



SITUACIÓN CLÍNICA

Un caso de diarrea por *Clostridium difficile*

R. Hernández Díaz*

Medicina de Familia y Comunitaria, Atención Continuada de Cella, Teruel, España

Recibido el 20 de diciembre de 2011; aceptado el 16 de febrero de 2012

Disponible en Internet el 21 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Enfermedades
gastrointestinales;
Diarrea;
Infecciones por
Clostridium;
Enterocolitis
seudomembranosa;
Clostridium difficile;
Seguridad
del paciente

KEYWORDS

Gastrointestinal
diseases;
Diarrhoea;
Clostridium
infections;
Enterocolitis
pseudomembranous;
Clostridium difficile;
Patient safety

Resumen Presentamos el caso de una paciente que presentó una colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* con una evolución prolongada, empeoramiento de su cuadro diarreico tras 2 ingresos hospitalarios y mejoría con tratamiento ambulatorio. El primer diagnóstico se realizó en atención primaria.

Resumimos las medidas preventivas, exponemos los criterios de gravedad de este cuadro, el fracaso del tratamiento antibiótico con metronidazol y la posibilidad de agravamiento por el uso de otros antibióticos en estos pacientes. Tras un prolongado tratamiento, la paciente logró recuperarse de este proceso diarreico.

Con este caso clínico, el médico de familia puede observar que, en ocasiones, tras los ingresos hospitalarios de los pacientes más frágiles, se pueden presentar diarreas producidas por este microorganismo. Un diagnóstico precoz, el tratamiento ambulatorio con los antibióticos adecuados y la puesta en práctica de las medidas preventivas pueden ser utilizadas en el ámbito de atención primaria.

© 2011 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

A case of diarrhoea by *Clostridium difficile*

Abstract We present a patient who developed a pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile* with a prolonged course. The diarrhoea symptoms worsened after two hospitalisations, but there was an improvement with outpatient treatment. The first diagnosis was made in Primary Care.

We summarise the preventive measures, and present the severity criteria of this condition, as well as the failure antibiotic treatment with metronidazole and the possible aggravation by the use of other antibiotics in these patients. The patient recovered from the diarrhoea episodes after prolonged treatment.

As with this case, the family doctor should note that, sometimes after hospital admissions of frail patients, there may be diarrhoea caused by this microorganism. An early diagnosis, outpatient treatment with appropriate antibiotics, and the implementation of preventive measures can be used in the Primary Care setting.

© 2011 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rhernandezd@aragon.es

Introducción

Se considera diarrea crónica el aumento del volumen, fluidez o frecuencia de las deposiciones, en relación con el hábito intestinal normal de cada individuo, durante al menos 4 semanas (tiempo suficiente, en general, para que se resuelvan la mayoría de los casos de diarrea aguda). En los criterios de Roma II, se define la diarrea como la presencia de más de 3 deposiciones al día¹.

El estudio etiológico se debe realizar en casos de brotes epidémicos, intoxicaciones alimentarias, diarrea prolongada, diarrea grave o con afectación del estado general, alteraciones inmunitarias del huésped y diarrea después de viajes al extranjero. Los tratamientos antibióticos deben valorarse en caso de niños menores de 3 meses y en pacientes con afectación sistémica.

Los criterios de ingreso de diarreas crónicas son:

- El mal estado general del paciente.
- Cuando es preciso realizar métodos diagnósticos complejos.
- La desnutrición.
- El alto riesgo de abandono del tratamiento.
- La presencia de enfermedad intestinal o digestiva con repercusión sistémica.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 85 años, sin alergias conocidas, con antecedentes de artritis reumatoide avanzada y osteoporosis. Intervenido de mastectomía. Al inicio del cuadro estaba en tratamiento crónico con prednisona, 5 mg diarios, ácido risendrónico semanal y vitamina D + calcio diarios.

La paciente presentó infección respiratoria de vías bajas en enero de 2011, que precisó ingreso hospitalario. Tras el alta hospitalaria, desarrolló un cuadro de diarrea crónica de 4-5 deposiciones diarias sin productos patológicos que persistió durante 4 a 5 meses. Durante este tiempo precisó 2 ingresos por este proceso diarreico, uno en marzo por un cuadro más leve y otro en junio de 2011 de mayor gravedad. Ambos en el servicio de medicina interna de un hospital de segundo nivel.

En el último ingreso permaneció 23 días hospitalizada y en el momento de su admisión presentaba signos de desnutrición e hipoproteinemia. Al alta del primer ingreso por infección de vías respiratorias bajas presentaba coprocultivo negativo y diarrea persistente pese a tratamiento de rehidratación oral, dieta astringente y loperamida cada 8 h. El diagnóstico etiológico se realizó en atención primaria, solicitando la toxina beta de *Clostridium difficile* en heces, que fue positiva. El primer tratamiento tras la investigación de la presencia de toxina en heces se prescribió en atención primaria y consistió en medidas de rehidratación oral añadiendo metronidazol oral, 400 mg/12 h, durante un mes, dado que no mejoraba su cuadro de forma estable. A pesar de este tratamiento, la paciente requirió ingreso hospitalario y posteriormente se estudió en la consulta de digestivo. El especialista de digestivo recomendó continuar el tratamiento con metronidazol y realizó una primera colonoscopia que resultó sin alteraciones.

En un posterior episodio 2 meses después, la paciente requirió ingreso por aumento del número de deposiciones hasta 5 diarias y afectación del estado general. Fue tratada con ciprofloxacino. Además de esto, presentó leucocitosis de 25.000×10^9 en sangre y toxina de *C. difficile* negativa en heces. En la ecografía se apreciaba la pared del intestino grueso moderadamente engrosada y en la colonoscopia se informó de «cambios edematosos en la mucosa intestinal desde ampolla rectal hasta sigma, algún afta milimétrica, y además desde recto hasta ciego, lesiones nacaradas sobrelevadas que podían corresponder a seudomembranas». La biopsia confirmó que se trataba de seudomembranas y no se reconocieron hongos con PAS ni citomegalovirus con inmunohistoquímica.

Podemos interpretar este segundo episodio como un agravamiento tras la toma de antibióticos para tratar la diarrea (ciprofloxacino), o bien puede ser debido a la falta de efectividad del metronidazol frente al microorganismo. Al alta, la paciente fue tratada de modo ambulatorio con vancomicina oral pautada por el especialista de digestivo, se recomendaron medidas preventivas y experimentó mejoría clínica y curación del cuadro.

Discusión

La diarrea por antibióticos es una entidad frecuente debida a diferentes agentes. *Clostridium difficile* es el agente causal del 10 al 25% de las diarreas post-antibióticas; se trata de un microorganismo grampositivo productor de esporas y anaerobio; es la primera causa de colitis seudomembranosa, con frecuencia secundaria a la erradicación de la flora intestinal. Las manifestaciones clínicas van desde diarrea autolimitada a cuadros de colitis seudomembranosa, que puede dar lugar a la perforación del colon y muerte². Se han identificado como factores de riesgo fundamentales: la hospitalización, la institucionalización en residencias, la edad avanzada, la inmunodepresión, el antecedente de cirugía gastrointestinal y, por supuesto, como factor fundamental, la exposición a antibióticos. El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) se ha descrito también como un posible factor de riesgo.

La infección por *C. difficile* puede desencadenar brotes de enfermedad inflamatoria intestinal. La colonización por *C. difficile* es frecuente en los niños recién nacidos (hasta un 50%) y en pacientes adultos ingresados la prevalencia llega al 20%.

Para que los clostridios puedan producir enfermedad se necesitan varios hechos:

- Alteración de la flora colónica habitual: esto se produce por la toma de antibióticos.
- Colonización por *C. difficile*: las esporas se ingieren del medio donde son ubicuas y resisten el ácido del estómago hasta llegar al colon.
- Producción de toxinas: una vez llegados al colon producen 2 toxinas, toxina A o enterotoxina y toxina B o citotoxina.

La toxina A es responsable de la lesión mucosa, formación de seudomembranas y secreción de agua y electrolitos.

La toxina B provoca efectos citopáticos, causando lesiones características en los filamentos de actina, aunque recientemente se ha descrito una potente acción enterotóxica.

La determinación de toxina B positiva con un cuadro compatible es diagnóstica, aunque las manifestaciones clínicas son variables.

Se pueden diferenciar 4 situaciones clínicas producidas por *C. difficile*:

- 1) Estado de portador asintomático.
- 2) Diarrea asociada a antibióticos sin formación de membranas.
- 3) Colitis pseudomembranosa.
- 4) Colitis fulminante.

Son signos de colitis grave:

- Clínicos: fiebre (temperatura > 38,5 °C), escalofríos; inestabilidad hemodinámica incluyendo signos de shock séptico; signos de peritonitis, incluida disminución marcada de los ruidos abdominales; distensión abdominal, defensa abdominal; signos de íleo, incluidos vómitos y ausencia de expulsión de heces.
- Analíticos: leucocitosis (recuento > 15 × 10⁹/l), desviación izquierda, aumento de la creatinina (> 50% por encima de la basal), aumento del lactato sérico.
- De imagen: presencia de colitis pseudomembranosa en la endoscopia, distensión del colon en la radiografía simple o en la TC abdominal, engrosamiento de la pared abdominal, atenuación de la grasa pericólica o ascitis no explicada por otras causas.

También debe considerarse como grave la colitis por *Clostridium* que aparezca en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con comorbilidades importantes, ingresados en la unidad de vigilancia intensiva, o con inmunodeficiencia, aunque no presenten ninguno de los signos o síntomas anteriores.

El cuadro de colitis pseudomembranosa se caracteriza por la aparición de diarrea acuosa, dolor abdominal continuo e intenso. La aparición de rectorragia es rara³. Los síntomas sistémicos acompañantes incluyen: astenia, náuseas, fiebre y los propios de un cuadro de deshidratación secundario a la diarrea. En nuestro caso, presentó desnutrición proteica por diarrea prolongada. El examen físico revela un abdomen doloroso, distendido y timpánico, pero la presencia de peritonismo es poco frecuente. En el estudio endoscópico se encuentran pseudomembranas en el recto y colon izquierdo, aunque en el 10% de los casos están circunscritas exclusivamente al hemicolon derecho.

El aspecto clave en atención primaria es el diagnóstico precoz y tratamiento de los cuadros diarreicos sospechosos con toxina B positiva en heces. Al ser una enfermedad prevalente en el medio hospitalario y en pacientes con tratamientos antibióticos previos, algunos de los enfermos a los que se les ha dado el alta a su domicilio presentan sintomatología de diarrea crónica o explosiva durante largo tiempo siendo el crecimiento del germen en los coprocultivos raramente positivo. Esto y la dificultad de diagnóstico del cuadro mediante la detección de toxina en heces hacen que lleven una evolución crónica sin ser diagnosticados. En

estos cuadros de diarrea en el domicilio, tras el alta hospitalaria, cabría la posibilidad de instaurar tratamiento con metronidazol y, si no tiene éxito, se procedería la interconsulta al servicio especializado de aparato digestivo para su tratamiento.

Los antibióticos más frecuentemente asociados a esta enfermedad y cuya administración precede a la sintomatología suelen ser: penicilinas, macrólidos, quinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, vancomicina y raramente metronidazol⁴.

La detección de la toxina B del microorganismo tiene una gran especificidad y una sensibilidad variable; según los tests usados la sensibilidad oscila entre el 87 y el 100% y la especificidad entre el 78,8 y el 96,3%⁵. El porcentaje global de falsos negativos en este estudio oscila del 0 al 5% según el método de diagnóstico utilizado. De ahí que en nuestro caso, en el ingreso último se haya podido dar un falso negativo (prueba negativa en paciente enferma) en la prueba de la toxina de *C. difficile* en heces.

Esta paciente presentó 2 tipos de sintomatología: diarrea sin formación de membranas tras el primer ingreso y colitis pseudomembranosa en el segundo ingreso. A pesar del tratamiento con metronidazol, desarrolló un estadio clínico más avanzado y presentó diarreas durante varios meses hasta la curación definitiva con vancomicina oral. Por esto, y por la no protocolización del cultivo de *C. difficile*, a nuestro juicio es importante la sospecha y detección precoz del cuadro, mediante la solicitud de toxina en heces en los pacientes con ingresos recientes o institucionalizados y con antecedentes de tratamiento antibiótico en los 2 meses previos. Esto puede acortar tiempo en la orientación diagnóstica y terapéutica de los diferentes cuadros clínicos producidos por esta bacteria.

Criterios para diagnóstico precoz

- La aparición de un cuadro diarreico en un paciente sin otras causas aparentes con antecedente de tratamiento antibiótico en los 2 meses previos debe ir seguida de la solicitud precoz de una determinación de toxinas de *C. difficile* en heces (que puede repetirse si la sospecha clínica es elevada en 24 h), así como de coprocultivos.
- En caso de duda, la colonoscopia con toma de muestras para estudio microbiológico e histológico es la prueba de referencia.

Tratamiento

Si no es un cuadro grave como la colitis fulminante, que requiere cirugía, el tratamiento es el metronidazol oral 250/500 mg cada 8 h durante 10 días o vancomicina oral 125 mg cada 6 h al menos 10 días.

Si es un cuadro grave, precisa de ingreso y administración intravenosa de los mismos antibióticos conjuntamente en dosis mayores.

Seguimiento clínico

Hasta un 20% de los pacientes presenta una recaída en los meses siguientes, sin diferencias en función del

antibiótico utilizado, y el riesgo de un tercer episodio asciende a un 50-60%. La mayor parte de las veces, las recaídas se produce entre una y 5 semanas después de la finalización del cuadro clínico. Existen varias opciones de tratamiento que ya se han mencionado anteriormente³.

La prevención de la transmisión a otras personas se centra en la aplicación de las medidas de aislamiento de contacto para los pacientes con diarrea (uso de guantes, bata no estéril y habitación individual si es posible), la identificación precisa de los pacientes portadores, las medidas ambientales (por ejemplo, la limpieza rigurosa de las habitaciones de los pacientes) y la higiene de manos constante. El uso de jabón y agua, en lugar de soluciones hidroalcohólicas, para la eliminación mecánica de las esporas de las manos, ya que el alcohol no es esporicida y para la limpieza ambiental un desinfectante de cloro (lejía), que contenga al menos 5.000 ppm. Estas medidas pueden ser útiles cuando existe algún brote en un centro sanitario. Hay que intentar un uso racional de los antibióticos si es posible, y no compartir los termómetros electrónicos⁶.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fine KD, Shiller LR. AGA technical review: Evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999;116:1464-86.
2. Sin autores nombrados. Infecciones por *Clostridium difficile*. Problemas actuales [monografía en Internet]. 1.ª ed. Infomed portal de Salud de Cuba [consultado Feb 2012]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/a37-infecciones_por_clostridium_difficile.pdf
3. Ponce-García J. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 2.ª ed. Barcelona: Doyma; 2011.
4. Martín L. Protocolos de utilización de antimicrobianos. Hospital Son Dureta [monografía en Internet]. Palma de Mallorca: Hospital Son Dureta [consultado Feb 2012]. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ComisionInfecciones_HUSD/ProtCl_Enterocolitis_Clostridium_Difficile_HUSD_2008.pdf
5. Briceño I, García P, Álvarez M, Ferrer M, Quiroga T. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: evaluación de varios métodos de diagnóstico. *Rev Chil Infect*. 2000;17:313-20.
6. 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 Settings [consultado 19 Dic 2011]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>.