



COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA Y SU ASOCIACIÓN A DISTINTOS ANTIBIÓTICOS

Dres. Stefano Fabbiani, Stephanie Viroga, Noelia Speranza.

La diarrea es un efecto adverso frecuente del uso de antibióticos, la misma puede ser de leve intensidad y sin mayores repercusiones debido a la alteración de la microflora intestinal¹ o ser de mayor severidad debido a la infección por *Clostridium difficile*, originando una colitis pseudomembranosa.

Clostridium difficile es un bacilo gram positivo, anaerobio estricto, formador de esporas. Se encuentra en el ambiente, así como también en el tracto intestinal de humanos y animales. Fue identificado por primera vez en 1978 por Bartlett como productor de colitis pseudomembranosa asociada a clindamicina, y en la actualidad es la causa más frecuente de diarrea asociada a los cuidados de la salud y a la colitis pseudomembranosa.²

La colitis pseudomembranosa es la inflamación del colon producida por las endotoxinas del *Clostridium* y por la formación en su interior de placas blanquecinas denominadas pseudomembranas. Se asocia fuertemente al uso de antibióticos, pudiendo ocurrir simultáneamente o posterior al tratamiento. Su presentación clínica puede ser como diarrea, colitis pseudomembranosa y megacolon tóxico, y la intensidad clínica desde una infección asintomática hasta fatal. (2,3) Su incidencia en Europa para el año 2008 fue de 5,5 casos cada 10000 días paciente. La mortalidad estimada fue de 22% y en 40% de estos casos la infección por *Clostridium* habría tenido algún papel en este desenlace.⁴ En un estudio multicéntrico realizado en España en el año 2007 se observó una incidencia de 171 casos de colitis por 100.000 ingresos y de 13,4 casos por 100.000 habitantes.⁵ La mortalidad en España se estimó en 12,3% en pacientes hospitalizados entre 1997 y 2005.⁶ Las tasas de mortalidad en diferentes hospitales fue de 31% (IC 95% 18-48%), frente a 6,6% de los controles sin la enfermedad.⁷ El Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos describe una incidencia anual de 453000 casos en el año 2011, y refiere 30.000 muertes por año relacionadas a colitis por *Clostridium* y 14.000 muertes por año atribuidas hasta 30 días luego de cursada la infección, principalmente en mayores de 65 años.⁸

En la región hay pocos estudios publicados, principalmente de brotes reportados en Brasil, Argentina y Chile.⁹ En nuestro país la incidencia reportada por el Ministerio de Salud Pública (MSP) en 2012 fue de 3 casos por 10.000 días-paciente a nivel hospitalario y en unidades de cuidados intensivos de 5.12 por 10.000 días-paciente.¹⁰

Los factores de riesgo descritos para la colitis son el uso de antibióticos de amplio espectro, la estadía hospitalaria prolongada, la edad mayor de 65 años, la institucionalización, el uso de protectores gástricos, quimioterapia, insuficiencia renal, cirugía gastrointestinal, sonda nasogástrica, ventilación mecánica e inmunodepresión.⁸⁻¹³ De los mismos, el mayor factor de riesgo es el uso de antimicrobianos mientras el paciente los esté recibiendo y hasta un mes después de finalizado el tratamiento.⁸ Dentro de los antibióticos de amplio espectro, clindamicina y las cefalosporinas son las asociadas a mayor riesgo.¹³

En la tabla 1 se describe la frecuencia de colitis pseudomembranosa de los antibióticos incluidos en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) del MSP¹⁴ y de los comercializados en nuestro país según figuran en el Farmanuario 2017.¹⁵

La frecuencia de reacciones adversa se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y frecuencia no conocida cuando no puede ser estimada a partir de los datos disponibles, según consta en las fichas técnicas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹⁶

Tabla 1. **Frecuencia de colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos.**

BETALACTÁMICOS	
Antibiótico	Frecuencia
Amoxicilina	Muy rara
Amoxicilina clavulánico	No conocida
Piperacilina tazobactam	Rara
Cefalexina	Muy rara
Cefazolina	No descrito
Cefuroxime	No conocida
Cefotaxime	Frecuente
Ceftazidime	Poco frecuente
Ceftriaxona	Muy rara
Cefepime	Poco frecuente
Ceftarolina	Poco frecuente

Ertapenem	Poco frecuente
Imipenem	Rara
Meropenem	No conocida
AMINOGLUCÓSIDOS	
Antibiótico	Frecuencia
Amikacina	No descrito
Gentamicina	No descrito
MACRÓLIDOS	
Antibiótico	Frecuencia
Espiramicina	Frecuente
Azitromicina	No conocida
Claritromicina	Muy rara
QUINOLONAS	
Antibiótico	Frecuencia
Ciprofloxacina	Rara
Norfloxacina	No descrita
Levofloxacina	No conocida
Moxifloxacina	Muy rara
OTROS ANTIBIÓTICOS	
Antibiótico	Frecuencia
Trimetoprim sulfametoxazol	Muy rara
Doxiciclina	No especifica
Tigeciclina	No especifica
Vancomicina	Muy rara
Clindamicina	Frecuente
Metronidazol	No descrito
Colistin	No especifica
Linezolid	Rara

Para complementar la información de las fichas técnicas se realizó una búsqueda en Pubmed utilizando como palabras claves "Clostridium difficile" AND "Community-Acquired Infections" y se analizaron 3 grandes estudios.

Un metaanálisis que incluyó 8 ensayos clínicos tuvo como variable primaria evaluar la asociación entre la exposición a distintos antibióticos y la ocurrencia de colitis por Clostridium difficile a nivel comunitario y determinar los grupos de antibióticos de mayor riesgo. La exposición a antibióticos

mostró un aumento significativo del riesgo de desarrollar Clostridium comparado con pacientes que no estuvieron expuestos (OR 6.91, 95% IC 4.17–11.44, P,0.00001). El riesgo fue mayor con clindamicina (n=2, OR 20.43, 95% IC 8.50–49.09), seguido de las fluoroquinolonas (n=3, OR 5.65, 95% IC 4.38–7.28), cefalosporinas (n=3, OR 4.47, 95% IC 1.60–12.50), penicilinas (n=4, OR 3.25, 95% IC 1.89–5.57), macrólidos (n=3, OR 2.55, 95% IC 1.91–3.39) y trimetoprim/sulfonamidas (n=3, OR 1.84, 95% IC 1.48–2.29). Las tetracilinas no fueron asociadas a un aumento del riesgo (n=3, OR 0.91, 95% IC 0.57–1.45).¹⁷

Otro estudio fue un caso-control que evaluó los patrones de exposición a antibióticos de pacientes con infección por Clostridium en la comunidad, analizó 836 casos en un periodo de 8 años. De los 836 casos, 442 (52.9%) no estuvieron expuestos a antibióticos 45 días previos al período de inclusión y 382 (45,7%) en los 90 días previos. La exposición a antibióticos fue asociada con un riesgo relativo de 10,6 (95% IC 8.9–12.8). Clindamicina (RR 31.8, 95% IC 17.6–57.6), cefalosporinas (RR 14.9, 95% IC 10.9–20.3) y gatifloxacina (RR 16.7, 95% IC 8.3–33.6) fueron asociados a mayor riesgo. El riesgo disminuyó a los 20 y a los 45 días post exposición. El uso de inhibidores de la bomba de protones fue asociado a mayor riesgo, como también el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable y falla renal.¹⁸

El tercer estudio un caso-control, analizó la asociación entre Clostridium comunitario y cualquier exposición y la exposición acumulativa, y la relación temporal entre exposición y riesgo de desarrollar la enfermedad en 1446 casos y 7964 controles. El odds ratio para Clostridium fue de 2.8 (95% IC 2.4–3.2) en los expuestos frente a los no expuestos. De los casos de colitis, 231 (16%) no estuvieron expuestos a antimicrobianos. La exposición acumulada 6 meses previos mostraron una asociación dosis respuesta con la ocurrencia de enfermedad. Pacientes con 28 DDD o más de cualquier antibiótico (19.9% de los casos) tuvieron un OR de 4.4 (95% IC 3.4–5.6) comparado con aquellos no expuestos. Los antibióticos con mayor riesgo fueron cefalosporinas, clindamicina, amoxicilina-clavulánico y fluoroquinolonas, con un OR de 17,9 (95% IC 7.6–42.2). El riesgo a fue mayor durante el primer mes post exposición (OR=12.5, 95% IC 8.9–17.4), que se mantuvo por 4-6 meses (OR=2.6, 95% IC 1.7–3.9).¹⁹

La evidencia disponible muestra una asociación entre la colitis pseudomembranosa por Clostridium difficile y la exposición a distintos grupos antimicrobianos, con mayor impacto cuanto mayor sea la dosis y el tiempo de exposición. Los antibióticos más frecuentemente asociados fueron clindamicina, fluoroquinolonas y cefalosporinas, así como amoxicilina-clavulánico y espiramicina.

Es necesario racionalizar el uso de estos grupos de antibióticos y evitar exposiciones innecesarias.

Las medidas de profilaxis recomendadas son el aislamiento de contacto hasta 48 horas de resuelta la diarrea o hasta el alta en brotes, y el lavado de manos previo y posterior al contacto con pacientes infectados. Asimismo, es necesario realizar adecuada desinfección ambiental y de los instrumentos y herramientas diagnósticas utilizadas.¹⁰

La principal medida de prevención es un programa de uso racional de antibióticos.²⁰

En un estudio reciente de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y de la Society for Healthcare Epidemiology of America se analizan 23 intervenciones para la promoción del uso racional de antibióticos y la solidez científica de cada una de ellas. Cinco de las 23 pueden considerarse recomendaciones con un grado de evidencia A, fundamentadas con evidencia científica firme a favor, entre las que se encuentra la implementación de intervenciones dirigidas a reducir el uso de antibióticos con riesgo alto de infección por *Clostridium difficile*.²¹

Referencias:

1. Paciel D, et al. *Clostridium difficile*: infección emergente y manejo actual. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)*. 2015;2(1):87-95.
2. DePestel DD, Aronoff DM. Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection. *Journal of pharmacy practice*. 2013;26(5):464-475. doi:10.1177/0897190013499521.
3. Elliott B, Androga G, Knight D, Riley T. *Clostridium difficile* infection: Evolution, phylogeny and molecular epidemiology. *Infect Genet Evol*. 2017 Apr;49:1-11.
4. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011;377:63-73.
5. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-García A, et al., EPINE Working Group. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill*. 2008;13:350-3.
6. Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:887-9.
7. Monge D, Morosini M, Millán I, Pérez-Canosa C, Manso M, Guzman MF, et al. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:575-80.
8. Lessa FC, Winston LG, McDonald LC. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. Emerging Infections Program C. *difficile* Surveillance Team. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2369-70.
9. IT Balassiano. EA Yates. RM Domingues. EO Ferreira. *Clostridium difficile*: a problem of concern in developed countries and still a mystery in Latin America. *J Med Microbiol*. 2012 Feb;61(Pt 2):169-79.
10. Infecciones por *Clostridium difficile* en hospitales centinela. Uruguay, 2012. [Internet] Montevideo: Ministerio de Salud Pública; 2012 [citada 2018 junio 5]. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/Informe_ICD_2012.pdf.
11. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431-55.
12. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 (Suppl. 2):1-26.
13. Blondeau JM. What have we learned about antimicrobial use and the risks for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2009) 63, 238-242.

14. Formulario Terapéutico de Medicamentos. MSP. Disponible en:
http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/FTM_noviembre_2012.pdf
15. Farmanuario® 2018.
16. Fichas técnicas de la AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>
17. Deshpande A. Pasupuleti V. Thota P. Pant C. Rolston D. Sferra T. Hernandez A. Donskey C. Community-associated Clostridium difficile infection and antibiotics: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1951–1961.
18. Kavanagh K. Pan J. Marwick C. Davey P. Wiuff C. Bryson S. Robertson C. Bennie M. Cumulative and temporal associations between antimicrobial prescribing and community-associated Clostridium difficile infection: population-based case–control study using administrative data. J Antimicrob Chemother. 2017 Apr 1;72(4):1193-1201.
19. Dial S. Kezouh A. Dascal A. Barkun A. Suissa S. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of Clostridium difficile infection. CMAJ. 2008 Oct 7;179(8):767-72.
20. Ostrowsky B. Ruiz R. Brown S. Chung P. Koppelman E. van Deusen Lukas C. et al. Lessons learned from implementing Clostridium difficile-focused antibiotic stewardship interventions. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014 Oct;35(Suppl 3):S86-95.
21. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, y cols. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016;62:e51-e77