

Algoritmos de diagnóstico microbiológico en la infección por *Clostridium difficile*

PONENCIAS

ASPECTOS CLAVE DEL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO EN INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE (ICD)

NOVEDADES EN EL MANEJO CLÍNICO DEL PACIENTE CON ICD

IMPACTO ECONÓMICO DE LA ICD

DEBATE Y CONCLUSIONES FINALES

El contenido íntegro de las ponencias y las presentaciones están disponibles en el apartado de COMUNICACIONES CIENTÍFICAS de la plataforma:

in-POCT.es

La epidemiología de la infección por *Clostridium Difficile* (ICD) ha experimentado importantes cambios durante los últimos años con un incremento del número y severidad de los casos, una respuesta clínica peor a los tratamientos habituales y un aumento en el porcentaje de las recaídas.

El abordaje de la ICD supone un reto multidisciplinar en el que deben participar todos los especialistas de los servicios sanitarios implicados, desde el microbiólogo hasta el especialista en medicina preventiva, incluyendo los especialistas en infecciosas o los intensivistas. Todos ellos deberán colaborar de forma proactiva en la implantación de nuevas técnicas y tratamientos disponibles.

En este contexto y dada la carga económica que supone la ICD en nuestro país, es necesario mejorar el proceso diagnóstico e identificar precozmente a aquellos pacientes susceptibles de presentar la enfermedad.

Aunque se han producido importantes avances técnicos en el área diagnóstica, especialmente en las técnicas POCT (Point of Care Test), ninguna de las técnicas disponibles en la actualidad, por sí solas, ofrece un diagnóstico coste-eficiente. Por ello y desde la SEIMC (Sociedad Española Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica), se han diseñado unos algoritmos para optimizar el proceso diagnóstico, así como una serie de recomendaciones sobre la interpretación de los resultados que pueden servir de ayuda valiosa al clínico para instaurar el tratamiento más adecuado.

Moderador:
Dr. Rafael Cantón

Ponentes:
Dr. Luis Alcalá
Dr. Javier Cobo
Dr. Ángel Asensio



Todo este escenario se abordó en profundidad el pasado día 27 de mayo en el marco del **XX Congreso SEIMC** dentro del simposio *Algoritmos de diagnóstico microbiológico en la infección por Clostridium difficile* que ha servido de referencia para la elaboración de esta newsletter.



Aspectos clave del diagnóstico microbiológico en *Clostridium difficile*

Ponente: Dr. Luis Alcalá.
Servicio de Microbiología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid

El Dr. Luis Alcalá nos presentó las fases críticas implicadas en el diagnóstico microbiológico del *C. difficile* desde el paciente que presenta una sintomatología compatible con ICD y un clínico que lo evalúa hasta la recepción de la muestra posteriormente analizada por el microbiólogo, que emite el correspondiente informe para que el clínico actúe en consecuencia. A continuación se exponen los aspectos claves de su exposición:

Importancia de un diagnóstico coste-eficaz

En la actualidad contamos con las siguientes pruebas para realizar el diagnóstico de *C. difficile*, que podemos clasificar en función del tiempo de su realización:

Detección rápida (el mismo día)

- **EIE glutamato deshidrogenasa (GDH).** El enzima glutamato deshidrogenasa (GDH) aparece en todas las cepas de *C. difficile*, incluyendo las no toxigénicas. Es por tanto, una prueba altamente sensible, porque detecta la presencia de *C. difficile*, pero no específica con las cepas toxigénicas.
- **EIE toxinas A+B.** Al contrario que la prueba para GDH, la detección de las Toxinas A y B detecta la existencia de cepas toxigénicas.
- **Detección de genes de las toxinas A y/o B.** En el entorno socioeconómico en el que se encuentra en la actualidad nuestro sistema sanitario, esta técnica, usada como único medio diagnóstico, es poco viable.

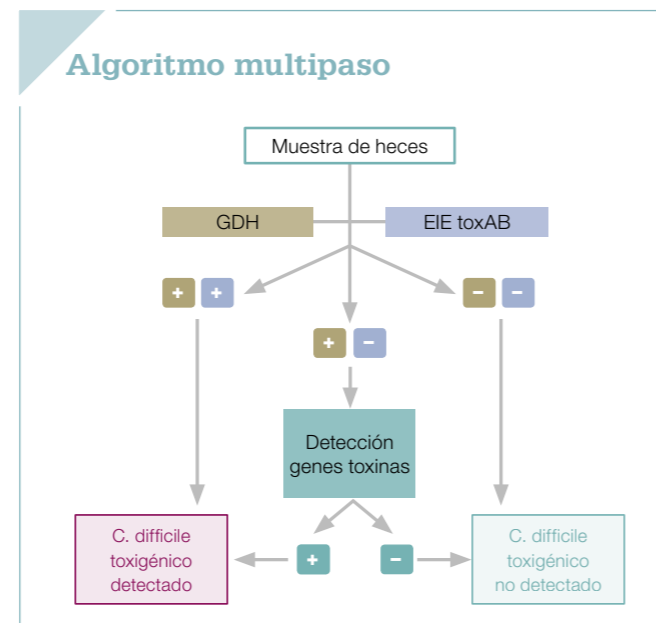
Detección lenta (1-4 días)

- **Ensayo de citotoxicidad.** Detecta las toxinas en un cultivo monocelular. Es muy poco sensible
- **Cultivo toxigénico (Gold standard).** Cultivo de la muestra y detección de toxinas sobre el *C. difficile* aislado. Es una técnica muy sensible, específica y económica, pero con el inconveniente del tiempo.

Dado que ninguna de las 5 técnicas disponibles en la actualidad ofrece un diagnóstico coste-eficaz por sí solas, se han desarrollado una serie de algoritmos que

optimicen la sensibilidad y especificidad, y al mismo tiempo sean asequibles económicamente.

De entre los algoritmos propuestos en las guías de la SEIMC¹, el **algoritmo multipaso** presenta, como cribado, la detección simultánea de GDH y toxinas realizando pruebas moleculares en aquellos casos donde los resultados sean discrepantes. La sensibilidad de estos algoritmos viene determinada por la sensibilidad para GDH (sensibilidad del 85-90%). Es por ello que, desde la SEIMC, se recomienda realizar un cultivo toxigénico al menos en aquellas muestras con GDH negativa que permita recuperar el 10-15% de las muestras no identificadas siguiendo el algoritmo.



Impacto económico de la infección por *Clostridium difficile*

Ponente: Dr. Ángel Asensio.
Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid

El Dr. Ángel Asensio centró su intervención en el impacto económico derivado de la infección por *C. difficile* y su relación directa con el infradiagnóstico de la enfermedad en nuestro país, la importancia de la precocidad en su detección, la reducción de las recurrencias y la mejora de las políticas preventivas en la transmisión de la enfermedad.

Infradiagnóstico de *C. difficile*

El estudio de prevalencia que presenta el ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) cada 5 años muestra que en Europa, esta enfermedad está infradiagnosticada y además España presenta un porcentaje de diagnóstico de ICD muy bajo en relación con otras enfermedades gastrointestinales, lo que implica que en nuestro país el infradiagnóstico de ICD es especialmente relevante.¹⁸

Así, si comparamos estos datos con los de EEUU, nos encontramos que mientras que en EEUU el *C. difficile* es el primer agente que provoca enfermedades gastrointestinales, en Europa es el octavo, lo que nos lleva a pensar que allí hay un mayor interés o preocupación por diagnosticar *C. difficile*.

En España existe un notable infradiagnóstico de ICD frente a otras enfermedades gastrointestinales en comparación con otros países europeos

Importancia del diagnóstico precoz

En 2008 el ECDC publicó en 2008 una serie de recomendaciones dirigidas a controlar la infección y la transmisión de *C. difficile* para prevenir epidemias en los hospitales. La primera medida, con categoría 1B, es el diagnóstico precoz de la enfermedad, para poder aislar y poner en tratamiento a estos pacientes.¹⁹

Impacto de la ICD en la hospitalización

- **Mortalidad.** Aunque la mortalidad global puede llegar a un 15- 20% (rango: 3,5-38%),²⁰ la mortalidad relacionada con la infección se estima en un 5%,²¹ siendo un 90% de estos fallecimientos pacientes ancianos(>64 años).²²
- **Alargamiento de la estancia.** Los pacientes con ICD tienen un exceso de días de ingreso de 6,4 días, llegando a 7,6 días si se incluyen las recurrencias (datos ajustados a la edad y otras variables clínicas que permiten estimar el exceso de días de ingreso atribuibles solo a la ICD).²³
- **Costes atribuibles (directos)* a ICD en España.**²⁴

*MODELO ECONÓMICO	
Coste total	32.157.093 €
Primer episodio /paciente	3.901 €
Recurrencias	10.427.750 €
1ª recurrencia/paciente	4.875 €
2ª recurrencia/paciente	5.916 €

Medidas de control de la infección para limitar la transmisión de *C. difficile*

- Diagnóstico precoz de ICD
- Vigilancia de casos de ICD
- Educación del personal
- Uso apropiado de precauciones del aislamiento
- Higiene de las manos
- Ropa de protección
- Limpieza ambiental y de los equipos médicos
- Buena política antibiótica
- Medidas específicas durante epidemias

Aspectos clave del diagnóstico microbiológico en *Clostridium difficile*

Ponente: Dr. Luis Alcalá.
Servicio de Microbiología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid

El Dr. Luis Alcalá nos presentó las fases críticas implicadas en el diagnóstico microbiológico del *C. difficile* desde el paciente que presenta una sintomatología compatible con ICD y un clínico que lo evalúa hasta la recepción de la muestra posteriormente analizada por el microbiólogo, que emite el correspondiente informe para que el clínico actúe en consecuencia. A continuación se exponen los aspectos claves de su exposición:

Importancia de un diagnóstico coste-eficaz

En la actualidad contamos con las siguientes pruebas para realizar el diagnóstico de *C. difficile*, que podemos clasificar en función del tiempo de su realización:

Detección rápida (el mismo día)

▪ **EIE glutamato deshidrogenasa (GDH).** El enzima glutamato deshidrogenasa (GDH) aparece en todas las cepas de *C. difficile*, incluyendo las no toxigénicas. Es por tanto, una prueba altamente sensible, porque detecta la presencia de *C. difficile*, pero no específica con las cepas toxigénicas.

▪ **EIE toxinas A+B.** Al contrario que la prueba para GDH, la detección de las Toxinas A y B detecta la existencia de cepas toxigénicas.

▪ **Detección de genes de las toxinas A y/o B.** En el entorno socioeconómico en el que se encuentra en la actualidad nuestro sistema sanitario, esta técnica, usada como único medio diagnóstico, es poco viable.

Detección lenta (1-4 días)

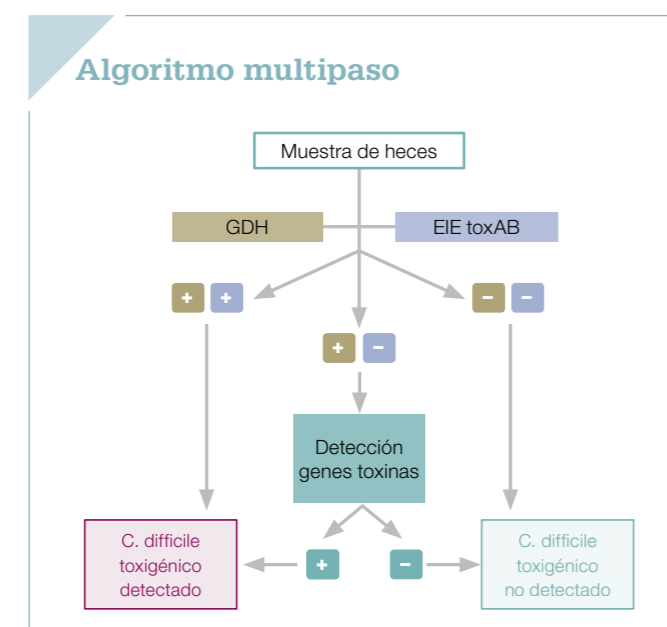
▪ **Ensayo de citotoxicidad.** Detecta las toxinas en un cultivo monocelular. Es muy poco sensible.

▪ **Cultivo toxigénico (Gold standard).** Cultivo de la muestra y detección de toxinas sobre el *C. difficile* aislado. Es una técnica muy sensible, específica y económica, pero con el inconveniente del tiempo.

Dado que ninguna de las 5 técnicas disponibles en la actualidad ofrece un diagnóstico coste-eficaz por sí solas, se han desarrollado una serie de algoritmos que

optimicen la sensibilidad y especificidad, y al mismo tiempo sean asequibles económicamente.

De entre los algoritmos propuestos en las guías de la SEIMC¹, el **algoritmo multipaso** presenta, como cribado, la detección simultánea de GDH y toxinas realizando pruebas moleculares en aquellos casos donde los resultados sean discrepantes. La sensibilidad de estos algoritmos viene determinada por la sensibilidad para GDH (sensibilidad del 85-90%). Es por ello que, desde la SEIMC, se recomienda realizar un cultivo toxigénico al menos en aquellas muestras con GDH negativa que permita recuperar el 10-15% de las muestras no identificadas siguiendo el algoritmo.



Es necesario establecer un algoritmo diagnóstico coste-eficiente que optimice la sensibilidad y especificidad siendo asequible económicamente.

La mitad de los casos de diarrea por *C. difficile* no son diagnosticados²

La falta de sospecha clínica es la causa principal de este infradiagnóstico, en un 35% de los casos, especialmente en casos de pacientes jóvenes y pacientes no hospitalizados (como por ejemplo, casos de diarrea por los que se acude a Atención Primaria). La recomendación clínica para disminuir la falta de diagnóstico de ICD es clara y contundente: Elevar el grado de Sospecha Clínica y procesar muestras de manera universal en todos los pacientes con diarrea:

- Independientemente del factor de riesgo
- De cualquier edad a partir de 2 años
- Con origen nosocomial o comunitario

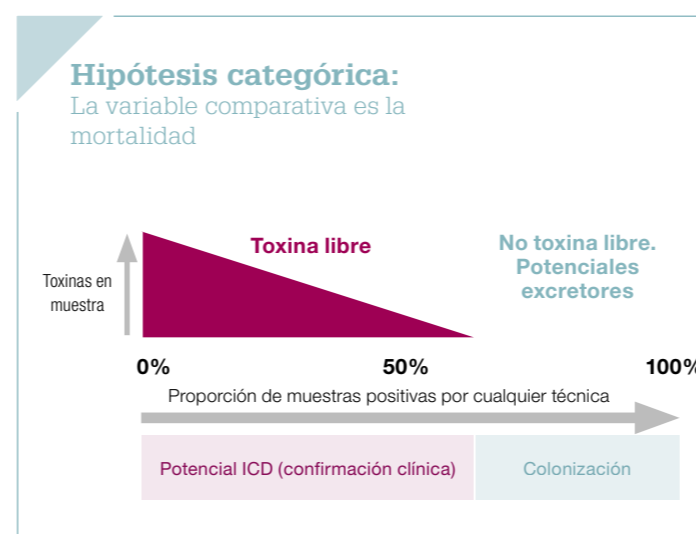
La detección directa de toxinas en heces: ¿Un marcador necesario y suficiente para el diagnóstico de la ICD?

Para responder a ello, se toman como ejemplo 2 hipótesis:

La primera hipótesis³

Establece un punto de corte, donde la NO presencia de toxinas (pero con cultivo toxigénico y detección de genes de toxina positivos) implica que el paciente puede estar colonizado (lo que los autores del estudio denominan "potenciales excretores") pero al no tener toxina libre en heces no presentará ICD. Estos pacientes no están enfermos y por tanto no son susceptibles de recibir tratamiento.

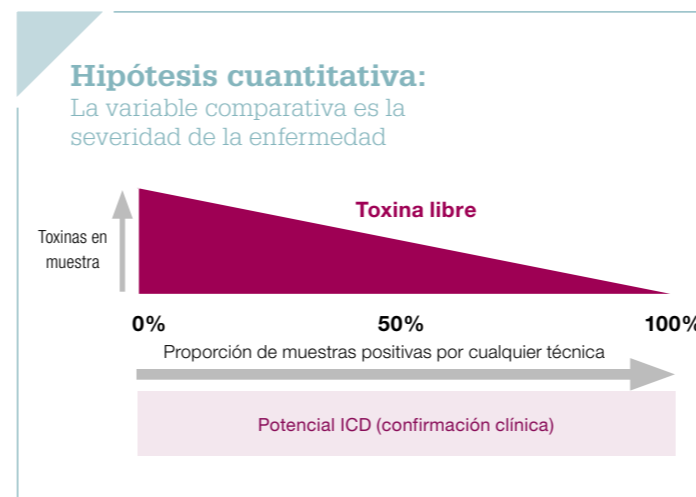
Conclusión: desde el laboratorio ya se decide quiénes son pacientes enfermos y quiénes no.



La segunda hipótesis, defendida por la SEIMC¹

Elimina los puntos de corte y establece que cualquier paciente puede tener toxina, pese a no ser detectada con la prueba utilizada, y que frente a la positividad de cualquier otra prueba (incluido el cultivo toxigénico) debe ser considerado como "potencial paciente con ICD" a espera de la confirmación del clínico.

Conclusión: Desde el laboratorio se informa de esta situación al clínico, quien será en último término quien decida si el paciente presenta o no ICD.



Novedades en el manejo clínico del paciente con *Clostridium difficile*

Ponente: Dr. Javier Cobo.
Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Las novedades en el manejo clínico del paciente fueron expuestas por el Dr. Javier Cobo del Hospital Ramón y Cajal, quien abordó entre otros temas, la importancia de la elección del tratamiento farmacológico y el impacto de los nuevos fármacos en el tratamiento de las recurrencias y su prevención.

¿Metronidazol o vancomicina?

Resulta sorprendente que las guías internacionales⁴⁻⁶ sigan recomendando metronidazol como primera línea de tratamiento cuando existen suficientes evidencias científicas y estudios clínicos que avalan la superioridad, en términos de eficacia, de la vancomicina frente al metronidazol:

- En los pacientes tratados con metronidazol, la duración de la diarrea, el tiempo de resolución y recurrencias son mayores, siendo esta diferencia más evidente en los casos graves^{7,8}
- En cuanto a la adición de metronidazol al tratamiento con vancomicina y, pese a que existen estudios que aseguren que se reduce la mortalidad,⁹ (sin exponer causa de muerte y produciéndose ésta incluso 5 meses después), revisiones y estudios más rigurosos demuestran que la adición de metronidazol no aporta beneficio alguno al tratamiento con vancomicina.¹⁰

El papel de los nuevos tratamientos

Fidaxomicina

La tasa de recurrencias en ICD es especialmente elevada y, una vez que asumimos este hecho, debemos preguntarnos: ¿Podemos hacer algo más para reducir su número? La fidaxomicina ha demostrado reducir las recurrencias aproximadamente a la mitad, especialmente en aquellos pacientes con episodios recurrentes previos^{11,12} y ser superior a vancomicina en términos de recurrencia.¹³

Estratificación del riesgo

Pese a su elevado precio, el uso de fidaxomicina estaría indicado como primera línea o en primeras y segundas recurrencias en aquellos pacientes que presenten un riesgo elevado en función de las características clínicas (15% aproximadamente de los pacientes totales).¹⁴

¿Podemos predecir la recurrencia?

Motivados por intentar estratificar riesgo, el grupo GEIH (Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria) ha desarrollado un estudio prospectivo, multicéntrico y de cohortes para intentar obtener un modelo de predicción de recurrencia en la diarrea asociada a *C. difficile*.¹⁵

El modelo establece un sistema de puntuación en función de una serie de características clínicas entre las que se encuentra el resultado positivo en test de toxinas. En la medida en la que los pacientes tienen más puntuación su riesgo de recurrencia se ve incrementado.

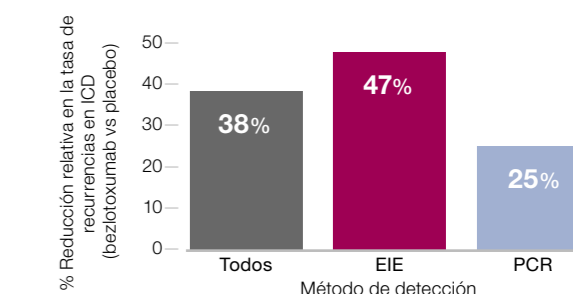
FACTOR	PUNTOS
70-70 años	1
≥ 80 años	2
Episodio previo	2
Toxina +	1
Tiempo resolución ≥ 5d.	2

Bezlotoxumab

Pronto estarán disponibles los tratamientos con anticuerpos monoclonales frente a las toxinas de *C. difficile*, como el bezlotoxumab, que añadido al tratamiento que se haya elegido es capaz de reducir las tasas de recurrencia del 27% al 17%.¹⁶ Un dato a tener en cuenta, presentado recientemente en el EECMID de este año (*European Congress of Clinical Microbiology*) es que el efecto de este anticuerpo monoclonal es diferente en función de la técnica diagnóstica utilizada:¹⁷

- Los pacientes diagnosticados de ICD mediante EIE redujeron un 47% las recurrencias frente a un 25% de reducción en aquellos pacientes cuyo resultado fue de toxina negativa y PCR positiva (probablemente porque haya pacientes que tan solo estén colonizados y que la causa de su diarrea sea otra).

Reducción relativa en la tasa de recurrencias en ICD con bezlotoxumab vs placebo de acuerdo al método diagnóstico utilizado para el primer episodio de ICD



Debate y Conclusiones

Moderador: Dr. Rafael Cantón.
Servicio de Microbiología,
Hospital Ramón y Cajal, Madrid



El Dr. Rafael Cantón moderó un debate en el que se abordaron todos los aspectos tratados en las presentaciones, tanto en el ámbito diagnóstico como en el de tratamiento y en el de impacto económico. Así, las conclusiones finales que se pudieron obtener son las siguientes:

Debemos ser más proactivos en el abordaje terapéutico y contar con los nuevos fármacos más allá de las pautas clásicas por la mejora de los resultados que ofrecen.

La importancia de seguir un algoritmo diagnóstico, que reduzca el porcentaje de pacientes que queden sin diagnosticar.

Tanto los datos nacionales como internacionales nos indican que en España existe un infradiagnóstico de infección por *C. difficile*, principalmente por la falta de sospecha clínica.

- Puesto que la ICD es una enfermedad que puede aparecer en cualquier área clínica y especialidad dentro de un Hospital, tanto infectólogos y microbiólogos, que son los expertos en el área, deben de ser proactivos y colaborar en difundir nuevas técnicas y/o tratamientos que mejoren sustancialmente el estado del paciente y contribuyan a reducir el enorme coste anual que supone la ICD para nuestro sistema sanitario •

- Aunque es un hecho que un 18% de las muestras procesadas pertenecen a pacientes colonizados (no hay detección de toxinas A/B) y que no presentan la enfermedad, es necesario que desde microbiología se informe al clínico de situaciones que hagan sospechar que ese paciente pueda ser un potencial enfermo por ICD y que en función del historial clínico y los resultados de microbiología, se pueda tomar la mejor decisión clínica •

- Además de existir un infradiagnóstico la demora en la identificación de pacientes con ICD retrasa las medidas de contención y aumenta la transmisión de la enfermedad provocando nuevos casos •



Referencias bibliográficas:

1. Alcalá L et al. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. 2015. Seimc. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Disponible en www.seimc.org.
2. Alcalá L et al. Impact of clinical awareness and diagnostic tests on the underdiagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(8):1515-25.
3. Planche TD et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C difficile* infection. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):936-45.
4. Cohen SH 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.
5. Surawicz CM et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478-98.
6. Debat SB et al. 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.
7. Johnson S et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59(3):345-54.
8. Jardin CG. Assessment of treatment patterns and patient outcomes before vs after implementation of a severity-based *Clostridium difficile* infection treatment policy. *J Hosp Infect*. 2013;85(1):28-32.
9. Rokas KE et al. The Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated With Improved Mortality in Critically Ill Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):934-41.
10. Li R et al. Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0137252.
11. Louie et al. Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.
12. Cornely OA et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(4):281-9.
13. Cornely OA et al. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 2:S154-61.
14. Eiland EH et al. Fidaxomicin Use and Clinical Outcomes for *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 2015;23(1):32-35.
15. GEIH (Grupo de Estudio de Infecciones Hospitalarias). Búsqueda de una herramienta clínica predictiva de recurrencia en la diarrea asociada a *clostridium difficile*. Disponible en <http://www.seimc.org>.
16. Gerding DN, et al. Abstract 2000. Presented at: European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; April 9-12, 2016; Amsterdam.
17. Wilcox MH, et al. Abstract 1996. Presented at: European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; April 9-12, 2016; Amsterdam.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
19. European C. difficile-Infection Control Group and the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 5): 2-20.
20. Bloomfield MG1, Carmichael AJ, Gkrania-Klotsas E. Mortality in *Clostridium difficile* infection: a prospective analysis of risk predictors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 ;25(6):700-5.
21. Lofgren ET et al. Hospital-acquired *Clostridium difficile* infections: estimating all-cause mortality and length of stay. *Epidemiology*. 2014;25(4):570-5.
22. Hall AJ et al. The roles of *Clostridium difficile* and norovirus among gastroenteritis-associated deaths in the United States, 1999-2007. *Clin Infect Dis*. 2012;55(2):216-23.
23. Asensio A et al. The impact of *Clostridium difficile* infection on resource use and costs in hospitals in Spain and Italy: a matched cohort study. *International Journal of Infectious Diseases* 36 (2015) 31-38.
24. Asensio A et al. Coste de la diarrea asociada a *clostridium difficile* en España. *Rev Esp Salud Pública* 2013; 87: 25-33.