

# DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

## ANTIBIOTIC ASSOCIATED DIARRHEA

DR. SAMUEL SABAH T. (1)

(1) Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes.

Email: [ssabah@clc.cl](mailto:ssabah@clc.cl)

### RESUMEN

La diarrea asociada a antibióticos es una entidad clínica que ha aumentado de manera considerable los últimos años a nivel mundial.

Lo anterior se ha visto favorecido por el incremento en el uso de antibióticos de amplio espectro, los que fundamentalmente alteran la flora intestinal habitual, actuando también por otros mecanismos como la alteración de la motilidad intestinal y acción tóxica directa sobre la mucosa intestinal.

La presentación clínica varía desde un cuadro leve hasta de mayor gravedad, llegando incluso a la muerte. Lo anterior dependerá de algunas variables, siendo fundamental el estado inmunitario del paciente. La diarrea asociada a antibióticos por *Clostridium Difficile* tiene mayor relevancia dado su mayor morbimortalidad.

Se han utilizado diversos métodos diagnósticos para evaluar esta patología como así también, diferentes estrategias terapéuticas de enfrentamiento, las que se exponen en la presente revisión.

*Palabras clave:* *Clostridium difficile*, diarrea asociada a antibióticos.

### SUMMARY

Antibiotic-associated diarrhea is a clinical entity showing a significantly greater presence in past years worldwide.

These has been favored by the intensification of treatments based on the use of broad-spectrum antibiotics, which alter intestinal flora and act through other mechanisms like alteration

of intestinal motility and direct toxic action on the intestinal mucosa.

Clinical symptoms vary from mild to severe and may even cause death. The severity of this condition depends on different variables, mainly the immune status of the patient. *Clostridium difficile* antibiotic-associated diarrhea is the most relevant since it causes greater morbidity and mortality.

This article is a review of various diagnostic methods used to evaluate this pathology and multiple therapeutic strategies for management of same.

*Key words:* *Clostridium difficile*, antibiotic -associated diarrhea.

### INTRODUCCIÓN

La aparición de diarrea asociada a la administración de antibióticos se presenta entre un 5 y un 25% de los pacientes (1). En este contexto, existen dos entidades. Una de ellas es la diarrea asociada a *Clostridium Difficile* (CD), que constituye el 20 a 30% de los casos (2, 3), pero que por su evolución y consecuencias es la que tiene mayor trascendencia clínica. Dado lo anterior y por la importancia que ha adquirido en la última década la diarrea asociada a CD, en esta revisión nos referiremos a este tema, poniendo énfasis en los aspectos gastroenterológicos actuales de enfrentamiento (Figura 1).

El segundo tipo, es la diarrea simple asociada a antibióticos, que se produce mediante mecanismos tales como: alteraciones inducidas en el metabolismo luminal de carbohidratos y sales biliares

**FIGURA 1. MICROSCOPIA ELECTRÓNICA – CLOSTRIDIUM DIFFICILE**



como efecto de la alteración de la población bacteriana intestinal, efectos tóxicos y/o alérgicos sobre la mucosa intestinal, acciones farmacológicas sobre la motilidad del tubo digestivo y origen infeccioso, en el que se ha involucrado a microorganismos como *Clostridium Perfringens*, *Klebsiella Oxytoca*, especies de *Candida* y especies de *Salmonella*. La mayoría de las veces este tipo de diarrea es leve a moderada, se presenta durante el curso de la terapia antibiótica, se asocia a la dosis empleada del respectivo fármaco, es de curso benigno y cede al discontinuar el medicamento.

#### **DIARREA ASOCIADA A CLOSTRIDIUM DIFFICILE (DACD) DEFINICIÓN**

Es la diarrea producida por las toxinas del CD, que es un bacilo gram positivo anaerobio estricto, formador de esporas, aislada en 1935 por primera vez por Hall y O Toole (4). La mayor parte de las veces está asociada al uso previo de antibióticos.

#### **EPIDEMIOLOGÍA**

La DACD es fundamentalmente una infección nosocomial y constituye la primera causa de diarrea que se presenta en un paciente hospitalizado. Su incidencia varía entre 0,6 y 2,1% del total de pacientes hospitalizados, con una mortalidad 1 a 5% (5). Es poco frecuente en pacientes ambulatorios, aunque su incidencia extrahospitalaria ha ido en aumento.

Varios factores han dificultado la comprensión de la epidemiología de la DACD. En primer lugar, aunque ha habido una mejoría en la vigilancia de la DACD derivada de la identificación de infec-

ciones graves y brotes epidémicos, la medición de su frecuencia es aún variable y ello dificulta la obtención de indicadores fiables en los países y en las comparaciones entre ellos.

Se trata de una infección poco habitual en pacientes ambulatorios, a pesar de que en los últimos años se ha visto un aumento de la infección por CD en pacientes sin antecedentes previos de hospitalización.

En los pacientes que desarrollan como complicación una colitis pseudomembranosa, el CD sería el agente etiológico en 90-100% de los casos.

Hasta un 40% de los pacientes con infección adquirida en la comunidad requiere hospitalización y las tasas de recurrencia son similares a las de infección nosocomial (6).

Se ha detectado la presencia de CD en más del 25% de los pacientes adultos internados en un hospital general. Sólo un tercio desarrolla diarrea y los otros son portadores asintomáticos (1). Todos ellos forman el reservorio del agente infeccioso. Esta bacteria sobrevive en el ambiente hospitalario mediante sus esporas, las que pueden ser transmitidas fácilmente mediante el contacto del paciente infectado con el personal de salud, el que las transporta hacia superficies no contaminadas y hacia otros pacientes. Se ha demostrado la presencia de esporas viables durante meses en baños, pisos, teléfonos, estetoscopios, etc.

En la última década se han reportado numerosos brotes epidémicos nosocomiales. Estos brotes se han asociado a una cepa de CD hipervirulenta, conocida como NAP1/BI/O27 (presente ya en Chile).

#### **PATOGENIA**

Cuando se asocian algunas situaciones como enfermedades que favorecen la inmunosupresión, junto al uso de terapia antibiótica, se puede producir una alteración de la flora del colon, creando condiciones propicias para la adquisición y/o proliferación del CD.

Al colonizar el intestino grueso, el CD libera dos exotoxinas proteicas (TcdA y B) que causarán colitis en aquellas personas más susceptibles, a través de la inactivación de Rho GTPasa (7) y que finalmente se manifestará en una pérdida de la función de la barrera intestinal.

Las esporas del CD que se transmiten (fecó-oral), son resistentes a la acidez gástrica, germinan en su forma vegetativa en el intestino delgado y avanzan posteriormente al intestino grueso.

La toxina A (enterotoxina) produce una inflamación del intestino y secreción de fluidos. La toxina B a su vez produce daño celular (citotoxina) siendo su presencia más frecuente y dañina.

Los genes que codifican estas toxinas (tcdA y tcdB) pueden estar regulados por el gen tcdC en forma negativa y por tcdD en forma positiva, como también la presencia del gen tcdE que favorecería la liberación de toxinas. Lo anterior produce que las mutaciones de estos genes, son de mucha importancia en el desarrollo clínico de la enfermedad.

La formación de pseudomembranas en la DACD se debe a la alteración del epitelio intestinal, lo que favorece la migración de neutrófilos al lumen y formación de pseudomembranas que contienen *dehritus* celulares (8-10). La colitis pseudomembranosa se puede clasificar según gravedad (Tabla 1).

**TABLA 1. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA**

ESTADO	HALLAZGOS
TIPO I	Epitelio irregular, exudado fibrinoso y neutrófilos dentro del lumen del colon.
TIPO II	Lesión eruptiva desde un foco de ulceración epitelial.
TIPO III	Necrosis epitelial difusa y ulceración de la superficie, con formación de pseudomembranas.

#### FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN POR CD

Se han identificado algunos factores de riesgo que se nombran a continuación, que aumentan la posibilidad de adquirir una diarrea asociada a CD (7, 11, 12):

- Uso reciente de antibióticos que alteran la flora normal habitual intestinal (incluso hasta 10 semanas luego de suspendido éste) (Tabla 2).
- Edad mayor de 65 años.
- Hospitalización reciente.
- Comorbilidad múltiple.
- Estados de inmunosupresión (cáncer, quimioterapia, esteroides, trasplantados).
- Portador de enfermedad inflamatoria intestinal: Colitis ulcerosa - Enfermedad de Crohn (fundamentalmente por alteración de la flora intestinal, mecanismos de barrera intestinal, uso de inmunosupresores) (13).
- Procedimientos que alteran la flora comensal intestinal (Ej; sondas, enemas, cirugía del tracto gastrointestinal).
- Supresión de ácido gástrico: (Ej, uso de inhibidores de bomba de protones). Es un tema aún incierto, dado que algunos trabajos iniciales mostraron mayor porcentaje de infección por CD en aquellos pacientes usuarios de inhibidores de bomba de protones, basado que la supresión de ácido a nivel gástrico permitiría que más formas vegetativas, alcanzaran el colon. Dicha teoría última-

**TABLA 2. TIPOS DE ANTIBIÓTICOS Y SU ASOCIACIÓN CON INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE**

CLASE	
Clindamicina	Muy frecuente
Ampicilina	Muy frecuente
Amoxicilina	Muy frecuente
Cefalosporinas	Muy frecuente
Fluoroquinolonas	Muy frecuente
Otras penicilinas	Frecuencia media
Sulfonamidas	Frecuencia media
Trimetoprima	Frecuencia media
Trimetoprima y Sulfametoxazol	Frecuencia media
Macrólidos	Frecuencia media
Aminoglucósidos	Poco frecuente
Bacitracina	Poco frecuente
Metronidazol	Poco frecuente
Teicoplanina	Poco frecuente
Rifampicina	Poco frecuente
Cloranfenicol	Poco frecuente
Tetraciclinas	Poco frecuente
Carbapenémicos	Poco frecuente
Daptomicina	Poco frecuente

Adaptación y traducción Ref (7):

mente se encuentra en discusión y no se ha confirmado debido a que las esporas del CD y los vectores de la infección, son resistentes al ácido.

#### PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA DACD

La DACD presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que va desde una diarrea leve de curso benigno hasta una colitis intensa con desarrollo de megacolon tóxico y complicaciones intraabdominales y sistémicas que pueden llevar a la muerte del paciente.

En un tercio de los casos, la diarrea se inicia después de que ha concluido la terapia antibiótica y, a veces, alejado de ella hasta por un par de meses. Las deposiciones son abundantes, acuosas o mucosas, pueden contener sangre y se acompañan de dolor abdominal, fiebre y compromiso del estado general. En casos más prolongados o intensos puede aparecer deshidratación, depleción de electrolitos e hipoproteinemia (por colopatía perdedora de proteínas). Unos pocos casos evolucionan en forma fulminante, con pancolitis, hemorragia o megacolon tóxico, con todas sus consecuencias. En algunos pacientes, la colitis está confinada al colon derecho y se pueden presentar como abdomen agudo, con signo de blumberg, sin diarrea.

El compromiso colónico es de grado variable. En la mayoría de los casos existe una colitis de aspecto inespecífico. Menos frecuente es la colitis pseudomembranosa, que es muy específica de esta etiología, en la cual la mucosa se presenta enrojecida y con la presencia de placas elevadas amarillentas de 3 a 9 mm, que pueden unirse. Habitualmente existe afección rectosigmoidea, pero hasta un tercio de los pacientes presentan la lesión sólo en el colon derecho, como se mencionó anteriormente.

De acuerdo a la gravedad, la DACD se clasifica en la Tabla 3.

**TABLA 3. CLASIFICACIÓN SEGÚN SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE***

<b>Leve - moderado</b>	Menos de 6 deposiciones al día Leucocitosis <15.000/mm <sup>3</sup>
<b>Severo</b>	Diarrea Profusa (> 6 deposiciones al día) Que desarrolle en el curso de la diarrea: -Leucocitos > 15.000/mm <sup>3</sup> -Dolor abdominal (no abdomen agudo) -Hipoalbuminemia (albumina < 3gr/dl)
<b>Severo complicado</b>	ICD severa asociada a : (7) -Ingreso a unidad de paciente crítico -Hipotensión con o sin DVA -Fiebre > 38,5°C -Ileo -Compromiso de conciencia -Leucocitosis >35.000/mm <sup>3</sup> o <2.000/mm <sup>3</sup> -Lactato > 2,2mmol/l -Cualquier evidencia de falla de órgano

Ref (28).

## DIAGNÓSTICO

Se debe plantear en personas en tratamientos antibióticos actuales o recientes, aunque también puede aparecer este cuadro en condiciones tales como la terapia con antineoplásicos. Debe sospecharse en todo paciente hospitalizado que inicie un cuadro diarreico. Es fundamental que el clínico tenga un alto índice de sospecha según características clínicas del paciente.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, los exámenes de laboratorio y a veces, en el estudio endoscópico del colon (esta última en pocas ocasiones). En los exámenes generales se puede encontrar anemia, leucocitosis, aumento de la creatinemia, elevación de la velocidad de sedimentación según el grado de gravedad.

Es importante recalcar que sólo se debe buscar CD o sus toxinas, en pacientes sintomáticos.

La búsqueda de colitis pseudomembranosa, mediante rectosigmoidoscopia flexible, es menos utilizada. En los casos que se sospeche compromiso de colon derecho, podría ser necesario una colonoscopia larga. Se sugiere efectuar exploración endoscópica si no hay disponibilidad de los exámenes en deposiciones, cuando hay íleo (ausencia de deposiciones) o cuando se pretende descartar otro diagnóstico. Es necesario tener presente que la colonoscopia está contraindicada en el megacolon tóxico.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LABORATORIO

El diagnóstico de la DACD se puede hacer en función al cuadro clínico y al estudio de deposiciones positivo o menos frecuente, en relación a los hallazgos de la colonoscopia (por ejemplo visualización de pseudomembranas en la colitis pseudomembranosa).

El tratamiento empírico sin pruebas de diagnóstico es inapropiado si existen pruebas de diagnóstico disponibles. Esta sugerencia se basa en que incluso en un ambiente epidémico, no más de un 30% de los pacientes hospitalizados que tengan diarrea asociada a antibióticos será secundaria a CD (11).

El diagnóstico de una DACD en un tiempo corto y de manera certera es fundamental, tanto en el manejo del paciente como en la toma de medidas de aislamiento, limitando el riesgo de un brote nosocomial (2, 14, 15).

El diagnóstico de laboratorio se realiza habitualmente por pruebas de **Inmunoensayo Enzimático (EIA) toxinas A y B**, que es el examen disponible en la mayoría de los centros de salud chilenos, con el inconveniente que su sensibilidad no supera el 60% (12, 16). Se ha complementado en algunos centros con **pruebas para antígeno común de CD (Glutamato deshidrogenada-GDH)**, antígeno producido por el CD.

Este examen se debe utilizar siempre con un método confirmatorio de toxinas de CD.

En los últimos años el **Ensayo molecular por Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR) para detección de toxinas** se ha propuesto como el método de elección en aquellos centros que lo han implementado, dado lo fácil y rápido de la técnica, junto a la alta sensibilidad (91,7-95%) y especificidad (94-95,5%) (10) para la detección de toxinas del CD.

Los exámenes anteriores, se recomiendan procesar en heces líquidas.

Los métodos de cultivo celular no se recomiendan como examen diagnóstico, dado que requieren de cultivos anaerobios, lo que hace más dificultoso el estudio.

No es recomendable solicitar exámenes de laboratorio confirmatorios de erradicación del CD, bastando sólo la resolución del cuadro clínico, dado que se ha demostrado que las toxinas pueden dar positivo luego de semanas o meses luego de resuelto el cuadro clínico (2, 13).

Se sugiere solicitar alguna imagen del abdomen y pelvis (Ej. tomografía axial computada-TAC) sólo cuando se sospecha una complicación como por ejemplo perforación o megacolon tóxico.

#### TRATAMIENTO

Debe incluir la suspensión o cambio del antibiótico asociado, dependiendo de la situación clínica del paciente. Si no es recomendable suspender la terapia antibiótica, en lo posible se debe optar por alguno menos asociado al desarrollo de DACD. Además de ello se emplean medidas dietéticas, de apoyo general e hidratación, en concordancia con la gravedad del cuadro clínico.

El tratamiento dependerá de la severidad del cuadro de la DACD (Tabla 4).

#### Terapia farmacológica:

En los cuadros catalogados como leve a moderado, se recomienda el uso del Metronidazol oral durante 10 días. En la DACD severa, se ha visto significativamente una mejor respuesta al uso de Vancomicina oral por 14 días (7). En los casos graves o complicados se recomienda uso de Vancomicina oral por 14 días con o sin Metronidazol iv. o Fidaxomicina oral por 10 días (7). Si esto fracasa, se planteará la cirugía en los casos que se señalan más adelante. Sólo en caso de presentar íleo, se ha recomendado uso de Vancomicina por vía nasointestinal o enemas, junto con Metronidazol iv. (2, 9, 12). En los casos de contraindicación al uso de Metronidazol como en la embarazada, se deberá usar Vancomicina.

#### CIRUGÍA

Es una terapia de excepción en los pacientes con DACD y sólo se plantea en aquellos casos graves que no responden a la terapia médica, (Ej. desarrollo de megacolon tóxico, signos de perforación intestinal, colitis fulminante, shock refractario con lactato elevado), sugiriéndose en estos pacientes la colectomía total con ileostomía terminal. (18, 19).

#### RECURRENCIA

El tratamiento de un primer episodio de recurrencia puede realizarse con Metronidazol o Vancomicina oral según severidad por 10-14 días (7). Una segunda recurrencia es más complejo de tratar por la persistencia de esporas en el intestino, o en el medio ambiente y la incapacidad además del huésped, de entregar una respuesta inmunológica adecuada.

En segundas recurrencias se ha utilizado con éxito la Fidaxomicina, la cual se ha demostrado tendría menores tasas de recurrencia en comparación con la Vancomicina, siendo limitado su uso actualmente en Chile, por no encontrarse disponible, siendo además, un antibiótico de alto costo.

Se presenta en Tabla 4 y 5 un resumen de dos esquemas de terapias farmacológicas sugeridas

Otras alternativas que se han estudiado son la Rifaximina, Nitazoxanida, Teicoplanina, Tigeciclina, Ramoplanina, pero que dado los pocos trabajos de investigación, alto costo, desarrollo de resistencia y reacciones adversas, no se recomiendan de rutina en la actualidad.

El uso de Inmunoglobulina intravenosa, sólo tendría un rol en los pacientes portadores de hipogamaglobulinemia (13).

Los anticuerpos monoclonales se han estudiado fundamentalmente en el desarrollo de vacunas para prevenir la infección por CD (13, 16, 20).

El uso de colestiramina disminuye sintómicamente la intensidad de la diarrea, pero hay que tener la precaución de administrarla alejado de la Vancomicina, para no alterar su absorción. No se ha visto que su administración disminuya las recurrencias de la infección (8, 13).

No se ha podido demostrar la utilidad del uso de probióticos como terapia adicional de la DACD en todas sus formas de presentación (13, 21-23). En el caso de la prevención de DACD, los estudios aún son inciertos respecto al probable beneficio. No se recomienda su uso en caso de inmunosupresión, habiendo publicados algunos casos de fungemia por *S. boulardii* en esta condición inmunológica.

TABLA 4.

SEVERIDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	TRATAMIENTO
PORTADOR ASINTOMÁTICO	Sin síntomas o signos	Sin terapia indicada
LEVE *1	Diarrea leve (3-5 mov./día) Afebril, leve malestar o sensibilidad abdominal, sin alteraciones relevantes en exs. de laboratorio.	Cese de antibiótico predisponente. Hidratación. Seguimiento del estado clínico y/o Metronidazol 500 mg tres veces/día por 10 días o monitoreo ambulatorio sin administración de antibióticos.
MODERADO	Diarrea sin sangre, moderadas molestias o sensibilidad abdominal, náuseas con vómitos ocasionales, deshidratación. Rec. Leucocitos >15.000/mm <sup>3</sup> , BUN ó creatinina sobre nivel basal.	Cese de antibiótico predisponente. Considerar hospitalización. Hidratación. Monitoreo de estado clínico y administración de Metronidazol oral 500 mg. tres veces/día o tratamiento de primera línea con Vancomicina oral 125 mg cuatro veces/día durante 14 días.
GRAVE	Diarrea severa o con sangre. Colitis pseudomembranosa, vómitos, Íleo, temperatura > 38,9°C, Rec. Leucocitos > 20.000/mm <sup>3</sup> , albumina < 2,5 mg/dl, insuficiencia renal aguda.	Hospitalización. Vancomicina oral o por SNG (500 mg. por cuatro veces/día). Con o sin Metronidazol EV (500 mg por tres veces/día) o Fidaxomicina (200 mg, dos veces/día por 10 días) en reemplazo de Vancomicina si el riesgo de recurrencia es alto.
COMPLICADO	Megacolon tóxico, peritonitis, distress respiratorio e inestabilidad hemodinámica.	Antibiótico como es en infección grave. Evaluación por cirujano ante eventual colectomía o ileostomía derivativa con lavados colónicos de Vancomicina. Considerar trasplante de microbiota fecal o antibióticos adicionales.
Primera recurrencia		Vancomicina oral (125 mg, cuatro veces/día por 14 días) o Fidaxomicina (200 mg, dos veces/día por 10 días).
Segunda recurrencia		Vancomicina en un regimen de pulsos decreciente *2. Trasplante de microbiota fecal o Fidaxomicina /200 mg. dos veces/día por 10 días)
<p>*1 leve se considera sólo si se produce em pacientes ambulatorios.  *2 Regimen de pulsos decrecientes:  Vancomicina 125 mg., cuatro veces/día por 1 semana.  Vancomicina 125 mg., tres veces/día por 1 semana.  Vancomicina 125 mg., dos veces/día por 1 semana.  Vancomicina 125 mg., una vez/día por 1 semana.  Vancomicina 125 mg., una vez/día por medio por 1 semana.  Vancomicina 125 mg., cada tres días por 1 semana.</p>		

Adaptación y traducción Ref (7).

**TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL (TMF):**

Se sabe que la microbiota colónica humana, ofrece protección contra la colonización de bacterias patógenas, lo cual es clave al entender el mecanismo de patogénesis de la CACD. El TMF fue reportado por primera vez en 1958 y actualmente surge como un procedimiento aceptado, seguro y eficaz para la CACD recurrente. Los efectos adversos descritos son mínimos (24) (E). fiebre post procedimiento, dolor abdominal o propios

del procedimiento como complicación de una colonoscopia). Siempre está la inquietud de una eventual transmisión de algún agente infeccioso, si no se cumplen los protocolos adecuados de estudio previo del donante. Este procedimiento terapéutico se basa en la normalización de la microbiota del paciente afectado por transferencia directa de un donante sano, lo que provee de un mecanismo efectivo de defensa contra el CD infectante.

TABLA 5. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

PRIMER EPISODIO	
<b>Infección leve a moderada</b>	Metronidazol 500 mg 3 veces al día VO por un periodo de 10 días.
<b>Infección severa</b>	Vancomicina 125-500 mg 4 veces al día VO 14 días o Fidaxomicina 200 mg 2 veces al día VO por 10 días.
<b>Infección severa y complicada</b>	Vancomicina 125-500 mg 4 veces al día VO o por sonda nasointestinal o 500 mg en 500 ml de suero fisiológico 4 veces al día vía rectal como enema de retención en caso de íleo o distensión abdominal significativa junto con Metronidazol 500 mg 3 veces al día EV por 14 días.
<b>Primera recurrencia</b>	Mismo esquema que primer episodio, estratificando al paciente según severidad de la diarrea.
<b>Segunda recurrencia</b>	Vancomicina 125 mg 4 veces al día VO 14 días, seguido de 125 mg dos veces al día VO por 7 días, seguido de 125 mg cada 48 horas VO por 7 días, seguido de 125 mg cada 72 horas al día VO por 14 días, o Vancomicina 125 mg 4 veces al día VO por 10 días seguidos por pulsos de Vancomicina 125 mg cada 3 días por 10 veces.
<b>Tercera o más recurrencias</b>	Transplante de Microbiota fecal.

VO: Vía oral. VE: Vía endovenosa.

Ref (28) Propuesta publicada por Meyer y colab. Rev. Med. Clin. Condes-2014;25(3)473-484.

En los casos de recurrencia severa, como así también luego de la tercera recurrencia se ha visto que el TMF ha tenido prometedores resultados (25, 26).

Se ha utilizado como vía de administración del TMF, la colonoscopia - enema y por vía alta (sonda nasogástrica o nasoyunal). Sería más útil y cómodo para el paciente, la administración por colonoscopia (26).

Esta terapia está en pleno desarrollo y ya hay algunos trabajos iniciales que han estudiado el uso de cápsulas orales que contienen la esporas de bacterias fecales (44).

La elección del donante debe ser muy cuidadosa. En la Tabla 6 se resume el estudio propuesto por Espinoza R y colab. Publicado en Rev. Chilena Infectol. 2014;31(4):477-482 (27).

### PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN

Es tarea de todo el equipo de salud junto al paciente y sus cercanos, cumplir con los protocolos adecuados, como es el lavado correcto de manos, aislamiento de contacto, por lo menos hasta que ceda el cuadro clínico (la diarrea).

Se recomienda el uso de solución en base al hipoclorito para limpiar superficies, que se ha visto ser efectivo contra las esporas del CD.

En resumen, el pilar del control de esta infección, está en el uso

TABLA 6. EXÁMENES A SOLICITAR AL DONANTE TMF

<b>Sangre</b>	Recuento de leucocitos, pruebas de función hepática IgM CHA HBsAg Anticuerpo anti-core VHB Anticuerpo anti-antígeno de superficie VHB Serología VHC Serología VIH Serología HTLV I/II Serología CMV Serología VEB Pruebas no treponémicas (VDRL o RPR)
<b>Deposición</b>	Coprocultivo para bacterias enteropatógenas Toxina A y B de <i>Clostridium difficile</i> por EIA (por RPC) Antígeno <i>Giardia lamblia</i> Antígeno <i>Cryptosporidium</i> Tinción para <i>Cyclospora</i> e <i>Isospora</i> Párasitos, quistes y huevos Antígeno <i>Helicobacter pylori</i>

Igm= Inmunoglobulina M, VHA= virus de hepatitis A; HBsAG= antígeno de superficie de hepatitis B; VHB= virus de hepatitis B; VHC= virus de hepatitis C; VIH= virus de inmunodeficiencia humana; HTLV= virus linfotrópico de células T humanas; CMV= citomegalovirus; VEB= virus de Epstein Barr, VDRL= veneral disease research laboratory; RPR= reagina plasmática rápida; EIA= ensayo inmunoanálisis; RPC= reacción de polimerasa en cadena.

adecuado y racional de antibióticos, diagnóstico oportuno y precoz, educación al paciente y familiares respecto al mecanismo de contagio, implementar medidas de control de la infección disponiendo de la infraestructura que esto requiera, como por ejemplo contar en los centros de salud con: áreas de lavado de manos, normas de precaución de contacto, habitaciones privadas,

limpieza y desinfección ambiental. Para lo anterior, es fundamental el trabajo en equipo, involucrando a todo el personal de salud, sugiriéndose que cada centro u hospital, cuente con un sistema de control de infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS), siendo esto parte de la gestión de calidad y seguridad de la atención de los pacientes. También el desarrollo futuro de vacunas (no disponible en la actualidad), será de gran utilidad.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aslam S, Musher DM. An update of diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile*. *Gastroenterol Clin N Am* 2006; 35: 315-35.
2. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the Infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:431- 455.
3. Carvajal S. Diarrea asociada a antibióticos. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. *Soc. Chi. Gastroenterol.* 2013; 217-22.
4. 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; 49:390-3.
5. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in Adult *Clostridium Difficile* related Hospitalizations and Case-Fatality Rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis.* 2008 Jun; 14 (6) 929-31.
6. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1359-67.
7. Leffler D, Lamont J.T. *Clostridium difficile* Infection *N Engl J Med* 2015; 372:1539-1548 April 16, 2015 DOI: 10.1056/NEJMra1403772
8. Pérez M, Hurtado AI, Couto I, et al. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (2): 165-185.
9. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium Difficile*-associated diarrhea in adults. *CMAJ.* 2004 July 6; 171(1): 51-58.
10. Voth DE, Ballard JD. Action and Role in Disease *Clostridium Difficile* Toxins: Mechanism of Action and Role in Disease. *Clin Microbiol. Rev.* 2005, 18(2): 247-63.
11. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *New Engl J Med.* 1978; 298: 531-534.
12. Diggs NG, Surawicz CM. Evolving Concepts in *Clostridium Difficile* Colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 400-405.
13. Sethi AK, Al -Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ. Persistence of skin contamination environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:21-7.
14. Tenover FC, Baron EJ, Peterson LR, Persing DH. Laboratory Diagnosis of *Clostridium Difficile* Infection. Can Molecular Amplification Methods Move Us Out of Uncertainty? *J Mol Diagn* 2011; 13: 573-582.
15. O'Horo JC, Jones A, Sternke M, Harper C, Safdar N. Molecular Techniques for Diagnosis of *Clostridium Difficile* Infection: Systematic Review and Metaanalysis. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87 (7): 643-651.
16. Hernández-Rocha C, Naour S, Alvarez-Lobos M. Infecciones causadas por *Clostridium Difficile*: una visión actualizada. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 434-445.
17. 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: 302-7.
18. Lamontagne F, Labbé AC, Haeck O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007;245 (2): 267-72.
19. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease . *Ann Surg* 2011;254:423-7.
20. Brandt L J, Aroniadis O C. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 240-9.
21. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium Difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281-89.
22. Eiseman B, Silen W, Bascom G S, Kauvar A J. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-9.
23. Issa I, Moucari R. Probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Do we have a verdict? *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 21; 20(47): 17788-95.



24. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-415.
25. Smiths LP, Bouter KE, de Vos WM, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013;145:946-953.
26. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ et al. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Workgroup. Treating *Clostridium Difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1044-9.
27. Espinoza R, Quera R, Meyer L, Rivera D. Trasplante de microbiota fecal: primer caso reportado en Chile y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (4): 477-482.
28. Meyer L, Espinoza R, Quera R. Infección por *Clostridium Difficile* Epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. *Rev. Med. Clin. Condes*-2014; 25(3) 473-484.