

Clasificación de gravedad en infección por *Clostridium difficile*

Cristian Hernández R.¹

Severity classification in *Clostridium difficile* infection

¹Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 17 de octubre de 2013
Aceptado: 21 de octubre de 2013

Correspondencia a:
Dr. Cristian Hernández

Rocha
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367,
Santiago, Chile
Tel: (+56 2)-23543820
Fax: (+56 2)-26397780
E-mail:
cristianantonio2005@hotmail.com

Introducción

Clostridium difficile es un bacilo gram positivo, anaerobio estricto, capaz de producir esporas y cuyo principal mecanismo patogénico son 2 exotoxinas (toxina A y B) que son responsables de sus manifestaciones clínicas¹. La infección por *C. difficile* (ICD) ha experimentado importantes cambios epidemiológicos en los últimos 15 años, observándose una mayor incidencia, mortalidad y recurrencia². Sin embargo, a pesar del drástico aumento de casos graves, la ICD sigue abarcando un amplio espectro clínico que va desde una diarrea de escasa cuantía que cede al suspender el antibiótico causante, hasta una infección fulminante que puede producir la muerte del paciente. En escenario endémico se describe que 2 a 3% de los pacientes presentan un curso grave³; no obstante, en situaciones epidémicas estos pueden representar hasta 20% de los casos⁴.

Definición de ICD grave y factores pronósticos

La definición de ICD grave es arbitraria y fue establecida a través de consenso⁵; según éste, un paciente con ICD grave es aquel que a causa de la infección presenta cualquiera de los siguientes criterios: 1) es hospitalizado en una Unidad de Cuidados Intensivos por complicaciones secundarias (ej: *shock* que requiere vasopresores); 2) es sometido a colectomía por perforación, megacolon o enfermedad refractaria; o 3) fallece dentro de los 30 días posterior al diagnóstico. El objetivo de esta definición es uniformar los criterios para la realización de vigilancia epidemiológica y de estudios diagnósticos, pronósticos y terapéuticos.

Múltiples factores tanto de la bacteria como el huésped se han asociado a un curso adverso. Tradicionalmente se consideraba que factores patogénicos de la bacteria eran importantes en determinar la gravedad de la ICD, esto en relación a los brotes producidos en Norteamérica, coincidiendo con la aparición del ribotipo epidémico 027. Sin embargo, recientemente se ha establecido que factores de la bacteria como: ribotipo, capacidad de producir mayores cantidades de toxina,

o la presencia de toxina binaria, no se asocian a peor pronóstico, lo cual pone en énfasis los potenciales factores del huésped que determinan el curso clínico de la ICD⁶.

Los factores del huésped más frecuentemente asociados a un curso adverso son aquellos que se asocian a una colitis más intensa como: fiebre, mayor frecuencia de las deposiciones, presencia de dolor abdominal, compromiso de conciencia, inestabilidad hemodinámica, leucocitosis, deterioro de la función renal, hipoalbuminemia, hallazgos radiológicos sugyentes de compromiso inflamatorio importante (engrosamiento de la pared, dilatación del marco colónico, íleo o ascitis) o presencia de pseudomembranas en la colonoscopia. Factores del huésped no asociados al grado de inflamación son: edad mayor de 65 años, mayor número de comorbilidades, inmunosupresión y capacidad de montar una respuesta inmunológica contra las toxinas de *C. difficile* (IgG anti-toxina A o B). Sin embargo, estudios que han analizado estos factores son contradictorios en cuanto a la preponderancia de cada uno, no logrando ninguna de estas características predecir individualmente el curso clínico y de esta forma clasificar los pacientes según su gravedad^{7,8}.

Clasificación de la ICD según gravedad

Si bien la definición de consenso mencionada anteriormente es de gran relevancia, está compuesta de desenlaces que es deseable predecir y evitar.

Es así como la ICD se ha clasificado en 'leve-moderada', 'grave' y 'grave complicada' según la probabilidad de presentar una evolución clínica desfavorable. En general, la mayoría de las clasificaciones no definen con exactitud la diferencia entre una ICD leve o moderada, considerándolas habitualmente como aquellas que no cumplen los criterios de 'ICD grave'.

La guía de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) publicada en 2010⁹ clasifica la ICD como 'leve-moderada', 'grave' y 'grave complicada' y define la ICD grave como aquella en que el paciente presenta leucocitosis $\geq 15.000/\mu\text{L}$ o aumento de

creatininemia $\geq 50\%$ del basal. A pesar de ser una clasificación ampliamente difundida, utiliza una definición arbitraria que no ha sido validada. Además, incluye la creatininemia como una variable dinámica que requiere conocer su valor basal, dificultando su aplicabilidad. La guía recientemente publicada del *American College of Gastroenterology* (ACG) 2013¹⁰, define como 'ICD leve' aquella que sólo presenta diarrea, y 'moderada' aquella que se acompaña de otros síntomas, pero que no cumple los criterios de 'ICD grave'. Según esta guía, pacientes con 'ICD grave' son aquellos que cursan con hipoalbuminemia ≤ 3 g/dL asociada a una de las siguientes variables: leucocitosis $\geq 15.000/\mu\text{L}$ o distensión abdominal. Estos criterios fueron derivados de un estudio prospectivo que estableció que estos factores se asociaban independientemente a peor pronóstico¹¹. Sin embargo, esta clasificación no ha sido validada en cohortes independientes.

Existen múltiples índices pronósticos que intentan predecir un curso clínico grave y de esta manera clasificar la ICD de acuerdo a su gravedad. Algunos de ellos se resumen en la Tabla 1.

La 'ICD grave complicada', también denominada por algunos autores como ICD fulminante, presenta aún más variaciones en su definición y no ha sido evaluada en estudios clínicos. En general, la mayoría concuerda en que una ICD debe ser clasificada como 'grave complicada' si se presenta con: compromiso de conciencia, hipotensión que requiere vasopresores, aumento del lactato sérico, íleo, megacolon, perforación o necesidad de hospitalización en UCI. Estas características se han asociado a alta mortalidad o menor concentración de antibióticos en el colon¹²⁻¹⁴.

Utilidad de la clasificación

Los altos costos directos e indirectos asociados a la ICD, principalmente concentrados en pacientes graves, hacen necesario predecir las variables que determinan esta evolución y así poder concentrar los recursos diagnósticos y terapéuticos en los pacientes clasificados como de mayor riesgo. Por otro lado, se ha descrito una efectividad variable de algunas terapias (metronidazol *versus* vancomicina oral) entre episodios leves y graves, lo cual refuerza la necesidad de tener clasificaciones de gravedad que permitan seleccionar la terapia más adecuada para cada paciente¹⁵. Por último, la disponibilidad de nuevas terapias (fidaxomicina, terapias inmunes, trasplante de microbiota fecal)¹⁶, algunas de ellas de alto costo,

nos obliga establecer grupos de pacientes en que estas terapias serían potencialmente más beneficiosas y costo-efectivas.

Limitaciones de las clasificaciones de gravedad en ICD

Existen grandes limitaciones en las clasificaciones de gravedad de ICD. Como se mencionó anteriormente, muchas de ellas están basadas en criterios arbitrarios que no han sido validados. Respecto a los índices de predicción clínica (Tabla), algunos de ellos son complejos o utilizan exámenes que no son realizados de rutina en ICD (estudios radiológicos o endoscópicos). La gran mayoría de los estudios de derivación de estos índices se basa en revisiones retrospectivas de estudios diseñados con otros propósitos, principalmente evaluación de terapia, con un reducido número de pacientes. Esto último determina que pocos pacientes evaluados tengan un desenlace adverso, restando potencia a los resultados. Además, la evaluación a través de estudios no controlados conduce a que las variables analizadas no sean medidas en todos los pacientes, lo que hace difícil su ponderación (ej.: lactato, aumento de la creatininemia, hallazgos radiológicos y endoscópicos). Por la misma razón, las variables son medidas en diferentes momentos luego del diagnóstico, muchas veces tardíamente en el curso de la enfermedad, lo cual redundará en la incapacidad de constituirse en marcadores precoces. Otra limitación de los estudios es que los resultados (*outcomes*) clínicos evaluados son variables, considerando algunos la respuesta a terapia, complicaciones, mortalidad atribuible a la ICD o mortalidad global. Esta heterogeneidad impide la realización de metaanálisis.

En cuanto al rendimiento, si bien varios índices pronósticos tienen un alto valor predictivo para descartar enfermedad grave, su bajo valor predictivo positivo se traduce en una sobreestimación de la gravedad. La mayoría carece de cohortes de validación prospectivas o estas no presentan análisis de confiabilidad o reproducibilidad.

Por último, la mayoría de los estudios excluye pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias en quimioterapia o ambulatorios, lo que impide su aplicación en estos escenarios.

En resumen, es fundamental ante el aumento de la frecuencia y gravedad de la ICD, diseñar estudios con metodología adecuada que permitan determinar criterios pronósticos y de esta forma contar con una clasificación válida y ampliamente aceptada de gravedad.

Clasificaciones en Gastroenterología**Tabla 1. Índices pronósticos en ICD**

Índice de gravedad Autor principal (año)	Variables del índice	Puntos por variable	Interpretación†
Beth Israel ¹⁷ Rubin MS. (1995)	Edad > 90 años	1	> 4 puntos define ICD grave S: 63,2% E: 87,3% VPP: 36,4% VPN: 95,4%
	Uso de Clindamicina	1	
	Uso de antiperistálticos o narcóticos	1	
	Estado mental deprimido	1	
	Uso de inmunosupresores	1	
	Insuficiencia renal	1	
	EPOC	1	
	Dolor abdominal	1	
	Distensión abdominal	1	
	Sensibilidad abdominal	1	
	Leucocitosis > 20.000/μL o < 1.500/μL	1	
	Hipoalbuminemia < 3 g/dL	1	
	Hemoconcentración (incremento ≥ 5% del hematocrito basal)	1	
UPMC versión 1 ¹⁸ McEllistrem MC. (2005)	Dolor abdominal	1	≥ 2 puntos define ICD grave S: 68,4% E: 93,9% VPP: 56,5% VPN: 96,3%
	Leucocitosis > 20.000/μL o < 15.000/μL	1	
	Engrosamiento de la pared del colon, íleo o ascitis en la radiografía de abdomen simple	1	
Calgary versión 1 ¹⁹ Louie TJ. (2006)	Dolor abdominal persistente o distensión		Cualquiera de estos define ICD grave S: 68,4% E: 90,3% VPP: 44,8% VPN: 96,1%
	≥ 2 episodios de vómitos y T° ≥ 38,9°C		
	> 12 episodios de diarrea en 24 horas		
Hines VA ²⁰ Belmares J. (2007)	T° > 38°C	1	≥ 3 puntos define ICD grave S: 73,7% E: 93,4% VPP: 70% VPN: 97%
	Presión arterial sistólica < 100 mmHg	1	
	Leucocitosis ≥ 15.000/μL y < 30.000/μL	1	
	Leucocitosis ≥ 30.000/μL	2	
	Íleo clínico o radiológico	1	
	Hallazgos en TC de abdomen: engrosamiento de la pared, dilatación colónica o ascitis	1 (1 hallazgo); 2 (2 o 3 hallazgos)	
Illinois modificado ¹⁵ Zar FA. (2007)	Edad > 60 años	1	≥ 2 puntos define ICD grave S: 84,2% E: 59,4% VPP: 19,3% VPN: 97,3%
	T° > 38,3°C	1	
	Leucocitosis ≥ 15.000/μL	1	
	Hipoalbuminemia < 2,5 g/dL	1	
	Presencia de colitis pseudomembranosa en la colonoscopia	2	
	Necesidad de hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos	2	
Calgary versión 2 ²¹ Louie TJ. (2007)	Dolor abdominal intenso		Cualquiera de estos define ICD grave S: 73,7% E: 72,7% VPP: 23,7% VPN: 96%
	≥ 10 episodios de diarrea en 24 horas		
	Leucocitos > 20.000/μL		
UPMC versión 2 ²² (2008)	Inmunosupresión o condición médica subyacente	1	≥ 4 puntos define ICD grave S: 73,7% E: 88,5% VPP: 42,4% VPN: 96,7%
	Estado mental alterado	1	
	Dolor abdominal o distensión	1	
	Leucocitos > 20.000/μL o < 1.500/μL	1	
	Hipoalbuminemia < 3 g/dL	1	
	Ascitis clínica o al TC	1	
	Pancolitis, neumatosis, engrosamiento del colon o edema de pared del colon al TC	1	
		1	
Temple ²³ Gujja D. (2009)	Leucocitos > 30.000/μL		Cualquiera de estos define ICD grave S: 68,4% E: 71,5% VPP: 21,7% VPN: 95,2%
	Creatininemia ≥ 50% del valor basal		

ICD: infección por *Clostridium difficile*. †Datos de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) basados en referencia 11. Tomografía computada (TC), Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

Referencias

- 1.- Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346: 334-9.
- 2.- Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. Clin Microbiol Rev 2010; 23: 529-49.
- 3.- Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT, Jr., Gerding DN. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15: 371-81.
- 4.- Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2006; 42: 758-64.
- 5.- McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kuty PK, et al. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28: 140-5.
- 6.- Solomon K, Martin AJ, O'Donoghue C, Chen X, Fenelon L, Fanning S, et al. Mortality in patients with *Clostridium difficile* infection correlates with host pro-inflammatory and humoral immune responses. J Med Microbiol 2013; 62: 1453-60.
- 7.- Bloomfield MG, Sherwin JC, Gkrania-Klotsas E. Risk factors for mortality in *Clostridium difficile* infection in the general hospital population: a systematic review. J Hosp Infect 2012; 82: 1-12.
- 8.- Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067-79.
- 9.- 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: 431-55.
- 10.- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013; 108: 478-98.
- 11.- Fujitani S, George WL, Murthy AR. Comparison of clinical severity score indices for *Clostridium difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2011; 32: 220-8.
- 12.- Lamontagne F, Labbe AC, Haeck O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. Ann Surg 2007; 245: 267-72.
- 13.- Longo WE, Mazuski JE, Virgo KS, Lee P, Bahadursingh AN, Johnson FE. Outcome after colectomy for *Clostridium difficile* colitis. Dis Colon Rectum 2004; 47: 1620-6.
- 14.- Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. Clin Infect Dis 2002; 35: 690-6.
- 15.- Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007; 45: 302-7.
- 16.- Musgrave CR, Bookstaver PB, Sutton SS, Miller AD. Use of alternative or adjuvant pharmacologic treatment strategies in the prevention and treatment of *Clostridium difficile* infection. Int J Infect Dis 2011; 15: e438-48.
- 17.- Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. Dis Colon Rectum 1995; 38: 350-4.
- 18.- McEllistrem MC, Carman RJ, Gerding DN, Genheimer CW, Zheng L. A hospital outbreak of *Clostridium difficile* disease associated with isolates carrying binary toxin genes. Clin Infect Dis 2005; 40: 265-72.
- 19.- Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 2006; 43: 411-20.
- 20.- Belmares J, Gerding DN, Parada JP, Miskevics S, Weaver F, Johnson S. Outcome of metronidazole therapy for *Clostridium difficile* disease and correlation with a scoring system. J Infect 2007; 55: 495-501.
- 21.- Louie T GM, Grimard D. Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD). In: Program and abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology 2007; Abstract K-425a.
- 22.- University of Pittsburgh Medical Center. Guide to Antimicrobial Chemotherapy. 4th ed, 2008.
- 23.- Gujja D, Friedenbergh FK. Predictors of serious complications due to *Clostridium difficile* infection. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 635-42.