



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas científicas

¿Existe relación entre el ciclo umbral de la reacción en cadena de la polimerasa y el riesgo de infección grave por *Clostridium difficile*?



Is there a relationship between the polymerase chain reaction cycle threshold and the risk of severe *Clostridium difficile* infection?

Sr. Editor:

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es la principal causa de diarrea nosocomial, asociándose a un aumento de la morbilidad de los pacientes y de los costes sanitarios^{1,2}. Además, se ha observado que entre un 12-18% de los pacientes pueden progresar a enfermedad grave y un 20% tener recurrencias³. Ante estos porcentajes significativos es necesario esclarecer qué pacientes son susceptibles de una mala evolución por ICD, para elegir un tratamiento adecuado y prevenir un desenlace fatal. Se han estudiado diferentes factores de riesgo para predecir la gravedad de la infección, la mortalidad y la recurrencia, pero no hay un consenso establecido. Actualmente, los criterios clínicos que se recogen durante el episodio de la ICD no son suficientes para predecir la evolución del episodio infeccioso⁴. Por ello, estudios previos han valorado datos microbiológicos con el fin de mejorar el pronóstico y la evolución de la ICD^{5,6}, como por ejemplo, la relación entre el ciclo umbral (Ct) de la PCR a tiempo real y la mortalidad⁷, que constituiría un método objetivo y precoz.

El objetivo de este estudio es evaluar el papel del Ct de la PCR con el pronóstico de gravedad clínica, como posible marcador predictor de mala evolución por ICD.

Realizamos un estudio retrospectivo en nuestro hospital en 62 pacientes con detección microbiológica de *Clostridium difficile* (CD) en heces, mediante el sistema Xpert[®] *C. difficile* (GeneXpert, Cepheid, Sunnyvale, CA, EE.UU.) entre enero de 2015 y diciembre de 2016. Para ello se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con muestras de heces diarreicas con sospecha de ICD, y que hubiesen sido procesadas según el protocolo establecido (algoritmo en 3 pasos) basado en inmunocromatografía de glutamato deshidrogenasa (Wampole[®] C. DIFF QUIK CHEK[®], Alere), detección de toxina (Wampole[®] TOX A/B QUIK CHEK[®], Alere) y PCR a tiempo real (Xpert[™] *C. difficile*) en el mismo día de su llegada al servicio de microbiología, siendo conservadas a 2-8 °C hasta su procesamiento. Las muestras fueron recogidas en frasco estéril sin medio de transporte.

Se definió ICD grave según los criterios de la SHEA-IDS, la presencia de al menos 2 de los siguientes factores: síntomas y signos de colitis severa por CD, ingreso en una unidad de cuidados intensivos, edad > 65 años, leucocitosis superior a 10.000 cél/mm³, neutrofilia > 7.500 células/ml, aumento de creatinina \geq 1,5 veces el valor basal, temperatura > 38,5 °C, > 10 deposiciones diarreicas/día,

Tabla 1
Datos clínico-epidemiológicos de los grupos estudiados

Datos clínicos	Grupo con criterios clínicos de gravedad (n = 42)	Grupo sin criterios clínicos de gravedad (n = 20)	Valor de p
Sexo (varones); n (%)	19 (45)	6 (30)	0,44
Edad > 65 años; (años) (%)	30 (71)	6 (30)	0,09
Estancia fecha ingreso-fecha ICD; (días)	14 ± 20	17 ± 21	—
Estancia fecha ICD-fecha alta; (días)	19 ± 30	26 ± 32	—
Ingreso previo (3 meses); n (%)	18 (43)	13 (65)	0,35
Institucionalizado; n (%)	3 (7)	0 (0)	0,23
Ingreso unidad de cuidados intensivos; n (%)	2 (5)	0 (0)	0,33
Leucocitosis > 10.000 cél/ml; n (%)	29 (69)	0 (0)	0,0005
Neutrofilia > 7.500 cél/ml; n (%)	29 (69)	2 (10)	0,0058
Creatinina > 1,5 veces valor basal; n (%)	10 (24)	1 (5)	0,11
Fiebre > 38,5 °C; n (%)	6 (14)	2 (10)	0,67
> 10 diarreas/día; n (%)	4 (9)	0 (0)	0,17
Colitis severa; n (%)	18 (43)	1 (5)	0,018
Peritonitis; n (%)	1 (2)	0 (0)	0,49
Recurrencia	11 (26)	4 (20)	—
Íleo paralítico; n (%)	0 (0)	0 (0)	—
Exitus en episodio; n (%) ^a	8 (19)	2 (10)	0,43
Exitus a los 30 días; n (%) ^a	2 (5)	1 (5)	0,96
Ct	27 ± 4	29 ± 14	0,23

ICD: infección por *Clostridium difficile*; Ct: ciclo umbral.

^a La mortalidad se relacionó con la ICD en el 50% de los casos de exitus en el episodio (n = 5; 4 de los casos eran pacientes con criterios clínicos de gravedad) y con el 33,3% (n = 1; paciente con criterios clínicos de gravedad) de los casos de exitus a los 30 días.

íleo paralítico, peritonitis, colitis en el examen mediante tomografía computarizada. Estos factores de gravedad son los que posteriormente se relacionaron con los Ct. Además, se analizaron otras variables: sexo, estancia desde el ingreso hasta el diagnóstico de la ICD, estancia desde el diagnóstico de la ICD hasta el alta, ingreso en los 3 meses previos a la ICD, institucionalización, exitus en el episodio en curso y exitus a los 30 días y la recurrencia. Posteriormente se agruparon en 2 categorías, pacientes con criterios clínicos de gravedad de ICD y pacientes sin criterios de gravedad. Los resultados se muestran en la [tabla 1](#).

Entre los criterios de gravedad estudiados, encontramos diferencias significativas (p < 0,05) entre ambos grupos en cuanto a leucocitosis > 10.000 células/ml, neutrofilia > 7.500 células/ml y

colitis grave. En cuanto al Ct obtenido en aquellos pacientes con recurrencia fue de 12 ± 13 y en los pacientes con mortalidad relacionada de 27 ± 13 .

Aunque el Ct en pacientes con ICD grave es menor, no hemos podido demostrar diferencias significativas entre ambos grupos. Al igual que en un estudio reciente de Rao et al.⁸ en el que no se encontraron correlación entre los valores de Ct e ICD severa o mortalidad. Sin embargo, en un estudio reciente de Reigadas et al.³ se evaluaron los valores de Ct de amplificación por PCR como un elemento de pronóstico. Debemos señalar que nuestro estudio no tiene la misma metodología que los anteriores estudios, y una limitación a destacar en nuestro caso es el escaso número de muestras.

No obstante, queremos destacar la importancia de la realización de más estudios para determinar si el Ct podría ser un buen predictor sobre la recurrencia, gravedad y/o mortalidad en los episodios de la ICD, ya que este sería un marcador simple, objetivo y disponible en el momento del diagnóstico.

Bibliografía

1. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A, Haider S. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: A systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect.* 2012;81:1–14.
2. Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio Terrés C. Cost of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Spain. *Rev Esp Salud Publica.* 2013;87:25–33.
3. Reigadas E, Alcalá L, Valerio M, Marín M, Martín A, Bouza E, et al. PCR cycle threshold as a predictor of poor outcome of *Clostridium difficile* infection: A derivation and validation cohort study. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:1380–5.

4. Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: Meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2012;55 Suppl 2:S93–103.
5. Reigadas E, Alcalá L, Marín M, Martín A, Bouza E. Clinical, immunological and microbiological predictors of poor outcome in *Clostridium difficile* infection. En: Abstracts of the Fifty-third Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. En: Denver CO, editor. Abstract K-164. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2013.
6. Jazmati N, Hellmich M, Ličanin B, Plum G, Kaasch AJ. PCR cycle threshold value predicts the course of *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:e7–8.
7. Planche TD, Davies KA, Coen PG, Finney JM, Monahan IM, Morris KA, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: A prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:936–45.
8. Rao K, Micic D, Natarajan M, Winters S, Kiel MJ, Walk ST, et al. *Clostridium difficile* ribotype 027: Relationship to age, detectability of toxins A or B in stool with rapid testing, severe infection, and mortality. *Clin Infect Dis.* 2015;61:233–41.

Laura Sante*, Yanet Pedroso, Beatriz Castro y María Lecuona

Servicio de Microbiología, Parasitología y Control de la Infección, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laurasante@hotmail.com (L. Sante).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.11.015>
0213-005X/

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Mediastinitis aguda como complicación atípica de una mononucleosis infecciosa



Acute mediastinitis as a rare complication of an infectious mononucleosis

Sr. Editor:

La mononucleosis infecciosa (MI) es una entidad frecuente causada por distintos agentes etiológicos, el más común de los cuales (90%) es el virus del Epstein-Barr (VEB). La primoinfección en la infancia suele pasar desapercibida, mientras que en adultos jóvenes causa cuadros más sintomáticos con la tríada típica de fiebre, adenopatías cervicales y odinofagia¹.

Suele ser una enfermedad autolimitada que requiere tratamiento sintomático. Sin embargo, la duración y la gravedad pueden variar considerablemente¹. En adultos inmunocompetentes las complicaciones son raras. Recientemente se ha descrito un aumento de la incidencia de casos graves de MI².

Presentamos un caso de MI por VEB con mediastinitis aguda como complicación atípica.

Mujer de 22 años, alérgica a la penicilina y fumadora activa sin otros antecedentes, que ingresó en nuestro hospital por un cuadro compatible con MI (malestar general, fiebre, mialgias y odinofagia). En la exploración física presentaba adenopatías cervicales, ictericia, esplenomegalia e hipertrofia amigdalal con necrosis.

Analíticamente destacaba alteración de las pruebas de la función hepática (bilirrubina de 4,10 mg/dl; AST 458 U/l; ALT 831 U/l; FA 438 U/l y GGT 384 U/l), leucocitosis en sangre periférica ($14.990 \times 10^9/l$) a expensas de linfocitos (29%) y elevación de la proteína C reactiva (316 mg/l). Los hemocultivos, las serologías para citomegalovirus, el virus herpes 6, el parvovirus B₁₉, la toxoplasmosis, la hepatitis A, B y C y el virus de la inmunodeficiencia humana fueron negativos. Sin embargo los anticuerpos IgM para el VEB

fueron positivos (IgG negativos) y el linfograma mostró una alteración del cociente CD4/CD8 (20/57%). La cuantificación de inmunoglobulinas no demostró ningún déficit y una ecografía abdominal confirmó la esplenomegalia de 15,8 cm.

A los 7 días del ingreso, por fiebre persistente, disfagia progresiva y aparición de edema en la zona submandibular y cervical anterior se realizó una ecografía y una tomografía axial computarizada (TAC) cervical (fig. 1), que objetivó amígdalas hipertróficas y colecciones hidroaéreas en la zona laterocervical anterior y supraclavicular con extensión a tejido graso subcutáneo y espacios profundos. Dada la alergia a penicilina, y ante la sospecha de infección grave se instauró tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro (imipenem) y corticoterapia endovenosa.

Por sospecha de extensión mediastínica se practicó una TAC de tórax (fig. 1) confirmándose una colección mediastínica anterior de 70 × 70 mm con imágenes aéreas y septos en su interior que requirió subdrenaje mediante 2 cervicotomías. Ambas se realizaron bajo intubación oro-traqueal que tuvo que prolongarse por edema de la vía aérea y fue preciso el ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

En los cultivos de las muestras quirúrgicas se aisló flora variada con predominio de *Streptococcus anginosus* y *Bacillus* spp. Tras la segunda cirugía la paciente presentó buena evolución clínica y analítica, completó 4 semanas de antibioterapia y mantuvo controles ambulatorios sin evidenciarse complicaciones ni secuelas.

La seroprevalencia del VEB puede variar según el área geográfica y la primoinfección aparece en edades más tempranas en zonas en vías de desarrollo³. La transmisión del virus es a través de saliva, y es menos común la transmisión sanguínea o a través de trasplante de órganos sólidos o de células hematopoyéticas³. El riesgo de desarrollar MI en la primoinfección por VEB se relaciona con la edad y es mayor en adolescentes y adultos jóvenes. La primoinfección en pacientes mayores de 40 años tiene mayor riesgo de complicaciones³.