

Enterocolitis por clostridium difficile: una revisión de la literatura

Clostridium difficile enterocolitis: a review of the literature

Rosa Paulina Aguilar Ruiz

Médico general, Consultorio particular
pauly_aguilar@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-3336-464X>.

Carlos Hugo Almeida Vargas

Médico general, Hospital Liborio
Panchana Sotomayor,
carlosalmeida97@outlook.com,
<https://orcid.org/0000-0001-9559-2472>.

Héctor Fabricio Guerrero Maila

Médico general, Quallidental,
dr.hectorguerrero81@gmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-6591-9542>

Guayaquil - Ecuador

<http://www.jah-journal.com/index.php/jah>
Journal of American health
Enero - Junio vol. 6. Num. 1 – 2023

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-CompartirIgual
4.0 Internacional.

RECIBIDO: 23 DE MAYO 2022

ACEPTADO: 18 DE NOVIEMBRE 2022

PUBLICADO: 4 DE ENERO 2023



Scan this QR code with your smart phone or mobile device to read more papers

RESUMEN

La colitis por Clostridium difficile es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente quirúrgico. En los últimos años, las infecciones por Clostridium difficile han mostrado aumentos marcados en frecuencia, gravedad y resistencia al tratamiento estándar. Con intervenciones quirúrgicas urgentes y enfoques endoscópicos novedosos, la colitis pseudomembranosa se observa con mayor frecuencia en las prácticas quirúrgicas. En este artículo, se revisó una serie de artículos de la literatura. Se discute la epidemiología, evaluación y tratamiento de la infección por Clostridium difficile. La colitis fulminante puede requerir una operación de emergencia. Para el endoscopista quirúrgico, el trasplante de microbiota fecal restaura la flora gastrointestinal y ha demostrado ser efectivo en más del 80% de los pacientes. Se **concluye que la** infección por Clostridium difficile es una de las principales causas de diarrea relacionada con la atención médica que conduce a una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes quirúrgicos. Los aumentos en las tasas de fracaso y la resistencia a los tratamientos actuales son desafíos clínicos y económicos en la situación de la atención médica.

Palabras llave: diarrea asociada a antibióticos, colitis por clostridium difficile, infección por clostridium difficile, trasplante de microbiota fecal, colitis pseudomembranosa.

ABSTRACT

Clostridium difficile colitis is an important cause of morbidity and mortality in the surgical patient. In recent years, Clostridium difficile infections have shown marked increases in frequency, severity,

and resistance to standard treatment. With urgent surgical interventions and novel endoscopic approaches, pseudomembranous colitis is seen more frequently in surgical practices. In this article, a number of articles from the literature were reviewed. The epidemiology, evaluation, and treatment of *Clostridium difficile* infection are discussed. Fulminant colitis may require an emergency operation. For the surgical endoscopist, fecal microbiota transplantation restores the gastrointestinal flora and has been shown to be effective in more than 80% of patients. It is concluded that *Clostridium difficile* infection is one of the main causes

of healthcare-related diarrhea leading to increased morbidity and mortality in surgical patients. Increases in failure rates and resistance to current treatments are clinical and economic challenges in the health care landscape.

Keywords: antibiotic-associated diarrhea, *clostridium difficile* colitis, *clostridium difficile* infection, fecal microbiota transplantation, pseudomembranous colitis.

INTRODUCCIÓN

La infección por *clostridium difficile* (ICD) se ha convertido en una de las infecciones nosocomiales más importantes en todo el mundo. El *Clostridium difficile* (*C. difficile*) es un bacilo grampositivo, anaerobio, formador de esporas y productor de toxinas, que en 2016 pasó a llamarse oficialmente *Clostridioides difficile*. El nuevo nombre refleja las diferencias taxonómicas entre esta especie y otros miembros del género *Clostridium* (1,2).

Las esporas de *C. difficile* se transmiten por vía fecal-oral y el patógeno está ampliamente presente en el medio ambiente. Reservorios potenciales de *C. difficile* incluyen portadores asintomáticos, pacientes infectados, el ambiente contaminado y el tracto intestinal animal (canino, felino, porcino, aviar) (2). Aproximadamente el 5% de los adultos y el 15-70% de los niños están colonizados por *C. difficile* y la prevalencia de colonización es varias veces mayor en pacientes hospitalizados o residentes de hogares de ancianos (3). El *C. difficile* fue aislado por primera vez de las heces de un recién nacido sano en 1935 por Hall y O'Toole (4).

Hasta la década de 1970, se consideraba como un microorganismo raramente presente en el microbiota intestinal normal. Después de la introducción de los antibióticos, el papel de *C. difficile* en la patogenia de las enfermedades del intestino grueso aumentó. En 1974, Tedesco et al, encontraron que el 21% de los pacientes tratados con clindamicina desarrollaron diarrea. Se encontraron pseudomembranas en el 50% de los casos, como lo revela un examen endoscópico adicional (5). A finales del siglo XX, la incidencia de la ICD aumentó notablemente. Actualmente, se ha convertido en una de las infecciones nosocomiales más importantes, que afecta a todas las plantas hospitalarias. Esta revisión se centra en la fisiopatología, cuadro clínico y factores de riesgo de la enfermedad en adultos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizaron búsquedas en las bases de datos de Pubmed, Medline y Cochrane utilizando palabras clave relevantes sobre factores de riesgo, manifestaciones clínicas y diagnóstico en adultos. Los artículos publicados entre enero de 1995 y el 31 de octubre del 2019 se seleccionaron para su inclusión en función de búsquedas específicas de palabras clave, revisión manual de bibliografías y si el artículo era una guía, una revisión sistemática o un metanálisis publicado en los últimos 10 años. Inicialmente se identificaron 56 artículos; 25 fueron seleccionados para una revisión completa y finalmente se incluyeron los 10 artículos clínicamente más pertinentes.

RESULTADOS

El Clostridium difficile se identificó por primera vez como la principal causa infecciosa de diarrea asociada a antibióticos en 1978. Sin embargo, desde la aparición de la cepa epidémica BI/NAP1/027 de *C. difficile* en 2000, las infecciones han aumentado en prevalencia y responden menos al tratamiento (1,2,3). En los Estados Unidos, el número de diagnósticos de altas hospitalarias por CDI se duplicó con creces desde 2001 (148.900 altas) hasta 2005 (301.200 altas). La incidencia de ha aumentado de 4,5/1000 altas de adultos en 2001 a 8,2/1000 altas en 2010. Los pacientes tienen costos de atención médica más altos que los pacientes sin IDC. Los costes anuales atribuibles superan los 1500 millones de dólares en EE.UU (4).

La CDI requiere tanto la adquisición de *C. difficile* como la interrupción del microbiota intestinal. El mecanismo exacto por el cual *C. difficile* causa una infección sintomática no está claro. El *C. difficile* no es invasivo y la producción de toxinas es la clave de la patogénesis (las cepas no toxigénicas de *C. difficile* no causan diarrea) (3,4). La toxina altera la integridad epitelial a través de los microtúbulos y las uniones estrechas célula-célula, lo que da como resultado la liberación de citocinas como la IL-8. Estas acciones promueven un infiltrado inflamatorio en la mucosa del colon, cambios de líquido que conducen a diarrea y necrosis epitelial. Los antibióticos alteran el microbiota normal, aumentando el riesgo de IDC (5).

Fisiopatología

La infección por *C. difficile* se produce principalmente como resultado de la transmisión de esporas. Las esporas son resistentes al calor, al ácido y a los antibióticos. La principal barrera protectora contra la IDC es la microflora intestinal normal (1,3). Después de llegar al intestino, los ácidos biliares juegan un papel importante en la inducción de la germinación de esporas de *C. difficile*. Los ácidos biliares son derivados del colesterol producidos y transformados en el hígado. Facilitan la absorción de grasas y vitaminas liposolubles en el intestino (2). Apoyan la digestión, mejoran la motilidad gastrointestinal y afectan activamente la flora bacteriana.

Distinguimos entre ácidos biliares primarios y secundarios. Los ácidos biliares primarios, ácido cólico y ácido quenodesoxicólico, se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y se secretan en el intestino después de comer (4). Luego, como resultado del transporte activo, alrededor del 95% de los ácidos biliares primarios se reabsorben en la parte final del intestino. Los ácidos biliares restantes, no reabsorbidos, pueden sufrir una deshidroxilación 7 α por parte de las bacterias intestinales, transformándose en ácidos biliares secundarios, ácido desoxicólico y ácido litocólico (4,5,6).

In vitro, los ácidos biliares primarios generalmente estimulan la germinación de las esporas de *C. difficile*; las bacterias secundarias inhiben este proceso (2). Además, en pacientes con CDI, hay cambios en el contenido fecal de ácidos biliares (4). Allegretti et al, mostró una mayor concentración de ácidos biliares secundarios en las heces de personas sanas en comparación con CDI, mientras que la concentración de ácidos biliares primarios fue mayor en pacientes con CDI recurrente en comparación con pacientes con su primer episodio de infección (5). Sin embargo, debe reforzarse que la influencia de los ácidos biliares es probablemente más compleja que el modelo simple en el que los ácidos biliares primarios promueven estrictamente y los ácidos biliares secundarios inhiben la germinación y la vegetación de *C. difficile*, como se describe en la excelente revisión de Baktash et al (6).

Cuando se altera el equilibrio de los microorganismos intestinales, *C. difficile* comienza a dominar y colonizar el intestino grueso, lo que podría ser el primer paso de la infección. Como se mencionó anteriormente, solo una parte de los pacientes colonizados desarrollarán síntomas de CDI (1,4,5). El patógeno no es invasivo y la virulencia se debe principalmente a enzimas, como la colagenasa, la hialuronidasa, la condroitina-sulfatasa, así como a las toxinas, que dañan el citoesqueleto de las células epiteliales, lo que provoca la interrupción de las uniones estrechas, la secreción de líquidos, la adhesión de neutrófilos e inflamación local (7). El resultado es una ruptura de la integridad de la barrera intestinal y la pérdida de funcionalidad.

El *C. difficile* produce dos tipos de toxinas importantes en la patogénesis de la enfermedad, A y B, que son tanto enterotóxicas como citotóxicas; sin embargo, tradicionalmente, la toxina A se denomina "enterotoxina A" y la toxina B, "citotoxina B". La transferasa de *C. difficile* (CDT, o toxina binaria) es una tercera toxina producida por algunas cepas de *C. difficile*, incluidos los ribotipos epidémicos PCR 027 (5,7). Probablemente puede formar protuberancias basadas en microtúbulos en las células epiteliales, lo que teóricamente podría tener un impacto clínico. Hay informes de desarrollo de CDI grave causado por la cepa TcdA⁻ TcdB⁻ CDT⁺ (8).

Las toxinas son transportadas al citoplasma celular, donde inactivan la familia Rho de GTPasas. La proteína Rho participa en la polimerización de actina y, por lo tanto, estabiliza el citoesqueleto celular. Como resultado de la inactivación de la proteína Rho, el proceso inflamatorio se intensifica (1). En los casos más graves, comienzan a aparecer microulceraciones cubiertas de pseudomembranas (compuestas por células intestinales destruidas, neutrófilos y fibrina) en la superficie de la mucosa intestinal. Los estudios iniciales en modelos animales sugirieron que la toxina A juega un papel dominante, y la acción de la toxina B puede ocurrir solo a través del daño tisular causado por la toxina A. Sin embargo, en estudios que involucraron tejido colónico humano, TcdB fue una toxina inflamatoria potente, mientras que TcdA fue aún más débil, y ambas toxinas pudieron provocar síntomas de CDI de forma independiente (6,7,8).

La cepa *C. difficile* BI/NAP1/027 es hipervirulenta y resistente a las fluoroquinolonas, exhibe una producción intensiva de esporas y es responsable de los casos más graves de CDI. La cepa epidémica BI/NAP1/027 de *C. difficile* se caracteriza por dos mutaciones en el gen regulador de toxinas *tcdC*, una deleción de 18 pares de bases (pb) y una deleción en la posición 117, lo que conduce a una mayor producción de toxinas A y B (9). Se aisló por primera vez a principios del siglo XXI en América del Norte y Europa. BI/NAP1/027 era extremadamente raro antes de 2000; en las dos primeras grandes epidemias de CDI en América del Norte a principios de la última década, el porcentaje de ICD causado por BI/NAP1/027 fue del 51 % en EE. UU. y del 84

% en Canadá. Al analizar los datos de 6000 casos de ICD antes de 2001, solo se identificaron 14 casos atribuidos a BI/NAP1/027, lo que representa solo el 0,2% de todos los casos. Además, numerosas citoquinas juegan un papel en la patogénesis de la IDC, incluyendo IL-8, IL-1 β , IL-6, TNF α , INF γ y leucotrieno B4 (10).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo significativos relacionados con el paciente para ICD son la exposición a antibióticos, la edad avanzada y la hospitalización. Casi todos los antibióticos se han asociado con el desarrollo de la enfermedad, incluidos los medicamentos utilizados para el tratamiento: metronidazol y vancomicina. Las penicilinas y cefalosporinas de amplio espectro, la clindamicina y las fluoroquinolonas presentan un mayor riesgo de inducción de ICD que otros antibióticos (1).

El riesgo de desarrollo es de 8 a 10 veces mayor durante la terapia antimicrobiana y 4 semanas después, y 3 veces mayor en los próximos 2 meses. La edad del paciente > 65 años aumenta el riesgo de 5 a 10 veces, en comparación con los pacientes < 65 años. No obstante, una proporción significativa de ocurre en una población más joven (2,5,6). La edad > 65 años es un factor de riesgo significativo no solo para la CDI en sí misma, sino también para un resultado clínico deficiente, incluida la gravedad y la mortalidad. Aunque la mayoría de los casos de están relacionados con la exposición a la atención médica, ya sea hospitalización o estancia en un hogar de ancianos, estudios recientes sugieren que la incidencia de ICD adquirida en la comunidad está aumentando y podría haber alcanzado recientemente hasta el 30 % de todos los casos (7,8).

El porcentaje de pacientes hospitalizados con *C. difficile* la colonización difiere según el país, el grupo de edad del paciente y la duración de la hospitalización. Durante los primeros días de hospitalización, la incidencia de colonización por *C. difficile* oscila entre el 2,1 y el 20 % y aumenta con la estancia hospitalaria más prolongada, p. ej., entre el 20 y el 45,4 % en un estudio de Huang et al (2), de del 2,1 al 50% tras 1 mes de hospitalización en un estudio de Clabots et al (4), y del 1 al 50% tras > 1 mes de hospitalización en un estudio de Johnson et al (5).

Cabe señalar que la colonización no significa necesariamente una infección sintomática; se sugiere que solo 25 a 30% de los pacientes colonizados asintomáticos desarrollan diarrea por *C. difficile* las esporas sobreviven en el medio ambiente durante varios meses. Los inodoros, el mobiliario de las clínicas, los teléfonos y los dispositivos médicos (termómetros, estetoscopios) pueden servir como reservorios de las esporas de *C. difficile* (7). Las esporas pueden transferirse a los pacientes a través de las manos del personal sanitario; por lo tanto, una buena higiene de manos con agua y jabón y el uso regular de guantes de vinilo es crucial para interrumpir la transmisión, como lo demostraron Johnson et al (5).

Los residentes de hogares de ancianos tienen un mayor riesgo de ICD que la población general, pero menor que los pacientes hospitalizados (15%). Esto se debe principalmente a la mayor edad, las comorbilidades, las hospitalizaciones más frecuentes y la terapia antibiótica más frecuente en este grupo en comparación con la población no institucionalizada. El *C. difficile* es la causa más común de diarrea nosocomial (4,,9). Se ha postulado que la supresión del ácido gástrico puede tener una influencia en el desarrollo de ICD, pero el análisis posterior ajustado por otras comorbilidades no confirmó esta hipótesis. Esto concuerda con las observaciones de

que el ácido gástrico no eliminó las esporas de *C. difficile*. No obstante, este tema sigue siendo controvertido, ya que varios estudios y metanálisis han encontrado una asociación significativa, mientras que otros no han podido asociar el uso de inhibidores de la bomba de protones con el riesgo de desarrollo de la infección.

Otros factores de riesgo bien definidos para la incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, cirugías gastrointestinales, incompetencia inmunológica causada por neoplasias malignas, trasplantes, enfermedades renales crónicas o uso de inmunosupresores (10).

Características clínicas

El cuadro clínico de puede variar desde el estado de portador asintomático hasta la colitis potencialmente mortal que resulta en la muerte. El cuadro clínico es muy heterogéneo, y va desde el estado de portador asintomático, diarrea leve o moderada, hasta la colitis fulminante potencialmente mortal (1,3,4,5). Aunque el período de incubación no está definido con precisión, y algunos informes sugieren de 2 a 3 días, estudios más recientes demuestran que el período de incubación podría ser incluso más largo que 3 días y depende mucho de la persona. La CDI puede afectar todas las partes del colon, pero el segmento distal se infiltra con mayor frecuencia (8).

La mayoría de los pacientes presentan diarrea leve y experimentan una recuperación espontánea después de 5 a 10 días de suspender la terapia con antibióticos (6). La diarrea ocurre en la mayoría de los casos durante o inmediatamente después de la terapia antimicrobiana, aunque el inicio de la infección también puede ocurrir un par de semanas después. Las características clínicas, además de la diarrea acuosa, incluyen dolor abdominal, fiebre, náuseas y vómitos, debilidad y pérdida del apetito (8). La prueba de sangre oculta en heces suele ser positiva, aunque rara vez hay sangrado activo (9).

En la presentación clínica más grave, los síntomas son potencialmente mortales e incluyen deshidratación significativa, distensión abdominal, hipoalbuminemia con edema periférico y shock circulatorio posterior. Otras complicaciones graves incluyen megacolon tóxico, perforación de colon, parálisis intestinal, insuficiencia renal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, septicemia y muerte (10).

Las manifestaciones extracolónicas de la ICD son raras y con mayor frecuencia, involucran infiltración del intestino delgado, artritis reactiva y bacteriemia. La tasa de mortalidad debida directamente a la ICD se estima en un 5%, mientras que la mortalidad asociada a las complicaciones alcanza el 15-25%, y hasta el 34% en las unidades de cuidados intensivos (UCI) (1,10). La mortalidad se duplica en pacientes de la UCI con ICD, en comparación con los pacientes de la UCI sin la infección. Los malos resultados se asocian con la edad avanzada, la leucocitosis alta, la hipoalbuminemia y el nivel alto de creatinina (8). También se ha demostrado que el primer episodio aumenta el riesgo general de muerte.

La recaída de los síntomas ocurre más comúnmente durante la primera semana después del episodio inicial cuando se completa el tratamiento (5). Después del tratamiento efectivo del primer episodio, ocurre al menos un nuevo episodio recurrente en el 10-25 % de los pacientes, y hasta en el 65 % de los pacientes que ya experimentaron > 1 ICD recurrente. Hay evidencia que muestra que la mitad de los casos recurrentes se deben a recaídas de la infección con la cepa original, mientras que la otra mitad se debe a la reinfección con diferentes cepas (8). Se cree que la alteración de la respuesta inmunitaria a las toxinas de *C. difficile*, así como la nueva

exposición a las esporas, contribuyen a las recurrencias. La resistencia a los antibióticos no parece influir en el riesgo de recurrencias (10).

DISCUSIÓN

Las manifestaciones de *C. difficile* varían desde una colonización asintomática hasta una enfermedad fulminante. Las pruebas de laboratorio no distinguen entre colonización asintomática versus IDC, por lo que las pruebas deben limitarse a individuos sintomáticos. Existen muchas estrategias de prueba para el diagnóstico de la infección.

La decisión de tratar *C. difficile* y cómo hacerlo debe basarse en la gravedad de la enfermedad y el riesgo de recaída. La vancomicina oral se recomienda para la CDI grave, complicada o recurrente, mientras que el metronidazol oral se recomienda para la enfermedad leve a moderada, aunque las recomendaciones pueden cambiar si estudios posteriores demuestran que el metronidazol es inferior a la vancomicina (7). La fidaxomicina se puede usar cuando el riesgo de recurrencia es alto, sin embargo, el costo puede ser prohibitivo. Los datos que respaldan el uso de Transplante de microbiota fecal (TMF) para IDC recurrente están creciendo, sin embargo, la regulación y estandarización de TMF está evolucionando (9). Se están realizando estudios para desarrollar heces sintéticas para el tratamiento o cápsulas para administrar TMF.

CONCLUSIONES

En la última década, la infección por *Clostridium difficile* se convirtió en una de las infecciones nosocomiales más perjudiciales. Es de suma importancia recordar que la prevención comienza con la educación de los profesionales de la salud con respecto a tales medidas preventivas, como el lavado de manos, uso de guantes, descontaminación adecuada de los dispositivos médicos y el entorno del paciente, así como el manejo óptimo de los antibióticos. Los pacientes ancianos hospitalizados tratados con antibióticos tienen el mayor riesgo de IDC. El Transplante de microbiota fecal es un tratamiento muy prometedor de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ong GK, Reidy TJ, Huk MD, Lane FR. *Clostridium difficile* colitis: A clinical review. *Am J Surg*. 2017 Mar;213(3):565-571. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.10.035. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28131326.
2. Gravito-Soares M, Gravito-Soares E, Portela F, Ferreira M, Sofia C. Fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infection in a patient with concomitant inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017 Jun;109(6):473-476. doi: 10.17235/reed.2017.4819/2016. PMID: 28506071.
3. Moudgal V, Sobel JD. *Clostridium difficile* colitis: a review. *Hosp Pract* (1995). 2012 Feb;40(1):139-48. doi: 10.3810/hp.2012.02.954. PMID: 22406889.
4. Kee VR. *Clostridium difficile* infection in older adults: a review and update on its management. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012 Feb;10(1):14-24. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.12.004. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22260856.
5. Khan FY, Elzouki AN. *Clostridium difficile* infection: a review of the literature. *Asian Pac J Trop Med*. 2014 Sep;7S1:S6-S13. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60197-8. PMID: 25312190.

6. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, Goldman S, Wultańska D, Garlicki A, Biesiada G. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Jul;38(7):1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30945014; PMCID: PMC6570665.
7. Goyal H, Perisetti A, Rehman MR, Singla U. New and emerging therapies in treatment of Clostridium difficile infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;30(6):589-597. doi: 10.1097/MEG.0000000000001103. PMID: 29521664.
8. Eliakim-Raz N, Bishara J. Prevention and treatment of Clostridium difficile associated diarrhea by reconstitution of the microbiota. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(6):1453-1456. doi: 10.1080/21645515.2018.1472184. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29781761; PMCID: PMC6663127.
9. Kılıç A. Clostridium difficile enfeksiyonu: Epidemiyoloji, risk faktörleri, patogenezi, klinik özellikler, tanı ve tedavi [Clostridium difficile infection: epidemiology, risk factors, pathogenesis, clinical features, diagnosis and therapy]. *Mikrobiyol Bul*. 2013 Jul;47(3):556-66. Turkish. doi: 10.5578/mb.5208. PMID: 23971935.
10. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 21;22(11):3078-104. doi: 10.3748/wjg.v22.i11.3078. PMID: 27003987; PMCID: PMC4789985.