

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*: nuevas amenazas de un viejo enemigo

Clostridium difficile associated disease: New threats of and old foe

Ana Lorena Sánchez, MD.¹ William Otero, MD.² Jorge E. Caminos, MSc, PhD.³

RESUMEN

La infección asociada a *Clostridium difficile* (EACD) es actualmente un importante problema de salud en el mundo con aumentada morbilidad y mortalidad en los adultos mayores. La EACD cada vez se está informando con mayor frecuencia en muchas partes del mundo. Desde 2002, se han informado brotes con una cepa de *C. difficile* resistente a fluoroquinolonas (BI/NAP1/027). Los cambios en la epidemiología incluyen la emergencia de una nueva población en riesgo, así como mayor incidencia de la enfermedad. La enfermedad se ha asociado con el uso de antibióticos, especialmente los de amplio espectro, por lo cual, éstos deben ser evitados. El tratamiento médico es con metronidazol o vancomicina y los casos severos pueden necesitar resección intestinal. Los casos recurrentes necesitan tratamiento prolongado con antibióticos, inmunoglobulinas y ocasionalmente enemas con materia fecal. Esta revisión es una actualización sobre la epidemiología, patogénesis y tratamiento de la infección por *C. difficile*.

Palabras clave

Clostridium difficile, diarrea, vancomicina, metronidazol, cepas hipervirulentas, factores de riesgo.

SUMMARY

Clostridium difficile-associated disease (CDAD) actually is an important health problem world wide with increased morbidity and mortality, especially among the elderly population. The CDAD is increasingly being reported in many regions throughout the world. Since 2002, outbreaks of a fluoroquinolone-resistant strain of *C. difficile* (BI/NAP1/027) have been predominantly associated with these outbreaks. Changes in the epidemiology of CDAD include the emergence of new at risk populations and the increased incidence of the disease. Antibiotics, especially those with a broad spectrum, often trigger the infection; hence the use of unnecessary antibiotics should be avoided. The medical treatment is with metronidazole or vancomycin. Severe cases may require bowel resection. Chronic relapsing cases require a prolonged course of antibiotics, immunoglobulin and occasionally, feces enema. This review provides a comprehensive update on epidemiology, pathogenesis and management of *C. difficile* infection.

Key words

Clostridium difficile, diarrhea, vancomycin, metronidazole, hypervirulent strains, risk factors.

Clostridium difficile (Cd) es la causa más importante de diarrea infecciosa de transmisión nosocomial en ancianos y la principal causa de diarrea asociada a antibióticos (1, 2). Dado el amplio

espectro de enfermedades que puede causar, en la actualidad se designan como enfermedades asociadas a *Clostridium difficile* (EACD) (1, 2). En años recientes, esta infección ha cobrado

¹ Residente de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

² Profesor de Medicina, Unidad de Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Gastroenterólogo, Clínica Fundadores. Bogotá, Colombia.

³ Profesor de Ciencias Fisiológicas Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 25-03-08/ Fecha aceptado: 20-05-08

una gran importancia y mayor atención que en el pasado, debido a un alarmante aumento tanto de la incidencia como de la severidad y de la mortalidad por las enfermedades que desencadena, con respecto a datos históricos de la misma (3). El análisis de los egresos hospitalarios en USA mostró que la EACD aumentó abruptamente desde 2001, duplicando las tasas de incidencia desde 2000 a 2003 (4).

Desde 2003, se han descrito brotes de EACD severos o fulminantes en varios hospitales de Canadá, Estados Unidos y Europa (5-9). La mayor severidad, significativa mortalidad y altas tasas de recurrencia, se han relacionado con una cepa nueva mutante e hipervirulenta de CD (NAP1). La emergencia de este nuevo patrón de comportamiento de las EACD probablemente convertirá a este enteropatógeno en uno de los principales desafíos para infectólogos, epidemiólogos y gastroenterólogos, durante este siglo.

Cd es una bacteria anaerobia, gram positiva, que existe en dos formas: la forma vegetativa, que puede producir toxinas y es eliminada por antibióticos y la espora que es una forma “durmiente” o latente, que no produce toxinas y no es destruida por antibióticos (2, 10, 11). Las esporas pueden germinar a las formas vegetativas, cuando hay alteraciones en la flora normal del colon como se mencionará más adelante. La forma vegetativa también produce esporas, las cuales son ubicuas en el ambiente, especialmente en los hospitales donde pueden persistir por meses o años (10) y se adhieren a termómetros, tensiómetros, baños y a los uniformes de las enfermeras y del personal médico (11). Cd se descubrió en 1935, pero sólo hasta 1978 fue asociado a la diarrea relacionada con antibióticos en humanos (12-15). Se transmite por vía fecal-oral, crece en el colon y puede causar desde colonización asintomática en el 3 a 5% de los humanos adultos, hasta enfermedad diarreica que puede ser autolimitada o tan severa como una enfermedad fulminante con alta mortalidad secundaria a sepsis, perforación colónica y megacolon tóxico, pasando por estados intermedios de severidad (2, 12, 16-20). El principal reservorio de Cd lo constituyen los pacientes colonizados o infectados por el

microorganismo (1). La prevalencia de colonización asintomática intrahospitalaria, especialmente en pacientes ancianos es superior al 20% (16).

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La infección por Cd, cada día es más reconocida como una seria consecuencia de tratamientos antimicrobianos. En el pasado, la mayoría de casos fueron de origen nosocomial pero en la actualidad, los casos adquiridos en la comunidad, cada vez son más frecuentes, como recientemente fue demostrado en el hospital Johns Hopkins al encontrar que en 70% de los casos, la infección fue adquirida en la comunidad, en contraste con solamente 18%, adquirida en un medio intrahospitalario (21).

La EACD tiene incidencias y severidades variables en las distintas poblaciones (22). Entre los pacientes hospitalizados, que reciben antibióticos, del 3 a 29%, presentan diarrea asociada a antibióticos y Cd es el agente etiológico en 10 a 25% de los casos (10), en los que desarrollan colitis, el Cd causa del 50 al 75% de los casos y en quienes desarrollan colitis pseudomembranosa, es responsable del 90 al 100% de los casos (10, 16, 23).

La mortalidad por EACD es del 6 al 30% cuando hay colitis pseudomembranosa (3, 10, 23). En la actualidad se considera que los principales factores de riesgo para el desarrollo de EACD son los siguientes: antibióticos de amplio espectro dentro de las ocho semanas previas (90% de los casos), enfermedades severas, pacientes ancianos o debilitados y estancia hospitalaria prolongada (10-12). Aunque han ocurrido casos esporádicos en la comunidad, sin el antecedente de antibioticoterapia (2, 17, 18). Los antibióticos más frecuentemente implicados son la clindamicina, penicilinas de espectro extendido, cefalosporinas y recientemente las quinolonas (4, 10, 11, 13). Los antibióticos se han clasificado como de riesgo bajo intermedio y alto (tabla 1) (24), sin embargo, cualquiera puede estar implicado, incluso aquellos administrados profilácticamente antes de las cirugías (24). Además, se han descrito casos asociados a quimioterapia con metotrexate y paclitaxel (3, 25).

Tabla 1. Antibióticos y riesgo de infección por *Cd*.

Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
Aminoglicósidos	Macrólidos	Cefalosprinas, 2da, 3ª generación
Vancomicina	Amoxicilina	Clindamicina
Trimetoprim	Ampicilina	Quinolonas
Tetraciclinas		
Bencilpenicilinas		
Piptazobactam		

El ácido clorhídrico del estómago constituye un importante mecanismo de defensa contra los patógenos que son ingeridos y la pérdida de la acidez normal se ha asociado con colonización del tracto gastrointestinal superior, así como con la aparición de infecciones entéricas. Los inhibidores de la supresión de ácido, como inhibidores de la bomba de protones (IBPs) y los antagonistas de los receptores H₂, se han asociado con un mayor riesgo de infecciones respiratorias y gastrointestinales incluyendo la EACD tanto en pacientes hospitalizados en hospitales generales como en hogares geriátricos y en la comunidad (26-30). En esos estudios, el riesgo (OR) de desarrollar EACD con el uso de IBPs varió de 1,9 (29) a 2,9 (27). Sin embargo, otros estudios de cohorte, no han encontrado un aumento del riesgo con el uso de supresores de ácido, al hacer un análisis multivariado (31). Este último estudio demostró adicionalmente que las quinolonas son el principal factor de riesgo para la infección por *Cd*. En una reciente revisión sistemática (32), se encontró que en pacientes con infección entérica, el riesgo de haber tomado medicamentos supresores de ácido fue de en promedio de 2,55, siendo mayor para los IBPs OR 3,33, IC 95% 1,84-6,02) que para los antagonistas H₂ (OR 2,03 IC95% 1,05 -3,92). La conclusión de estos autores es que existe asociación entre la supresión de ácido y un mayor riesgo de infecciones entéricas, pero que se necesitan estudios prospectivos en pacientes que consumen tales medicamentos durante largo tiempo, para poder establecer que esta asociación tiene causalidad.

Algunos investigadores han cuestionado la plausibilidad biológica de la relación entre el uso de IBPs y

la EACD, ya que las esporas son resistentes al ácido y en modelos experimentales, éstas evolucionan a las formas vegetativas dentro de la hora siguiente a la ingestión (33).

La infección por *Cd* puede inducir recaídas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (34, 35), además estos pacientes tienen riesgo aumentado de dos a tres veces de padecer infección por este microorganismo (36, 37).

En la última década, se ha encontrado una mayor incidencia y morbimortalidad de la EACD y en los últimos tres años, se han descrito epidemias en Canadá (5) y en Estados Unidos (USA) (9), que han incluido casos de pacientes hospitalizados, así como de pacientes de la comunidad. La mayor severidad de la entidad, se ha reflejado en un mayor número de casos complicados con ingreso a la UCI, megacolon tóxico, colitis fulminante, colectomías y muerte. Inmediatamente después del aislamiento de esta nueva en USA, también se demostró en el norte de Europa, así como en otras zonas de ese continente (38), por lo cual se han desarrollado sistemas de vigilancia para monitorizar la situación (39).

La causa de estos brotes de EACD con mayor severidad es una nueva cepa de *Cd*, la cual se ha denominado NAP1/O27 (North American PFGE type1/ribotype O27) (9). Esta fue aislada en el 82% de los pacientes. De manera característica, produce 16 y 23 veces más toxina A y toxina B respectivamente que los aislamientos históricos de *Cd*. La cepa NAP1/O27 porta una delección en la base del par 18 en el gen *tcdC*, un inhibidor natural de la expresión de toxinas, que podría contribuir a la marcada producción de las mismas, aumentando consecuentemente la virulencia y las tasas de recaída (15, 26, 40). Las cepas emergentes han mostrado resistencia antimicrobiana incrementada, más notable hacia las quinolonas. Sin embargo, su asociación con virulencia incrementada no es simple, reflejando las posibles interacciones de otros factores en los diferentes casos (2, 12). Se estima que en la actualidad en USA hay 250.000 casos cada año, los cuales producen mayor estancia hospitalaria, con un costo adicional de 1,1 billones de dólares. Teniendo en cuenta la notable

severidad de esta cepa emergente de Cd, se ha propuesto un sistema de puntaje para la evaluación de la misma, con el fin de lograr una mejor comparación entre los diferentes estudios (39). En general, las tasas de incidencia desde los egresos hospitalarios varían de 1 a 30 casos por 1.000 egresos. Un subgrupo de pacientes desarrollará enfermedad severa, estimado en 3%, con costos hospitalarios ajustados de 3.669 dólares por caso, más alto que en pacientes sin Cd (2). En la actualidad, los principales factores de riesgo para EACD, se muestran en la tabla 2 (10, 12, 16, 24).

Tabla 2. Factores de riesgo de EACD.

Edad incrementada (excluyendo infancia)
Coexistencia de enfermedad severa
Procedimientos gastrointestinales no quirúrgicos
Sonda nasogástrica
Medicamentos supresores de ácido (?)
Hospitalización en UCI
Mayor estancia hospitalaria
Mayor duración de terapia antimicrobiana (especialmente quinolonas)
Múltiples antimicrobianos.

El incremento de la tasa de mortalidad de la EACD con relación a la edad fue documentado en el estudio sobre el brote epidémico que recientemente se produjo en Canadá (5). Los datos se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Mortalidad de la EACD con relación a la edad.

Edad (años)	Mortalidad a 30 días
<40	2,6%
51 a 60	3,2%
71 a 80	6,2%
>90	14%

El mayor riesgo y vulnerabilidad del paciente adulto mayor de padecer infecciones gastrointestinales incluyendo EACD, probablemente están relacionados con las siguientes alteraciones, asociadas con el proceso de envejecimiento (41-44):

1. Malnutrición proteico-calórica. Ésta es una de las más grandes amenazas contra la salud, el bienestar y la autonomía del paciente anciano. Una ingesta baja en calorías es el principal factor de riesgo para la malnutrición, la cual ha sido referida como “anorexia del envejecimiento”, cuya patogénesis, se ha relacionado con varios factores. A mayor edad la ingesta calórica declina constantemente en 13 kcal/día/año en mujeres y 25 kcal/día/año en hombres. La ingesta de alimentos se reduce en 25% de los 40 a los 70 años de edad. La consistente reducción en la ingesta es parcialmente balanceada por la disminución del gasto energético, sin embargo, hombres y mujeres ancianos principalmente pierden peso corporal. Muchos factores sociales, psicológicos y orgánicos que afectan el envejecimiento se relacionan también con la disminución en la ingesta calórica. Dentro de los sociales los principales son el aislamiento y los problemas económicos. En los psicológicos se encuentran principalmente la depresión y la demencia.
2. Enfermedades crónicas. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la falla cardíaca y las neoplasias, se encuentran dentro de los factores orgánicos que más frecuentemente deprimen la sensación de hambre, aumentan el gasto energético y liberan mediadores inflamatorios. Los pacientes que padecen tales afecciones tienen altas concentraciones de citoquinas tales como IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF) los cuales tienen un fuerte efecto anorexígeno. La disfagia y la pobre masticación también interfieren con la adecuada nutrición y generan reducción de la sensación del gusto. Diversos medicamentos también producen anorexia. Entre éstos, los más frecuentemente formulados están: amiodarona, furosemida, espironolactona, digoxina, teofilina, levodopa, fluoxetina, litio, antagonistas-H2, IBPs, psyllium, griseofulvina, metronidazol, colchicina, penicilamina, así como también los AINEs y los utilizados en quimioterapia.
3. Pérdida de la capacidad para regular el peso corporal. Una reducción en la ingesta y un elevado umbral del gusto y del olfato restringen el placer

de comer a unos pocos alimentos. La malnutrición y la malabsorción intestinal alteran el sistema inmune, disminuyen la absorción de vitamina B12, ácido fólico y calcio, incrementando la frecuencia y severidad de las enfermedades infecciosas, observándose una disminución en la respuesta de las células T- ayudadoras CD4+, lo que conlleva mayor riesgo de hospitalización, demora en el egreso del hospital y mayor mortalidad. Se ha encontrado que 17 a 65% de pacientes ancianos hospitalizados y 5 a 59% de pacientes institucionalizados sufren de malnutrición. Se considera que alteraciones en el neuropéptido Y (NPY), que es el más potente y más común mediador de la anorexia del anciano. Estos pacientes tienen además una reducida saciedad sensorio-específica y por ello pueden tener saciedad temprana. Este síntoma podría ser secundario a la alteración de las sensaciones del gusto y del olfato. Se han encontrado que los receptores orales de sabor no se hallan reducidos en número, pero presentan anomalías estructurales y alteraciones en el recambio celular. De otra parte se han encontrado alteraciones olfatorias, dificultades en el reconocimiento de sabores, que podrían ser consecuencia de modificaciones del epitelio olfatorio, de receptores y de vías patológicas neurales relacionadas con la edad. Anormalidades en la motilidad gastrointestinal tales como disfagia, dispepsia y estreñimiento, podrían jugar un papel en el imbalance hambre/saciedad observado en el envejecimiento; en particular el retardo del vaciamiento gástrico y la menor distensibilidad del fundus, que produciría prolongada llenura posprandial. Las elevadas concentraciones de CCK encontradas en el anciano, se asocian con llenura precoz. Las alteraciones en la motilidad esofágica que también han sido observadas en el envejecimiento, con disminución de la amplitud de la presión peristáltica, aumento en la frecuencia de contracciones repetitivas no propulsivas y menor capacidad del aclaramiento ácido y mayor duración de los episodios de reflujo gastroesofágico. Adicionalmente las alteraciones en la motilidad intestinal, principalmente a nivel

de colon y recto, con disminución de la eficacia propulsiva del colon, estasis colónica que retarda el vaciamiento gástrico por un reflejo gastrocolónico, prolongando indirectamente la sensación de saciedad. El péptido YY (PYY) es liberado por el intestino distal en respuesta a la presencia de nutrientes en la luz. PYY inhibe el estímulo del apetito mediado por el NPY. Se ha visto mayor elevación postprandial del PYY en ancianos comparados con adultos jóvenes, enviando potentes señales anorexígenas al hipotálamo. Insulina es también una hormona de la saciedad, actúa aumentando señales anorexígenas de leptina (citoquina producida por los adipositos como señal al SNC de depósitos de energía) al hipotálamo e inhibiendo el estímulo orexígeno de la Ghrelin (hormona secretada por la mucosa gástrica endocrina para aumentar la ingesta de alimentos). Muchos más péptidos y mediadores envueltos en la homeostasis de la energía necesitan ser estudiados en el anciano, igualmente la compleja integración de circuitos centrales y periféricos y la disfunción absorptiva y digestiva en el envejecimiento.

PATOGÉNESIS

La patogénesis de la EACD es multifactorial, compleja e incompletamente conocida. Sin embargo, la alteración de la flora intestinal es fundamental para su aparición, con la participación de la producción de toxinas por el microorganismo y una inadecuada respuesta inmunitaria del huésped (10, 11, 14). La coexistencia de enfermedades debilitantes, así como la terapia antibiótica (algunas veces quimioterapia), alteran la flora bacteriana normal del colon, creando condiciones que favorecen colonización y proliferación de *Cd*. Por ello la EACD, se considera una infección oportunista que coloniza el intestino al producirse una alteración de la flora colónica normal. Los antibióticos utilizados para tratar las enfermedades infecciosas, también alteran la microflora protectora que entre sus funciones están “resistencia a la colonización”, o capacidad para inhibir la colonización y posterior infección por patógenos oportunistas (2, 10-12, 16, 18).

La recuperación completa de la flora intestinal normal puede tardar hasta 3 meses (10). Cuando se altera la flora intestinal hay exposición al Cd, en el ambiente hospitalario por portadores asintomáticos y sintomáticos, a través de contacto paciente a paciente, transmitido por las manos del personal médico o paramédico, o a través de fomites ambientales contaminados (2, 10, 11). La colonización intestinal ocurre a través de la ingestión de esporas ácido-resistentes las cuales se convierten a formas vegetativas en el intestino delgado al ser expuestas a las sales biliares (17, 18). Las formas vegetativas ingeridas son destruidas por la acidez gástrica (10, 17, 18). Los flagelos le permiten al Cd movilizarse en el intestino y la cápsula rica en polisacáridos dificulta la fagocitosis. Su multiplicación se produce en el colon. Una síntesis de la patogénesis de la EACD, se muestra en la figura 1 (10, 11, 18).



Figura 1. Patogénesis de la EACD.

Cuando el Cd coloniza el intestino, el daño a los enterocitos es producido por las toxinas bacterianas: toxina A, toxina B y toxina binaria (9, 26, 45). Los genes para las toxinas de Cd (tcdA y tcdB) se encuentran localizados en un fragmento cromosómico largo de 19.6 kb, prerequisite para la virulencia. Cepas toxigenicas del Cd producen ambas toxinas, aunque recientemente se han aislado cepas mutantes que producen sólo una toxina y se han asociado a diarrea adquirida en el hospital (2, 10, 11, 18). Ambas toxinas junto con dos genes regulatorios (tcdC y tcdD) y un gene que codifica para la síntesis de una porina (tcdE) forman el locus de la patogenidad cromosómica (3, 46). Ambas toxinas producen colitis. Sin embargo, no todas las cepas de Cd producen toxinas, las cepas no toxigenicas no causan colitis (10).

La expresión de las toxinas A y B: tcdA y tcdB es inhibida por el gene tcdC y estimulada por el gen tcdD. Los polimorfismos o deleciones parciales de tcdC ocasionan una mayor producción de las toxinas A y B (10, 47). Como consecuencia de la actividad de estas toxinas, se produce la destrucción celular, mediante la siguiente secuencia de eventos: glicosilación proteica, alteración de la señalización intracelular, desintegración de la actina del citoesqueleto y apoptosis de las células epiteliales intestinales, con liberación de líquidos y productos inflamatorios y aumento en la permeabilidad de la mucosa (15, 16, 18, 48). La toxina A es una enterotoxina que rompe las uniones intercelulares de los enterocitos, facilitando el ingreso de la toxina B al enterocito, activa macrófagos y mastocitos (16, 18, 48). La toxina B tiene poca actividad enterotóxica pero es muy citotóxica in vitro. Las toxinas del Cd también causan quimiotaxis de leucocitos y aumento de la producción de citoquinas y otros mediadores inflamatorios, con la consecuente respuesta inflamatoria colónica profunda (10, 15, 16, 48). Estas toxinas aumentan la expresión y producción de IL-8 y de ICAM-1, las cuales median quimioatracción y adhesión de neutrófilos llevando a inflamación de la mucosa, necrosis celular y pérdida de proteínas (10, 11, 18).

Conforme se empeora la colitis, se producen ulceraciones focales y acumulación de desechos necróticos

y purulentos que forman la típica pseudomembrana, que en la colonoscopia se observa como placas amarillentas adherentes de color amarillo, cuyo diámetro varía entre 2 y 10 mm (figura 2), localizadas habitualmente en colon izquierdo y el recto, aunque puede verse en la totalidad del colon cuando hay pancolitis. El papel de la toxina binaria es aún desconocido (16, 18, 26, 45), aunque se cree que puede mediar la adhesión celular y facilitar la translocación intracelular de las otras toxinas.

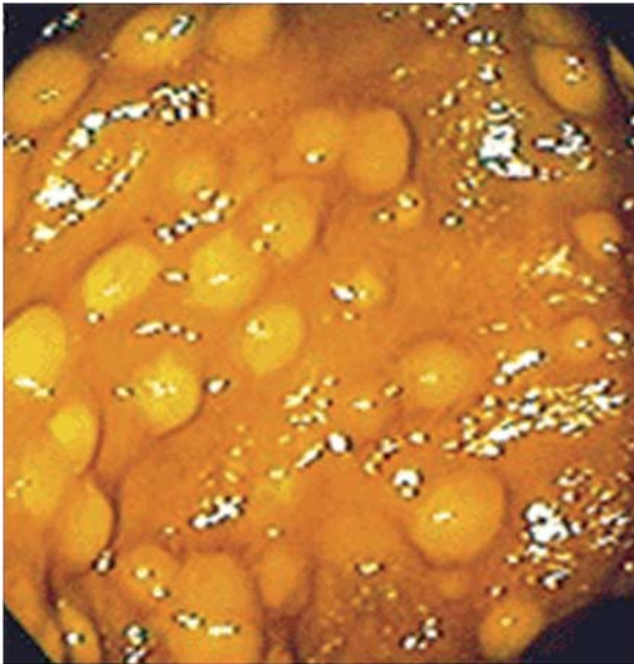


Figura 2. Infección por Cd, placas amarillentas.

Los individuos que adquieren Cd pueden ser solamente colonizados y permanecer asintomáticos, o desarrollar enfermedad y el estado inmune del huésped es un importante determinante de este desenlace, especialmente la producción de anticuerpos contra la toxina A (45, 49). Los pacientes que no desarrollan colitis tienen más altos niveles de anticuerpos antitoxina A, que los que sí presentan esta complicación y entre estos últimos, un mayor título contra la toxina A, se asocia con menor duración de la enfermedad y con menor riesgo de recurrencia (22, 49-51). Otro factor que participa en expresión de la EACD es la coexistencia de enfermedades severas.

DIAGNÓSTICO

En la actualidad la infección por Cd representa un serio desafío para los gastroenterólogos, conforme se ha documentado la emergencia de una cepa hipervirulenta con mayor severidad y mortalidad. Esto implica que los clínicos deben tener un alto índice de sospecha de la enfermedad en cualquier paciente que tenga diarrea y recientemente haya recibido antibióticos y especialmente quinolonas e incluso en pacientes de la comunidad que tengan diarrea severa sin el antecedente de antibioticoterapia (52). Así, el primer paso para el diagnóstico es la de sospecharla, en pacientes en general, que presenten diarrea, y las situaciones descritas en la tabla 4 (10, 11, 16, 18).

Tabla 4. Situaciones que hacen sospechar EACD.

Diarrea durante o después de antibioticoterapia (3 meses previos)
Diarrea durante hospitalización
Diarrea crónica que empeore
Historia previa de infección por <i>Clostridium difficile</i>
Procedimientos quirúrgicos previos
Diarrea severa y fiebre en pacientes de la comunidad
Cambios recientes en el hábito intestinal
Síntomas abdominales

Actualmente, el estudio de la EACD se hace con la determinación de las toxinas A y B, mediante inmunoensayo enzimático (IEE) en materia fecal o por la prueba de la citotoxicidad de la toxina en cultivos celulares, a partir de una muestra de heces (1, 18, 53). Dado que el ensayo citotóxico demora 48 horas para su realización y debe ser enviado a instituciones especializadas, la mayoría de hospitales usan el IEE. Éste puede detectar las toxinas A y B, o solamente la toxina A. Otro método para el diagnóstico es el cultivo de Cd (2, 10, 18).

La sensibilidad de un único IEE permanece aproximadamente en el 80% por espécimen de heces examinada, oscilando entre el 63 y 98% según el método de referencia empleado (2, 18, 53), por lo cual se ha recomendado el estudio de tres especímenes para

descartar realmente EACD. La especificidad oscila entre el 93 y 100%. El cultivo de tejido, ensayo citotóxico (demostración del efecto citopático de las toxinas en un cultivo celular), es 100 a 1.000 veces más sensible que el IEE para detectar la toxina B y puede también detectar toxina A (53). Un examen prometedor es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar el ADN del Cd en muestras de heces (10, 18). La sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos se muestra en la tabla 5 (10).

Tabla 5. Sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas en EACD.

Prueba	Sensibilidad	Especificidad
Cultivo	96%	99%
Toxina A	65-88%	65-100%
Toxina A y B	66-96%	93-100%
Citotoxicidad de toxinas y en cultivo	92-100%	99-100%
PCR	87-91%	96-100%

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

En la colonoscopia, el hallazgo de pseudomembranas es patognomónico de Cd (10). La radiografía simple de abdomen puede mostrar dilatación tanto del colon como de las asas del intestino delgado, así como el signo de la huella dactilar o “thumprinting” (16) que es la expresión de edema submucoso.

Un importante predictor de colitis fulminante inminente es la elevación súbita del recuento leucocitario entre 30.000 y 50.000, frecuentemente asociado a un aumento significativo de las formas en banda (10, 16, 18). En pacientes con diarrea asociada a Cd fulminante, la rectosigmoidoscopia flexible puede proveer un diagnóstico inmediato. El hallazgo de pseudomembranas es patognomónico de colitis por Cd. La TAC abdominal también puede ayudar a diagnosticar rápidamente colitis fulminante. En conjunto con la historia clínica, la presencia de ascitis, engrosamiento de la pared del colon, o dilatación de asas pueden categorizar la severidad de la colitis (12, 16).

Manifestaciones clínicas

Después de la ingestión y colonización intestinal por Cd, el individuo puede desarrollar enferme-

dad colónica o convertirse en portador asintomático (54, 55). En quienes se desarrolla enfermedad, el cuadro clínico varía desde diarrea acuosa hasta colitis fulminante pasando por colitis y colitis pseudomembranosa (2, 10, 11, 16, 18). En la enfermedad severa se presenta dolor abdominal, diarrea profusa generalmente no sanguinolenta y síntomas sistémicos como fiebre, náuseas, malestar y anorexia (2, 10, 11, 18) y en los exámenes de laboratorio, frecuentemente se encuentra leucocitosis, elevación de proteína C reactiva y disminución de la albúmina sérica (10). Cuando se requiere unidad de cuidados intensivos (UCI), la mortalidad a 30 días se ha encontrado asociada de manera independiente a los siguientes factores: leucocitosis mayor a 50.000/ml, lactato mayor o igual a 5 mmol/L, edad mayor a 75 años, inmunosupresión o shock (56). Es importante destacar que en algunos casos de colitis pseudomembranosa, no hay diarrea, como resultado de megacolon tóxico e íleo paralítico y en estos pacientes es clave para el diagnóstico, la distensión abdominal, la marcada leucocitosis, sí como las alteraciones en la radiografía simple de abdomen o el TAC abdominal.

El paciente típico presenta un cuadro agudo de diarrea líquida con dolor abdominal inferior, fiebre de bajo grado y leucocitosis, iniciándose durante o poco tiempo después de la administración de antibióticos. Las variaciones en la respuesta clínica dependen de la cepa infectante y de diferentes factores del huésped, tal como la presencia o ausencia de receptores colónicos para la toxina, la concentración de anticuerpos antitoxina específico en el suero y en las secreciones (2, 10, 11, 18). El espectro de las manifestaciones se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Espectro de la EACD.

Portador asintomático
Diarrea acuosa
Colitis
Dolor abdominal inferior
Fiebre, leucocitosis
Colitis pseudomembranosa
Colitis fulminante (1-5%)

1. *Portador asintomático* (2, 10, 18, 19). Individuo asintomático, porta y elimina organismos toxigénicos, que proveen un reservorio para la contaminación continuada del ambiente hospitalario. No se recomienda administración de tratamiento.
2. *Diarrea asociada a antibiótico sin colitis* ((1, 16, 19). Forma leve, es una presentación común en los pacientes hospitalizados. Con sólo tres a cuatro pérdidas de heces líquidas al día. El examen físico generalmente es normal o con leve sensibilidad abdominal. Fiebre, leucocitosis y deshidratación ausentes o leves. La rectosigmoidoscopia generalmente es normal. El cuadro generalmente se resuelve al suspender el antibiótico desencadenante sin necesidad de tratamiento con metronidazol.
3. *Colitis asociada a antibiótico sin formación de pseudomembrana* (1, 2, 10, 16, 19). Forma grave. Produce una enfermedad más seria con manifestaciones sistémicas como malestar, dolor y distensión abdominal, fiebre, náuseas, anorexia, diarrea profusa entre 5 y 15 deposiciones líquidas al día con leucocitos y hematías. Generalmente cursan con deshidratación. La rectosigmoidoscopia puede revelar colitis manifestada por eritema en parches o difuso sin formación de pseudomembranas. Ocasionalmente se han descrito complicaciones como megacolon tóxico, perforación colónica, reacción leucemoide, hipoalbuminemia con anasarca y persistencia de la diarrea durante meses.
4. *Colitis pseudomembranosa* (1, 2, 10, 16, 19). Cursa con el mismo cuadro de la colitis sin pseudomembranas, con distensión abdominal y manifestaciones sistémicas graves. La rectosigmoidoscopia o colonoscopia muestra las clásicas pseudomembranas. En algunos pacientes pueden no ser visualizadas en la rectosigmoidoscopia y encontrarse con la colonoscopia cuando están ubicadas en segmentos más proximales del colon. La TAC abdominal muestra engrosamiento de la pared colónica que puede envolver todo el colon.
5. *Colitis fulminante* (1, 2, 10, 56). Es la forma clínica más grave, con fiebre alta, confusión mental, taquicardia, severo dolor y distensión abdominal, sin ruidos intestinales, íleo paralítico que da una

paradójica disminución de la diarrea, pérdida de la tonicidad del músculo liso que genera megacolon. Con frecuencia hay edema de la mucosa del colon, pudiendo generarse perforación colónica y peritonitis. La colonoscopia está contraindicada, por el alto riesgo de perforación. Si se decide realizarla, (por un colonoscopista experto) se debe tener gran precaución con mínima insuflación de aire y suspendiendo el procedimiento cuando se identifiquen las pseudomembranas. Estos pacientes pueden requerir manejo quirúrgico con colectomía e ileostomía temporal, en casos de no respuesta al manejo médico. Si hay peritonitis o perforación el tratamiento obviamente es quirúrgico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EACD incluye el manejo inicial, el manejo de la enfermedad severa y el manejo de las recaídas (2, 10, 11, 16, 18).

El primer paso en el tratamiento de la EACD es suspender tan pronto como sea posible, el antibiótico relacionado con el desencadenamiento de la misma o cambiarlo por otro que tenga un menor espectro de actividad, ya que de continuarlo, se producen fallas en el tratamiento y aumentan las tasas de recaídas (57).

Además del manejo antibiótico es necesario dar terapia de soporte con líquidos y electrolitos e iniciar las precauciones de contacto (ver más adelante). Los medicamentos antiperistálticos como la loperamida y opiáceos, están contraindicados ya que pueden precipitar el desarrollo de megacolon tóxico y retardar la eliminación del Cd del intestino (10-12).

En casos de diarrea leve, la suspensión del antibiótico implicado, es suficiente para la resolución de los síntomas (11, 18), pero la mayoría de los casos requieren tratamiento con uno de los dos antibióticos estándar: metronidazol o vancomicina, los cuales han sido usados para el tratamiento de la enfermedad asociada a Cd durante los últimos 30 años (2, 10, 13, 18, 23, 45, 57). Estos antibióticos tienen eficacia similar en casos no severos (58-60). En uno de estos estudios (58), la tasa de éxito fue del 90 y 98% respectivamente. Recientemente se ha escrito

que con el surgimiento de la cepa NAP1, los pacientes tratados inicialmente con metronidazol pueden tener una mayor tasa de fracaso terapéutico (diarrea persistente después del tratamiento), comparada con la que ocurría previamente. Antes de 2003, el fracaso era del 10% y después de 2003, aumentó al 28% (61). Sin embargo, con el surgimiento de esta cepa, en un estudio observacional reciente, también se encontró pérdida de la eficacia de vancomicina comparada con metronidazol para prevenir complicaciones en EACD (62). Dado que éste es último es un estudio, observacional y por lo tanto no es posible controlar satisfactoriamente, las variables de confusión, el metronidazol se sigue considerando la droga de primera línea, siendo necesarios ensayos clínicos que comparen ambos medicamentos en pacientes con esta nueva cepa de Cd.

Se considera que los pacientes con manifestaciones clínicas (diarrea, dolor abdominal o náuseas o vómito) y una prueba positiva para toxina o hallazgos característicos a la colonoscopia, deben ser tratados con antibióticos (63, 64). La respuesta inmediata al tratamiento usualmente es buena, con mejoría de la diarrea entre 1 a 4 días, y resolución de la misma en dos semanas (2, 10, 11, 18). Sin embargo, del 12 al 24% de los pacientes que presentan un primer episodio de EACD, desarrollan un segundo episodio en los 2 meses siguientes. Si el paciente presenta enfermedad recurrente (más de 2 episodios) la frecuencia de posteriores recurrencias incrementa dramáticamente entre 50 a 65% (11, 15-18). Las recomendaciones terapéuticas actuales para la EACD, se resumen en la tabla 7 (2, 11, 15-18, 63-65).

Para los pacientes que ameritan tratamiento, los expertos y diferentes guías de manejo, recomiendan el metronidazol como terapia de primera línea (64-66). Esta recomendación se basa en:

- a. Eficacia equivalente entre metronidazol y vancomicina
- b. Riesgo de inducir colonización intestinal con enterococo vancomicina resistente, si este medicamento se utilizara frecuentemente (67)
- c. Mayor costo de la vancomicina.

La dosis por vía oral de metronidazol es de 250 a 500 mg cada 6 horas por 10 a 14 días. Su uso parenteral está indicado cuando hay intolerancia a la vía oral o hay complicaciones como íleo paralítico, megacolon tóxico o sepsis (2, 11, 15-18). Para algunos pacientes, este medicamento no es bien tolerado por sus efectos secundarios como sabor metálico, náusea, e incluso efecto antabús, así como también por la rara ocurrencia de neuropatía periférica dosis dependiente (10, 17, 23, 45). Los siguientes factores se han asociado con fracaso terapéutico del metronidazol: albúmina menor a 2,5 gramos/L y hospitalización en la unidad de cuidados intensivos (68). La tasa de fracaso cuando estos factores estuvieron presentes, fue del 38%. En tales casos, se podría iniciar como tratamiento de primera línea la vancomicina oral.

La vancomicina es considerada una droga de segunda por las razones mencionadas previamente. Es efectiva solamente por administración oral (2, 10, 11, 15-18). Por esta vía, no tiene absorción sistémica y por ello es el medicamento de elección en mujeres embarazadas. Su falta de absorción explica la prácticamente inexistencia de efectos adversos, excepto rash ocasionalmente (10, 18). La dosis recomendada es de 125 a 250 mg cada 6 horas por 10 a 14 días. Su uso en forma de enemas es útil cuando la vía oral no es posible por la severidad del cuadro clínico. En estos casos, generalmente se asocia con metronidazol intravenoso (10, 15-18, 65, 66). Hay consenso en que debe reservarse para casos más severos (2, 7, 10, 58, 59) o refractarios, incluyendo pacientes en UCI, un recuento leucocitario >20000, creatinina sérica elevada, EACD complicada por megacolon tóxico o sepsis o falla a respuesta con metronidazol luego de 48 a 72 horas o intolerancia al metronidazol (2, 10, 23, 44, 45).

Ambos medicamentos son considerados con eficacias equivalentes y están asociados a tasas de recurrencia de la infección del 15 al 35%. Se han publicado estudios con tasas de resistencia a metronidazol de 6,3% y resistencia intermedia a vancomicina de 3,1%. Las tasas de resistencia a metronidazol y a vancomicina fueron mayores en los aislamientos de pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana-VIH (22, 45).

Nuevos antimicrobianos

Teniendo en cuenta que después de tres décadas el tratamiento de la EACD, se hace básicamente con los dos antibióticos mencionados, para la comunidad científica es deseable encontrar alternativas para los mismos, ya que ambos tienen desventajas. Entre los nuevos medicamentos se encuentran los siguientes:

- a. *Nitasoxanida*. Es una benzamida nitrotiazol, que además tiene actividad contra diversos parásitos intestinales (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Isospora belli*, *Blastocystis hominis*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichura*) (69). Después de su administración oral, el 66% del medicamento es excretado en las heces en su forma deacetilada, la cual es activa contra Cd (70). En un estudio reciente, nitasoxanida 500 mg cada 12 horas tuvo eficacia similar a metronidazol 250 mg cada 6 horas en EACD (71) y en pacientes resistentes a metronidazol la respuesta favorable es del 76% (72).
- b. *Rifaximina*. Éste es un antibiótico de amplio espectro derivado de la rifamicina, con acción casi totalmente intraluminal (se absorbe menos del 0,4%) (73). Tiene actividad in vitro contra Cd (73, 74) y recientemente se encontró que fue tan eficaz como vancomicina en la desaparición inicial de síntomas en EACD (75). En otro estudio se encontró que la terapia secuencial con vancomicina inicial, seguida de rifaximina evita recaídas futuras (76).
- c. *Teicoplanina*. Este medicamento es tan efectivo como metronidazol y vancomicina (77) y en un metanálisis reciente fue superior a vancomicina para la cura bacteriológica y ligeramente mejor para la cura sintomática (75). En este mismo metanálisis, se encontró que vancomicina, metronidazol, bacitracina, ácido fusídico, rifampicina y rifaximina, y nitasoxanide, fueron similares en eficacia en cuanto a respuesta clínica (75).

Cirugía

El tratamiento quirúrgico está indicado en las siguientes situaciones (78-80): megacolon tóxico,

perforación intestinal, toxicidad sistémica con fracaso del tratamiento médico dentro de 48 horas. No obstante la clara indicación de cirugía, la mortalidad postoperatoria es alta siendo mayor para la colectomía subtotal, con respecto a la total (81). La cirugía de urgencia recomendada en estos pacientes es colectomía total, con preservación del recto e ileostomía (56, 82). En casos severos el equipo terapéutico debería estar conformado por el gastroenterólogo, el cirujano de colon y recto y el intensivista.

Tratamientos no antibióticos

Probióticos. Los probióticos son monocultivos o cultivos mixtos de microorganismos vivos no patógenos, los cuales al ser administrados al huésped mejoran las propiedades y el restablecimiento de la microflora intestinal, estimulan la respuesta inmune, estimulan la producción de enzimas que degradan las toxinas patogénicas y/o bloquean sus sitios de unión en el colon (83-85). Especies de *Lactobacillus* y *Saccharomyces boulardii* han demostrado reducir la ocurrencia de diarrea asociada al Cd cuando se administran en conjunto con los antibióticos. Varios estudios e informes de casos han examinado los probióticos, usualmente en combinación con vancomicina o metronidazol recomendándolos para el tratamiento de EACD recurrente, pero no proveen evidencia suficiente que apoye su uso rutinario de probióticos (44, 45, 86), aunque en un metanálisis reciente, se encontró que tres probióticos (*Sacharomyces boulardii*, *lactobacilus rhamnosus* GG y una mezcla de diferentes probióticos) redujeron de manera significativa el desarrollo de diarrea asociada a antibióticos, pero solo el *S. boulardii* tuvo eficacia en EACD (87).

Resinas que unen toxinas. Otra estrategia de tratamiento ha sido el uso de absorbentes como las resinas de intercambio iónico, oligosacáridos y polímeros, para fijar las toxinas en la luz intestinal antes de que éstas ataquen al enterocito y produzcan enfermedad (10, 45). Las resinas de intercambio iónico estudiadas son la colestiramina y el colestipol; la primera demostró que fija las toxinas del Cd en hamsters; su uso no es recomendado cuando se administra tra-

tamiento con vancomicina, debido a su propiedad para fijarla disminuyendo sus niveles terapéuticos. La segunda no mostró diferencia en la excreción fecal de las toxinas del Cd (45). En cambio, Tolevamer, una nueva resina, desarrollada específicamente para EACD, ha demostrado eficacia prometedora (88). En este ensayo clínico, se encontró que Tolevamer a dosis de 3 gr/día, resolvió la diarrea en el 67% de los pacientes y en el 83% cuando se utilizaron 6 gr/día, sin embargo con vancomicina fue de 91% y las tasas de recurrencia fueron similares en los tres grupos: 23% para las dosis bajas de la resina, 10% para las dosis altas de la misma y 19% para vancomicina.

Immunoglobulinas intravenosas. Esta forma de tratamiento ha sido utilizada como adyuvante a la antibioticoterapia, en pacientes con EACD refractaria, aunque en un estudio reciente no demostró utilidad con respecto al grupo control (89).

Pacientes con inmunodeficiencia han sido tratados con inmunoglobulina intravenosa, y han mejorado de la EACD, pero sólo un modesto incremento en los niveles de anticuerpos antitoxina A. Aunque el sistema inmune ha mostrado ser un importante factor de riesgo para EACD, el papel de las inmunoglobulinas no ha sido investigado con ensayos clínicos aleatorizados, controlados (45). Vacunación activa con vacuna toxoide con toxinas A y B del Cd inactivas en formalina han sido estudiadas, observando inducción de respuesta inmune en voluntarios sanos; sin embargo, podría no ser tan efectiva en paciente con riesgo para infección por Cd, que característicamente falla en montar la respuesta inmune contra Cd (44, 45,49).

Bacterioterapia fecal. Es una estrategia considerada para pacientes con enfermedad severa y recurrente, como se discutirá más adelante.

TRATAMIENTO DE LAS EACD RECURRENTE

La EACD típicamente recurre en el 20% de los pacientes, a pesar de un adecuado tratamiento con metronidazol o vancomicina (90). La recaída o recurrencia se define como la desaparición de los síntomas durante el curso de un tratamiento adecuado,

seguido por la subsiguiente reaparición de la diarrea y de los otros síntomas, después de suspender el tratamiento (63). Esta situación se debe distinguir del cuadro de diarrea persistente que no se resuelve durante el tratamiento, en cuyo caso, se debe pensar en otras causas, que de estar ausentes, se considera que se trata de EACD refractaria (63). Asimismo, la recaída se debe distinguir de reinfección con la misma o con una cepa diferente de Cd (62). Con técnicas moleculares, se ha demostrado que hasta el 50% de las recaídas son reinfecciones con cepas diferentes a las de la infección original (91, 92). La mayoría de las recurrencias se producen dentro de dos a cuatro semanas después de la resolución del primer episodio, aunque algunos casos pueden ocurrir después de dos a tres meses (93). Desde la aparición de la cepa NAP1, la tasa de enfermedad recurrente pasó de 20% a 40% después de 2003 (61). Después de una recurrencia, se producen recurrencias adicionales en el 40 a 60% de los pacientes (94). Los factores de riesgo asociados con recaídas incluyen: uso prolongado de antibióticos, hospitalización prolongada, edad superior a 65 años, diverticulosis y la presencia de comorbilidades (63, 95).

Se desconoce la fisiopatología de la enfermedad recurrente. Entre los factores involucrados, se considera la persistencia de la alteración de la flora fecal colónica, que favorece el sobrecrecimiento de Cd, persistencia de esporas de la infección inicial de Cd dentro de los divertículos que no son eliminadas por el peristaltismo normal como tampoco con los antibióticos debido a poca exposición a los mismos (96). También se ha considerado que una deficiente respuesta inmune contra las toxinas de Cd puede predisponer a las recaídas. Con respecto a esto último, recientemente se encontró que los pacientes con enfermedad recurrente tenían selectivamente menor producción de IgG2 e IgG3 contra la toxina A de Cd (97). Estos hallazgos permiten considerar la medición de antitoxina A IgG2/3 en pacientes con EACD para seleccionar el tratamiento con medicamentos que tengan menor riesgo de recurrencias.

La sintomatología clínica de la recaída es similar a la del episodio inicial de la EACD sin que sea

más severa (63). Es importante destacar que una prueba positiva para toxinas en materia fecal, no excluye que el paciente sea un portador asintomático, siendo necesario tener en cuenta otras causas infecciosas de diarrea, así como enfermedad inflamatoria intestinal o incluso síndrome de intestino irritable (63), por lo cual se debe considerar la colonoscopia en casos atípicos.

Las estrategias de manejo en casos de recurrencia son variadas (tabla 7), sin existir un esquema de manejo universalmente exitoso y la mayoría de recomendaciones no son fuertemente basadas en la evidencia (90). En pacientes con síntomas leves pueden ser manejados conservadoramente sin antibióticos, pero si los síntomas son persistentes o el paciente es un adulto mayor, o tiene enfermedades concomitantes, la recaída inicial se puede tratar con metronidazol (63). La vancomicina es elegida como terapia inicial para el primer episodio de recaída si ésta es severa (10, 45, 63). Como se mencionó previamente, los pacientes que presentan una recaída, tienen alto riesgo de presentar recaídas adicionales. El tratamiento repetido con antibióticos (metronidazol o vancomicina) está indicado. Cuando se utiliza vancomicina en dosis decrecientes o en pulsos es superior para evitar recaídas adicionales, comparada con un curso usual de diez días (98). Las tasas de recurrencias fueron de 71% con un curso de diez días, 31% después de un tratamiento con dosis decrecientes y 14% después de utilizar pulsos (98).

En casos de múltiples recaídas, se utiliza vancomicina en dosis decrecientes con o sin probióticos (63). Cuando ha sido administrada en dosis pulsadas o escalonadas, basados en el concepto de que si el medicamento es dado cada pocos días o en disminución progresiva de las dosis podría permitir que las esporas del *Cd* germinen y se hagan susceptibles a ser destruidas por el antibiótico (10).

El tratamiento más aplicado es vancomicina durante cuatro a seis semanas escalonado: 125 mg cada 6 horas la primera semana; 125 mg cada 12 horas la segunda semana; 125 mg cada 24 horas la tercera semana, 125 mg interdiarios (cada 48 horas) la cuarta semana; 125 mg cada 72 horas durante 14 días (quinta y sexta semana) (1, 2, 12, 99). En este esquema, se recomienda utilizar probióticos: *Saccharomyces boulardii* 500 mg oralmente dos veces al día durante tres semanas, iniciándolos en la última semana del protocolo de dosis decrecientes (6asemana) y continuarlos durante dos semanas adicionales (10, 86, 99).

Los síntomas pueden recurrir hasta en el 10 a 20% de los casos a pesar de una buena respuesta clínica al tratamiento inicial. Algunos estudios han tratado de identificar los grupos de alto riesgo de recurrencia de diarrea asociada al *Cd*, entre los que se encuentran pacientes con insuficiencia renal crónica, casos de múltiples episodios previos de EACD, individuos que precisaron continuación del tratamiento antibiótico, enfermos con EACD adquirida en la comunidad, leucocitosis superior a 15.000/L e infección

Tabla 7. Recomendaciones terapéuticas para la EACD.

<i>1er paso.</i> Suspender el antibiótico desencadenante (si es posible)
<i>Tratamiento de elección.</i> Metronidazol oral: 250 mg cada seis horas o 500 mg cada 8 horas durante 10 a 14 días. Se dará por vía intravenosa si hay restricción de la vía oral, la enfermedad es severa o hay complicaciones
<i>Tratamiento alternativo.</i> Vancomicina oral: 125 a 250 mg cada seis horas durante 10 a 14 días
<i>Tratamiento de enfermedad recurrente.</i> Repetir el tratamiento con metronidazol o vancomicina Dosis decreciente o pulsos de vancomicina Bacterioterapia fecal Bacitracina 25000 unidades oralmente cuatro veces al día
<i>Tratamiento de ayuda con probióticos.</i> <i>Sacharomyces boulardii</i> 500 mg oralmente dos veces al día o <i>Lactobacillus GG</i> (20 por 10 a la 9 unidades formadoras de colonia)

por ciertas cepas de CD. Aproximadamente el 50% de las recurrencias se deben a reinfección por cepas diferentes y no a recidiva (90).

Otra forma de tratar las recurrencias de EACD es la bacterioterapia con materia fecal (100). Esta terapia consiste en administrar al paciente materia fecal intracolónica, de un individuo sano (100). El protocolo para la administración de las heces es el siguiente. Al “donador” de la materia fecal se le debe estudiar la sangre para patógenos (virus A, B, C, VIH1, VIH 2, sífilis), así como también las materias fecales (coprocultivo para patógenos entéricos) y examen microscópico para parásitos y huevos. El donador debe estar clínicamente sano, tener deposiciones diarias normales, no haber recibido antibióticos en los últimos seis meses y puede ser un familiar o un amigo que no tenga contacto estrecho con el paciente (hijos o cónyuge), teóricamente para evitar utilizar flora bacteriana con alguna similitud y que adicionalmente pueda ser un portador asintomático del Cd (101). Al paciente se le administra vancomicina oral 500 mg dos veces al día durante una semana, seguido de polietilenglicol con electrolitos (Klean prep® o Nulytely®) para producir lavado intestinal. La materia fecal del “donante” es de 200 a 300 gramos, la cual se diluye en 200 a 300 ml de solución salina y se administra en forma de enema dentro de 10 minutos después de su preparación y se repite diariamente durante cinco días (100, 101).

Se desconocen los mecanismos de acción de esta terapia fecal. Sin embargo, la reaparición de bacteroides hace suponer que estos gérmenes están involucrados como restauradores de la flora fecal que ha sido destruida por antibioticoterapia previa. En estudios experimentales se ha encontrado que la colonización por bacteroides se asocia con corrección de las deficiencias de linfocitos T y del imbalance TH1/TH2, e inducción de producción de citoquinas por parte del huésped, favoreciendo protección del mismo (102).

Otros medicamentos

Probióticos. Los estudios no son concluyentes.

Prevención

La prevención de la EACD es un desafío y para el control de los brotes, se han considerado varias estrategias, que se muestran en la tabla 8 (103, 104). La piedra angular de la prevención de la EACD continúa siendo el lavado de manos entre el contacto con pacientes y el apropiado uso y control de los antibióticos (104). El alcohol glicerinado que se frota en las manos ampliamente usado en los hospitales no mata las esporas del Cd (44). Es importante sospechar la enfermedad y realizar un rápido diagnóstico con la detección de las toxinas del Cd. Aislar al paciente (aislamiento entérico) y desinfectar los objetos y el ambiente que le rodean con soluciones como hipoclorito de sodio, glutaraldehído alcalino y óxido de etileno. Educar al personal de salud para que se mantengan las precauciones continuamente hasta que la diarrea cese (1, 12, 17).

Tabla 8. Estrategias sugeridas para controlar la diseminación de CD.

Variable	Efectividad basada en evidencias	Efectividad no probada
Evitar Diseminación (Bacterias/ esporas)	Guantes desechables	Sala individual
	Termómetros desechables	Lavado de manos con alcohol
	Precauciones de contacto Desinfección medioambiental	Batas sin lavado de manos
Disminución de Enfermedad Clínica	Diagnóstico oportuno	Tratamiento portador asintomático
	Tratamiento portador sintomático	Vacunas
Disminuir recurrencias	Pulsos/disminución progresiva de vancomicina	Disminución/pulsos metronidazol
	Probióticos(organismos vivos)	Probióticos (fibra inerte)

Puntos para recordar

- La infección por Cd adquirida en la comunidad está aumentando y en la actualidad representa una de las infecciones más importantes para el gastroenterólogo.
- La incidencia de EACD está aumentando.
- Recientemente hubo brotes de EACD con manifestaciones más severas y mayor mortalidad.
- La nueva cepa NAP1/027/BI es hipervirulenta, produce más toxinas A y B y expresa un gen para la toxina binaria.

- La EACD puede ser subdiagnosticada si solamente se realiza determinación de toxinas en una sola muestra de materia fecal o si no se investiga la enfermedad en pacientes de alto riesgo con manifestaciones atípicas.
- Vancomicina y metronidazol continúan siendo los medicamentos estándares para el tratamiento de la EACD.
- Las quinolonas representan medicamentos de alto riesgo para la aparición de la EACD.
- Existe la posibilidad de que los IBP(s) predispongan a la EACD.

REFERENCIAS

1. Pareja Sierra T, Hornillos Calvo M. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en el paciente anciano. *Rev Clin Esp* 2007; 207(2): 30-34.
2. Surawicz C. *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology* 2005; 46-49.
3. Bartlett JG, Perl TM. The new *Clostridium difficile*: what does it mean? *N Engl J Med* 2005; 353: 2503-5.
4. McDonald LC, Owings M, Jeringan D. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1966-2003. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 409-15.
5. Loo VG, Poirier L, Millar MA, et al. A predominantly clonal multiinstitutional outbreak of *Clostridium difficile* associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353: 2442-9.
6. Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributed to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Québec. *Can Med Assoc J* 2005; 173: 1037-42.
7. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Québec from 1991 to 2003; a changing pattern disease severity. *Can Med Assoc J* 2004; 171: 466-72.
8. Hubert B, Loo VG, Bourgault AM, et al. Portrait of the geographic dissemination of the *Clostridium difficile* North American pulsed-field type 1 strain and the epidemiology of *C. difficile*-associated disease in Quebec. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 238-44.
9. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; 353: 2433-41
10. Aslam S, Musher DM. An update of diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile*. *Gastroenterol Clin N Am* 2006; 35: 315-35.
11. Durai R. Epidemiology, pathogenesis and management of *Clostridium difficile* infections. *Dig Dis sci* 2007; 52: 2958-62.
12. Cookson B. Hypervirulent strains of *Clostridium difficile*. *Posgrad Med J* 2007; 83: 291-295.
13. Kelly C, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *Current Concepts* 1994; 220: 257-262.
14. Mylonakis E, Ryan E, Calderwood S. *Clostridium difficile*- Associated diarrhea. *Arch Intern Med*. 2001; 161:525-533.
15. Bartlett J, Perl T. The new *Clostridium difficile*-What does it mean? *N Engl J Med* 2005; 353: 2503-04.
16. Starr J. *Clostridium difficile* associated diarrhoea: diagnosis and treatment. *BMJ* 2005; 338: 498-501.
17. Bouza E, Muñoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by *Clostridium difficile*. *Clinical Microbiol Infect* 2005; 11(suppl 4): 57-64.
18. Schroeder M. *Clostridium difficile*- Associated diarrhea. *Am Fam Physician* 2005; 71: 921-28.
19. La Mont JT. Clinical manifestations and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Up to Date* 2006.
20. Owens R. C. *Clostridium difficile* associated disease. *Changing Epidemiology and implications for management*. *Drugs* 2007; 67: 487-502.
21. Kumar V, Yoslevitz S, Dutta SK. *Clostridium difficile* colitis: Ashift form a traditional hospital acquired infection to a community and nursing home-based disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: A68.
22. Peláez, et al. Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to Metronidazole and Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(6): 1647-1650.
23. Aslam S, Hamill R, Musher D. Treatment of *Clostridium difficile* associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 549-57.
24. Monaghan T, Boswell T, Mahida YR. Recents advances in *clostridium difficile*-associated disease. *Gut* (Published online) 2008.

25. Bartlett J. Antibiotic associated Diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346(5): 334-449.
26. Cloud J, Kelly C. Update on *Clostridium difficile* associated disease. *Cur Opin Gastroenterol* 2007; 23: 4-9.
27. Dial S, Delaney J, Barkun A, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005; 294: 2989-2995.
28. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospitals inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004; 171: 33-8.
29. Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, et al. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 26: 613-19.
30. Cunningham R, Dale B, Undy B, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhea. *J Hosp Infection* 2003; 54: 243-5.
31. Pepin J, Sabe N, Coulombe MA, et al. Emergent of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile* associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Québec. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1254-60.
32. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infections in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2047-56.
33. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *CI Microbiol Rev* 2005; 18: 247-63.
34. Mylonaki M, Lanced L, Pantes A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: important of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 775-8.
35. Meyer AM, Ramzan NN, Loftus EV, et al. The diagnostic yield of stool patogen studies during relapses of inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 772-5.
36. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 345-51.
37. Rodeman JF, Dubberke ER, Reske KA, et al. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 339-44.
38. Kuipper EJ, van den Berg RJ, Debast S, et al. *Clostridium difficile*, PCR ripotype 027, toxinotype III in the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 827-30.
39. McDonald LC Coignard D, Dubberke E, et al. Ad Hoc *Clostridium difficile* surveillance working group. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 140-5.
40. Musher D, Logan N. Epidemic *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2006; 354: 1199-1203.
41. Di Francesco V, Fantin F, Omizzolo F, Residori L, Bissoli L, Bosello O, Zamboni M. The anorexia of aging. *Dig Dis* 2007; 25: 129-137.
42. Holt PR. Intestinal malabsorption in the elderly. *Dig Dis* 2007; 25: 144-150.
43. Spinzi GC. Bowel Care in the elderly. *Dig Dis* 2007; 25: 160-165.
44. Salles N. Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. *Dig Dis* 2007; 25: 112-117.
45. McFarland L. Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: what really works? *J Med Microbiol* 2005; 54: 101-111.
46. Martirosian G, Szczesny A, Silva J. *Clostridium difficile* in emergency room. *Anaerobe* 2005; 11: 258-261.
47. Hookman P, Barkin J. *Clostridium difficile* Associated disorders/ Diarrhea and *Clostridium difficile* colitis: The emergence of a more virulent era. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1071-1075.
48. Reinert D, Jank T, Aktories K, Schulz G. Structural basis for the function of *Clostridium difficile* toxin B. *J Mol Biol* 2005; 351: 973-981.
49. Kyne L, Warny M, Oamar A, Kelly C. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000; 392: 340-7.
50. Kyne L, Warny M, Qamar A, et al. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Lancet* 2001; 357: 189-93
51. Warny M, Vaerman JP, Avesani V, et al. Human antibody response to *Clostridium difficile* toxin A in relation to clinical course of infection. *Infect Immun* 1994; 62: 384-9.
52. Bolsón DB, McDonald C. The challenges posed by reemerging *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 222-7.

53. Delmée M, Van Broeck J, Simon A, Janssens M, Avesani V. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* associated diarrhoea: a plea for culture. *J Med Microbiol* 2005; 54: 187-191.
54. Jonson S, Clabots LR, Linn FV, et al. Nosocomial *Clostridium difficile* colonization and disease. *Lancet* 1990; 336: 97-100.
55. Spencer RC. Clinical impact and associated costs of *Clostridium difficile*-associated disease. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(suppl 3): 5-12.
56. Lamontagne F, Labbe AC, Haeck O, Lesur O, 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.
57. Modena S, Gollamudi S, Friedenberg F. Continuation of antibiotics are associated with failure of Metronidazole for *Clostridium difficile* associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 49-54.
58. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A Comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 302-8.
59. Wenish C, Parschalk B, Hasenhundle M, et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin infect Dis* 1996; 22: 813-9.
60. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Lancet* 1983; 2: 1043-6.
61. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1591-6.
62. Pepin J, Valiquette L, Gagnos S, et al. Outcomes of *Clostridium difficile*-associated disease treated with metronidazole or vancomycin before and after the emergence of NAP1/027. *Am J gastroenterol* 2007; 102: 2781-8.
63. Nelly CP, LaMont JT. Treatment of antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridium difficile*. Up to Date 2008.
64. Barlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-9.
65. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis. American Collage of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 739-50.
66. Islam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 549-7.
67. Shen EP, Surawicz CM. The changing FACE of *Clostridium difficile*: What treatment options remain? *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2789-92.
68. Fernández A, Anand G, Friedenberg F. Factors associated with failure of metronidazole in *Clostridium difficile*-associated disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 414-8.
69. Fox LM, Saravolatz LD. Nitaxoxanida: a new thiazolidine antiparasitic agent. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1173-80.
70. Dubreuil L, Houcke I, Mouton Y, et al. In Vitro evaluation of activities of nitaxoxanide and tizoxanide against anaerobes and aerobic organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2266-70.
71. Musher DM, Logan N, Hamill RJ, et al. Nitaxoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 421-7.
72. Musher DM, Logan Mehendiratta V, et al. *Clostridium difficile* colitis that fails conventional metronidazole therapy: response to nitaxoxanide. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 705-10.
73. Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; 51(Suppl 1): 36-66.
74. Hecht DW, Galang MA, Sambol SP, et al. In Vitro activities of 15 antimicrobials agents against 110 toxigenic *Clostridium difficile* clinical isolates collected from 1983 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2716-9.
75. Nelson R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD004610.
76. Jonson S, Schriever C, Galang M, et al. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 846-50.
77. Wenish C, Parshalk B, Hasenhundle M, et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole and fusidic for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin infect Dis* 1996; 22: 813-8.

78. Synnott K, Mealy K, Ferry C, et al. Timing of surgery for fulminating pseudomembranous colitis. *Br J Surg* 1998; 85:160: 535-9.
79. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminate *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002; 235: 363-8.
80. Millar MA. Clinical management of *Clostridium difficile*-associated disease. *Clin Infect Dis* 2007; 45(suppl 2): S122-30.
81. Koss K, Clark MA, Sanders DS, et al. The outcome of surgery in fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Colorectal Dis* 2006; 8: 1620-6.
82. Morris JB, Zollinger RM, Stellato TA. Role of surgery in antibiotic-induced pseudomembranous enterocolitis. *Am J Surg* 1990; 160: 535-40.
83. Farland LV. A review of the evidence of health claims for biotherapeutic agents. *Microbiol Ecol Health Dis* 2000; 12: 65-76.
84. Qamar A, Aboudola S, Warny M, et al. *Sacharomyces boulardii* stimulates intestinal immunoglobulin A immune response to *Clostridium difficile* toxin A in mice. *Infect Immun* 2001; 69: 2762-5.
85. Elmer GW. Probiotics: "Living drug". *Am J Health Syst Pharm* 2001; 69: 2762-5.
86. Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile* associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ* 2005; 173(2): 167-70.
87. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 812-22.
88. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, et al. Tolevamier a novel nonantibiotic polymer compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 111-6.
89. Juang P, Skledar SJ, Sgheib NK, et al. Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Infect Control* 2007; 35: 131-6.
90. Maroo S, Lamont J. Recurrent *Clostridium difficile*. *Gastroenterology* 2006; 130: 1311-6.
91. Bardut F, Richard A, Hamadi K, et al. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile* associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2386-91.
92. Noren T, Akerlund T, Back E, et al. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired *Clostridium difficile* infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2365-70.
93. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz C. Breaking the cycle: treatment strategies for the 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769-75.
94. Surawicz C. *Clostridium difficile* infection. *AGA Reviews* 2006: 46-9.
95. Pepin J, Routhier S, Gagnon S, et al. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 758-63.
96. Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC, et al. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 867-71.
97. Katchar K, Taylor CP, Tummala S, et al. Association between IgG2 and IgG3 subclass response to Toxin A and recurrent *Clostridium difficile*-associated disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 70713.
98. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769-74.
99. Hurley B. and Nguyen C. The spectrum of Pseudomembranous Enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2177-2184.
100. Borody TJ, Leis S, Pang G, et al. Fecal bacteriotherapy in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Up to Date* 2008.
101. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, et al. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 475-80.
102. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, et al. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005; 122: 107-12.
103. McFarland LV. Update on the changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 40-8.
104. McDonald JR. Prevention and control of *Clostridium difficile* in hospital and institutional settings. *Up to Date* 2008.