativos⁽¹²⁾.

Anatomía patológica

Los hallazgos anatómo-patológicos de la colitis por *Clostridium difficile* se basan en una mucosa colónica ulcerada con exudado purulento, pudiendo observarse un patrón de huellas digitales con glándulas llenas de mucus y exudados y pseudomembranas superficiales.

TRATAMIENTO

A pesar del aumento en la incidencia y gravedad de esta infección en la última década se siguen usando los mismos 2 antibióticos que se usaban en los años 70 siendo los más estudiados a lo largo de los años y aprobados por la FDA: *metronidazol* y *vancomicina*^(4,16).

Una revisión de ensayos controlados del tratamiento para la colitis en el año 2000 indicaba que la tasa de fracasos acumulada para el tratamiento con vancomicina y metronidazol era casi la misma.

A partir del año 2000 se notificó una tasa sustancialmente mayor de fracasos en la terapia con metronidazol así como un mayor tiempo de resolución de la diarrea por lo que algunas sociedades profesionales abogaron por la vancomicina como agente de primera línea en pacientes con *infección grave* para evitar el fracaso y la prolongación del cuadro diarreico, dado que en estos pacientes graves un pequeño

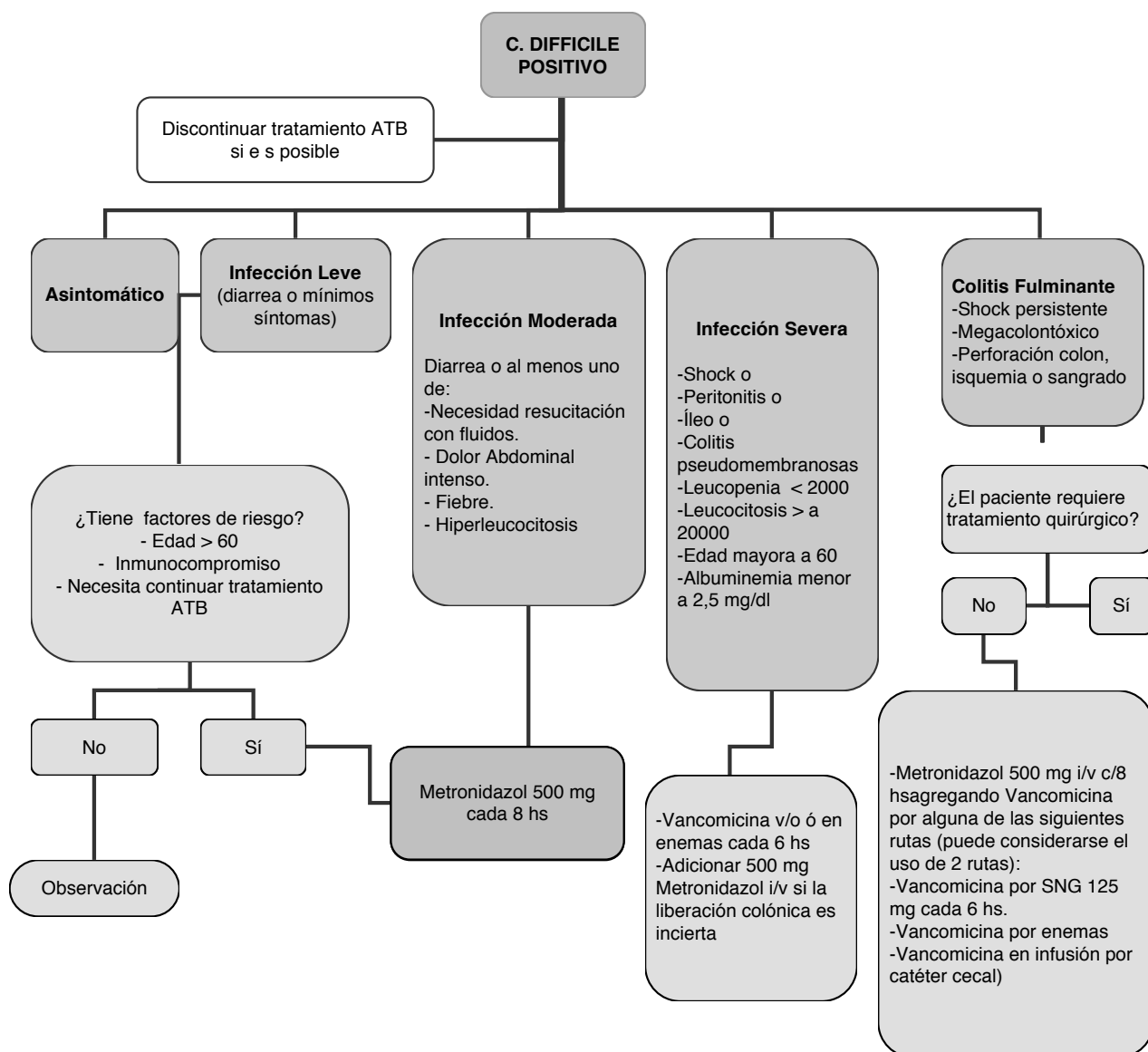


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento médico para la infección primaria por *C. difficile*. Tomado y modificado de Efron & Mazuski⁽⁴⁾.

incremento en la eficacia del tratamiento podría ser crítico (ver Figura 1)^(4,5,16).

La *vancomicina* administrado por vía oral tiene una absorción mínima y alcanza una alta concentración en el colon que no varía con el grado de la diarrea del paciente⁽⁷⁾.

La mayoría de las referencias sobre la terapia con *vancomicina* se refiere a su uso por vía oral o a través de enemas de retención⁽¹⁶⁾.

Un estudio encontró que 3% de las cepas de *Clostridium* mostraba una resistencia intermedia a la *vancomicina* pero no existía correlación clínica mientras que otros investigadores no confirmaron estos resultados⁽¹²⁾.

El *metronidazol* se absorbe en el tracto gastrointestinal presentando un aumento de su concentración en heces para los casos de diarrea mientras que su concentración disminuye a medida que se resuelve la misma, siendo indetectables en los casos de pacientes colonizados asintomáticos^(7,12,14).

Debe evitarse el uso de antiperistálticos y opiáceos dado que la reducción de la peristalsis intestinal conlleva mayor contacto de toxina en la luz gastrointestinal^(16,17).

Actualmente se recomienda el uso de *metronidazol* como

agente de primera línea para el tratamiento de infección dado el menor costo, eficacia similar a la *vancomicina*, pero fundamentalmente por el riesgo asociado de emergencia de enterococo resistente con el uso de *vancomicina*.

Uso de vancomicina como agente primera línea en pacientes con infección grave por la mas rápida resolución de síntomas y un menor riesgo de fracaso^(4,7,12,16,18).

En los casos donde existe una colitis grave con íleo o megacolon tóxico se recomienda:

- Asociar *metronidazol* 500 mg i/v cada 6 hora a la *vancomicina* por sonda nasogástrica o enemas a dosis de 125-250 mg cada 6 horas.
- Eventualmente colectomía subtotal en casos graves o refractarios¹.
- Inmunoglobulinas.

1 El tratamiento quirúrgico debe considerarse en presencia de megacolon tóxico, colitis fulminante refractaria a tratamiento médico con evidencia o sospecha de perforación colónica. Si bien faltan estudios, se recomienda la colectomía total con ileostomía como la táctica quirúrgica que ha mostrado menor mortalidad^(4,7,9,12).

Recomendaciones basadas en el nivel de evidencia: (12)

- Suspender los antibióticos cuando es posible (grado B).
- Adecuada repleción de líquidos y electrolitos.
- No utilizar agentes inhibidores de la motilidad intestinal.
- Si se requiere un tratamiento específico utilizar:
 - metronidazol, 500 mg por vía oral cada 6 a 8 horas durante 7 a 10 días.
 - vancomicina oral a dosis de 125 a 250 mg por vía oral cada 6 horas es una alternativa de segunda línea agente (grado A).
- En casos de intolerancia a la vía oral, utilizar metronidazol por vía intravenosa, retomando el tratamiento vía oral lo más rápido posible.
- Vancomicina debe evitarse excepto en pacientes alérgicos al metronidazol, embarazadas, ineficacia o resistencia comprobada al metronidazol.
- En todos los casos, el estricto aislamiento de contacto con el paciente es esencial en el control de la propagación de la enfermedad a otros pacientes (grado A).

Con la solo suspensión de los antibióticos se puede lograr una remisión de los síntomas hasta en el 20-25% de los pacientes en 48-72 horas; sin embargo con el aumento de la incidencia de infecciones graves por *Clostridium difficile* se recomienda el tratamiento específico, excepto en las formas leves⁽¹⁶⁾.

Otras estrategias terapéuticas

Si bien faltan estudios que demuestren mayor efectividad, dentro del arsenal terapéutico disponible y del cual no nos extenderemos se destacan: nuevos antibióticos, inmunoglobulinas, agentes que se unen a las toxinas del tipo de la colestiramina y anticuerpos contra la toxina^(4,18).

Nitazoxanida: presenta eficacia in vitro contra el *C. difficile*, algunos estudios demuestran una eficacia similar al metronidazol.

Dos tercios de la droga administrada vía oral se excreta como metabolito activo a través de las heces.

Rifaximina: mínimamente absorbido por el tracto gastrointestinal después de su administración oral, muestra una eficacia in vitro contra gram-negativos y flora gram-positiva incluidas las bacterias anaerobias y *C. difficile* si bien los estudios con este fármaco son limitados hasta el momento.

Inmunoglobulinas intravenosas: podría beneficiar a pacientes con enfermedad recurrente, grave o refractaria no disponiéndose actualmente de datos controlados^(7,16,18).

TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA

La recurrencia se da entre el 8 a 50% de los casos de colitis siendo reportada la tasa de recaída en torno al 20% luego del tratamiento completo^(4,12,19).

El inicio precoz de los síntomas indica que se trataría de recaídas más que reinfecciones, y no se ha demostrado que la resistencia a los antibióticos desempeñe algún papel en la recurrencia⁽⁷⁾.

La tasa de recurrencia luego de tratamiento con metronidazol y vancomicina es similar (20,2% vs 18,4%)^(4,5).

La resistencia a la vancomicina en pacientes con reinfección por *C. difficile* no se ha reportado y la resistencia al metronidazol es rara por lo cual una primera recurrencia de la infección puede tratarse con los mismos antibióticos que en el episodio inicial⁽¹⁶⁾.

Se han descrito algunos factores de riesgo para el desarrollo de recurrencia^(12,20,21):

- Exposición a múltiples tratamientos antibióticos

- Edad mayor a 65 años
- Severidad de la enfermedad subyacente
- Albuminemia < 2,5 g/L.
- Estadía prolongada en hospital y en la UCI.

A partir del hallazgo de anticuerpos contra la toxina A luego de 3 días de la colonización, se ha llegado a la conclusión que la recurrencia es más frecuente en pacientes con pobre respuesta inmune durante la infección inicial^(4,5).

Se ha demostrado que el riesgo de infección aumenta en pacientes que ya han tenido una recidiva: 20% después de episodio inicial, 40% después de la primera recurrencia y 60% después de 2 o mas recurrencias. La causa probable de esto es la selección de pacientes sin protección inmunitaria lo que los hace más vulnerables a los ataques repetidos.

Un nivel superior de anticuerpos antitoxina en el episodio inicial de la colitis por *Clostridium* se asocia con una disminución en el riesgo de recurrencia^(4,16,20,22).

Recomendaciones en el caso de recurrencia de la enfermedad⁽¹²⁾

- En caso de reincidencia, repetir metronidazol, 500 mg por vía oral cada 6 a 8 horas durante 7 a 10 días, se pueden necesitar tratamiento ms prolongado en caso de una pobre respuesta (grado B).
- Después de una segunda reincidencia, vancomicina oral en una dosis de 125 a 250 mg cada 6 horas (grado B).
- En los casos de recidiva o enfermedad refractaria, se debe considerar el uso de probióticos.
- No hay datos que apoyen el uso asociado de vancomicina y el metronidazol, ni inmunoglobulina inmune, o esteroides.
- En todos los casos, el estricto aislamiento de contacto

Tabla II. Tratamiento sugerido

Episodio inicial	Infección leve-moderada: - Metronidazol 500 mg v/o cada 8 hs por 10-14 días
	Infección grave, no respondedor o intolerancia al metronidazol: - Vancomicina 125 mg v7o cada 6 hs por 10-14 días
Primera recurrencia	Infección leve-moderada: - Metronidazol 500 mg v/o cada 8 hs. por 10-14 días
	Infección grave, no respondedor o intolerancia al metronidazol: - Vancomicina 125 mg v7o cada 6 hs. por 10-14 días
Segunda recurrencia	Tratamiento con vancomicina en dosis pulso 125 mg cada 6 hs. por 14 días 125 mg cada 12 hs. por 7 días 125 mg diarios por 7 días 125 mg cada 2 días por 8 días 125 mg cada 3 días por 15 días
Tercera recurrencia	Vancomicina en una dosis de 125 mg v/o cada 6 hs. seguido de rifaximin 400 mg diarios por 14 días
Otras opciones para la infección recurrente	- Inmunoglobulinas i/v - Terapia con otros microorganismos

con el paciente es esencial en el control de la propagación de la enfermedad a otros pacientes (grado A).

Algunos protocolos sugieren el tratamiento en pulsos para los casos de segunda recurrencia y el uso de Rifaximin a partir de tercera recurrencia luego de usar vancomicina (Tabla II).

TRATAMIENTO DE LOS PORTADORES ASINTOMÁTICOS

Los portadores asintomáticos se comportan como reservorios y vectores de transmisión⁽⁶⁾.

La prevalencia de las esporas del germen en el medio ambiente es considerablemente mas alta entre los hospitales y servicio de atención sanitaria como pueden ser los residenciales de ancianos teniendo esta población mayor tasa de colonización en comparación con adultos sanos (10-25%; 4-25% y 2-3% respectivamente)⁽²⁾.

Los portadores asintomáticos de *Clostridium difficile* presentan un riesgo relativamente bajo de desarrollar colitis por lo que su tratamiento no es recomendable⁽¹²⁾.

Un estudio llevado a cabo por Johnson et al asignaron a 30 portadores asintomáticos de *Clostridium difficile* aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento: vancomicina 125 mg vía oral cada 6 hs, metronidazol 500 mg vía oral cada 12 hs y placebo.

Encontraron que 9 de 10 pacientes que recibieron vancomicina negativizaron los cultivos durante o inmediatamente después del tratamiento en comparación con 3 de 10 pacientes tratados con metronidazol y 2 de 10 pacientes que recibieron placebo.

Sin embargo la descolonización observada fue transitoria y la mayoría de los pacientes presentó una re-colonización en las siguientes semanas⁽⁶⁾.

No se recomienda la búsqueda sistemática de toxina *Clostridium difficile* en pacientes asintomáticos luego del tratamiento completo de la enfermedad dado que la eliminación de esporas por las heces puede prolongarse luego del mismo⁽¹⁶⁾.

PREVENCIÓN

El diagnóstico precoz y consiguiente tratamiento temprano son cruciales para mejorar el resultado de los pacientes pudiendo potencialmente reducir la propagación del organismo^(2,18).

El uso racional de los antibióticos se ha traducido en una disminución en la incidencia de infección por *Clostridium*⁽¹⁰⁾.

Tanto la desinfección con hipoclorito, el uso de métodos de barreras, fundamentalmente guantes y sobretúnica durante el contacto con el paciente, es decir el aislamiento de contacto y la higiene de manos han demostrado eficacia en interrumpir la transmisión de enfermedades durante los brotes de *Clostridium difficile*.

Las medidas de prevención para la transmisión, deberá prolongarse hasta el alta del caso afectado.

Los agentes de limpieza para el equipamiento de la unidad habitada por el paciente infectado deben incluir agentes con actividad esporicida, siendo los mismos aquellos agentes en base a cloro y desinfectantes en alta concentración con peróxido de hidrógeno^(2,22).

La limpieza de todas las superficies potencialmente contaminadas con hipoclorito al 10% así como el exhaustivo lavado de manos con agua y jabón demostró ser eficaz en la eliminación de las esporas del *Clostridium* de las manos

reduciendo la carga ambiental del *Clostridium difficile*^(10,22).

El CDC recomienda el uso de sobretúnicas para evitar la contaminación de las prendas de vestir. Los dispositivos reutilizables (termómetros, endoscopios), deben desinfectarse con glutaraldehído o etileno que son esporicidas⁽¹⁰⁾.

Se debe educar al personal de salud y administración hospitalaria acerca de las características clínicas, la transmisión y la epidemiología de dicha infección será fundamental para el control del brote.

CONCLUSIONES

La presencia de infección por *Clostridium Difficile* se asocia a un aumento de la morbimortalidad de los pacientes afectados; la misma puede presentarse como brotes micro epidémicos.

En la última década, esta enfermedad a sido asociada a un aumento en el número de casos así como la gravedad de los mismos vinculado a la aparición de una nueva cepa con modificaciones genéticas que le han conferido un mayor poder toxigénico e invasor.

La aparición de cepas que afectan a pacientes sin los clásicos factores de riesgo para dicha enfermedad ha sido clave para disminuir el umbral de sospecha diagnóstico, tanto para la puesta en marcha del tratamiento precoz de los pacientes involucrados así como para las medidas de aislamiento y desinfección adecuados para evitar la propagación de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grille P, Olano E, Bertullo H, Bagnulo H. Estudio sobre diarrea en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica. Rev Med Urug. 2006; 22: 136-14.
2. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* - More Difficult Than Ever. N Engl J Med. 2008; 359:1932-40.
3. Bartlett JG., Gerding DN. Clinical Recognition and Diagnosis of *Clostridium Difficile*. Infect Clin Infect Dis. 2008; 46 (Suppl. 1): S12-18.
4. Efron PA, Mazusk JE. *Clostridium Difficile* Colitis. Surg Clin North Am. 2009; 89 (2): 483-500.
5. Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. Short- and Long-Term Attributable Costs of *Clostridium difficile*-Associated Disease in Nonsurgical Inpatients Clin Infect Dis 2008; 46: 497-504.
6. Paladino JA, Schentag JJ. The Economics of *Clostridium difficile*-Associated Disease for Providers and Payers Clin Infect Dis 2008; 46:505-6.
7. Gerding DN, Muto CA, Owens, RC. Measures to Control and Prevent *Clostridium difficile* Infection. Clin Infect Dis 2008; 46 (suppl 1): S43-9.
8. Dial S, Kezouh A, Dascal A, Barkun A, Suissa S. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of *Clostridium difficile* infection. CMAJ 2008;179(8): 767-72.
9. Owens RC, Curtis J. D, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-Associated Risk Factors for *Clostridium difficile* Infection. Clin Infect Dis 2008; 46 (suppl 1): S19-31.
10. 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.
11. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary M, Corriveau M, Authier S et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005; 41:1254-60.
12. Planchet T, Aghaizu A, Holliman R, Riley P, Poloniecki J, Breathnach A et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. Lancet Infect Dis 2008; 8: 777-84
13. Dubberke ER, Gerding DN, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ et al. Strategies to Prevent *Clostridium difficile* In-

- fections in Acute Care Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29 (suppl. 1): S81-92.
14. Aslam S, Musher DM. An Update on Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile*-Associated Disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 35 (2006) 315-335.
 15. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Setting.
 16. CDC. Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) U.S: Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA; June 6, 2003 / 52(RR10);1-42.
 17. Yee J, Dixon CM, McLean AP, Meakins JL. *Clostridium difficile* disease in a department of surgery. The significance of prophylactic antibiotics. *Arch Surg*. 1991; 126: 241-6.
 18. Pazos R, Isusi A, Fernández R, Barbeito L, Bravo A, Cantón I, et al. Brote nosocomial de diarrea por *Clostridium Difficile* en un servicio de cirugía vascular. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21(5):237-41.
 19. Gerding DN, Muto CA, Owens RC. Treatment of *Clostridium difficile* Infection *Clin Infect Dis*. 2008; 46 (suppl 1): S32-42.
 20. Warny M, Vaerman JP, Avesani V, Delmée M. Human antibody response to *Clostridium Difficile* toxin A in relation to clinical course of infection. *Infect Immun*. 1994; 62 (2): 384-9.
 21. Dubbereke ER, Reske KA, Oslen MA, McDonald LC. Short and Long Term Attributable Costs of *Clostridium difficile* - Associated Disease in Nonsurgical In patients *Clin Infect Dis*. 2008; 46:497-504.
 22. Philip A. Efron, MD, John E. Mazuski. *Clostridium difficile* colitis. *Surg Clin N Am* 89 (2009) 483-500.