

Primera aparición de *Clostridium difficile* en la literatura científica colombiana

Ernesto Martínez¹

Clostridium difficile fue identificado por Tedesco, *et al.*, como agente patógeno causante de diarrea y colitis pseudomembranosa hace 37 años ⁽¹⁾. Desde entonces, por su impacto epidemiológico ha pasado de ser un microorganismo emergente a uno dominante en el escenario hospitalario, como lo sugieren los recientes reportes en los que se ubica como el principal causante de infección intrahospitalaria en una red de hospitales estadounidenses ⁽²⁾.

Si bien su relevancia institucional como agente patógeno varía de un sitio a otro y de un país a otro, es, sin duda, la principal causa de diarrea en los hospitales de muchos lugares del mundo, especialmente en Norteamérica y Europa ^(3,4). Es causa de una creciente morbi-mortalidad hospitalaria con incrementos progresivamente mayores de los costos asociados a la atención en salud. Sin embargo, por razones no suficientemente exploradas, la infección por *C. difficile* se ha reportado poco en Latinoamérica con sólo algunos datos relevantes provenientes de Brasil, México y Chile, pero con un impacto y magnitud muy lejanos a los de los países del primer mundo ⁽⁵⁻⁷⁾.

En Colombia, aunque se han informado casos de diarrea asociada a antibióticos ⁽⁸⁾ y casos anecdóticos de colitis pseudomembranosa ^(9,10), no se confirmó que hubieran sido causados por *C. difficile* y, por lo tanto, no había aparecido oficialmente en la literatura médica colombiana. Esta disociación epidemiológica mayor entre la realidad hospitalaria de Norteamérica y Europa –abrumadora y dominante– con la latinoamericana

y la colombiana, en particular, –desconocida y aparentemente insignificante– debe encausar prontamente significativos esfuerzos de investigación que aclaren esta misteriosa discrepancia. En este sentido, surge como enormemente relevante, ilustrativa y necesaria la publicación de Becerra, *et al.*, en la presente edición de *Infectio* que, con un modelo de casos y controles, comienza a acercarnos al conocimiento de la presencia de *C. difficile* en Colombia y su epidemiología hospitalaria. En una institución grande y de alta complejidad, como es la Fundación Hospitalaria San Vicente de Paúl de Medellín, que trata todo tipo de pacientes incluido todo el espectro de individuos inmunosuprimidos, en un período de 15 meses se logró identificar 22 casos de infección por *C. difficile*, siguiendo una búsqueda prospectiva de pacientes de acuerdo con el criterio clínico preestablecido y la confirmación por ELISA (*Clostridium difficile*, VIDAS®, *C. difficile* Toxin A & B, Biomérieux). A pesar del número pequeño de casos, se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con variables características tipificadas en la epidemiología de *C. difficile* desde hace muchos años, como lo son la edad mayor de 65 años, la estancia en la unidad de cuidados intensivos, el uso de inhibidores de la bomba de protones y el uso de cefalosporinas de tercera generación, esta última sólo en el análisis bivariado ^(3,11,12).

El hecho de que los autores no hayan indicado el número de pacientes que tamizaron y que resultaron en la muestra final de 22 casos, y, que el método de detección que utilizaron haya sido la detección de toxinas por ELISA, prueba que tiene una sensibilidad no mayor del 80 %, son factores que nos dejan sin conocer la real “car-

¹ Unidad de Epidemiología y Control de Infecciones, Hospital Universitario del Valle Evaristo García, E.S.E., Cali, Colombia. Dirección electrónica: emarbui@gmail.com

ga" de infección por *C. difficile* en pacientes con diarrea intrahospitalaria en dicha institución. Sin embargo, es claro también que la metodología seleccionada para el análisis de los factores de riesgo, es decir, la de casos y controles, es la más apropiada para los objetivos específicos de este estudio, pues permite la identificación de los factores ya anotados.

La presente investigación deja varios mensajes muy relevantes para la práctica hospitalaria y la investigación clínica en Colombia, a saber:

1. La colitis por *C. difficile* existe en Colombia y debe ser parte del estudio y diagnóstico diferencial de todo paciente con diarrea de origen hospitalario.
2. Se asocia a factores de riesgo similares a los informados en la literatura científica, lo cual plantea un enorme potencial de diseminación hospitalaria, dadas las características de riesgo que muchos de nuestros hospitales presentan, de la misma magnitud o aún mayor.
3. Por el contrario, y con base en estos datos preliminares, representa aparentemente una carga epidemiológica menos significativa que la de los países desarrollados. La búsqueda activa de *C. difficile* en pacientes sintomáticos en esta institución de alto riesgo deja esta impresión.

Es, además, una invitación a todos los potenciales investigadores interesados en el tema para que inicien o incrementen sus esfuerzos en varios objetivos y situaciones relacionadas con la infección por *C. difficile* en Colombia, entre otras:

- la determinación de la incidencia y la prevalencia de la infección por *C. difficile* en sus respectivas instituciones; se deben extender los estudios a diferentes ambientes hospitalarios y ciudades para determinar definitivamente el papel de *C. difficile* como patógeno significativo o poco relevante en Colombia;
- la caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes afectados y sus factores de riesgo, para complementar la presente publicación;
- la evaluación de la respuesta terapéutica a

los agentes comúnmente utilizados, como el metronidazol y la vancomicina oral, o bien la necesidad de introducir nuevos compuestos, como la fidaxomicina, recientemente aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA);

- la caracterización molecular de las cepas detectadas en Colombia, con el fin de determinar la emergencia de la cepa hipervirulenta BI/NAP1/027 que actualmente se encuentra diseminada en Norteamérica y es causa de gran morbi-mortalidad y de práctica de colectomías necesarias para salvar la vida de los pacientes^(15,16);
- los métodos efectivos de control epidemiológico, y
- finalmente, el impacto en la comunidad de *C. difficile*, dados los crecientes hallazgos epidemiológicos, cada vez más preocupantes y emergentes en varios países.

Igualmente, la puesta en evidencia y el reconocimiento oficial de *C. difficile* en la realidad colombiana, refuerza la preocupación sobre el uso excesivo e inapropiado de los antibióticos en los hospitales colombianos y la necesidad de implementar medidas de control epidemiológico que también tengan en cuenta al paciente con diarrea intrahospitalaria.

En el mismo sentido, es un llamado a que las instituciones de tercer nivel reconozcan la importancia de esta causa como un riesgo potencial de la mayor relevancia en la epidemiología hospitalaria y a que, de manera prioritaria, hagan una adaptación de recursos diagnósticos para la rápida identificación de *C. difficile* y sus toxinas con los métodos tradicionales de ELISA (toxinas A y B, glutamato deshidrogenasa), o más sensibles y específicos, como la reacción en cadena de la polimerasa para la detección del gen toxigénico.

Sin estos elementos diagnósticos específicos, continuaremos en el oscurantismo del conocimiento de la diarrea intrahospitalaria y el papel de *C. difficile* en su etiología e impacto epide-

ga" de infección por *C. difficile* en pacientes con diarrea intrahospitalaria en dicha institución. Sin embargo, es claro también que la metodología seleccionada para el análisis de los factores de riesgo, es decir, la de casos y controles, es la más apropiada para los objetivos específicos de este estudio, pues permite la identificación de los factores ya anotados.

La presente investigación deja varios mensajes muy relevantes para la práctica hospitalaria y la investigación clínica en Colombia, a saber:

1. La colitis por *C. difficile* existe en Colombia y debe ser parte del estudio y diagnóstico diferencial de todo paciente con diarrea de origen hospitalario.
2. Se asocia a factores de riesgo similares a los informados en la literatura científica, lo cual plantea un enorme potencial de diseminación hospitalaria, dadas las características de riesgo que muchos de nuestros hospitales presentan, de la misma magnitud o aún mayor.
3. Por el contrario, y con base en estos datos preliminares, representa aparentemente una carga epidemiológica menos significativa que la de los países desarrollados. La búsqueda activa de *C. difficile* en pacientes sintomáticos en esta institución de alto riesgo deja esta impresión.

Es, además, una invitación a todos los potenciales investigadores interesados en el tema para que inicien o incrementen sus esfuerzos en varios objetivos y situaciones relacionadas con la infección por *C. difficile* en Colombia, entre otras:

- la determinación de la incidencia y la prevalencia de la infección por *C. difficile* en sus respectivas instituciones; se deben extender los estudios a diferentes ambientes hospitalarios y ciudades para determinar definitivamente el papel de *C. difficile* como patógeno significativo o poco relevante en Colombia;
- la caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes afectados y sus factores de riesgo, para complementar la presente publicación;
- la evaluación de la respuesta terapéutica a

los agentes comúnmente utilizados, como el metronidazol y la vancomicina oral, o bien la necesidad de introducir nuevos compuestos, como la fidaxomicina, recientemente aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA);

- la caracterización molecular de las cepas detectadas en Colombia, con el fin de determinar la emergencia de la cepa hipervirulenta BI/NAP1/027 que actualmente se encuentra diseminada en Norteamérica y es causa de gran morbi-mortalidad y de práctica de colectomías necesarias para salvar la vida de los pacientes^(15,16);
- los métodos efectivos de control epidemiológico, y
- finalmente, el impacto en la comunidad de *C. difficile*, dados los crecientes hallazgos epidemiológicos, cada vez más preocupantes y emergentes en varios países.

Igualmente, la puesta en evidencia y el reconocimiento oficial de *C. difficile* en la realidad colombiana, refuerza la preocupación sobre el uso excesivo e inapropiado de los antibióticos en los hospitales colombianos y la necesidad de implementar medidas de control epidemiológico que también tengan en cuenta al paciente con diarrea intrahospitalaria.

En el mismo sentido, es un llamado a que las instituciones de tercer nivel reconozcan la importancia de esta causa como un riesgo potencial de la mayor relevancia en la epidemiología hospitalaria y a que, de manera prioritaria, hagan una adaptación de recursos diagnósticos para la rápida identificación de *C. difficile* y sus toxinas con los métodos tradicionales de ELISA (toxinas A y B, glutamato deshidrogenasa), o más sensibles y específicos, como la reacción en cadena de la polimerasa para la detección del gen toxigénico.

Sin estos elementos diagnósticos específicos, continuaremos en el oscurantismo del conocimiento de la diarrea intrahospitalaria y el papel de *C. difficile* en su etiología e impacto epide-

miológico y, ante todo, en la seguridad y pronóstico de nuestros pacientes.

Referencias

1. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1974; 81: 429-33.
2. Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. The Impact of Hospital-Onset Healthcare Facility Associated (HO-HCFA) Clostridium Difficile Infection (CDI) in Community Hospitals: Surpassing Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) as the New Superbug. Fifth Decennial International Conference on Healthcare-Associated Infections (ICHA), Atlanta, GA, March 18-22 2010: Abstract 386.
3. Thielman NM, Wilson, KH. Antibiotic-Associated Colitis. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier Churchill Livingstone, 2009. Chap 96 p.1375-1387.
4. Kelly D, LaMont, T. Clostridium Difficile. *N Engl J Med* 2008;359: 1932-40.
5. Souza dias MB, Yamashiro J, Borrasca VI, Stempluk VA, Araújo MR, Costa SF, Levin, AS. Pseudo-outbreak of clostridium difficile associated diarrhea (CDAD) in a tertiary-care hospital. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2010;52(3):133-137.
6. Camacho-Ortiz A, Galindo-Fraga A, Lamothe-Molina P, Bobadilla-del-Valle M, Maravilla-Franco E, Sifuentes-Osornio J. Comportamiento clínico de la enfermedad asociada a Clostridium difficile: estudio de casos y controles, XXXIII Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología. Clínica A. C., León, Guanajuato, México, mayo de 2008. Resumen B8.
7. Herrera PR, Cotera AF, Fica AC, Galdo TA, Alvo MA. Alta incidencia de diarrea por Clostridium difficile en pacientes nefrológicos. *Rev Med Chile*. 2003;131:397-403.
8. López JA, Jaramillo S, Cuartas MC, Molina OL, Restrepo AC, Maya CY, Donado JH. Pertinencia del coprocultivo en el diagnóstico etiológico de la enfermedad diarreica aguda (EDA) nosocomial en el Hospital Pablo Tobón Uribe entre Junio 1997 y Marzo 2004. *Infectio*. 2004; 8(2): 134, Resumen G20.
9. Cepeda R, Martínez C. Colitis Pseudomembranosa Ulcerada. <http://www.gastrocol.com/FrontPageLex/libreria/ci0005/11-521-colitis-pseudomembranosa-ulcerada-colitis-pseudomembranosa-ulcerada.htm>. Acceso Dic 11, 2011.
10. Regino WO, González A, Gómez M. Prevalencia de diferentes tipos de colitis en personas adultas mayores. *Rev. Col Gastroenterol*. 2009; 24(3): 272-278.
11. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med* 1994; 330:257-262.
12. Bartlett, J. Antibiotic-Associated diarrhea. *N Engl J Med, N Engl J Med*. 2002;346:334-339.
13. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent Clostridium difficile infection. *Arch Intern Med*. 2010 May 10;170(9):772-8.
14. Kim JW, Lee KL, Jeong JB, Kim BG, Shin S, Kim JS, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of Clostridium-difficile-associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2010 Jul 28;16(28):3573-7.
15. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in Clostridium difficile-related mortality rates, United States, 1999-2004. *Emerg Infect Dis* 2007;13(9):1417-1419.
16. Wysowski DK. Increase in deaths related to enterocolitis due to Clostridium difficile in the United States, 1999-2002. *Public Health Rep* 2006;121(4):361-362.