



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Infecciones y parasitosis

Colitis pseudomembranosa: ¿nuevas toxinas?

Mauricio de Ariño Suárez

Hospital Español de México. México, D. F.

La diarrea relacionada con *Clostridium*, que ahora se conoce como infección por *Clostridium difficile* (ICD), es aún motivo de alarma por el sorprendente incremento de la frecuencia y como causa importante de morbilidad. En la actualidad se reconoce como la infección más común en pacientes hospitalizados con cifras de mortalidad que oscilan entre 5% y 12%. En Estados Unidos se ha reportado un incremento de tres veces de la frecuencia, del año 2000 al 2005, y de cuatro veces en la mortalidad de 1999 al 2004.¹ En Europa también se ha registrado este aumento. En Corea del Sur, Sun y colaboradores² estudiaron la incidencia de ICD en 17 hospitales y encontraron 17.2 casos/10 000 en 2004, con aumento a 27.4/10 000 en 2008 con un total de 1 357 casos ese año, de los cuales una proporción de 20.5% presentó colitis pseudomembranosa.

Además de los pacientes hospitalizados, también se ha incrementado al parecer el número de casos esporádicos y adquiridos en la comunidad, así como en los niños hospitalizados. No obstante, en ambos escenarios no parece haber un aumento de la gravedad de la enfermedad, como lo señalan Feuerstadt y Nylund, en sus respectivos estudios.^{3,4}

Por otro lado, se han informado brotes epidémicos más agresivos tanto en Norteamérica como en Europa, en apariencia debidos a la cepa B1/NAP1/027,⁵ la cual produce 16 y 23 veces más toxina A y B, respectivamente, *in vitro*, y la llamada toxina binaria que es similar a la toxina de *C. perfringens* de la que aún no es clara la función que desempeña en la gravedad de la ICD. Esta cepa también es resistente a las quinolonas y aunque estas características le confieren mayor virulencia (sobre todo en los brotes epidémicos) no parece haber mayor diferencia en la morbilidad con

las cepas no-NAP1 cuando se presenta de manera endémica, como lo indican Cloud y colaboradores,⁶ quienes hallaron en 236 muestras 59 (25%) de la cepa NAP1; asimismo, estos clínicos mostraron que en este escenario no epidémico tanto en el análisis univariado como en el multivariado los pacientes infectados con la cepa NAP1 no tuvieron una peor evolución que los infectados con cepas distintas de la NAP1.

La ICD debe sospecharse en cualquier sujeto que presente diarrea durante el consumo de antibióticos y puede aparecer hasta ocho semanas después de suspenderlos. Se ha notificado después de una dosis de cefalosporinas suministrada en el preoperatorio. Los antibióticos relacionados con más frecuencia son clindamicina, ampicilina, cefalosporinas, macrólidos y sobre todo fluoroquinolonas. Los que se vinculan con menos frecuencia son otras penicilinas, sulfonamidas, aminoglucósidos, trimetoprim y clotrimoxazol. Es raro que los demás antibióticos se relacionen con ICD.

Otro de los factores cada vez más señalado en el desarrollo de ICD es el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP). En un trabajo presentado por Rahmani y su grupo,⁷ en el que investigaron si la raza es un factor de riesgo, se indicó que de 20 630 pacientes hospitalizados 210 tenían ICD y de ellos 158 (75%) eran caucásicos, 23 (11 %) hispanos, 17 (8%) asiáticos y 12 (6%) afro-americanos. No hubo diferencia significativa con el uso de antibióticos o los días de estancia hospitalaria. Los caucásicos tuvieron más probabilidad de usar IBP en comparación con los otros grupos (OR, 2.34; IC 95%, 1.12-4.90). Concluyeron que si bien los caucásicos tuvieron casi el doble de probabilidad de desarrollar ICD (OR, 1.74; IC 95%, 1.27-2.38) este riesgo parece relacionarse con el mayor uso de IBP

por este grupo. Sandhya y colaboradores⁸ presentaron un meta-análisis de nueve estudios de casos y controles con 33193 pacientes y publicaron que el consumo de IBP estuvo significativamente relacionado con ICD (OR, 2.74; IC 95%, 1.85-4.07). Concluyeron que los IBP deben utilizarse con buen juicio y sólo cuando estén debidamente indicados. Otros tres trabajos presentados en la DDW relacionan el uso de IBP con la gravedad de la ICD. En uno de ellos, Morgan y colaboradores⁹ trataron de identificar factores de riesgo para enfermedad grave, definida por la presencia de dos o más criterios del síndrome de reacción inflamatoria sistémica (excluyeron la cuenta de leucocitos), hipotensión sistémica, traslado a UCI, colectomía o muerte dentro de los 30 días. De 155 pacientes, 66 (42.6%) satisfacían los criterios de gravedad con 12.1% de mortalidad. En el análisis multivariado, el uso de IBP antes de la admisión tuvo un riesgo significativo [OR, 2.12 (1.01, 4.45); $p = 0.047$], así como el antecedente de ICD [OR, 7.65 (2.48, 23.53); $p < 0.001$]. En otro estudio, Aravinthan y colaboradores¹⁰ encontraron que de 295 pacientes, 164 recibieron IBP y en el modelo de regresión logística multivariada se observó una relación significativa entre el uso de IBP y la ICD grave (sin ajuste, OR, 1.92; IC 95%, 1.27-2.89; $p = 0.002$; ajustada, OR, 1.84; IC 95%, 1.22-2.78; $p = 0.004$). Los autores concluyeron que en casos de ICD deben suspenderse los IBP. En un trabajo retrospectivo que analizó las colectomías de los últimos 10 años para investigar los factores de riesgo entre pacientes con colitis fulminante por ICD (CF-ICD), comparados con pacientes con ICD no fulminante, el grupo de Girotra¹¹ reportó que los IBP fueron más frecuentes en el grupo de CF-ICD (76% vs. 56%, respectivamente; $p < 0.05$). Otro riesgo de CF-ICD fue la diabetes mellitus (20% y 10%; $p < 0.05$). A estos hallazgos agregaron que la presencia de dolor o distensión abdominal, taquicardia, hipotensión y mayor leucocitosis debe alertar al clínico ante la posibilidad de desarrollo de colitis fulminante en pacientes con ICD. Por último, Kim y sus colaboradores¹² investigaron de forma retrospectiva el riesgo de emplear IBP con la recurrencia de ICD y encontraron que 28 de 198 (14.1%) desarrollaron recurrencia de ICD. En el análisis multivariado, el uso de antibióticos (no para ICD), la pobre respuesta a un solo antibiótico (metronidazol o vancomicina) y procedimiento quirúrgico

gastrointestinal reciente fueron factores para la recurrencia de ICD. El grupo con ICD recurrente tuvo una proporción significativamente mayor de uso de IBP comparado con el grupo no recurrente (47.6% vs. 4.8%; $p = 0.004$). Se necesitan estudios prospectivos que aclaren si evitar el uso de IBP mejora la evolución.

El diagnóstico de la ICD se establece mediante la detección del *C. difficile* o las toxinas A y B en heces. La prueba rápida de ELISA para detección de las toxinas es la más usada. Goel y su grupo¹³ de la *Cleveland Clinic* presentaron un trabajo interesante en el que valoraron la utilidad de repetir la prueba en heces para detección de las toxinas en la ICD. De forma retrospectiva estudiaron todas las pruebas de inmunoensayo enzimático (EIA) tomadas para cada episodio de diarrea. Un total de 17971 pacientes contribuyeron con 29 373 episodios de diarrea. De éstos, en 1506 (8.38%) se diagnosticó ICD. La sensibilidad del EIA fue de 88% basada en la primera prueba: 1326 pacientes (88%) se diagnosticaron con la primera prueba, 118 (7.8%) con la segunda y sólo 48 (3.2%) con la tercer prueba. Los investigadores informaron que si la primera prueba es negativa, la probabilidad de que la segunda sea positiva es de 2.2% (IC95%, 1.9%, 2.7%). Y, si las dos primeras son negativas, la probabilidad de que la tercera sea positiva es también de 2.3% (IC95%, 1.7%, 3.1%). Los especialistas concluyeron que repetir la prueba es de poca ayuda diagnóstica y que se necesitan pruebas más sensibles. No obstante, en el escenario actual con la primera prueba se diagnostica la mayor parte de los casos, por lo que agregar un segundo estudio no es de ayuda.

La evolución natural de la ICD es muy amplia, desde la forma asintomática o con diarrea leve hasta los cuadros mucho más graves complicados con colitis pseudomembranosa, que pueden acompañarse de dolor, distensión o manifestaciones sistémicas, como fiebre, hipotensión y leucocitosis. En los casos más graves puede evolucionar a colitis fulminante con megacolon tóxico y muerte. Además, cualquiera que sea la gravedad, puede recurrir en 20% después del primer episodio y en 50% después del segundo. Se han notificado factores de riesgo para la recurrencia, como tener mayor edad, consumir antibióticos intercurrentes, sufrir insuficiencia renal y tener recurrencia previa. Koro,¹⁴ al comparar a individuos con recurrencia y sin

ella, encontró que los primeros tenían albúmina < 3.0 g/dl (39% vs. 13%; $p = 0.005$), mayor registro de morbilidad de Charlson (6.2 vs. 4.6; $p = 0.01$) y mayor duración de la diarrea en el primer episodio (30 ± 16 vs. 10 ± 7 días; $p < 0.001$). Sin embargo, indicaron que la duración de la diarrea (más de dos semanas, 85% de los que recurrieron) era el único factor de riesgo independiente.

El aumento de la frecuencia, la gravedad, la recurrencia y la aparición de cepas resistentes al tratamiento habitual con metronidazol y vancomicina de la ICD obligó a Surawicz,¹⁵ de la Universidad de Washington, a revisar el tema por segundo año consecutivo en el curso de posgrado en la DDW (también lo hizo Kelly del *Beth Israel D. Medical Center* en Boston en un par de simposios clínicos en la misma reunión). Ambos coincidieron en el tratamiento general: suspender otros antibióticos e iniciar metronidazol (500 mg cada 8 horas o 250 mg cada 6 horas). Si no hay mejoría o no es posible suministrar metronidazol oral, debe iniciarse con vancomicina (125 mg cada 6 horas por vía oral por 10 a 14 días).¹⁶ En la atención de los casos graves es crítico identificar a los pacientes lo antes posible e iniciar el tratamiento tan pronto como se sospeche el diagnóstico. Los marcadores de enfermedad grave incluyen dolor abdominal intenso o distensión, pseudomembranas en la mucosa proctosigmoidea, engrosamiento de la pared del colon en la tomografía computarizada, ascitis, inestabilidad hemodinámica, leucocitosis, creatinina elevada, decremento de la albúmina sérica y alteración del estado mental. Cierta evidencia demuestra que la vancomicina es superior al metronidazol en estos casos en dosis de 125 a 500 mg cada 6 horas por vía oral (no es útil la vía intravenosa). En presencia de íleo o megacolon o imposibilidad de usar la vía oral, parece adecuado infundir por sonda nasogástrica o en pequeños enemas de retención; también se puede administrar metronidazol (500 a 750 mg cada 8 horas IV) como terapia adjunta. Se recomienda la pronta valoración del cirujano en estos casos, ya que la mortalidad de la colitis fulminante que requiere colectomía es de 10% a 40%. Sobre este punto, Alavi y su grupo¹⁷ trataron de reconocer factores de riesgo de mortalidad en pacientes programados para resección intestinal por ICD complicada. Los identificaron con el *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Project* (NSQIP) 2005-2008

y encontraron 211 casos, con una mortalidad general posquirúrgica de 29.9%, que ocurre en una media de siete días. Los factores para predecir mortalidad fueron edad mayor de 70 años (OR, 5.352; IC 95%, 1.87-15.32), insuficiencia respiratoria aguda (OR, 6.263; IC 95%, 2.71-14.5), insuficiencia renal aguda (OR, 2.82; IC 95%, 1.15-6.9) y consumo crónico de esteroides (OR, 11.063; IC 95%, 3.65-33.6).

Otro problema es la posibilidad de recurrencias de la enfermedad. Para ello se sugiere el siguiente esquema terapéutico.¹⁶ En la primera recurrencia leve, moderada o grave se instituye el mismo control que en el episodio inicial. En la segunda recurrencia se administra vancomicina (con ajuste decreciente o en pulsos), 125 mg cuatro veces por día por 14 días, 125 mg dos veces por día por siete días, 125 mg por día por siete días, 125 mg cada dos días por ocho días (cuatro dosis) y 125 mg cada tres días por 15 días (cinco dosis). En la tercera recurrencia se prescribe vancomicina, 125 mg cada 6 horas por 14 días, seguida de rifaximina, 400 mg cada 12 horas por 14 días.

Otra opción de tratamiento que se ha intentado en los casos recurrentes o refractarios es la instilación de materia fecal fresca en el colon, la llamada bacterioterapia fecal o trasplante fecal, que se realiza por colonoscopia, sondas rectales o enemas de retención con materia fecal fresca habitualmente donada por un pariente del enfermo. El grupo de Arkkila¹⁸ efectuó este procedimiento en 37 pacientes, con recaída después del control regular con metronidazol o vancomicina. En una o dos ocasiones se realizó por colonoscopia. De los 37 sujetos se curaron 34 (92%) y dos recayeron después de cinco y 12 meses por consumo de antibióticos (se recurrió a la bacterioterapia y se curaron). Uno no remitió y falleció un mes después por megacolon tóxico. En otro trabajo de Kassam,¹⁹ el trasplante fecal se aplicó en enemas de retención (uno o dos) a 14 pacientes remitidos por ICD recurrente o refractaria, con una duración media de enfermedad de 200 días. Los autores informaron que todos los pacientes tuvieron resolución clínica (100%), en 13 de 14 dentro de las 24 horas de aplicación. No documentaron recaídas o episodios adversos con un seguimiento medio de 216 días. Concluyeron, al igual que en el otro trabajo, que es un método seguro y efectivo para los pacientes con ICD recurrente o refractaria.

La mayor frecuencia, la posibilidad de presentarse en brotes epidémicos y la posibilidad de relacionarse con complicaciones graves obligan al médico a tener un alto índice de sospecha de la ICD; es importante identificar lo antes posible los casos graves y las recurrencias, así como tener un mejor juicio en la administración de antibióticos e IBP.

Referencias

1. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in *Clostridium difficile*-related mortality rates, United States, 1999–2004. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1417–1419.
2. You Sun Kim, Dong Soo Han, Young-Ho Kim, et al. Incidence and clinical features of *Clostridium difficile* infection (CDI) in Korea: a nationwide, multi-center study [abstract]. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl. 1): W1842.
3. Feuerstadt P, Nunez JC, Rahimi E, et al. Community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease (CA-CDAD): characterization of an urban disease. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl. 1): S1228.
4. Nylund CM, Goudie A, Garza JM, et al. *Clostridium difficile* associated disease in hospitalized children in the United States. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl. 1):507.
5. O'Connor JR, Stuart J, Dale NG. *Clostridium difficile* Infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 Strain. *Gastroenterology* 2009;136:1913-1924.
6. Cloud J, Noddin L, Pressman A, et al. *Clostridium difficile* strain NAP-1 is not associated with severe disease in a non-epidemic setting. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:868-873.
7. Rahmani R, Braha J, Cheng Chu P, et al. Increased use of proton pump inhibitors among caucasians associated with increased risk of nosocomial *Clostridium difficile* colitis. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl. 1):S1235.
8. Shukla S, Shukla A, Guha S, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl. 1):S1230.
9. Morgan M, Barr M, Mercogliano G, et al. Proton pump inhibitors increase risk of severe disease among patients hospitalized with *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl. 1):S1225.
10. Aravinthan A, Nikolic M, Dawwas MF, et al. Role of proton pump inhibitors on severity and outcome of *Clostridium difficile* associated disease. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl. 1):T1782.
11. Girotra M, Khan JM, Dammis P, et al. Clinical predictors of fulminant colitis in patients with *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl. 1):S1234.
12. Kim YC, Jang B, Choi EJ, et al. Association of proton pump inhibitors with recurrent *Clostridium difficile* associated disease: a matched case-control analysis by using propensity score. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl. 1):S1231.
13. Goel GA, Deshpande A, Hu B, et al. Value of repeat stool testing for *Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD) using enzyme immunoassay (EIA) in a large tertiary care center. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl. 1):S1221.
14. Koro N, Abdalla Y, Kanwal F, et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a retrospective case-control study. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl. 1):S1229.
15. Surawicz CM. Refractory and recurrent *C. difficile* colitis: What are the latest treatment options and what works? AGA Spring Postgraduate Course. 2010. Syllabus: 153-176.
16. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*—more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359:1932-1940.
17. Alavi K, Cervera Servin JA, Sturrock P, et al. Predicting post-operative mortality for *Clostridium difficile*-associated colitis. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl. 1):T1636.
18. Arkkila PE, Uusitalo-Seppälä R, Lehtola L, et al. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl. 1):29.
19. Kassam Z, Hundal R, Marshall JK, et al. Fecal transplantation via retention enema is effective for recurrent or refractory *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl. 1):S1223.