

Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en el paciente anciano

T. Pareja Sierra^a y M. Hornillos Calvo^{a, b}

Sección de Geriátría. ^aHospital Universitario de Guadalajara.

^bUniversidad de Alcalá de Henares.

Clostridium difficile es la causa más importante de diarrea infecciosa de transmisión nosocomial en ancianos. Puede producir grados de colitis de intensidad variable y afectación de órganos extraintestinales. Se transmite por vía feco-oral, a veces de forma epidémica en centros sanitarios, y se relaciona con la administración de gran variedad de antibióticos de forma prolongada en pacientes con patología severa de base. El cultivo en medios específicos o la detección de sus toxinas son los métodos habituales de diagnóstico. En caso de no haber respuesta al tratamiento conservador (retirada del antibiótico y terapia de soporte) se administrará metronidazol o vancomicina. Son frecuentes las recurrencias (hasta un 20%). Las medidas preventivas de su diseminación son imprescindibles, por la elevada transmisión a través del personal e instrumental sanitario. La detección de nuevas cepas de mayor virulencia y peor respuesta al tratamiento convencional hace de esta enfermedad nosocomial una entidad de importancia creciente.

Clostridium difficile associated diarrhea in the elderly patient

Clostridium difficile is the leading cause of infectious nosocomial diarrhea in the elderly. It may cause colitis of variable severity and extraintestinal involvement. Hand transmission is the most important, and it is related to prolonged antibiotic therapies in elderly patients with severe baseline disease. Diagnosis is based on culture and immunological tests to detect its toxins. When there is no response to conservative treatment (withdrawal of the antibiotic and support therapy), metronidazole or vancomycin should be given. Recurrences, up to 20%, are frequent. Preventive measures of its spreading are essential due to the elevated transmission through health care personnel and instruments. Detection of new, more virulent, gene variants of *Clostridium difficile* have increased the importance of this disease.

Pareja Sierra T, Hornillos Calvo M. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en el paciente anciano *Rev Clin Esp.* 2007; 207(2):86-90.

Introducción

El paciente anciano por sus especiales características de fragilidad, inmunosenescencia, pluripatología, polimedización e ingresos hospitalarios frecuentes constituye un colectivo especialmente expuesto al desarrollo de infecciones nosocomiales. Esto, añadido a una estancia hospitalaria generalmente mayor, hace que la contribución de este grupo poblacional a la carga de infecciones nosocomiales sea de gran magnitud¹. Dentro de las de origen gastrointestinal, el papel de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CD) es muy significativo por su prevalencia creciente, su relación con el uso de antimicrobianos y la importancia de la prevención de su

diseminación. Además supone un no despreciable incremento de morbimortalidad y de costes hospitalarios². CD es un bacilo grampositivo esporulado, capsulado y anaerobio que sobrevive en condiciones muy adversas y con frecuencia se comporta como saprofito del colon. Este microorganismo genera dos tipos de toxinas, A y B, con actividades biológicas diferentes, responsables de las lesiones intestinales que produce³. Es causante de cuadros de diarrea de intensidad variable y se relaciona con la administración de antimicrobianos. Las lesiones morfológicas que produce en el intestino grueso varían desde una leve colitis inespecífica hasta, en sus formas más extremas, pseudomembranas consideradas patognomónicas de esta enfermedad. En los últimos años CD se ha revelado como un patógeno nosocomial frecuente, implicado en brotes de diarrea de pacientes hospitalizados que recibían tratamiento antibiótico. Actualmente, el aumento de la incidencia y la potencial gravedad de la diarrea asociada a CD (DADC) hacen de este proceso un problema sanitario de gran importancia, sobre todo en el paciente anciano que es más vulnerable⁴.

Correspondencia: T. Pareja Sierra.
Sección de Geriátría.
Hospital Universitario de Guadalajara. SESCAM.
C/ Donantes de sangre s/n.
19002 Guadalajara.
Correo electrónico: tpareas2@hotmail.com
Aceptado para su publicación el 31 de agosto de 2006.

Epidemiología

En Estados Unidos afecta aproximadamente a 25-60 de cada 100.000 pacientes hospitalizados. Es la primera causa de diarrea nosocomial y a menudo incrementa la estancia hospitalaria en aproximadamente dos semanas. En nuestro país se producen entre 1 y 30 casos por cada 1.000 ingresos hospitalarios, y la infección puede comportarse de forma endémica o epidémica^{2,3}.

El principal reservorio de CD lo constituyen los pacientes colonizados o infectados por el microorganismo³. La transmisión de CD es por vía feco-oral. La adquisición del microorganismo se produce por la ingesta de esporas, que se mantienen en el ambiente durante meses, resisten bien el ácido gástrico y se convierten en formas vegetativas en el colon^{3,4}. La alteración de la flora habitual del colon, debida al uso de antimicrobianos, permite el sobrecrecimiento intestinal de CD. Los antibióticos que más alteran la flora intestinal son los eliminados por vía fecal que no se absorben totalmente, así como los que se excretan por vía hepatobiliar. El riesgo también se relaciona con la frecuencia de su uso, la vía de administración, su duración y el empleo de combinaciones o múltiples ciclos.

La contaminación ambiental por CD es especialmente común en hospitales e instituciones de larga estancia. Con frecuencia las esporas son vehiculizadas directamente por el personal sanitario (el 60% de los sanitarios que atienden a pacientes con DACD tiene el microorganismo en sus manos). También se ha aislado en diferentes objetos como sábanas, cortinas, suelos, muebles, cuñas, fonendoscopios, ropa y zapatos del personal. El papel de los pacientes como reservorio y la subsiguiente contaminación ambiental que producen ha sido claramente demostrada⁵. La fácil diseminación de las esporas en el medio hospitalario produce con frecuencia brotes epidémicos en las Unidades de Geriátrica.

Han sido múltiples los estudios que han intentado identificar los factores de riesgo relacionados con esta infección nosocomial, para su detección precoz y pronta prevención de su diseminación. Los factores clínicos que se han asociado a una predisposición a desarrollar la infección por CD son la edad avanzada, la enfermedad grave de base o enfermedad neoplásica, sobre todo hematológica, el encamamiento, la hipoalbuminemia, la alimentación por sonda nasogástrica, algunos fármacos, especialmente antiácidos o laxantes, el uso de enemas, la incontinencia fecal o urinaria, el tratamiento con antibióticos, la infección del tracto urinario, la administración de antineoplásicos como fluoruracilo o metotrexate, los procedimientos gastrointestinales no quirúrgicos y la estancia hospitalaria prolongada, entre otros^{6,7}. Respecto al tipo de antibióticos relacionados con la DACD, no existen datos concluyentes, parece que cualquier antibiótico la puede favorecer (muy frecuente amoxiclavulánico, cefalosporinas y clindamicina, poco frecuente aminoglucósidos, metronidazol o vancomicina)⁸. Los pre-disponentes implicados en la contaminación y en la

infección por CD parecen ser distintos. La edad avanzada, el origen hospitalario del contagio (frente a la comunidad o las residencias) y el uso de cefalosporinas de tercera generación favorecen la positividad del cultivo, mientras que el uso de otros antibióticos parece implicarse más en la generación de las toxinas, es decir, en la infección⁹.

Clínica

La infección por CD puede ocasionar manifestaciones clínicas muy variadas, desde el estado de portador asintomático hasta colitis pseudomembranosa y colitis fulminante. Los tipos más graves son los menos frecuentes. El estado de portador aparece entre el 20% y el 35% de los pacientes hospitalizados que han recibido previamente tratamiento con antibióticos. La mayoría están asintomáticos, constituyendo un reservorio importante para la transmisión hospitalaria. El hallazgo de un portador implica sólo su aislamiento, ya que el tratamiento farmacológico no se recomienda¹⁰. Se describen a continuación las distintas formas de presentación de la infección por CD^{3,4}:

1) Forma leve: la mayoría de los pacientes presentan formas leves o moderadas de diarrea, que pueden aparecer durante la administración del antibiótico o después de finalizarlo y suelen desaparecer al retirarlo sin necesidad de administrar tratamiento con metronidazol. Generalmente no hay clínica sistémica y la colonoscopia no es necesaria porque suele ser normal.

2) Forma grave: las formas graves que cursan sin la formación de pseudomembranas suelen presentar más de seis deposiciones diarias, dolor y distensión abdominal. Puede haber manifestaciones generales como fiebre, náuseas, malestar, anorexia y deshidratación, a veces con hematíes o leucocitos en heces. Ocasionalmente, se han descrito complicaciones como megacolon tóxico, perforación colónica, reacción leucemoide, hipoalbuminemia con anasarca y persistencia de la diarrea durante meses^{11,12}.

3) Colitis pseudomembranosa: cursa con cuadro de diarrea grave con distensión abdominal y manifestaciones sistémicas graves. La colonoscopia demuestra pseudomembranas, placas amarillentas adherentes de color amarillo cuyo tamaño varía entre 2 y 10 mm, localizadas habitualmente en colon y recto.

4) Colitis fulminante: forma clínica más grave, con fiebre alta, confusión mental, taquicardia y severo dolor abdominal. El abdomen está distendido, timpánico, sin ruidos intestinales. El desarrollo del íleo paralítico da lugar a una paradójica interrupción de la diarrea. El músculo liso pierde su tono, originando un megacolon. Con frecuencia hay edema de mucosa en el colon. Puede llegar a perforación colónica y peritonitis. En esta fase no debe realizarse colonoscopia por el alto riesgo de perforación. Se valorará cirugía si la evolución es mala con tratamiento médico. Se suele realizar colectomía con ileostomía temporal de descarga^{13,14}.

TABLA 1
**Tratamiento de la diarrea asociada
a *Clostridium difficile***

1. Aislamiento entérico del paciente con diarrea
2. Con uso de guantes desechables siempre para manejo de productos biológicos
3. Retirar el antibiótico implicado, o sustituir por otro menos lesivo para la flora, y restablecer el equilibrio hidroelectrolítico. Evitar antiperistálticos
4. Detección de la toxina de CD. Si hay alta sospecha clínica, remitir más de una muestra
5. Si la sospecha clínica es alta o el paciente tiene criterios de gravedad debe comenzarse tratamiento frente a CD antes de la confirmación diagnóstica
6. Metronidazol 250 mg/6 horas o 500 mg/8 horas 10-14 días vía oral
7. Vancomicina 125 mg/6 horas durante 10-14 días vía oral si no se puede usar metronidazol, falta de respuesta a éste o en algunos casos de enfermedad grave
8. La primera recaída de la diarrea debe tratarse con otro ciclo de 10-14 días de metronidazol o vancomicina
9. Las recaídas múltiples recibirán vancomicina o metronidazol durante 4-6 semanas

CD: *Clostridium difficile*.

Manifestaciones extracolónicas de la infección por Clostridium difficile

Además de su implicación como enteropatógeno, CD puede causar otros cuadros infecciosos que no son muy frecuentes, como abscesos perineales o ginecológicos, infecciones de heridas, osteomielitis, infecciones de prótesis, pleuritis y empiema e infecciones del tracto urogenital. Es raro demostrar CD en la sangre. Se han descrito multitud de casos de artritis reactiva secundaria a CD, siendo las articulaciones más implicadas rodilla y tobillo. Los criterios diagnósticos son artritis coincidente o algo posterior al episodio de colitis, diarrea que aparece después de antibioterapia sistémica, prueba microbiológica de la implicación de CD (cultivo o toxina) y ausencia de otros diagnósticos alternativos para la artritis o la diarrea¹⁵.

Diferencias entre diarrea asociada a Clostridium difficile y diarrea por antibióticos

CD es responsable, aproximadamente, del 25% de los casos de diarrea secundaria a antibióticos, estando el resto relacionados con el antibiótico *per se*. La frecuencia de aparición de diarrea tras un ciclo de antibióticos y sus complicaciones depende de su espectro de actividad, dosis y farmacocinética. Generalmente la respuesta a la retirada del fármaco es muy buena, a diferencia de los casos de DACD. La diarrea por antibióticos es de aparición esporádica, nunca epidémica, y no es de transmisión nosocomial. Además en éstos la clínica sistémica es rara. La diarrea secundaria a tratamiento antimicrobiano es de aparición más precoz que la debida a CD, como indican los resultados de análisis en nuestro estudio que mostraron clara re-

lación entre la DACD y la antibioterapia de duración prolongada (más de 12 días)^{4,8}.

Diagnóstico

Las pruebas microbiológicas son la base actual del diagnóstico de esta infección. El cultivo en medios adecuados es el método más sensible para la detección de CD, mientras que la determinación de la citotoxicidad de la toxina B es el método más específico para el diagnóstico de la infección¹⁶. Gerding et al propusieron que el criterio óptimo para el diagnóstico de DACD debe incluir evidencia clínica de diarrea y uno de los siguientes requisitos: demostración del microorganismo en las heces, sus toxinas, ambos, o la visualización endoscópica de pseudomembranas¹⁷.

El método de laboratorio más empleado para el estudio de la diarrea asociada a CD es la detección de toxina A, B o ambas en heces por método rápido inmunoenzimático (ELISA). Son pruebas fáciles, rápidas y baratas, de ahí su amplia difusión. En general presentan una buena especificidad y valores de sensibilidad variables entre 63% y el 98%, según el método de referencia empleado. El cultivo de CD en medios selectivos (CCFA) tiene el principal inconveniente de una baja especificidad para diagnosticar la infección, ya que en la placa crecen tanto las cepas toxigénicas como las no toxigénicas. Como no está indicado el tratamiento antibiótico del estado de portador, no se recomienda el cultivo de rutina después del tratamiento y curación del cuadro¹⁰. Otras pruebas diagnósticas menos estandarizadas son la detección de citotoxina B en heces por la demostración de su efecto citopático sobre un cultivo celular, la inmunocromatografía y la técnica de aglutinación con látex. El 5-20% de los pacientes precisan más de una muestra de heces para detectar la toxina. Si la sospecha de DACD es alta y el resultado es negativo, se enviarán una o dos muestras más. Se están desarrollando nuevas técnicas que emplean la presencia de marcadores genéticos de las toxinas A y B, que consiguen aumentar la especificidad diagnóstica (PCR, *Colony Blot Hybridization*, *Western Immunoblotting*)¹⁸. Para estudios epidemiológicos las pruebas diagnósticas ideales son aún objeto de investigación. Algunos signos clínicos como el olor peculiar de las heces infectadas por CD podría ser orientativo para el personal de enfermería, y así se podrían solicitar las pruebas diagnósticas y aislar al enfermo precozmente¹⁹.

Tratamiento

Las pautas generales de tratamiento se muestran en la tabla 1. El metronidazol es un fármaco bien tolerado, barato y con pocas resistencias. Se absorbe en el intestino delgado y podría no alcanzar niveles suficientes en la luz colónica en casos graves, por lo que algunos autores recomiendan usar vancomicina en casos fulminantes y dejar metronidazol para casos moderados o leves^{20,21}. El metronidazol también puede adminis-

trarse vía intravenosa, produciendo mejoría clínica por su excreción hepatobiliar. La vancomicina no ha demostrado apenas resistencias, lo que ha inducido a algunos grupos a recomendar metronidazol como tratamiento de primera elección. El paciente suele mejorar al tercer o cuarto día de tratamiento. Algunos estudios apuntan que la teicoplanina vía oral (100 mg/12 horas, 10 días) es tan eficaz como la vancomicina²². Si el enfermo no puede recibir medicación vía oral se colocará una sonda nasogástrica o se introducirá el fármaco con enemas, a través de colostomía o ileostomía o mediante un catéter introducido por colonoscopia. Si lo anterior es imposible se administrarán vancomicina y metronidazol intravenosos junto con vancomicina por vía oral, y si esto no es efectivo se debe valorar colectomía²³.

Dado que el tratamiento antimicrobiano daña la flora, parece razonable buscar alternativas terapéuticas que no sean antibióticos para esta infección. En la actualidad el empleo de polipéptidos quelantes de toxinas de CD por vía oral son objeto de estudio. El bloqueo de la acción tóxica de CD permite la regeneración de la mucosa intestinal y su flora bacteriana para combatir el sobrecrecimiento de este microorganismo. Estas moléculas presentan la ventaja de ofrecer períodos de tratamiento más cortos y mayor efectividad para la prevención de recidivas, sin afectar a las resistencias bacterianas y a los antimicrobianos convencionales. Otros fármacos empleados sin gran éxito terapéutico son bacitracina, colestiramina, ácido fusídico y lactobacillus¹³.

Tratamiento de las recidivas

A pesar de la buena respuesta inicial al tratamiento, los síntomas pueden recurrir hasta en el 10-20% de los casos, habitualmente en las dos primeras semanas después de finalizar el tratamiento. Algunos estudios han pretendido identificar los grupos de alto riesgo de recidiva de diarrea asociada a CD, entre los que se encuentran pacientes con insuficiencia renal crónica, casos de múltiples episodios previos de DACD, individuos que precisaron continuación con el tratamiento antibiótico, enfermos con diarrea asociada a CD adquirida en la comunidad, leucocitosis superior a 15.000/l e infección por ciertas cepas de CD. Aproximadamente el 50% de las recurrencias se deben a reinfección y no a recidiva, ya que parecen causadas por cepas diferentes. El tratamiento más aplicado es el metronidazol o la vancomicina durante cuatro o seis semanas (primera semana 125 mg /6 horas, segunda 125 mg/12 horas, tercera 125 mg/24 horas, la cuarta 125 mg/48 horas y la quinta y sexta semanas 125 mg/72 horas)²⁴.

Prevención de la diseminación

La transmisión en el medio hospitalario de CD es un problema importante. La profilaxis consiste en medidas de aislamiento entérico. La limpieza de las habitaciones con lejía es muy eficaz. Se recomienda aislar

a los pacientes, y aunque esto no siempre es posible, es la medida preventiva más efectiva, junto con el uso racional de los antibióticos.

Nuevas cepas de *Clostridium difficile*

Estudios recientes objetivan un incremento nada despreciable de la incidencia y la gravedad de los casos de DACD. Las cepas de CD causantes de las infecciones más recientes presentaban diferencias genéticas que daban lugar a la producción de un nuevo tipo de toxina (*binary toxin* CDT) y a la generación de mayor cantidad de toxina A, lo que incrementa su virulencia. Además, estas nuevas cepas se caracterizan por tener mayor resistencia a los antibióticos²⁵. Según lo anteriormente expuesto, la DACD es una patología de prevalencia y gravedad creciente en nuestros hospitales y el paciente anciano va a seguir siendo uno de los más susceptibles a padecerla. El uso indiscriminado de antibióticos, a veces sin motivo justificado, es creciente, siendo éste el principal factor responsable del incremento de la incidencia de esta entidad nosocomial. La detección y tratamiento de los factores de riesgo clínicos que aumentan la susceptibilidad a la infección por CD podría contribuir a reducir su diseminación (valoración nutricional, uso racional de protectores gástricos y laxantes, etc.). Es prioritario mantener un elevado índice de sospecha ante los cuadros de diarrea en pacientes frágiles o pluripatológicos, aquellos con nutrición artificial o con tratamiento antibiótico prolongado, heces especialmente malolientes y afectación del estado general. Los especialistas quirúrgicos también deben implicarse en la prevención y detección de esta infección en sus pacientes. El aislamiento entérico debe ser precoz. No se debe abusar de los antibióticos para prevenir el desarrollo de infección en los grupos de pacientes con más factores de riesgo. La detección reciente de nuevas cepas más virulentas y resistentes a los tratamientos convencionales obliga a la investigación actual de otras alternativas terapéuticas para la DACD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelly C, Pothoulakis C, LaMont T. *Clostridium difficile* colitis. N Eng J Med. 1994;330(4):257-62.
2. Bouza E, Peláez T, Catalán P. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*. Medicine (ed. esp.). 1998;7:3422-6.
3. Mc Farland L, Mulligan P, Kwok R. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Eng J Med. 1989;320:204-10.
4. Bertiú C, Romero J. *Clostridium difficile*. Med Clin (Barc). 1997; 108: 146-55.
5. Gerding DN. Disease associated with *Clostridium difficile* infection. Ann Int Med. 1989;110:255-7.
6. Selva A, Yuste M, Armadán L, Almirante B, San José A, Viladrell M. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos. Estudio de casos y controles. Med Clin (Barc). 2000;115:499-500.
7. Starr JM, Martin H, McCoubrey J, Gibson G, Poxton I, et al. Risk factors for *Clostridium difficile* colonization and toxin production. Age Aging. 2003; 32:657-60.
8. Pareja T, Rodríguez M, Solís S, Hornillos M, et al. *Clostridium difficile* associated diarrhoea. Descriptive analysis in elderly patients. JAGS. 2004;52(S1):S1-S218.
9. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect. 1998;40:1-15.
10. Johnson S, Homan SR, Bettin KM, Quick JN, et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (faecal excretors) with vancomycin or

- metronidazole: a randomized placebo controlled trial. *Ann Intern Med.* 1992;117:297-302.
11. Liang M. *Clostridium difficile* infection. *Rev Clin Gerontol.* 2003; 13:1-9.
12. Barlett JG. *Clostridium difficile* infection: pathofisiology and diagnosis. *Sem Gastroint Dis.* 1997;8:12-21.
13. Delgado M. Diarrea nosocomial por *Clostridium difficile*. *Med Clin.* 2000;115:501-2.
14. Mylonakis E, Ryan E, Calderwood S. *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Arch Intern Med.* 2001;161:525-33.
15. Jacobs A, Barnard K, Fishel R, Gradon G. Extra colonic manifestations of *Clostridium difficile* infections. *Medicine.* 2001;80:88-101.
16. Fekety R, Akshay B, Shah B. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. *JAMA.* 1993;269:71-5.
17. Delmé M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:411-6.
18. Guibault C, Labbé AC, Poirier L, Busque L, Beliveau C, Laverdiere M. Development and evaluation of PCR method for detection of the *Clostridium difficile* toxin B gene in stool specimens. *J Clin Microbiol.* 2002;4:288-90.
19. Johansen A, Vasishta S, Edison P, Hosein I. *Clostridium difficile* associated diarrhea: how good are nurses at identifying the disease? *Age Aging.* 2002;31:487-8.
20. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92:739-50.
21. Tedesco FJ. Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am.* 1992;66:655-64.
22. De Lalla F, Nicolin R, Rinaldi E, Scarpelini P. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:2192-6.
23. Morris JB, Zollinger RM, Stellato TA. Role of surgery in antibiotic induced pseudo membranous colitis. *Am J Surg.* 1990;160:535-9.
24. Tedesco FJ. Treatment of recurrent antibiotic associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol.* 1982;77:220-1.
25. Mc Donald C, Killgore G, Thompon A, Owens R, et al. An epidemic toxigenic gene variant of *Clostridium difficile*. *N Eng J Med.* 2005; 353: 2433-41.