



Clostridioides difficile

Clostridioides difficile

Enrique Juan Díaz Greene,* Axel Corona Deschamps,[‡]
Yukari Alejandra Katsuda Montaña,[§] Cynthia Lizbeth Reyes Martínez[§]

Citar como: Díaz GEJ, Corona DA, Katsuda MYA, Reyes MCL. *Clostridioides difficile*. Acta Med GA. 2023; 21 (4): 368-371. <https://dx.doi.org/10.35366/112648>

Resumen

Clostridioides difficile se reconoce como la causa más común de diarrea nosocomial y representa un reto en términos de salud pública. Cincuenta a 75% de las colitis por *Clostridioides difficile* se relaciona con el uso de antibióticos. Como tratamiento antibiótico se puede utilizar la fidaxomicina, el metronidazol o la vancomicina.

Palabras clave: *Clostridioides difficile*, diarrea nosocomial, fidaxomicina.

Abstract

Clostridioides difficile is recognized as the most common cause of nosocomial diarrhea and represents a challenge in public health. 50 to 75% of *Clostridioides difficile* colitis is related to the use of antibiotics. Fidaxomicin, metronidazole, or vancomycin can be used as antibiotic treatment.

Keywords: *Clostridioides difficile*, nosocomial diarrhea, fidaxomicin.

Abreviaturas:

- BEZ = bezlotoxumab.
- CD = *Clostridioides difficile*.
- CNA = neutralización de citotoxicidad.
- EII = enfermedad inflamatoria intestinal.
- ESCMID = Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.
- GDH = glutamato deshidrogenasa.
- IBP = inhibidor de la bomba de protones.
- ICD = infección por *Clostridioides difficile*.
- NAAT = prueba de amplificación de ácidos nucleicos.
- PCR = reacción en cadena de la polimerasa.
- TC = cultivo toxigénico.
- TMF = trasplante de materia fecal.
- VO = vía oral.

INTRODUCCIÓN

Clostridioides difficile (CD) es un bacilo grampositivo, anaerobio, formador de esporas.¹ Es la causa más común de

diarrea nosocomial y representa un reto de salud pública por el incremento en casos adquiridos en la comunidad.²

El espectro de las enfermedades ocasionadas por este patógeno abarca desde diarrea leve hasta patologías más complicadas como megacolon tóxico, sepsis e incluso la muerte.

Se asocia al uso de antibióticos, principalmente la clindamicina, las fluoroquinolonas, las cefalosporinas de tercera generación y las aminopenicilinas.³

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es la causa más común de diarrea nosocomial y se observa en hasta 8% de los pacientes hospitalizados.³ Su incidencia varía desde 1.1 hasta 631.8 por cada 100,000 personas por año globalmente.

Se relaciona con el uso de antibióticos en 15 a 25% de las diarreas y en 50 a 75% de las colitis.^{4,5} En la Ciudad de

* Jefe del Departamento de Educación Médica.

[‡] Médico residente de Medicina Interna.

[§] Médico pasante del Servicio Social.

Hospital Angeles Pedregal. Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Enrique Juan Díaz Greene

Correo electrónico: enseñanza.hap@saludaangeles.com

Aceptado: 22-03-2023.



México se reportó un estudio de casos y controles realizado en 2018 en donde 47.1% de los casos fueron adquiridos en el hospital y 11.2% en la comunidad.^{5,6}

FISIOPATOLOGÍA

Clostridioides difficile se transmite vía fecal-oral. Una vez en el intestino y en el contexto de alteraciones en la microbiota normal, la bacteria es capaz de producir toxinas (principalmente TcdA y TcdB) posterior a la exposición a ácidos biliares primarios en el duodeno.⁷

Estas toxinas son glicosiltransferasas que inhiben la polimerización de actina a nivel celular desencadenando apoptosis, ruptura de las uniones estrechas en el epitelio intestinal, se generan esporas y éstas se expulsan a través de diarrea.⁷

CLASIFICACIÓN SEGÚN LA GRAVEDAD

Episodio inicial no grave: leucocitosis < 15,000 cel/mL y creatinina sérica < 1.5 mg/dL.²

Episodio inicial grave: leucocitosis ≥ 15,000 cel/mL y creatinina sérica > 1.5 mg/dL.²

Episodio inicial fulminante: hipotensión o estado de choque, íleo, megacolon.²

CLÍNICA

Un curso clínico leve presenta diarrea leve-moderada, es decir, más de tres y menos de 10 evacuaciones por día, acompañada únicamente de cólico abdominal.⁸

Se considera una ICD grave cuando el paciente presenta > 10 evacuaciones en 24 horas. También considerar ICD grave en pacientes con íleo, lo cual se da hasta en 20% de los pacientes.⁸

La colitis pseudomembranosa se caracteriza por diarrea profusa, cólico abdominal de moderado a grave. Se conoce como megacolon tóxico a la distensión mayor a 6 cm de diámetro del colon transversal que se acompaña de un cuadro grave; y colitis fulminante a la presencia de respuesta inflamatoria sistémica grave.⁸

DIAGNÓSTICO

El ensayo de neutralización de citotoxicidad (CNA) de cultivo celular y el cultivo toxigénico (TC) se consideran pruebas de referencia estándar de oro para la detección de *Clostridioides difficile*, se utiliza una muestra fecal para detectar la presencia de la toxina. Ésta cuenta con una sensibilidad de entre 65-90%.⁹

El cultivo toxigénico es un cultivo que involucra el aislamiento de *C. difficile* para determinar si la cepa presente

produce toxinas. Para la detección de la producción de toxinas se utiliza el inmunoensayo de toxinas A/B; éste consiste en la detección de anticuerpos monoclonales y policlonales.⁹

Otra herramienta diagnóstica es la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH), producida por *C. difficile*. Es un estudio sensible pero poco específico debido a que es producida tanto por cepas toxigénicas como no toxigénicas.¹⁰

También existe la detección de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, por sus siglas en inglés), mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), en la cual se detecta la presencia de los genes de *Clostridioides difficile* en materia fecal.⁹

Se sugiere utilizar dos pruebas diagnósticas donde primero se use una prueba de alta sensibilidad como la GDH o la NAAT por PCR, si se identifica un resultado positivo debe realizarse una prueba con alto valor predictivo positivo como el inmunoensayo de toxinas A/B.^{3,8}

TRATAMIENTO

El paso inicial ante la confirmación de ICD es retirar todo tratamiento antimicrobiano debido al riesgo de recurrencia y de progresión de la enfermedad. La indicación para el inicio de tratamiento es en pacientes con diarrea y detección mediante cultivo toxigénico.³

En la ICD leve a moderada, el estándar de oro es la vancomicina vía oral a dosis de 125 mg cada seis horas durante 10 días. El metronidazol es una alternativa eficaz a dosis de 500 mg tres veces al día durante 10 días.³

En el contexto de ICD grave, la eficacia de vancomicina respecto a metronidazol es significativamente mayor, la dosis indicada es de 125 mg cada seis horas por 14 días.³

En México, no está disponible la presentación de vancomicina vía oral, como alternativa se emplea la ampolla de 500 mg de vancomicina, se le agregan 10 mL de agua inyectable y se administran 2.5 mL cada seis horas, alcanzando concentraciones más altas en el colon con respecto a la presentación en cápsulas.³

El tratamiento indicado en los casos de ICD grave complicada es vancomicina vía oral a dosis de 250 a 500 mg cada seis horas asociada a metronidazol IV a dosis de 500 mg cada ocho horas, en caso de íleo la vancomicina deberá administrarse vía transrectal.³

Por otro lado, de acuerdo con la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID, por sus siglas en inglés), la fidaxomicina es actualmente el tratamiento de elección a dosis de 200 mg vía oral durante 10 días.¹¹

La anterior recomendación está basada en estudios clínicos aleatorizados fase III, en los que se compara la eficacia de fidaxomicina versus vancomicina en la recu-

rrencia de la infección, donde la fidaxomicina se posiciona como superior.¹²

Otra opción terapéutica es el bezlotoxumab (BEZ), el cual actúa contra la toxina B de *C. difficile*. En estudios como MODIFY-I se ha comparado este tratamiento contra el tratamiento antibiótico estándar de ICD observándose una disminución de 10% del riesgo de recurrencia. La ESCMID recomienda el uso de bezlotoxumab acompañado del tratamiento antibiótico estándar en casos recurrentes.¹¹

En caso de una ICD severa refractaria o severa-complicada refractaria a tratamiento, la ESCMID comenta que el trasplante de materia fecal (TMF) es un tratamiento aceptable con una tasa de curación de hasta 87% en un mes.¹¹

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Dentro de las opciones quirúrgicas existe la colectomía total y la colectomía parcial. Se ha demostrado una mayor mortalidad postoperatoria en las colectomías totales y una demanda fisiológica significativamente mayor. Sin embargo, hasta 16% de las colectomías parciales requieren de una reintervención debido a la presencia de sepsis.¹³

Más recientemente se ha adoptado la técnica de derivación con ileostomía en asa; la cual, en comparación con la colectomía total, tiene una menor tasa de sangrado quirúrgico, así como un menor requerimiento de líquidos intravenosos y vasopresores en el periodo postoperatorio.¹⁴

TRATAMIENTO EN POBLACIONES ESPECIALES

Enfermedad inflamatoria intestinal. Se ha estudiado por múltiples autores la relación entre *Clostridioides difficile* y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), donde se han demostrado las tasas aumentadas de infección en los pacientes con EII. Se conoce también que la ICD cursa con mayor gravedad en pacientes con EII respecto a la población general.¹⁵

La incidencia de *C. difficile* en colitis ulcerosa es de 2.8-3.7% y en enfermedad de Crohn alrededor de 1%. En términos de mortalidad, ésta aumenta de cinco a seis veces más que la población general.¹⁵ La inflamación crónica, la inmunosupresión de los pacientes asociada a medicamentos y la alteración de la microbiota intestinal, se asocian a esta mayor incidencia.¹⁵

Embarazo y lactancia. Como tratamiento de primera línea en este grupo poblacional se recomienda la vancomicina oral debido a su mínima absorción sistémica. El uso de metronidazol se ha asociado con altas tasas de falla terapéutica. Aún no se cuenta con estudios adecuados donde se evalúe la fidaxomicina en mujeres embarazadas.¹⁶

Las lactantes pueden continuar su tratamiento con vancomicina gracias a que no es absorbida y cuenta con

un peso molecular demasiado grande para ingresar en la leche materna.¹⁷

Inmunocomprometidos. Se recomienda el uso tanto de vancomicina como de fidaxomicina como tratamiento de primera línea en estos grupos poblacionales, haciendo énfasis en realizar un seguimiento estrecho.¹⁷

RECURRENCIA

El riesgo de recurrencia está asociado con el empleo de antibióticos añadidos en el transcurso del seguimiento de la infección, al uso de IBP, edad mayor o igual a 65 años, insuficiencia renal, antecedente de hospitalización prolongada, o bien, que se haya identificado la cepa NAP1/BI/027. De 10 a 30% de los pacientes presentarán recurrencia, 40% presentarán una segunda recurrencia y hasta 50% una tercera.³

En caso de que en el cuadro inicial se hubiera empleado metronidazol, en la primera recurrencia está indicada la vancomicina (125 mg vía oral cada seis horas).³

Por otro lado, si se empleó de manera inicial vancomicina, la recomendación en la recurrencia es vancomicina vía oral 125 mg cada 12 horas durante siete días, posteriormente 125 mg cada 24 horas durante siete días y finaliza con 125 mg cada dos a tres días durante dos a ocho semanas.³

PREVENCIÓN

Las recomendaciones para prevención del contagio incluyen el aislamiento de los pacientes con sospecha de infección o ICD confirmada, uso de equipo de protección personal para el personal de salud y lavado de manos antes y después del contacto con los pacientes.¹¹

No se recomienda el uso de probióticos como prevención ya sea primaria o secundaria de ICD, debido a que no existe evidencia suficiente para sustentar sus beneficios.¹⁷

En el caso de recurrencia, se recomienda fuertemente el tratamiento con trasplante de materia fecal para disminuir el riesgo de más recurrencias. Se ha demostrado una tasa de respuesta de 84% en promedio tras únicamente un trasplante de materia fecal.¹⁸

Como se mencionó previamente, el bezlotoxumab se ha visto beneficioso para disminuir el riesgo de recurrencias de ICD, por lo que se recomienda su uso en pacientes con alto riesgo de recurrencias.¹¹

CONCLUSIÓN

El conocimiento y la revisión sobre *Clostridioides difficile* es de suma importancia al considerar su incidencia hospitalaria, así como sus posibles complicaciones; la clasificación de la gravedad en el paciente con *C. difficile* permite la

atención oportuna, adecuada y dirigida, que posibilita disminuir las complicaciones, así como instaurar medidas en la prevención primaria y secundaria. El tratamiento multidisciplinario en conjunto con infectología y, en los casos requeridos, con cirugía general permiten mayor tasa de éxito.

REFERENCIAS

- Goycochea-Valdivia WA, Capilla Miranda A, García Malagón C. Tratamiento antibiótico de la infección por *Clostridioides difficile* en niños: nuevas evidencias y perspectivas futuras. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2022; 35 (2): 60-63.
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018; 66 (7): e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085.
- Abreu y Abreu A, Velarde-Ruiz J, Zavala-Solares M, Remes-Troche J, Carmona-Sánchez R, Aldana-Ledesma J et al. Consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019; 84 (2): 204-219. doi: 10.1016/j.rgmx.2018.12.001.
- Finn E, Andersson F, Madin-Warburton M. Burden of *Clostridioides difficile* infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. *BMC Infect Dis*. 2021; 21 (1): 456. doi: 10.1186/s12879-021-06147-y.
- Morfín-Otero R, Garza-Gonzalez E, Aguirre-Diaz S, Escobedo-Sanchez R, Esparza-Ahumada S, Perez-Gomez H et al. *Clostridium difficile* outbreak caused by NAP1/BI/027 strain and non-027 strains in a Mexican hospital. *Braz J Infect Dis*. 2016; 20 (1): 8-13. doi: 10.1016/j.bjid.2015.09.008.
- Ochoa-Hein E, Sifuentes-Osornio J, Ponce de León A, Torres-González P, Granados-García V, Galindo-Fraga A. Factors associated with an outbreak of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection (HO-HCFA CDI) in a Mexican tertiary care hospital: A case-control study. *PLoS One*. 2018; 13 (5): e0198212. doi: 10.1371/journal.pone.0198212.
- Sandhu B, McBride S. *Clostridioides difficile*. *Trends Microbiol*. 2018; 26 (12): 1049-1050. doi: 10.1016/j.tim.2018.09.004.
- Czepiel J, Drozd M, Pituch H, Kuijper E, Perucki W, Mielimonka A et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38 (7): 1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
- Somily A, Aatif M, Morshed M. The laboratory diagnosis of *Clostridioides difficile* infection: an update of current laboratory practice. *J Infect Dev Ctries*. 2021; 15 (10): 1364-1375. doi: 10.3855/jidc.13217.
- Guh A, Kuty P. *Clostridioides difficile* infection. *Ann Intern Med*. 2018; 169 (7): ITC49-ITC64. doi: 10.7326/AITC201810020.
- van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27 Suppl 2: S1-S21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038.
- Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 Suppl 2 (Suppl 2): S154-S161. doi: 10.1093/cid/cis462.
- Bhangu A, Nepogodiev D, Gupta A, Torrance A, Singh P; West Midlands Research Collaborative. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for *Clostridium difficile* colitis. *Br J Surg*. 2012; 99 (11): 1501-1513. doi: 10.1002/bjs.8868.
- Ferrada P, Callcut R, Zielinski MD, Bruns B, Yeh DD, Zakrisson TL et al. Loop ileostomy versus total colectomy as surgical treatment for *Clostridium difficile*-associated disease: An Eastern Association for the Surgery of Trauma multicenter trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017; 83 (1): 36-40.
- Martín-de-Carpi J. Infección por *Clostridium difficile* en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015; 107 (1): 1-3. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082015000100001&lng=es
- Ruiter-Ligeti J, Vincent S, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Risk factors, incidence, and morbidity associated with obstetric *Clostridium difficile* infection. *Obstet Gynecol*. 2018; 131 (2): 387-391. doi: 10.1097/AOG.0000000000002422.
- Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN et al. ACG Clinical Guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116 (6): 1124-1147. [Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2022; 117 (2): 358].
- Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46 (5): 479-493. doi: 10.1111/apt.14201.