

# Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en América Latina

Adrián Camacho-Ortiz, Alfredo Ponce-de-León y José Sifuentes-Osornio\*

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

Recibido en versión modificada: 11 de marzo de 2009

Aceptado: 13 de marzo de 2009

## RESUMEN

La enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD) se ha incrementado de manera sostenida en todo el mundo durante los últimos 10 años. Sin embargo, son pocos los estudios en América Latina que abordan el tema. En una revisión bibliográfica en las bases de datos documentales de los países latinoamericanos, encontramos solo siete artículos recientes en los cuales se describen las características clínicas, los factores de riesgo y, en algunos, el desenlace de la infección. De estos artículos solo uno fue prospectivo, mientras que los restantes fueron retrospectivos, transversales o de casos y controles. Esta revisión estuvo orientada fundamentalmente hacia la población adulta en hospitalización, aunque la edad de los pacientes va de los 13 años en algunos trabajos. En dos análisis recientes se realizó cultivo celular para determinar efecto citopático y en el resto la determinación fue por inmunoensayo. En todos, el empleo de antibióticos (fluoroquinolonas, clindamicina y cefalosporinas) tuvo asociación con la EACD, y el tratamiento de la enfermedad incluyó casi siempre metronidazol por vía oral; únicamente en un centro se utilizó vancomicina. La mortalidad atribuible fue menor (4%) a la informada en países desarrollados. Dado que en América Latina existen escasas investigaciones de EACD con pocos pacientes y casi todas retrospectivas, se percibió la necesidad de determinar la frecuencia de esta enfermedad, conocer mejor los factores de riesgo y las verdaderas tasas de mortalidad global y atribuible.

### Palabras clave:

*Clostridium difficile*, colitis, toxina, diarrea

## SUMMARY

*Clostridium difficile* associated disease (CDAD) has shown a sustained increase worldwide over the last ten years. However, there are few studies on this topic in Latin America. We conducted a comprehensive literature review using medical databases of Latin American countries. We found only seven recent papers in which clinical characteristics and risk factors were analyzed; some included outcome variables. Of these articles, only one was prospective, while the rest were either retrospective, cross-sectional or case-control studies. Most studies were done among hospitalized adult patients, even though patients 13+ years were also included in some reports. Only two recent clinical studies used cell culture to determine a cytopathic effect and the rest included immunoassays. In general, all the studies we reviewed showed that the use of fluorquinolones, clindamycin, and cephalosporins were the antibiotics mostly associated with CDAD. Treatment schedules generally included metronidazole, although vancomycin was reported in one. Attributable mortality was lower than the mortality described in previous reports from hospitals in developed countries. Studies where this outcome was included did not surpass 4%, a significant difference from the findings from developed countries. In Latin America there are few studies that describe this clinical problem, they generally include small sample sizes and most are retrospective. There is a clear need to design and carry out prospective studies that will allow us to determine the true prevalence of this health problem.

### Key words:

*Clostridium difficile*, colitis, toxin, diarrhea

## Introducción

La infección por *Clostridium difficile* es una de las principales causas de diarrea nosocomial en todos los hospitales del mundo.<sup>1</sup> El espectro de la enfermedad va desde cuadros discretos de diarrea hasta eventos fulminantes asociados con la formación de pseudomembranas y megacolon tóxico.<sup>2</sup> En años recientes se ha observado aumento en las tasas de infección, en la morbilidad y mortalidad

asociadas con esta infección, en regiones tan diversas como Europa, Canadá y Estados Unidos.<sup>3-5</sup>

El impacto en la evolución clínica de los pacientes es alarmante: entre 2002 y 2006, en Reino Unido ocurrieron 15 mil muertes relacionadas con la enfermedad asociada a *C. difficile* (EACD).<sup>6</sup> En Canadá, en la provincia de Québec se estimó que el número de muertes por este evento fue de 1000 a 3000 casos; la tasa era de 10.9 casos por 1000 hospitalizaciones antes de la epidemia (1999-2003) y au-

\*Correspondencia y solicitud de sobretiros: José Sifuentes-Osornio. Laboratorio de Microbiología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, Col. Sector XVI, Del. Tlalpan, 14000 México D.F., México. Tel.: (55) 5487 0900, extensión 2174. Fax: (55) 5513 3945. Correo electrónico: jso@quetzal.innsz.mx

mentó a 27.1 casos durante el periodo de 2003 y 2005;<sup>7</sup> la población adulta de edad avanzada fue la mayormente afectada, con una tasa de mortalidad hasta de 19%.<sup>8</sup> Durante la última década, se ha observado una situación similar en Estados Unidos, es decir, un aumento progresivo en el número de pacientes con diagnóstico de EACD, hasta alcanzar 300 casos por 100 mil habitantes, sobre todo en personas mayores de 64 años.<sup>9</sup>

Los brotes de EACD más grave se han relacionado con varias condiciones interesantes: recientemente se ha observado la aparición de una clona con características genéticas distintivas como:

- Ausencia del gen *tcdC*, cuya función es la regulación en la producción de toxinas.
- Producción de toxinas A, B y binaria.
- Resistencia a fluoroquinolonas.<sup>10</sup>

A esta clona se ha denominado NAP1 (*North American pulse-field electrophoresis type 1*) y ha mostrado una rápida diseminación por la Unión Americana, ya que 24 estados registraron cuando menos un caso por esta cepa en febrero de 2007 y 10 meses más tarde se informaron casos por esta cepa en 38 estados.<sup>11</sup> Otros factores relacionados con los brotes epidémicos han sido el uso excesivo de nuevas fluoroquinolonas; de hecho, se ha observado incremento en la tasa de infección paralelo al aumento en el uso de estos antibióticos,<sup>12,13</sup> y disminución en el número de episodios de EACD cuando se restringe el empleo de fluoroquinolonas. Además, la gravedad de la EACD guarda relación con la edad de los pacientes, ya que se han informado tasas de mortalidad más elevadas en hospitales de veteranos y en instituciones donde predominan los adultos mayores, como las residencias de ancianos.<sup>14</sup>

El conocimiento de la epidemiología y de la biología de la EACD es escaso en el hemisferio sur. Es probable que en esta extensa región del mundo existan situaciones más apremiantes y con mayor impacto en la salud pública que en otras regiones del mundo. En América Latina se ha generado el interés por esta infección de manera más lenta y algunos centros han iniciado investigación para conocer las características de los pacientes con EACD. Por ello hacemos una revisión de la información disponible en América Latina, con énfasis en las características clínicas y microbiológicas de los pacientes afectados por *C. difficile*, así como algunas consideraciones en torno a los estudios de epidemiología molecular y del análisis genético de las cepas prevalentes, necesarios para entender la tendencia de EACD en esta región del mundo.

## Método de búsqueda de información

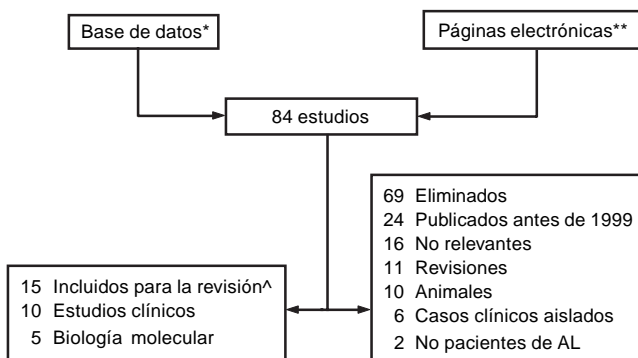
Realizamos una búsqueda en las bases de datos PubMed, Imbiomed, SciElo y PERIODICA, en relación a *C. difficile* y países de América Latina. De igual manera se revisaron las páginas electrónicas de las diferentes asociaciones nacionales de infectología de América Latina. Escogimos los estudios originales recientes (de 1999 a la fecha) realizados en institu-

ciones médicas de América Latina con descripción clínica, microbiológica o terapéutica de los pacientes con EACD. También incluimos investigaciones publicadas durante las décadas de 1980 y 1990 con importancia epidemiología en relación a EACD. Eliminamos informes de casos aislados, revisiones de la literatura y estudios *in vitro* (Figura 1).

## Estudios clínicos iniciales en las décadas de 1980 y 1990

En la década de 1980 se informaron los primeros datos relacionados con *C. difficile* y sus toxinas en niños de América Latina. Torres y colaboradores<sup>15</sup> estudiaron 122 niños menores de un año de edad con diarrea asociada a antibióticos, diarrea no asociada a antibióticos y sanos; 12/52 (23%) niños con diarrea asociada a antibióticos tuvieron cultivo positivo para *C. difficile* y en 4/52 (7.3%) se detectó toxina B. Sin embargo, en niños sin diarrea que habían recibido antibióticos y en niños sanos se encontró *C. difficile* en cultivo en 6/26 (20%) y 6/22 (27.2%), respectivamente; así mismo se identificó toxina B en 2/26 (7.6%) y 1/22 (4.5%), respectivamente. Por ello, el papel de *C. difficile* y la presencia de toxinas en niños no fue totalmente esclarecido. En esa misma década se examinaron las cepas de un hospital obtenidas durante cuatro años, encontrando un predominio de colonización por cepas no toxigénicas, hecho que ayudó a explicar una correlación pobre entre *C. difficile* y el desarrollo de diarrea asociada con el consumo de antibiótico.<sup>16</sup>

A principios de la década de 1990, en nuestra institución<sup>17</sup> se indagó acerca de la etiología de los casos con



**Figura 1.** Metodología empleada para la búsqueda de información sobre *Clostridium difficile* en América Latina (AL). Se buscó el término *Clostridium difficile* y los nombres de los países de América Latina.

\*PubMed, Imbiomed, SciElo y PERIODICA

\*\*Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica ([www.slipe.org](http://www.slipe.org)); Asociación Panamericana de Infectología ([www.apinfectologia.org](http://www.apinfectologia.org)); Sociedad Argentina de Infectología ([www.sadi.org.ar](http://www.sadi.org.ar)); Sociedad Venezolana de Infectología ([www.svinfectologia.org](http://www.svinfectologia.org)); Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales ([www.speit.org](http://www.speit.org)); Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica ([www.amimc.org.mx](http://www.amimc.org.mx)); Sociedade Brasileira de Infectología ([www.infectologia.org.br](http://www.infectologia.org.br)).

^No se incluyen trabajos publicados antes de 1999.

diarrea nosocomial: en 59% de los casos se identificó un agente microbiológico presuntamente responsable del evento clínico, sin embargo, no se aisló *C. difficile* en ninguno de los 115 casos estudiados. Situación similar se observó en un hospital peruano,<sup>18</sup> donde solo uno de 25 casos de diarrea nosocomial fue asociado a *C. difficile*.

## Estudios clínicos recientes

De los 25 países que la Organización Panamericana de Salud considera pertenecientes a América Latina,<sup>19</sup> encontramos al menos un informe reciente de EACD en Brasil, Chile, Argentina, Perú, Costa Rica, México y Jamaica. Es decir, solo se han registrado casos de EACD en menos de la tercera parte de estos países, además, la información proviene de centros regionales de los mismos. Estos trabajos emplearon una metodología diversa en la forma de selección de pacientes, definiciones operacionales y medición de los desenlaces clínicos. En el cuadro I resumimos las características de los estudios clínicos. La mediana del número de pacientes analizados por serie de casos de EACD fue de 33 (16 a 113). En estos estudios los pacientes fueron mayores de 13 años y hospitalizados en su mayoría, excepto en el de Fernández Canigia y colaboradores, de Argentina, donde se incluyeron algunos casos comunitarios.<sup>20</sup> En dos investigaciones se indica que la edad promedio de los pacientes fue menor de 60 años: el de Marcon y colaboradores de Brasil,<sup>21</sup> cuya edad promedio fue 48.7 años, y en nuestro centro,<sup>22</sup> hospital de referencia de adultos con una proporción elevada de enfermedades reumáticas, neoplasias hematológicas y enfermedades metabólicas.

En cuanto a las características de los pacientes, la mayoría comparte los mismos factores de riesgo descritos. Casi en su totalidad recibieron antimicrobianos durante los días previos y tenían una estancia hospitalaria prolongada antes del diagnóstico. Herrera y colaboradores, de Chile,<sup>23</sup> describen un aumento en la incidencia en la sección de nefrología, donde se identificaron 48 episodios en 35 pacientes sobre un total de 686 egresos, lo que da una incidencia de siete casos por cada 100 egresos al año, en tanto que en el resto del hospital se observó una tasa de 0.53 casos por 100 egresos anuales durante el mismo lapso ( $p < 0.001$ ). De manera interesante, la mortalidad asociada a EACD en todos los análisis no rebasó 4%.

## Métodos diagnósticos

Los métodos diagnósticos en todos estos informes clínicos están, en general, restringidos a la detección de toxinas, principalmente ensayos enzimáticos (toxinas A o AB); solo en dos se emplearon métodos de cultivo celular para determinar cambios citopáticos.<sup>20,24</sup> Hasta ahora en ningún estudio clínico hecho en América Latina se ha utilizado el cultivo bacteriano de *C. difficile* o biología molecular para el diagnóstico de EACD. En contraste, una encuesta sobre el uso

de los métodos de diagnóstico para EACD en países de Europa occidental, publicada en 2003,<sup>25</sup> encontró que más de 95% de los laboratorios encuestados llevaron a cabo métodos de detección de toxinas en heces (diversos métodos); el promedio de laboratorios que realizaban cultivo para *C. difficile* fue de 58.5% (Dinamarca 20%, Reino Unido 100%) y solo 1.9% realizaban de manera rutinaria reacción en cadena de polimerasa para la detección de genes que codifican toxinas. Si bien los resultados de dicha investigación muestran prácticas diferentes en el diagnóstico de EACD en Europa, cabe señalar que no fueron incluidos los laboratorios de las regiones europeas menos desarrolladas tecnológicamente como Portugal, los Balcanes, Hungría, Turquía o Grecia.

## Tratamiento

El tratamiento de primera línea se basa en la administración oral de metronidazol o vancomicina, con pocas opciones terapéuticas secundarias y medicamentos nuevos.<sup>26</sup> Escasos análisis en países latinoamericanos ofrecen una descripción del tratamiento. Gardilic y colaboradores<sup>27</sup> refieren tratamiento con metronidazol en 26 de 27 pacientes y vancomicina oral en uno; en siete de los 26 pacientes tratados con metronidazol hubo falla terapéutica y se administró vancomicina, con mejoría en todos. Herrera y colaboradores<sup>23</sup> iniciaron tratamiento con metronidazol en 33 pacientes por un lapso de 10 a 14 días, con una tasa de éxito de 75%, definida como ausencia de diarrea y detección negativa de toxina A en heces; todos los casos que fracasaron al tratamiento con metronidazol respondieron con vancomicina oral.

En América, solo la presentación oral de vancomicina ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos para el tratamiento de EACD, disponible en cápsulas de clorhidrato de vancomicina de 125 y 250 mg, en tanto que la única presentación de vancomicina disponible en América Latina es la solución inyectable. Así, desconocemos qué presentación o formulación recibieron los pacientes. Sin embargo, hay reseñas anecdóticas de expertos que en ausencia de formulaciones orales han utilizado la solución inyectable por vía oral, con éxito en algunos pacientes; en la página electrónica del hospital de la Universidad de Johns-Hopkins, en la sección de guías ([www.hopkinshivguide.org](http://www.hopkinshivguide.org)), se menciona que la presentación intravenosa puede administrarse por vía oral con el fin de reducir costos. No obstante, es necesario contar con información más precisa en torno a esta forma de tratamiento y es por ello una buena oportunidad para desarrollar un estudio clínico controlado.

La vancomicina administrada por vía endovenosa alcanza concentraciones bajas en la luz del intestino, por lo que esta vía resulta inútil en el tratamiento de EACD.<sup>28</sup> Se ha descrito también que la vancomicina de formulación parenteral puede administrarse en forma de enemas, a través de una sonda rectal, en casos con dificultades para la vía oral, con resultados favorables.<sup>29,30</sup>

**Cuadro I.** Recopilación de estudios clínicos en América Latina publicados en los últimos años, relacionados con la enfermedad secundaria a *Clostridium difficile*

Característica	Gardilic M y col.	Fernández-Canigia L y col.	Álvarez L y col.	Herrera P y col.	Marcon AP y col.	García C y col.	Camacho A y col.
País (año)	Chile (2000) <sup>27</sup>	Argentina (2001) <sup>20</sup>	Chile (2001) <sup>24</sup>	Chile (2003) <sup>23</sup>	Brasil (2006) <sup>21</sup>	Perú (2007) <sup>28</sup>	México (2008) <sup>22</sup>
Tipo de estudio	Retrospectivo, descriptivo	Retrospectivo, descriptivo	Prospectivo, observacional	Retrospectivo, descriptivo	Casos y controles	Transversal, observacional	Casos y controles
Núm. pacientes con EACD	27	16	26	33	49	55	113
Grupo etario	Adultos	Adultos	≥ 15 años	≥ 15 años	> 13 años	≥ 14 años	Adultos
Característica del grupo estudiado	Todo paciente con detección de toxina positiva	Pacientes hospitalizados y ambulatorios	Todo paciente hospitalizado de nefrología	Pacientes de la sección	> 72 horas en UTI	Todo paciente hospitalizado	Todo paciente hospitalizado
Edad en años	65.5 (77.7% > 65)	73 (75% > 65)	70* (80.7% > 60)	63.2 (69% > 60)	48.7	61	52* (39% > 60)
Sexo femenino (%)	62.9	56.2	57	51	45	38.2	61.9
Método diagnóstico	Tox A (Becton-Dickinson)	Detección de efecto citopático y cultivo	Detección de efecto citopático	Tox A (Becton-Dickinson)	Toxin A/B kit (Radiascreen)	Toxina A y B (Remel, Lenexa, KS)	Toxin A Vidas2 (Biomereux)
Pacientes que recibieron antibióticos previo al diagnóstico	100%	100%	100%	79%	95.9%	—	90.2%
Antibiótico con mayor asociación	Ciprofloxacino	Ciprofloxacino	Penicilina	Ciprofloxacino	Ceftriaxona	Clindamicina	Clindamicina y cefepime
Días de EIH previo al diagnóstico (promedio)	25	32**	16.8	ND	ND	ND	38
Tratamiento inicial	Metronidazol <sup>^</sup>	Metronidazol y vancomicina	ND	Metronidazol	ND	ND	Metronidazol
Mortalidad atribuible	4%	ND	3.8%	3%	ND	ND	0%

<sup>^</sup>Solo un caso inició tratamiento con vancomicina oral

\*Mediana

\*\*Representa el promedio de los pacientes hospitalizados (81.2%)

EACD = enfermedad asociada a *Clostridium difficile*, ND = no disponible, UTI = unidad de terapia intensiva

## Estudios en poblaciones especiales

El Grupo de Trabajo en Sida de Perú demostró el impacto de *C. difficile* en los pacientes con esa enfermedad.<sup>31</sup> Comparó a pacientes con sida sin tratamiento antirretroviral que tenían diarrea ( $n = 93$ ) con pacientes con sida sin diarrea ( $n = 33$ ). De los 93 pacientes con diarrea, 42 tenían enfermedad crónica ( $> 1$  mes), los pacientes con diarrea tuvieron menor número de linfocitos CD4 ( $115.7/\text{mm}^3$  versus  $222.8/\text{mm}^3$ ;  $p < 0.001$ ) y perdieron más peso ( $11.1$  kg versus  $4.5$  kg;  $p < 0.001$ ). Se encontró *C. difficile* por detección de toxina A en 22 pacientes con diarrea (29%) y en cinco sin diarrea (15%). De los 27 con toxina de *C. difficile* positiva, 11 (42%) murieron durante el estudio, en contraste con 14 (17%) de los 83 pacientes con detección negativa de la toxina ( $p = 0.011$ ). La diferencia estadística no se modificó cuando se ajustó para factores como hospitalización, otros patógenos o cuenta de células T CD4+.

En un estudio proveniente de Jamaica<sup>32</sup> se analizaron 113 muestras de heces de los siguientes pacientes: 21 tratados con fármacos inmunosupresores, 39 que habían recibido radioterapia y 53 sin uso de inmunosupresores. Solo 16/113 muestras fueron positivas para *C. difficile* (14.1%): cinco de los 21 pacientes con inmunosupresores y 11 de los 53 sin medicación. Curiosamente, cuatro de ocho pacientes con tratamiento antituberculosis desarrollaron EACD. Sin embargo, el número de pacientes fue muy reducido para generar conclusiones. Por otro lado, se han informado estudios importantes en niños latinoamericanos. Ruiz Corella y colaboradores<sup>33</sup> encontraron toxina A de *C. difficile* en 15.4% (6/39) de muestras diarreicas de niños costarricenses hospitalizados; pudieron aislar *C. difficile* en cinco. En tres de los 39 casos se aisló simultáneamente *C. difficile* y *C. perfringens*, sin embargo, no se identificaron toxinas de manera conjunta. Desafortunadamente no se realizó tipificación de las cepas como en otros estudios en población pediátrica (ver adelante).

## Epidemiología molecular

Muchos de los casos incluidos en los brotes epidémicos se han relacionado con una cepa de *C. difficile* clasificada como B1 por restricción de análisis enzimático, NAP1 por electroforesis en gel por campos pulsados, 027 por ribotipificación por reacción en cadena de polimerasa y toxinotipo III por REA (*restriction of endonuclease analysis*) de genes de toxina. La cepa B1/NAP1/027 o epidémica es hiperproductora de toxinas A y B, lo que favorece el incremento de su virulencia.<sup>34</sup>

En Río de Janeiro, Pinto y colaboradores<sup>35</sup> realizaron detección de *C. difficile* en 210 niños con y sin diarrea: 114 pacientes hospitalizados y 96 pacientes ambulatorios. Se aislaron 14 muestras con *C. difficile*. Únicamente 4/114 (4.2%) de los pacientes hospitalizados y 4/96 (3.5%) de los ambulatorios presentaron cultivos toxigénicos positivos, es decir, el cultivo de la bacteria en un medio especial y la detección de genes relacionados a toxinas. De estos ocho cultivos toxigénicos, seis provenían de pacientes con diarrea (cuatro nosocomiales y dos ambulatorios) y los dos restan-

tes de individuos asintomáticos. Con reacción en cadena de polimerasa se confirmó la presencia de los genes que codifican para toxina A y B (*tcdA* y *tcdB*, respectivamente), sin encontrar alguna cepa toxina A-/B+. En este análisis se confirma a *C. difficile* como un agente infeccioso en la población infantil, tanto dentro como fuera de los hospitales. En otro estudio en tres hospitales de Sao Paulo, donde se incluyeron 90 niños con diarrea nosocomial,<sup>36</sup> se identificaron 10 aislamientos de *C. difficile*, nueve fueron toxigénicos, seis *tcdA+/tcdB+* y tres *tcdA-/tcdB+*. Las investigaciones anteriores ejemplifican la posibilidad de afección de la población pediátrica y muestran la diversidad de cepas que afectan a esta población en regiones geográficamente cercanas.

Zumbado Salas y colaboradores hicieron el primer informe de *C. difficile* en adultos en Costa Rica,<sup>37</sup> al detectar 31 de 104 muestras positivas para esta bacteria. De las 31 muestras, 26 presentaron positividad por inmunoensayos y por reacción en cadena de polimerasa para toxinas A y B; las cinco muestras restantes fueron positivas solo por métodos inmunoenzimáticos.

Recientemente, Goorhuis y colaboradores, de Buenos Aires,<sup>38</sup> reseñaron el seguimiento prospectivo de una clona de *C. difficile* toxina A-/B+ (ribotipo 17) durante cinco años (2000 a 2005). Esta cepa aumentó en proporción a lo largo del estudio, de 7.7% de todos los casos de EACD en el año 2000 a 92% en 2003. Se pudo determinar por MLVA (*multiple-locus variable-number-tandem-repeat analysis*) que este ribotipo 17 tuvo una diseminación clonal en las salas de medicina interna y neumología.

Alcides y colaboradores<sup>39</sup> llevaron a cabo en Brasil un estudio enfocado a la ribotipificación de aislados clínicos y ambientales. Analizaron 35 aislamientos clínicos provenientes de niños de Sao Paulo y cuatro de muestras ambientales. Encontraron 13 ribotipos diferentes; siete de ellos (132, 133, 134, 135, 136, 142 y 143) se consideraron nuevos. La cepa 133 (no toxigénica) se identificó en todos los grupos de niños, independientemente de su sintomatología o si se encontraban dentro o fuera del hospital. Sin embargo, las cepas toxigénicas ( $n=17$ ) fueron encontradas en gran proporción en los que presentaron diarrea 12/17 (70.5%) y solo en 5/17 (29.4%) pacientes sin diarrea. Este análisis brinda gran información en torno a la epidemiología molecular de la infección por *C. difficile* en Brasil.

## Factores que pueden influir en el comportamiento de *Clostridium difficile* en América Latina

Uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de EACD es el uso de antimicrobianos; el mal empleo de éstos favorece la emergencia de microorganismos resistentes.<sup>40,41</sup> En América Latina, el control de la venta de antibióticos por las farmacias es pobre o nulo. Por ejemplo, 90% de 125 farmacéuticos en Caracas, Venezuela, sugirieron la prescripción de antibióticos con un interrogatorio menor de 10 segundos; además, no se hizo el intento de referir al paciente a un médico ni búsqueda de otras infeccio-



nes por contacto sexual, ni se intentó estudiar a las parejas.<sup>42</sup> La cultura en relación al empleo de antibióticos es otro factor importante, como ejemplo de ello, en Estados Unidos menos de la mitad de la población hispana busca atención médica al presentar síntomas gastrointestinales o de vías respiratorias superiores,<sup>43</sup> sin embargo, una gran proporción (38.9%) tomó algún antimicrobiano de sobrantes de prescripciones previas. En México<sup>44</sup> se realizó una encuesta en 8279 individuos antes de la aparición de las nuevas fluoroquinolonas; 425 (5%) indicaron haber tomado algún tipo de antibiótico durante las dos semanas previas.

En la mayoría de los países de América Latina, la demanda de atención médica sobrepasa la oferta por parte de las instituciones de salud, públicas y privadas,<sup>45</sup> con lo que se favorece el hacinamiento en los hospitales y situaciones subóptimas para el control de infecciones. Estas condiciones de hacinamiento y pobre higiene favorecen la aparición y diseminación de infecciones en los hospitales; por otro lado, se reconoce, como problema adicional, el subregistro de los casos de diarrea en los hospitales y, por consiguiente, tasas menores de EACD.

La influencia de diversas prácticas en veterinaria que potencialmente son nocivas no se ha evaluado en estos países. Se ha encontrado *C. difficile* en carne roja comercializada en tiendas de autoservicio de países con brotes epidémicos, con una proporción importante de cepas con toxinotipo III.<sup>46</sup> En países en desarrollo, la administración de antibióticos en la ganadería y avicultura es una estrategia muy socorrida en el intento de aumentar la producción de carne, práctica que no ha demostrado su eficacia.<sup>47</sup> Es posible que haya transmisión de cepas resistentes de *C. difficile* de animales a humanos.<sup>48</sup> Como un ejemplo se ha informado en la literatura médica la aparición de cepas de *Salmonella* spp. resistentes a quinolonas, provenientes de carne de animales alimentados con quinolonas.<sup>49,50</sup> Sin embargo, en *C. difficile* todavía no se ha demostrado este impacto clínico.

Las situaciones mencionadas hacen que la población de América Latina tenga características diferentes a la población de los países económicamente desarrollados y con ello mayor riesgo para desarrollar EACD.

## Perspectivas

La información revisada es valiosa y ofrece una visión de lo que sucede en términos generales en América Latina. Sin embargo, al observar la figura 1 nos percatamos que en los países de América Central y el Caribe no se han descrito series de casos de EACD, además, llama la atención la ausencia de información proveniente de Colombia y Venezuela, pese a la existencia de grupos de excelencia en estas naciones.

Varios grupos de investigadores de Argentina y Brasil han realizado trabajos relevantes en el campo de la biología molecular, particularmente de ribotipificación; más aún, se ha identificado la emergencia de algunas clonas A-/B+ en Costa Rica y Argentina. Hasta ahora no se han identificado aislados clínicos de *C. difficile* toxinotipo III en América Latina, lo que no necesariamente significa su inexistencia.

Por ello, es importante conocer las características moleculares y genéticas de las cepas que circulan en los hospitales de América Latina. Para los clínicos es importante conocer si sus pacientes están colonizados por cepas asociadas a epidemias (como NAP1/toxinotipo III), ya que son cepas de gran virulencia y alta mortalidad, especialmente en grupos de edad avanzada. En América Latina, la esperanza de vida va en aumento<sup>51</sup> y cada vez habrá un número mayor de pacientes seniles, quienes a su vez serán más susceptibles para desarrollar EACD, además del número creciente de pacientes con sida y de pacientes oncológicos.

En la actualidad hay diversidad de métodos de inmunoensayo útiles para la detección de toxinas A/B, con sensibilidad entre 80 y 90%.<sup>52</sup> De no contar con recursos más sofisticados (cultivo en fibroblastos, reacción en cadena de polimerasa, etcétera), estos métodos son adecuados para el diagnóstico cotidiano de EACD. Con fines epidemiológicos se deben realizar estudios con base en cultivos bacterianos, dado que han emergido clonas de *C. difficile* A-/B+<sup>33,35</sup> en varios países y pudieran ser dominantes en ciertos hospitales, por lo que la simple detección de toxina A no es una herramienta recomendable.

La eficacia y el costo son factores importantes en el manejo de los pacientes; hasta el momento no hay una evidencia contundente que defina la ventaja de vancomicina sobre metronidazol como terapia inicial, particularmente en pacientes con enfermedad leve a moderada (<15 mil leucocitos/mL o aumento de la creatinina 50% mayor a la basal). Así, la ventaja principal del metronidazol es su bajo costo y amplia disponibilidad; en contraste, la ventaja de la vancomicina es su farmacocinética. El costo aproximado de un tratamiento con metronidazol por 10 días es de 20 dólares estadounidenses y para vancomicina (formulación genérica) de 45 dólares.<sup>53</sup> Existe la desventaja potencial de que la terapia con vancomicina genere un aumento en el número de los aislamientos de enterococos resistentes a vancomicina, situación controversial.<sup>54,55</sup> Las investigaciones descritas en esta revisión muestran una proporción de fracaso terapéutico de hasta 25% con metronidazol, sin embargo, los parámetros para determinar éxito contra falla fueron designados de forma arbitraria y el objetivo no fue determinar la curación con desenlace. Por los antecedentes referidos, metronidazol sigue siendo una buena opción terapéutica para los casos no complicados en América Latina.

## Referencias

1. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002;346:334-339.
2. Aslam S, Musher D. An update on diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile-associated disease. Gastroenterol Clin N Am 2006;35:315-335.
3. Kuijper EJ, van Dissel JT, Wilcox MH. Clostridium difficile: changing epidemiology and new treatment options. Curr Opin Infect Dis 2007;20:376-383.
4. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. ESCMID Study Group for Clostridium difficile; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006;12(Suppl 6):2-18.
5. Smith A. Outbreak of Clostridium difficile infection in an English hospital linked to hypertoxin-producing strains in Canada and the US. Euro Surveill 2005;10:E050630.2.

6. Report: Death involving MRSA and *Clostridium difficile* by communal establishment: England and Wales, 2001-06. Health Statistics Quarterly 2008;38(Summer). Disponible en <http://www.statistics.gov.uk/statbase/Product.asp?vlnk=6725>
7. Labbé AC, Poirier L, Maccannell D, Louie T, Savoie M, Béliveau C, et al. *Clostridium difficile* infections in a Canadian tertiary care hospital before and during a regional epidemic associated with the BI/NAP1/027 strain. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3180-3187.
8. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. CMAJ 2005;173:1037-1042.
9. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection patients discharged from short-stay hospitals, 1996-2003. Emerg Infect Dis 2006;12:409-415.
10. Loo VG, Poirier L, Miller M, Oughton M, Libman M.D, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005;353:2442-2449.
11. Centers for Disease Control. Data and statistics about *Clostridium difficile* infections. Disponible en [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/id\\_Cdiff\\_data.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/id_Cdiff_data.html)
12. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005;41:1254-1260.
13. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. Infect Control Hosp Epidemiol 2005;26:273-280.
14. McFarland LV, Clarridge JE, Beneda HW, Raugi GJ. Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile*-associated disease within a veterans administration health care system. Clin Infect Dis 2007;45:1141-1151.
15. Torres JF, Cedillo R, Sánchez J, Dillman C, Giono S, Muñoz O. Prevalence of *Clostridium difficile* and its cytotoxin in infants in Mexico. J Clin Microbiol 1984;20: 274-275.
16. Camorlinga-Ponce M, Gamboa M, Barragan JJ, Munoz O, Fekety FR, Torres JF. Epidemiological aspects of *Clostridium difficile* in a pediatric hospital and its role in diarrheal disease. Eur J Clin Microbiol 1987;6:542-546.
17. Zaidi M, Ponce de León S, Ortiz RM, Ponce-de León S, Calva JJ, Ruiz-Palacios G, et al. Hospital-acquired diarrhea in adults: a prospective case-controlled study in Mexico. Infect Control Hosp Epidemiol 1991;12:349-355.
18. Sánchez E, Bussalleu A, Finch R, Gilman R, Combe J, Gotuzzo E. Low incidence of pseudomembranous colitis associated with antibiotics at a general hospital in Lima. Rev Esp Enferm Dig 1990;77:120-124.
19. Organización Panamericana de la Salud. Situación de la salud en las Américas. Indicadores básicos en salud 2007. Disponible en [http://www.paho.org/spanish/dd/ais/IB\\_2007\\_SPA.pdf](http://www.paho.org/spanish/dd/ais/IB_2007_SPA.pdf)
20. Fernández-Canigá L, Nazar J, Arce M, Dadamio J, Smayevsky J, Bianchini H. *Clostridium difficile* diarrhea: frequency of detection in a medical center in Buenos Aires, Argentina. Rev Argent Microbiol 2001;33:101-107.
21. Marcon AP, Gamba MA, Vianna LA. Nosocomial diarrhea in the intensive care unit. Braz J Infect Dis 2006;10:384-389.
22. Camacho-Ortiz A, Galindo-Fraga A, Lamothe-Molina P, Bobadilla-del-Valle M, Maravilla-Franco E, Sifuentes-Osorio 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. Número de resumen B8.
23. 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.
24. Álvarez ML, González RD, Briceño IL, Cofre CD, Labarca JL, Vial PC, et al. Diagnóstico de diarrea por *Clostridium difficile*: en busca de un enfoque clínico más eficiente. Rev Med Chile 2001;129:620-625.
25. Barbut F, Delmee M, Brazier JS, Petit JC, Poxton IR, Rupnik M, et al. A European survey on diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2003;9:989-996.
26. Guiles J, Critchley I, Sun X. New agents for *Clostridium difficile*-associated disease. Expert Opin Investig Drugs 2008;17:1671-1683.
27. Gardilic M, Fica A, Chang M, Llanos C, Luzoro A. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en un hospital de adultos. Estudio descriptivo. Rev Chil Infect 2000;17:307-312.
28. García C, Samalvides F, Vidal M, Gotuzzo E, Dupont H. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a Peruvian tertiary care hospital. Am J Trop Med Hyg 2007;77:802-805.
29. Pasic M, Jost R, Carrel T, Von Segesser L, Turina M. Intracolonic vancomycin for pseudomembranous colitis. N Engl J Med 1993;329:583.
30. 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;35:690-696.
31. Willingham FF, Ticona-Chávez E, Taylor DN, Bowen AB, Crane AR. Diarrhea and *Clostridium difficile* infection in Latin American patients with AIDS. Clin Infect Dis 1998;27:487-493.
32. Heslop OD, King SD, Levett PN, Barton EN, Wynter J. *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients at three health-care facilities in Jamaica. Octava Conferencia Anual de Investigación, Kingston, 22 de octubre de 1999.
33. Ruiz-Corella MA, Altamirano-Silva P, Rodríguez-Cavallini E, Gamboa-Coronado M. *Clostridium perfringens* y *Clostridium difficile* como agentes etiológicos de diarrea nosocomial asociada a antibióticos en niños costarricenses. Rev Biomed 2007;18:81-87.
34. Sloan LM, Duresko BJ, Gustafson DR, Rosenblatt JE. Comparison of real-time PCR for detection of the *tcdC* gene with four toxin immunoassays and culture in diagnosis of *Clostridium difficile* infection. J Clin Microbiol 2008;46:1996-2001.
35. Pinto LJ, Alcides AP, Ferreira EO, Avelar KE, Sabrá A, Domingues RM, et al. Incidence and importance of *Clostridium difficile* in paediatric diarrhoea in Brazil. J Med Microbiol 2003;52:1095-1099.
36. Ferreira CE, Nakano V, Durigon EL, Ávila-Campos MJ. Prevalence of *Clostridium* spp. and *Clostridium difficile* in children with acute diarrhea in São Paulo city, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2003;98:451-454.
37. Zumbado-Salas R, Gamboa-Coronado Mdel M, Rodríguez-Cavallini E, Chaves-Olarte E. *Clostridium difficile* in adult patients with nosocomial diarrhea in a Costa Rican hospital. Am J Trop Med Hyg 2008;79:164-165.
38. Goorhuis A, Legaria M, Harmanus C, Klaassen C, Brazier J, Kuijper E. Application of MLVA to study the spread of *Clostridium difficile* toxin A-negative strains of PCR ribotype 017 in a general hospital in Buenos Aires, Argentina. Décimo octavo Congreso Europeo de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Barcelona, España, mayo de 2008. Número de resumen P1476.
39. Alcides AP, Brazier JS, Pinto LJ, Balassiano IT, Boente RF, de Paula GR. New PCR ribotypes of *Clostridium difficile* detected in children in Brazil: prevalent types of *Clostridium difficile* in Brazil. Antonie Van Leeuwenhoek 2007;92:53-59.
40. Cunha BA. Antibiotic resistance. Med Clin North Am 2000;84:1407-1429.
41. Liberman JM. Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. Pediatr Infect Dis J 2003;22:1143-1151.
42. Istúriz RE, Carbon C. Antibiotic use in developing countries. Infect Control Hosp Epidemiol 2000;21:394-397.
43. Larson E, Lin SX, Gómez-Duarte C. Antibiotic use in Hispanic households, New York city. Emerg Infect Dis 2003;9:1096-1102.
44. Calva J, Bojalil R. Antibiotic use in a periurban community in Mexico: a household and drugstore survey. Soc Sci Med 1996;42:1121-1128.
45. Salud en las Américas 2007. Capítulo 4. Las políticas públicas y los sistemas y servicios de salud. Disponible en <http://www.paho.org/hia/index.html>
46. Rodríguez-Palacios A, Staempfli HR, Duffield T, Weese JS. *Clostridium difficile* in retail ground meat, Canada. Emerg Infect Dis 2007;13:485-487.
47. Collignon P, Wegener HC, Braam P, Butler CD. The routine use of antibiotics to promote animal growth does little to benefit protein undernutrition in the developing world. Clin Infect Dis 2005;41:1007-1013.
48. Rupnik M. Is *Clostridium difficile*-associated infection a potentially zoonotic and foodborne disease? Clin Microbiol Infect 2007;13:457-459.
49. Griggs DJ, M, Hall MC, Jin YF, Piddock LJV. Quinolone resistance in veterinary isolates of *Salmonella*. J Antimicrob Chemother 1994;33:1173-1189.
50. Tavechio AT, Ghilardi AC, Peresi JT, Fuzihara TO, Yonamine EK, Jakabi M, et al. *Salmonella* serotypes isolated from nonhuman sources in São Paulo, Brazil, from 1996 through 2000. J Food Prot 2002;65:1041-1044.
51. Salud en las Américas 2007. Capítulo 1. Las políticas públicas y los sistemas y servicios de salud. Disponible en <http://www.paho.org/hia/index.html>
52. Turgeon DK, Novicki TJ, Quick J, Carlson L, Miller P, Ulness B, y col. Six rapid test for direct detection of *Clostridium difficile* and its toxins in fecal samples compared with the fibroblast cytotoxicity assay. J Clin Microbiol 2003;41:667-670.
53. Pépin J. Vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: For whom is this expensive bullet really magic? Clin Infect Dis 2008;46:1493-1498.
54. Al-Nassir WN, Sethi AK, Li Y, Pultz MJ, Riggs MM, Donskey CJ. Both oral metronidazole and oral vancomycin promote persistent overgrowth of vancomycin-resistant enterococci during treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2403-2406.
55. de Bruin MA, Riley LW. Does vancomycin prescribing intervention affect vancomycin-resistant enterococcus infection and colonization in hospitals? A systematic review. BMC Infect Dis 2007;10:24.