

Infección por *Clostridium difficile*

Mónica Ivonne Portillo-López,* M. Alejandro Castellanos-Urdabay,** Elena Cortés-Nava,***
Roberto Chiprut****

Recepción versión modificada 17 de noviembre del 2000; aceptación 24 de noviembre del 2000

Resumen

El Clostridium difficile es un bacilo anaerobio formador de esporas subterminales grandes, de forma oval, localizadas en el intestino. Posee dos enterotoxinas que producen amplios daños en las células del intestino y así ocasionar diarrea. Los pacientes pueden presentar un amplio espectro de la enfermedad, que va de la diarrea simple no complicada asociada al uso de antibióticos, hasta la colitis pseudomembranosa asociada al uso de éstos, potencialmente mortal. El C. difficile no tiene serotipos. Existen cepas patógenas y no patógenas. Las últimas producen cantidades variables de toxina A (enterotoxina) y B (citotoxina). Los tratamientos con antibióticos de amplio espectro eliminan gran cantidad de la flora normal, permitiendo sobrecrecimiento del C. difficile patógeno. No existen defensas inmunológicas definidas del huésped. El tratamiento puede basarse en metronidazol o vancomicina, aunque suelen ocurrir recidivas. Puede requerirse tratamiento de apoyo.

Palabras clave: *Clostridium difficile*, colitis pseudomembranosa, diarrea crónica.

Summary

Clostridium difficile is an anaerobic species consisting of bacilli with large, oval, subterminal spores, normally found in intestines. It uses two toxins, which produce cytopathic changes in the intestinal mucosae, causing diarrhea. Patients can present a spectrum of disease that varies from uncomplicated antibiotic-associated diarrhea to life threatening antibiotic-associated pseudomembranous colitis. C. difficile is the only species. There are no defined serotypes. Toxigenic and nontoxigenic strains exist. The former produce varying amounts of toxin A (enterotoxin) and toxin B (cytotoxin). Broad spectrum antibiotic therapy eliminates much competing normal flora, permitting intestinal overgrowth of toxigenic C. difficile. There are no defined host defenses. Metronidazole and vancomycin should be used therapeutically, however, relapses can occur. Supportive therapy may be needed.

Key words: *Clostridium difficile*, pseudomembranous colitis, chronic diarrhea.

Introducción

Considerado en la actualidad como un creciente problema de salud, con repercusiones cada vez más serias en el mundo entero, *C. difficile* es una de las bacterias patógenas hospitalarias más frecuentes, agente causal de la colitis pseudomembranosa asociada a antibioticoterapia.¹

Fue descubierto en 1935 y descrito por Hall y O'Toole² como una bacteria difícil de aislar y de lento crecimiento en el cultivo. Desde el decenio de los 60 se obtuvo de pacientes con colitis pseudomembranosa asociada a tratamiento con antibióticos de amplio espectro, especialmente lincomicina y clindamicina. Se creía que la colitis pseudomembranosa era producto de una isquemia

* Coordinadora de Investigación Clínica. Instituto Mexicano de Investigación Clínica.

** Médico Cirujano, UNAM. Profesor definitivo de Histología y Embriología. Jefe de Sección de Patología Estructural y Funcional. Investigador del Departamento de Biología Humana UNAM. Directora de Educación y Traducción. Instituto Mexicano de Investigación Clínica.

*** Investigador. Instituto Mexicano de Investigación Clínica. Director de Asuntos Regulatorios-IMIC.

**** Presidente Instituto Mexicano de Investigación Clínica. Clinical Professor UCLA. Physician Attendant Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Roberto Chiprut, Director General del Instituto Mexicano de Investigación Clínica, Durango 216, México, D.F. C.P. 06700.

de la mucosa o una infección viral, hasta que Larson³ y sus colegas reportaron en 1977 que las muestras de heces de pacientes afectados contenían una toxina que provocaba cambios citopáticos en los cultivos de células. En 1978 se identificó al *C. difficile* como agente causal de este padecimiento. En la actualidad se sabe que la infección por *C. difficile* es responsable de virtualmente todos los casos de colitis pseudomembranosa y de hasta 20% de los cuadros de diarrea asociada con antibióticos sin manifestaciones de colitis.⁴

Ya que continúa infectando a millones de pacientes cada año, el *C. difficile* constituye un reto diagnóstico y de tratamiento al que se dedican numerosos estudios de investigación. Gracias a éstos, en los últimos diez años se han hecho avances importantes en la comprensión de la fisiopatología de la infección por *C. difficile*, y se ha propuesto para ella una amplia variedad de tratamientos.⁵

Patogenia

Esta bacteria se encuentra en forma libre en el ambiente, incluyendo el suelo y el agua. El reservorio más importante de *C. difficile* en el ambiente hospitalario son los pacientes con colitis pseudomembranosa. Se adquiere por vía fecal-oral en forma de esporas resistentes al calor que persisten en el medio durante meses o años.

Al disminuir la resistencia a la colonización, las esporas prevalecen en el tubo digestivo. Van der Waaij y colaboradores⁶ acuñaron el término *resistencia a la colonización* para describir el papel protector de la flora del tracto gastrointestinal normal, que evita la colonización por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos.⁷ Se ha logrado establecer que las bacterias anaerobias desempeñan un papel muy importante en la resistencia a la colonización.⁸ No se conocen con precisión los mecanismos de resistencia a la colonización, pero se supone que son múltiples, como la capacidad de algunas bacterias para inactivar a los beta-lactámicos y otros antibióticos.⁹

La colitis pseudomembranosa (CSM) provocada por *C. difficile* es el resultado de la alteración de la flora bacteriana normal del colon que permite la sobrepoblación del clostridium y la liberación de

toxinas de acción enteral A y B. Esto suele ocurrir en torno al uso de antibióticos, en especial los de amplio espectro.¹⁰

Esta bacteria produce dos toxinas a las cuales el colon es susceptible.¹¹ La enterotoxina A y la citotoxina B.¹² Ambas producen permeabilidad vascular y hemorragia, pero sólo la A produce acumulación de líquidos y de células inflamatorias: macrófagos, mastocitos, linfocitos y neutrófilos, con la consiguiente liberación de mediadores, como prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas, óxido nítrico y citosinas.¹³ Estas sustancias constituyen el factor activador de la respuesta inflamatoria de la colitis pseudomembranosa, (Cuadro I).

Cuadro I. Toxinas del *C. difficile*.

Toxina A	Enterotoxina hemorrágica responsable del síndrome clínico grave. Actividad principal en el colon.
Toxina B	Toxina citotónica, sin efecto en el colon, aunque es mortal si se administra por vía IV.

Se ha encontrado que pequeñas cantidades de la toxina A provocan suficiente daño intestinal para que la toxina B pueda atravesar la barrera intestinal y producir efectos sistémicos.

Toxinas del *C. difficile*

La toxina B es aproximadamente 1000 veces más potente que la toxina A y causa modificaciones morfológicas y electrofisiológicas de la mucosa del colon humano.¹⁴ Además, estimula la síntesis de potentes mediadores inflamatorios en monocitos y macrófagos y ha mostrado mayor hostilidad contra el epitelio del colon *in vitro*.¹⁵ En conclusión, las toxinas A y B facilitan la adherencia bacteriana y la penetración a través de la barrera epitelial del intestino.¹⁶⁻¹⁸

Existen tres características histológicas en la colitis pseudomembranosa inducida por *C. Difficile*.¹⁹

La lesión tipo I o temprana, caracterizada por necrosis epitelial en parches, acompañada de un exudado de fibrina y neutrófilos en la luz del colon.²⁰ La lesión tipo II es más exudativa, es prominente y por ello es conocida como lesión tipo volcán, ya que hace aparición en una ulceración epitelial, en tanto que la mucosa circundante permanece intacta. La lesión tipo III se caracteriza por necrosis epitelial difusa y una ulceración recubierta por una

seudomembrana compuesta por mucina, fibrina, leucocitos, y desechos celulares. Cuando la infección por *C. difficile* se resuelve, la mucosa regresa a la normalidad, aunque persiste una pequeña irregularidad glandular residual.²¹

Epidemiología

C. difficile constituye una de las causas más frecuentes e importantes de diarrea desde el punto de vista clínico.²² Se le ha asociado de manera importante, pero no exclusiva, con el ambiente hospitalario.²³ En la gran mayoría de los casos de diarrea por *C. difficile* se encuentra el antecedente de tratamiento con antibióticos,²⁴ (Figura 1).

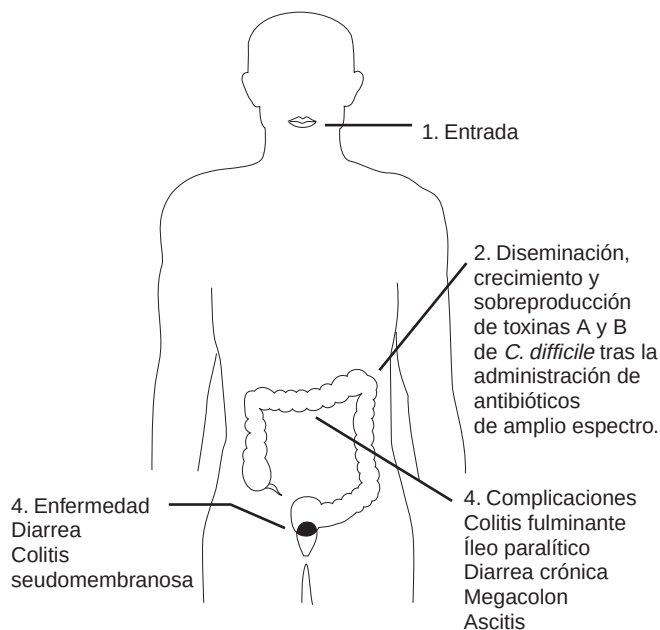


Figura 1. Patogénesis de la colitis pseudomembranosa causada por el *Clostridium difficile*.

En los hospitales y clínicas de atención a pacientes crónicos se ha relacionado la infección cruzada de *C. difficile* con las manos del personal médico y paramédico y con la contaminación de superficies y objetos, incluyendo los termómetros electrónicos rectales.²⁵ Estas personas son especialmente susceptibles de contraer la infección dados los cambios fisiológicos que se presentan con el envejecimiento y el ambiente en el que viven. En estas instituciones es muy difícil elaborar un diagnóstico dada la sutileza de su presen-

tación, la presencia de otros padecimientos que oscurecen los síntomas de la infección y las limitadas facilidades diagnósticas.²⁶

Los grupos humanos afectados más comúnmente por *C. difficile* son las poblaciones de pacientes hospitalizados, en especial quienes sufren deterioro inmunológico, como los ancianos, y enfermos crónicos o graves, mujeres atendidas de parto en forma empírica, y con sus hijos recién nacidos.²⁷

En la actualidad se estima que la infección por *C. difficile* causa diarrea y colitis en aproximadamente 20,000 personas al año sólo en los Estados Unidos de Norteamérica.

El *C. difficile* es miembro de la flora intestinal normal de <3% de los adultos.²⁸

Los adultos sanos no portan cantidades significativas del microorganismo en su aparato digestivo, pero los niños sanos pueden tener grandes cantidades en heces. La mayor parte de los estudios reportan un alto índice de portadores, de aproximadamente 50% en los recién nacidos, aunque en algunos otros estudios mencionan que es de 0 al 6%, quizá debido a diferencias en la exposición ambiental al microorganismo. Las toxinas también están presentes en las heces de los niños; las mismas cantidades de toxina se asocian con la enfermedad en los adultos. Por lo regular las toxinas no tienen ningún efecto nocivo en los niños, aunque confunden el diagnóstico de la enfermedad por *C. difficile*.²⁹ Existe evidencia circunstancial que apoya la teoría de que los niños no desarrollan la enfermedad porque carecen de receptores intestinales específicos para estas toxinas. En años recientes, *C. difficile* ha surgido como una de las causas de diarrea crónica en los pacientes con SIDA.³⁰

En un estudio prospectivo realizado por Settle y colaboradores, se pudo corroborar el aumento en la incidencia de la colonización del *C. difficile* (26/34 vs. 3/14, $P=0.001$) y la diarrea (18/34 vs. 1/14, $P=0.006$) en los pacientes de edad avanzada que recibieron cefotaxima en comparación con piperacina tazobactam.²⁹

Otros factores de riesgo son: las cirugías gastrointestinales no resecionales, la antibioticoterapia prolongada o múltiple, la presencia de sondas de succión nasogástrica, el manejo odontológico con antibióticos de amplio espectro,³¹ las enfermedades crónicas graves, en especial las renales, hepáticas,

o causantes de inmunodepresión, los procedimientos gastrointestinales no invasivos repetidos (endoscopias), el uso de antiulcerosos, la quimioterapia, la estancia en unidades de terapia intensiva, la hospitalización prolongada, y la alimentación por sonda pospilórica.³² Se ha identificado el estado de portador asintomático de *C. difficile* en gatos, los que podría representar una fuente potencial de infección.³³ Cuando los factores de riesgo se suman, la mortalidad se incrementa hasta en más de 30%.

Cuadro clínico

La infección por *C. difficile* puede ser aguda, moderada o grave. Las formas clínicas de la infección van del estado de portador asintomático,³⁴ colitis simple o recurrente post antibioticoterapia, colitis pseudomembranosa y colitis fulminante. Afortunadamente, las formas más graves son las menos comunes. Aunque se han reportado casos de infección extraintestinal, son muy raros.

La manifestación básica de la infección es la diarrea, las evacuaciones suelen ser abundantes, líquidas, con moco y sangre y acompañadas de dolor abdominal. Los síntomas suelen iniciar durante o poco después del tratamiento con antibióticos, aunque en ocasiones llegan a retrasarse por varias semanas. Es muy importante el antecedente de uso previo de antibióticos.³⁵ En la mayor parte de los pacientes no hay manifestaciones sistémicas, ni hallazgos positivos a la exploración física, excepto la hiperestesia de la parte inferior del abdomen.³⁶⁻³⁹ En un estudio realizado para evaluar la incidencia, factores de riesgo y costos de la diarrea asociada a *C. difficile* (CDAD) en pacientes hospitalizados adultos, se encontró que, además de la diarrea, las manifestaciones clínicas incluyeron elevación de la temperatura (= 37.8 grados C; 42.5%), dolor abdominal (63.2%) y leucocitosis (=12 x 10⁹ células/l; 52.9%). Hubo una diferencia significativa ($P < 0.001$) entre la distribución por sexos de pacientes de CDAD y adultos hospitalizados (69% de los pacientes de CDAD fueron del sexo femenino vs. 52% de la población de adultos hospitalizados).⁴⁰

La colitis grave no pseudomembranosa suele ocurrir con diarrea profusa debilitante, dolor y distensión abdominales.⁴¹ El cuadro clínico suele incluir fiebre, náusea, anorexia y deshidratación. El

cuadro clínico de la colitis pseudomembranosa consta fundamentalmente de los mismos síntomas que la colitis simple, aunque todas las manifestaciones están exacerbadas.⁴²

La colitis fulminante por esta bacteria es de pronóstico grave, se acompaña de un cuadro de abdomen agudo que pone en peligro la vida.⁴³ El paciente con colitis fulminante por *C. difficile* tiene gran ataque al estado general, letargia, fiebre, taquicardia y dolor abdominal. El tono muscular del colon puede estar ausente, causando megacolon⁴⁴ por dilatación. El íleo parálitico y la dilatación colónica pueden provocar una paradójica disminución de la diarrea.⁴⁵

Diagnóstico

Exámenes de laboratorio y gabinete

La liberación de las dos toxinas proteicas del *C. difficile* provoca diarrea inflamatoria aguda que se caracteriza por un abundante exudado, rico en neutrófilos y proteínas, que en algunos casos forman la típica pseudomembrana.⁴⁶ El estándar de oro para el diagnóstico de laboratorio es la prueba de citotoxina en heces.⁴⁷ Con ésta se logra la demostración de toxina B de *C. difficile* de un filtrado de muestra fecal aplicado en tubo de ensayo a un cultivo de células. Bastan unos pocos picogramos de toxina B para inducir el redondeo de las células cultivadas; la especificidad del ensayo se establece por adición de un antisuero neutralizante específico. Este examen posee alta sensibilidad (94 a 100%) y especificidad (99%).⁴⁸ No existe una correlación clínica aparente entre los niveles de toxina B en heces y la gravedad de la enfermedad.^{49,50}

Otra buena alternativa son los recién desarrollados inmunoensayos o el aislamiento y cultivo de la bacteria. Dentro de los primeros se encuentran las novedosas pruebas para detectar el antígeno común y la toxina A, inmovilizándolos y aislándolos sobre una membrana, a partir de antígenos específicos. De la misma manera se encuentra el ensayo inmunoenzimático para las toxinas A y B.⁵¹

Se ha visto con frecuencia que la primera muestra de heces después del episodio de diarrea es negativa para la citotoxina de *C. difficile* y positiva en una segunda recolección 8 días después.

El cultivo de *C. difficile* en heces es un método menos eficaz para establecer un diagnóstico de laboratorio, ya que algunas cepas de *C. difficile* no son toxigénicas, no obstante, la utilidad de los cultivos radica en que permiten la identificación de fenotipos resistentes y el empleo de marcadores epidemiológicos. El aislamiento e identificación de cepas toxigénicas y no toxigénicas, se limita a estudios epidemiológicos que exploran los patrones de infección cruzada.⁵²

El examen de aglutinación de látex se utiliza con amplitud a pesar de que tiene muy poca sensibilidad (48-59%), aunque alta especificidad (95-96%). Esta prueba fue diseñada para detectar la toxina A de *C. difficile* en heces, en lugar de ello reconoce otras proteínas de bacterias presentes en las cepas no toxigénicas de *C. difficile* y a otros clostridia no patógenos.⁵³

La colitis pseudomembranosa se caracteriza por la presencia de placas blanquecina-amarillentas elevadas que forman las pseudomembranas de la mucosa colónica. Estas placas pueden visualizarse mediante análisis patológico y endoscopia. La radiografía simple, los estudios contrastados, la tomografía computarizada y la endoscopia son estudios útiles para evaluar la CSM.⁵⁴

A la palpación, el abdomen se encuentra distendido y con hiperestesia a la palpación. El signo de rebote positivo sugiere perforación y peritonitis. La placa simple de abdomen puede revelar un colon dilatado y signos de íleo paralítico, o aire libre en cavidad, lo cual es indicativo de perforación. Con frecuencia, la mucosa del colon está edematosa al grado de observarse radiológicamente aumento de su espesor y con signo de "huellas de pulgar", datos que se confirman en la tomografía computarizada.⁵⁵ El diagnóstico se confirma con el antecedente de prescripción o autoconsumo de antibióticos y la demostración de la toxina A de *C. difficile* en heces. La sigmoidoscopia o colonoscopia están contraindicadas en la colitis fulminante, ya que constituyen un elevado riesgo de perforación. No obstante, la rectoscopia con insuflación mínima de aire es una herramienta diagnóstica útil.⁵⁶

Los episodios recurrentes no significan aumento de la gravedad y las complicaciones de estas recurrencias incluyen deshidratación, desnutrición e incontinencia fecal.

En los casos de CSM leve pueden realizarse estudios contrastados, el hallazgo principal consis-

tirá de pequeños defectos de llenado de tipo nodular que representan las placas de la mucosa. Con mayor participación colónica, las placas se vuelven mayores y coalescentes para formar un margen mural intestinal irregular. También puede observarse engrosamiento mural y amplios pliegues australes causados por el edema intramural. En los pacientes con CSM grave está contraindicado el estudio contrastado por el riesgo de perforación.

Mediante TC se encuentran datos de engrosamiento de la pared y de atenuación baja que corresponde a edema de la mucosa y submucosa, "signo del acordeón", "signo de blanco" (signo del doble halo), presencia de filamentos pericolónicos y ascitis.⁵²

Cuando el médico se familiariza con las características imagenológicas, puede realizar el diagnóstico y tratamiento tempranos y prevenir estadios patológicos más complicados.

La sigmoidoscopia o colonoscopia revela placas amarillas adherentes características, que varían en diámetro de 2 a 10 mm. La mucosa afectada aparece típicamente normal o moderadamente eritematosa. En los pacientes con la enfermedad grave, las placas pueden confluir, afectando grandes áreas de la mucosa. El recto y el colon sigmoideos suelen estar involucrados, pero en aproximadamente el 10 por ciento de los casos, la colitis está confinada al colon proximal, porque puede ser pasada por alto durante la sigmoidoscopia.

Tratamiento

Inicial

La evaluación inicial debe incluir la hidratación y gravedad de la enfermedad. El diagnóstico descansa en el examen de heces, pero como los resultados pueden no estar disponibles en un período de 24 a 48 horas, es necesario iniciar un tratamiento empírico.⁵⁷ En los pacientes hospitalizados se debe dar tratamiento cuando el paciente desarrolle diarrea, en los casos que ésta sea crónica, cuando los síntomas empeoran o mejoran, cuando hay colitis o en cualquiera que tenga antecedentes de infección por *C. difficile*.⁵⁸ No se deben omitir los cuidados especiales que requieren, como son el aislamiento, disposición de excretas, lavado de manos.

En varios hospitales se notó un aumento en el número de casos de diarrea por *C. difficile* cuando se relajaron las restricciones sobre el uso de antibióticos, incluyendo las cefalosporinas de tercera generación. Los pocos esfuerzos que se han hecho para limitar el uso de estos nuevos antibióticos para controlar la infección por *C. Difficile* han dado resultados muy provocadores, los análisis realizados a la información disponible sugieren que el uso de cefalosporinas de segunda y tercera generación, clindamicina, ampicilina y amoxicilina se asocia con un alto riesgo de diarrea por *C. Difficile*.⁵⁹

Antibióticos

Los dos antibióticos más usuales en el tratamiento son el metronidazol y la vancomicina. El metronidazol es el medicamento de primera elección, y la vancomicina se reserva para pacientes que no lo toleran o no tienen una respuesta adecuada, o cuando su uso está contraindicado.

Las dosis orales recomendadas para el metronidazol, 250 mg cuatro veces al día y la de vancomicina de 125 a 500 mg cuatro veces al día, durante diez días. La dosis menor de vancomicina es tan eficaz como la más elevada en las formas leves y moderadas del padecimiento, y resulta mucho menos cara. Dado que no se absorbe por el tubo digestivo, los efectos colaterales son raros. Se ha reportado erupción cutánea.⁶⁰

El metronidazol se absorbe por el tracto gastrointestinal. Los efectos colaterales incluyen náusea, vómito, neuropatía periférica, sabor metálico en la boca y produce un efecto similar al del disulfiram, por lo que se debe insistir a los pacientes que se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento.

La mejoría sintomática debe esperarse dentro de las primeras 72 horas y la diarrea y colitis se resuelven completamente en más del 95% de los pacientes, después de 10 días de tratamiento. El metronidazol sólo es la droga de elección, especialmente en casos leves y moderados, y en los ancianos.⁶¹

Otros antibióticos de utilidad para el tratamiento de *C. difficile* son la bacitracina oral a dosis de 80,000 unidades al día y el ácido fusídico.⁶² La bacitracina es un agente activo contra cepas aisla-

das de *C. difficile* y se absorbe en forma mínima en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, debido a que su costo es relativamente elevado y la tasa de respuesta terapéutica reportada es de 83%, con una reincidencia de 34%, es menos atractiva que el metronidazol, por lo que no es de primera elección para el tratamiento de la diarrea causada por esta bacteria.⁶³

Se ha demostrado la efectividad del ácido fusídico en el tratamiento de la infección por *C. difficile* y en infecciones estafilocócicas en pacientes con fibrosis quística.

A los pacientes con íleo, que han sido sometidos a cirugía abdominal reciente o que no tienen tolerancia por la vía oral, puede administrárseles metronidazol por vía intravenosa, que penetra el tejido intestinal. La dosis es de 500 mg cada 6 a 8 horas.⁶⁴

En los casos en que se requiera, la vancomicina puede administrarse por sonda nasogástrica o por vía rectal, en forma de enemas,⁶⁵ (Cuadro II).

Cuadro II. Opciones de tratamiento con antimicrobianos, tasa de respuesta y recidiva para la diarrea y colitis aguda por *Clostridium difficile*.

Medicamento*	Tasa de respuesta	Tasa de recidiva
Metronidazol:	98%	7%
Adultos: 250 mg c/6horas		
Niños: 40 mg / kg / día		
Vancomicina:	96%	18%
Adultos:125 mg c/6 horas		
Niños: 10 mg/kg/ c/6 horas		
Bacitracina: 25,000 U c/6 horas	83%	34%
Colestiramina (4 g c/6 horas)	68%	Desconocida

* Tratamiento de diez días

Indicaciones de cirugía

La más importante indicación de la cirugía es el agravamiento de la situación clínica del paciente, a pesar de estar recibiendo el tratamiento indicado. Las bases clínicas son la insuficiencia orgánica, peritonitis (posible perforación) y colitis progresiva. La enfermedad progresiva puede documentarse por medio de tomografía computarizada; la pared colónica muy engrosada y la presencia de ascitis son indicativos de un pobre pronóstico.

Recurrencia

La mayor parte de los pacientes responden al tratamiento con la resolución del cuadro diarreico, pero un 20% sufre recaídas; estos pacientes son aún más propensos a las intermitencias.⁶⁰ Este es un problema clínico importante, no se conoce la fisiopatología; quizá se deba a las alteraciones de la flora, que permiten el sobrecrecimiento de *C. difficile*. En experiencia del autor principal, las recidivas pueden ser por la misma u otras cepas de la bacteria, lo que indica que no existe inmunidad específica.⁶⁶

Para el tratamiento de la recurrencia de este padecimiento pueden emplearse los antibióticos y los cuidados especiales del enfermo con diarrea.⁶¹ (Cuadro III).

Puede ser necesario repetir el tratamiento con metronidazol o con vancomicina, en tratamientos continuos, intermitentes, o de mayor duración. Se ha reportado que las resinas fijadoras de aniones, como el colestipol y la colestiramina se ligan a la toxina, pero nunca se ha comprobado su eficacia, por lo que no se recomienda su uso.⁶⁷

Cuadro III. Opciones de tratamiento con antimicrobianos para la diarrea recurrente por *Clostridium difficile*.

Metronidazol:
Adultos: 250 mg c/6 horas
Niños: 40 mg / kg / día
Vancomicina:
Adultos: 125 mg c/6 horas
Niños: 10 mg/kg/ c/6 horas
Rifampicina
Adultos: 600 – 1200 mg /día
Niños: 10 mg/kg/ día
Colestiramina,
Levadura de <i>Saccharomyces boulardii</i> .
Restricción de carbohidratos complejos.

El tratamiento con metronidazol o vancomicina no siempre es necesario en los casos de recurrencia moderados, que con frecuencia se resuelven de manera espontánea.⁶⁴ El abordaje conservador hace menos probable una recaída subsecuente. Se recomienda un segundo tratamiento con metronidazol cuando el paciente cursa con una diarrea más grave o persistente o presenta una colitis manifiesta. No existe un motivo para administrar vancomicina como tratamiento de una recurrencia

posterior a la administración de metronidazol, ya que la causa de la recaída suele ser por completo ajena a la resistencia bacteriana.⁶⁵ Casi todas las reincidencias responden de inmediato al tratamiento con metronidazol o vancomicina. Por desgracia, las recidivas suelen presentarse cuando se suspende el tratamiento, algunos pacientes llegan a sufrir numerosos ataques.⁶⁹

Se han sugerido varias formas para el manejo de estos ataques repetidos, incluyendo dosis bajas de vancomicina, el uso de rifampicina o colestiramina, y el tratamiento con levadura de *Saccharomyces boulardii*. Las medidas higiénico dietéticas deben incluir la restricción de carbohidratos complejos.⁶⁹

Existen varias investigaciones a la fecha acerca de la diarrea recurrente por *C. difficile*, en especial para encontrar el mejor tratamiento. El abordaje más reciente, y aún en estudio, es el de emplear sustancias bloqueadoras de los receptores de membrana citoplasmática del enterocito a las cuales se fija la toxina A. Al ocupar el sitio activo del enterocito, estas sustancias interrumpen la cadena de eventos celulares conducentes a la acción local y sistémica de las dos toxinas de *C. difficile* que están enfocados a la remoción de las toxinas del cuerpo a través de su ligazón con la unión matricial de oligosacáridos, seguida de la excreción del complejo. Otro tratamiento promisorio consiste en la absorción de la toxina A del *C. difficile*, deteniendo la diarrea y permitiendo el restablecimiento de la flora bacteriana normal en el tracto gastrointestinal.⁷⁰

Prevención

La infección por *Clostridium difficile* representa pérdidas económicas de millones de dólares al año en los países más desarrollados. Su frecuencia, gravedad y repercusiones hacen urgente su control, y si es posible, su erradicación. El paciente con enfermedad recurrente por *C. difficile* puede llegar a presentar hasta 14 episodios.

Una recomendación fundamental para prevenir la enfermedad recurrente es el uso juicioso de los antibióticos, tanto para erradicar infecciones ajenas a *C. difficile*, como para prevenir la reincidencia de la colonización.⁷¹ De acuerdo con estudios de relación-coste beneficio, la adopción de políticas de restricción del uso de cefalosporinas parenterales puede

reducir la incidencia de la infección por *C. difficile* en más de 50%, lo que en términos reales puede representar ahorros significativos.

La investigación en áreas inmunológicas está actualmente dirigida al desarrollo de vacunas y antitoxinas, que posiblemente en un tiempo muy cercano sean una medida preventiva eficaz. En el momento presente son importantes las medidas preventivas y la eliminación de factores de riesgo.⁷²

Conclusiones

Hay que insistir en que el conocimiento pleno de la patogénesis de la infección por *Clostridium difficile* no sólo cumple propósitos epidemiológicos, sino que también conduce a la implementación de medidas diagnósticas y al desarrollo de mejores opciones terapéuticas. La revisión de las indicaciones de los antibióticos, antes, durante y después de actos quirúrgicos y el análisis de los cuadros básicos y esquemas terapéuticos de medicamentos de uso institucional pueden contribuir a la prevención de la enfermedad y sus complicaciones, además de la disminución de costos.

El caso de *Clostridium difficile* y la enfermedad de la que es causante son recordatorios patentes para los médicos que ejercen la práctica clínica, de que todo manejo terapéutico debe ser analizado racionalmente para evaluar sus beneficios, riesgos y consecuencias.

Referencias

1. **Wójtowicz A.** Some aspects of the *Clostridium difficile* infection Wiad Lek,1998;51:7-8,360-7.
2. **Hall IC, O'toole E.** Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. Am J Dis Child 1935;49:390-402.
3. **Larson HE, Parry JV, Price AB, Davies DR, Dolby J, Tyrrel DA.** Under prescribed toxin in pseudomembranous colitis. BMJ 1977;1:1246-8.
4. **Guerrant RL, Steiner TS, Lima AA, Bobak DA.** How intestinal bacteria cause disease. J Infect Dis 1999 Mar;179 Suppl 2:S331-7.
5. **Miller JM, Walton JC, Tordecilla LL.** Recognizing and managing *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Medsurg Nurs 1998 Dec;7(6):348-9:352-6.
6. **D van der Waaij.** The Ecology Of The Human Intestine And Its Consequences For Overgrowth By Pathogens

Such As *Clostridium difficile* Annu. Rev. Microbiol. 1989, Vol. 43:69-87.

7. **Rolfe RD.** The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. J Nutr: 2000 Feb;130(2S Suppl):396S-402S.
8. **Borriello SP.** The influence of the normal flora on *Clostridium difficile* colonization of the gut. Ann Med 1990;22:61-7.
9. **Kottera K, Jina S, von Eichel-Streiber C, Parkc JB.** Activation of astroglial phospholipase D activity by phorbol ester involves ARF and Rho proteins. Biochim Biophys Acta 2000 May 31;1485(2-3):153-162.
10. **Vlaspolder F, Zeeuw G, Pozenberg-Arska M, Egyedi P, Verhoef J.** The influence of flucoxacin and amoxicillin with clavulanic acid on the aerobic flora of the alimentary tract. Infection 1987;15:241-244.
11. **Cunha BA.** Nosocomial diarrhea. Crit Care Clin, 1998, Apr, 14:2,329-38.
12. **Lyerly DM, Krivan HC, Wilkins TD.** *Clostridium difficile*: its disease and toxins. Clin Microbiol Rev 1988;1:1-18.
13. **Triadafilopoulos G, Pothoulakis C, O'Brien MJ, LaMont JT.** Differential effects of *Clostridium difficile* toxins. A and B on rabbit ileum. Gastroenterology 1987;93:273-9.
14. **Riegler M, Feil W, Hamilton G, et al.** *Clostridium difficile* toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic mucosa *in vitro*. Gastroenterology. 1993;104:Suppl: A770 abstract.
15. **Rocha MF, Sidrim JJ, Lima AA.** *Clostridium difficile* as an inducer of inflammatory diarrhea. Rev Soc Bras Med Trop, 1999 Jan, 32;1:47-52.
16. **Kato H, Kato N, Watanabe K, Iwai N, Nakamura H, Yamamoto T, Suzuki K, Kim SM, Chong Y, Wasito EB.** Identification of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* by PCR. J Clin Microbiol, 1998, Aug, 36;8:2178-82.
17. **Borriello SP.** Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother, 1998 May, 41 suppl C, 13-9.
18. **Feltis BA, Kim AS, Kinnemberg KM, Lyerly DL, Wilkins TD, Erlandsen SL, Wells CL.** *Clostridium difficile* toxins may augment bacterial penetration of intestinal epithelium. Arch Surg 1999 Nov, 134;11:1235-41; discussion 1241-2.
19. **Miller PD, Pothoulakis C, Baeker IR, LaMont JT, Rothstein TL.** Macrophage-dependent stimulation of T cell-depleted spleen cells by *Clostridium difficile* toxin A and calcium ionophore. Cell Immunol 1990;126:155-63.
20. **Price AB, Davies DR.** Pseudomembranous colitis J Clin Pathol 1977;30:1-12.
21. **Guingrich JA, Kuhlman JE.** Colonic wall thickening in-patient with cirrhosis: CT findings and clinical implications. Am J Roentgenol 1999 Apr;172(4):919-24.
22. **Fulgione V.** *Clostridium difficile* infections. Current aspects. Recent Prog Med, 1998, Jul, 89;7-8:385-94.
23. **Al-Eidan FA, McElroy JC, Scott MG, Kearney MP.** *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospitalized patients. J Clin Pharm Ther 2000 Apr;25(2):101-109.
24. **Kyne L, Merry C, O'Connell B, Kelly A, Keane C, O'Neill D.** Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. Age ageing, 1999 Mar, 28;2:107-13.

25. **Barnett J, Thomlinson D, Perry C, Marshall R, MacGowan AP.** An audit of the use of manual handling equipment and their microbiological flora - implications for infection control. *J Hosp Infect* 1999; Dec;43(4):309-13.
26. **Garibaldi RA.** Residential care and the elderly: the burden of infection. *J Hosp Infect* 1999 Dec; 43 Suppl:S9-18.
27. **McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg R, Bowen KE, Melcher SA, Mulligan ME.** Possible role of cross transmission between neonates and mothers with recurrent *Clostridium difficile* infections. *Am J Infect Control*, 1999 Jun 27;3:301-3.
28. **Brazier JS.** The diagnostic of *Clostridium difficile*-associated disease. *J Antimicrob Chemother*, 1998 May,41 Suppl C:,29-40.
29. **Settle CD, Wilcox MH, Fawley WN, Corrado OJ, Hawkey TM.** Prospective study of the risk of *Clostridium difficile* diarrhea in elderly patients following treatment with cefotaxime or piperacillin – tazobactam. *Aliment Pharmacol Ther*,1998 Dec,12;12:1217-23.
30. **Wiillingham FF, Ticona Chavez E, Taylor DN.** Diarrhea and *Clostridium difficile* infection in Latin American patients with AIDS. Working group on AIDS in Peru. *Clin Infect Dis*, 1998 Sep, 27;3:487-93.
31. **Pallasch TJ.** *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *J Calif Dent Assoc*, 1999 May,27:5;405-9: 411-3.
32. **Dallas SD, Rolfe RD.** Binding of *Clostridium difficile* Toxin A to human milk secretory component. *J Med Microbiol* 1998 Oct;47(10):879-88.
33. **Madewell BR, Bea JK, Kraegel SA.** *Clostridium difficile*: A survey of fecal carriage in cats in a veterinary medical teaching hospital. *J Vet Diagn Invest*,1999 Jan,11:1,50-4.
34. **Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP.** Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*, 2000 Feb, 342;6:390-7.
35. **Livermore DM.** Epidemiology of Antibiotic Resistance. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 1:S14-21.
36. **West M, Pirenne J, Chavers B.** *Clostridium difficile* colitis after kidney and kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant* 1999 Aug,13;4:318-23.
37. **Kent KC, Rubin MS, Wroblewski L, Hanff PA.** The impact of *Clostridium difficile* on a surgical service: A prospective study of 374 patients. *Ann Surg*, 1998 Feb, 227;2:296-301.
38. **Archimandritis A, Souyioultzis S, Katsorida M.** *Clostridium difficile* colitis associated with a 'triple' regimen, containing clarithromycin and metronidazole, to eradicate *Helicobacter pylori*. *J Intern Med* 1998 Mar, 243;3:251-3.
39. **Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TJ.** Clinical characteristics and antibiotic utilization in surgical patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am Surg*, 1999 Jun 65;6:507-11; Discussion 511-2.
40. **Fraisse A, Croix C, Manière D.** *Clostridium difficile* diarrhea in the very old. Clinical features and course in 21 cases. *Presse Med* 1999 Oct 28;32:1748-52.
41. **Wolf LE, Gorbach SL, Granowitz EV.** Extraintestinal *Clostridium difficile*: Ten years experience at a tertiary-care hospital *Mayo Clin Proc*, 1998 Oct 73;10:943-7.
42. **Djoretic T, Wall TJ, Brazier JS.** *Clostridium difficile*: An update on its epidemiology and role in hospital outbreaks in England and Wales. *J Hosp Infect*, 1999 Mar, 41;3:21-8.
43. **Cleary RK.** *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 1998 Nov; 41(11):1435-49.
44. **Tsai TC, Wu TC, Wei CF, Hwang B.** Toxic megacolon secondary to infective colitis in children *J Formos Med Assoc* 2000 Mar;99(3):199-205.
45. **Carbon C, Richard A, Bons B.** Les colites pseudo-membraneuses associées à l'antibiothérapie. Résultats d'une enquête auprès de 900 gastroentérologues. *Thérapie* 1994;49:325-331.
46. **McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, Fekety R, Elmer GW, Greenberg RN.** Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999 Jan;20(1):43-50.
47. **Samore MH.** Epidemiology of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect* 1999; Dec;43 Suppl:S183-90.
48. **Castagliuolo I, LaMont JT.** Keio Pathophysiology, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *J Med* 1999 Dec;48(4):169-74.
49. **Taege AJ, Adal KA.** Cleve *Clostridium difficile* diarrhea and colitis: a clinical overview. *Clin J Med* 1999; Sep;66(8):503-7.
50. **Nicholson G, Jones M.** Laboratory assessment of five enzyme immunoassay *Clostridium difficile* toxin detection kits. *Br J Biomed Sci* 1999;56(3):204-5.
51. **Lyerly DM, Barroso LA, Wilkins TD.** Identification of the latex test-reactive protein of *Clostridium difficile* as glutamate dehydrogenase. *J Clin Micro* 29:2639-2642,1991.
52. **Surawicz CM, McFarland LV.** Pseudomembranous colitis: causes and cures. *Digestion* 1999 Mar-Apr;60(2):91-100.
53. **Fedoriko DP, Engler HD, O'Shaughnessy EM, Williams EC, Reichelderfer CJ, Smith WI Jr.** Evaluation of two rapid assays for detection of *Clostridium difficile* toxin A in stool specimens. *J Clin Microbiol* 1999 Sep;37(9):3044-7.
54. **Kawamoto S, Horton KM, Fishman EK.** Pseudomembranous colitis: spectrum of imaging findings with clinical and pathologic correlation. *Radiographics* 1999 Jul-Aug;19(4):887-97.
55. **Zadik PM, Moore AP.** Antimicrobial associations of an outbreak of diarrhoea due to *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 1998 Jul;39(3):189-93.
56. **Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC.** Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998 Oct;27(4):702-10.
57. **Boquet P, Munro P, Fiorentini C, Just I.** Toxins from anaerobic bacteria: specificity and molecular mechanisms of action. *Curr Opin Microbiol* 1998 Feb;1(1):66-74.
58. **Brandt LJ, Kosche KA, Greenwald DA, Berkman D.** *Clostridium difficile*-associated diarrhea in the elderly. *Am J Gastroenterol* 1999 Nov, 94;11:3263-6.
59. **Sherwood L.** Gorbach Antibiotics and *Clostridium difficile*. *The New England Journal of Medicine* 1999;341:1690-91.

60. **Lewis SJ, Freedman AR.** Review article: the use of biotherapeutic agents in the prevention and treatment of gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 Sep;12(9):807-22.
61. **Brar HS, Surawicz CM.** Pseudomembranous colitis: an update. *Can J Gastroenterol* 2000 Jan;14(1):51-6.
62. **Golledge C.** Fusidic acid in other infections. *Int J Antimicrob Agents*. 1999 Aug;12 Suppl 2:S115.
63. **Bignardi GE.** Risk factors for *Clostridium difficile* infection *J Hosp Infect*, 1998 Sep, 40:1,1-15.
64. **Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC,** Epidemiology of Recurrences or Reinfections of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000 Jun;38(6):2386-2388.
65. **Williams CN.** *Clostridium difficile* diarrhea. *Can J Gastroenterol* 1999 May;13(4):293-4.
66. **Russell AD.** Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems. *J Hosp Infect*. 1999 Dec;43 Suppl:S5768.
67. **Pothoulakis C.** Enterotoxin A of *Clostridium difficile* and alpha Gal epitopes. *Subcell Biochem*. 1999;32:21527.
68. **Martínez-Mir I, Ferrer JM, Palop V, Estañ L, Rubio E, Morales-Olivas FJ.** Are the adverse drug reactions of amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid similar? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1996;5:247-254.
69. **Lambert-Zechovsky N, Bingen E, Proux MC, Aujard Y, Mathieu H.** Influence de l'amoxicilline associée a l'acide clavulanique sur la flore fecale de l'enfant. *Path Biol* 1984;32:436-438.
70. **Heerze LD, Kelm MA, Talbot JA, Armstrong GD.** Oligosaccharide sequences attached to an inert support (SYN-SORB) as potential therapy for antibiotic-associated diarrhea and pseudomembranous colitis. *J Infect Dis* 1994;169:1291-96.
71. **Ciaran P Kelly et al.** *Clostridium difficile* colitis *Current Concepts* 330:4;257-62.
72. **Carol L, Wells Tracy D.** Wilkins *Clostridia: Spore forming Anaerobic Bacilli Medical Microbiology*, Fourth Edition.