

INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

E. Soria-López, A. Pérez-Aisa

Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Resumen

Clostridium difficile (CD) es un bacilo Gram negativo anaerobio estricto, causante principal de diarrea nosocomial. Hay una serie de factores de riesgo que llevan a padecer la infección por este germen, destacando la exposición a antibióticos. En el contexto de una alteración de la microbiota intestinal, se produce una disbiosis intestinal que lleva a la colonización de CD. Las cepas toxigénicas producen toxinas que provocan inflamación y daño en la mucosa intestinal, dando lugar a la infección por *Clostridium difficile* (ICD). El espectro de manifestaciones clínicas intestinales de la infección es amplio, desde diarrea hasta colitis fulminante. Las pruebas de laboratorio no distinguen entre portador asintomático e infección, por lo que solo debe hacerse en el contexto de sintomatología clínica, fundamentalmente >3 deposiciones diarreas diarias y dolor abdominal. Existen numerosos test de laboratorio, siendo diferentes los algoritmos utilizados en cada laboratorio; pero el más común es la combinación de detección de antígeno y toxinas, realizándose PCR en casos discordantes. El tratamiento de elección en pacientes con infección leve o moderada es metronidazol o vancomicina vía oral; reservando metronidazol intravenoso y vancomicina en enemas para infecciones severas o complicadas. En casos recurrentes se puede utilizar vancomicina vía oral seguido de una pauta descendente del mismo o una pauta de rifaximina, pudiéndose asociar probióticos o resinas de intercambio iónico. Un fármaco reciente empleado en la infección recurrente es fidaxomicina, con unas indicaciones muy específicas actualmente.

El trasplante de microbiota fecal se propone como una alternativa efectiva en casos de infección recurrente por CD.

Palabras clave: *Clostridium difficile*. Colitis pseudomembranosa. Fidaxomicina. Trasplante de microbiota fecal.

Abstract

Clostridium difficile (CD) is a strictly anaerobic Gram-negative bacillus, the main cause of nosocomial diarrhea. There are a number of risk factors that lead to suffer from infection with this germ, being more relevant the exposure to antibiotics. In the context of an alteration of the intestinal microbiota, an intestinal dysbiosis takes place leading to a CD colonization. Toxigenic strains produce toxins which cause inflammation and damage to the intestinal mucosa, resulting in infection by *Clostridium difficile* (ICD). The spectrum of clinical manifestations of intestinal infection is wide, ranging from diarrhea to fulminant colitis. Laboratory tests do not distinguish between asymptomatic carrier and infection, so they should only be done in the context of clinical symptoms, mainly if > 3 daily diarrheal stools and abdominal pain. There are many different kinds of laboratory tests, with different algorithms used by each laboratory, but the most common one is the combination of antigen and toxin detection with PCR for discordant cases. The treatment of choice in patients with mild to moderate infection is oral metronidazole or oral vancomycin; intravenous metronidazole and vancomycin enemas are left for severe or complicated infections. In recurrent cases, oral vancomycin (with a gradual decrease in its administration) or rifaximin can be used, associated with probiotics or ion exchange resins. A recent drug used in recurrent infection is fidaxomicin, currently with very specific indications. Fecal microbiota transplant is proposed as an effective alternative in cases of recurrent CD infection.

CORRESPONDENCIA

Estela Soria López
estelasoria89@gmail.com

Key words: Clostridium difficile. Pseudomembranous colitis. Fidaxomicin. Fecal microbiota transplant.

Introducción

Clostridium difficile es un bacilo Gram positivo, formador de esporas. Considerado anaerobio estricto y productor de toxinas. Puede encontrarse en estado vegetativo o como espora¹. Sus principales factores de virulencia son: la toxina A, enterotoxina que produce quimiotaxis de neutrófilos, induciendo la producción de citocinas; y con efecto citopático, aumentando la permeabilidad intestinal. La toxina B, una citotoxina que induce la despolimerización de la actina con la pérdida del citoesqueleto celular. Tiene factores de adhesión que le permite unirse a las células colónicas y una enzima denominada hialuronidasa que facilita la expansión de la infección por los tejidos. Además tiene la capacidad de formar endosporas que le permite sobrevivir durante meses en el medio hospitalario².

Epidemiología

Un 5% de los adultos sanos están colonizados por C. difficile, y hasta un 20-40% de los hospitalizados. La media entre el periodo de exposición y el desarrollo de infección es de 2-3 días.

Es el agente causal del 10-25% de las diarreas y del 50-70% de las colitis asociadas a antibióticos, además del 90% de las colitis pseudomembranosas; siendo considerado la causa principal de diarrea nosocomial.

La incidencia en España es de 171 casos por 100.000 ingresos y de 13.4 casos/100.000 habitantes. Tiene una mortalidad en torno al 2-7%, y hasta del 30% cuando se habla de colitis fulminante³.

Hay una serie de factores de riesgo 4 asociados a la infección por Clostridium difficile (Tabla 1). Los antibióticos, sobre todo fluorquinolonas, clindamicina, cefalosporinas y penicilinas, suprimen la microbiota normal y se reduce la resistencia a la colonización. Hay mayor riesgo en pacientes con tratamientos prolongados, uso de antibióticos de amplio espectro y combinación de varios. Las enfermedades de base más relacionadas como factor de riesgo son diabetes, neoplasias, cirrosis hepáticas, inmunodeficiencias y nefropatías crónicas.

Tabla 1. Factores de riesgo asociado a ICD.

- Edad avanzada (>65 años)
- Hospitalización prolongada
- Uso de antibióticos
- Pacientes inmunodeprimidos
- Cirugía/manipulación gastrointestinal
- Anti H2/IBP
- Enfermedades de base

Desde el inicio del siglo XXI ha habido un incremento en la incidencia de la infección por C.difficile debido al envejecimiento de la población ingresada, con mayor comorbilidad asociada y al aumento del uso de antibióticos y de mayor espectro antimicrobiano³.

Patogenia

Hay dos tipos de cepas de CD: toxigénicas y no toxigénicas. Las cepas toxigénicas tienen un locus de patogenicidad, denominado PaLoc, constituido por 5 genes. Los genes TcdA y TcdB codifican a las toxinas A y B, respectivamente; el gen TcdC actúa como regulador negativo, impidiendo la expresión del resto de PaLoc; el gen TcdR actúa como regulador positivo, permitiendo la producción de toxinas; y el gen TcdE codifica una holina que produce poros en las membranas celulares, aumentando la permeabilidad y favoreciendo la penetración de las toxinas⁵.

Algunas cepas son portadores de una transferasa, codificada en el locus CdtLoc, compuesto por 3 genes. Produce toxinas CdtA y CdtB, reguladas por el gen TcdR y sin relación con las toxinas de PaLoc. Es denominada toxina binaria, y las cepas portadoras de ésta se han asociado a mayor virulencia⁵.

Entre 2002 y 2005 hubo un brote en Canadá, producido por la cepa BI / NAP1 / 027, una cepa hipervirulenta debido a que tiene una delección en el gen TcdC, por lo que no se puede controlar la expresión de genes y hay una hiperproducción toxigénica; además produce toxina binaria y es muy resistente a fluorquinolonas⁴.

El ribotipo más frecuente en general, y especialmente en Europa, es el 001.

Dado que CD es un anaerobio estricto y mal competidor por nutrientes, sus esporas son consideradas el morfotipo de transmisión y de persistencia en el colon del huésped, sitio considerado como su nicho ecológico.

El método de transmisión de la infección es feco-oral; a través de la ingesta de esporas de CD procedentes de otros pacientes a través de las manos o el ambiente. Las esporas posteriormente germinarán en el colon a su forma vegetativa. Las esporas solo germinan en presencia de ácido cólico o derivados. El ácido quenodesoxicólico tiene mucha mayor afinidad por el receptor de germinación de esporas de CD que los ácidos cólicos o derivados, por lo que actúan como inhibidores de la germinación. Durante el paso de las esporas por el intestino delgado, la germinación de éstas es inhibida por la presencia de elevadas cantidades de quenodesoxicólico, y el oxígeno inhibe la proliferación de aquellas esporas que logran germinar.

Con la alteración en la microflora intestinal, fundamentalmente por las terapias antimicrobianas, las esporas presentes en el epitelio colónico, germinan y colonizan, liberando sus toxinas.

Las toxinas penetran en las células epiteliales y mediante una serie de mecanismos (principalmente por glucosilación de proteínas Rho) producen la disgregación de los microfilamentos

de actina y una redistribución de las proteínas de las tight-junction, produciendo efectos citotóxicos y alterando la barrera epitelial. Además la toxina A provoca la liberación de citoquinas proinflamatorias (leucotrienos, PGE2, TNF) y de interleucinas por parte de monocitos (IL2-IL6), facilitando la migración de neutrófilos hacia el intestino y contribuyendo a la respuesta inflamatoria⁶.

Ambas toxinas activan los nervios entéricos provocando una elevada producción de varios neuropéptidos (sustancia P y neurotensina) y producen una elevada secreción de cloruro en células epiteliales del intestino, con la consecuente secreción de fluidos y diarrea⁷.

La toxina B es mucho más potente que la toxina A, y es considerada el factor de virulencia necesario para la expresión de la infección. Las cepas no productoras de toxina B no son patogénicas, mientras que aquellas que producen toxina B, pero no la A, causan las formas más severas de infección.

Clínica

La manifestación clínica de la infección por CD es a nivel intestinal, pudiendo producir un gran espectro de manifestaciones, desde portador asintomático hasta colitis fulminante⁸. (Tabla 2). Los criterios de severidad de la enfermedad se explican en la tabla 3.

La colitis pseudomembranosa se produce debido a que las toxinas de CD inducen la disrupción de las proteínas del citoesqueleto, produciendo ulceraciones superficiales en la mucosa intestinal, lo que conlleva a la salida de proteínas séricas, moco y células inflamatorias que se manifiestan groseramente en la superficie de la mucosa colorrectal como pseudomembranas⁹.

Tabla 2. Clínica.		
DIARREA	Diarrea leve-moderada Disconfort abdominal	
COLITIS	Diarrea abundante (moco/sangre) Dolor abdominal Fiebre	Leucocitosis Colonoscopia: Colitis eritematosa irregular o difusa
COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA	Diarrea Dolor abdominal Fiebre	Leucocitosis Endoscopia: pseudomembranas
COLITIS FULMINANTE	Diarrea profusa o íleo Dolor abdominal intenso Distensión abdominal Fiebre +/- signos de shock	Leucocitosis marcada Acidosis láctica Hipoalbuminemia Rectosigmo: pseudomembranas TC: megacolon y/o perforación intestinal

Tabla 3. Criterios de severidad de la infección.

Necesidad de ingreso en UCI
Presencia de ≥2:
- > 70años
- >15.000 leucocitos
- Aumento creatinina sérica >1.5 veces del valor basal
- Lactato sérico >2.5 mmol/l
- Temperatura >38.5°C
- >10 deposiciones diarreicas diarias
- Íleo paralítico/signos de peritonitis
- Albúmina <2.5mg/dl
- Evidencia de colitis en TC
INFECCION SEVERA COMPLICADA: hipotensión, shock, íleo paralítico, megacolon

El 90% está producido por CD, pero hay casos descritos por otros gérmenes, como Klebsiella o S. aureus. Macroscópicamente en la endoscopia se visualiza eritema, edema, pérdida del patrón vascular, sangrado, y placas blanquecinas amarillentas elevadas (2-10mm). Desde el punto de vista anatomopatológico se dividen en 3 tipos: en el tipo I hay acúmulos focales de polimorfocitos y leve exudación de fibrina; en el tipo II la exudación es más prominente y hay áreas de ulceración epitelial; mientras que en el tipo III ya hay una necrosis epitelial difusa cubierta por una pseudomembrana compuesta por polimorfocitos, fibrina y detritus celulares¹⁰.

Otra manifestación a nivel intestinal, aunque muy poco frecuente es la enteropatía pierdepoteínas. La inflamación de la pared intestinal produce pérdida de albúmina hacia la luz, causando el descenso sérico de ésta (<2g/dl) con la inadecuada compensación de la síntesis hepática, produciéndose edemas y ascitis¹¹.

La infección extraintestinal es prácticamente anecdótica, se han descrito casos de bacteriemia por CD, debido a que la enterotoxina A al perforar el epitelio del tracto gastrointestinal, produce la translocación de las toxinas a la sangre. Otras manifestaciones raras son: abscesos viscerales, peritonitis, infecciones óseas o cutáneas.

Un paciente con un primer episodio de infección por CD tiene un 25% de riesgo de sufrir una recurrencia de la infección, esto es debido fundamentalmente a la presencia de esporas en el intestino junto a la incapacidad del organismo de restablecer la microflora intestinal y de una respuesta inmunitaria inadecuada por parte del huésped. Se debe distinguir recidiva de reinfección.

La recidiva suele darse durante el primer mes tras finalizar el tratamiento (hasta 4 meses) y es debido a la persistencia de esporas que no han sido destruidas por el antibiótico y posteriormente germinan a formas vegetativas una vez acabado el tratamiento; mientras que la reinfección es más tardía, tras el primer mes de finalizar el tratamiento, siendo generalmente por una nueva cepa, y debido a la reexposición del paciente que continúa teniendo factores de riesgo⁵.

Diagnóstico

Las pruebas de laboratorio para la detección de *C. difficile* no pueden diferenciar entre colonización asintomática e infección clínica, por ello solo deben realizarse en pacientes sintomáticos (diarrea y/o dolor abdominal, frecuentemente acompañados de leucocitosis y fiebre) y en heces no formes (niveles 5 a 7 de la escala de Bristol), con la importante excepción de los casos en que haya sospecha de íleo paralítico o megacolon tóxico donde la diarrea puede no estar presente y las heces pueden estar formadas.

Para realizar el diagnóstico de ICD deben cumplirse al menos dos criterios:

- La presencia de diarrea (>3 deposiciones no formes en 24 horas) o bien, evidencia de íleo o megacolon tóxico mediante pruebas de imagen.
- Detección microbiológica de la toxina y/o aislamiento de *C. difficile* productor de toxina en muestra fecal en ausencia de otra causa para la diarrea o bien existir evidencias colonoscópicas o histopatológicas de colitis pseudomembranosa.

Se disponen de varios test de laboratorios⁴:

- Detección de antígeno GDH: enzima de la pared celular producida por cepas toxigénicas y no toxigénicas en mucha mayor cantidad que las toxinas. Presenta alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo.
- Detección de las toxinas A y/o B, con alta especificidad.
- Detección de los genes de las toxinas A y/o B mediante PCR, con alta sensibilidad y especificidad.
- Determinación de citotoxicidad en cultivo celular. Técnica considera como gold standard y con alta especificidad, pero con el inconveniente de que tarda al menos 2 días en obtenerse el resultado. Consiste en añadir un cultivo celular a una muestra de heces procesada, de tal forma que si la toxina de CD está presente, se produce un efecto citopático.

En el laboratorio de Microbiología de nuestro hospital se emplea la detección de antígeno GDH y de toxinas, de tal manera que aquellos casos en los que ambas pruebas sean positivas se confirma la infección y por el contrario en aquellos en los que ambas sean negativas, se descarta la infección.

En los casos discordantes (GDH positivo y toxina negativo, o viceversa), se realiza la detección de los genes de las toxinas mediante PCR en un laboratorio externo, de tal forma que en caso de PCR positiva se confirma el diagnóstico y en caso negativo se descarta (Tabla 4).

Las pruebas endoscópicas, sigmoidoscopia o colonoscopia con toma de biopsias, no se realizan de manera rutinaria. Únicamente debe hacerse en caso de alta sospecha de infección por CD con test de laboratorio negativos; necesidad de un diagnóstico precoz sin que se pueda esperar resultados de laboratorio; no

Tabla 4. Algoritmo diagnóstico.

GDH +	Toxinas +	DIAGNOSTICO	
GDH -	Toxinas -	NEGATIVO	
GDH +	Toxinas -	PCR	+: DIAGNOSTICO/ - NEGATIVO
GDH -	Toxinas +	PCR	+: DIAGNOSTICO/ - NEGATIVO



Figura 1
Colitis pseudomembranosa.

respuesta al tratamiento antibiótico; y en presentaciones atípicas con íleo o escasa diarrea¹².

La visualización endoscópica de pseudomembranas en la luz del colon, aunque es patognomónica, no se utiliza de rutina por el riesgo de perforación; además únicamente se identifica en el 50% de los sujetos con diarrea asociada a CD (Figura 1).

Tratamiento

Como medidas generales, se debe suprimir el antibiótico desencadenante o al menos sustituirlo por otro con menos actividad anaerobocida, hidratar al paciente y evitar el empleo de opiáceos y fármacos inhibidores del peristaltismo intestinal.

El tratamiento de las formas no graves de la infección se realiza con metronidazol por vía oral, a dosis de 500mg cada 8 horas, durante 10-14 días. En las formas graves el antibiótico mejor indicado es la vancomicina vía oral a dosis de 125mg cada 6 horas durante 10-14 días. En caso de íleo intestinal o intolerancia oral se debe administrar vancomicina en enemas (500mg en 100cc SF) más metronidazol 500mg cada 8 horas por vía intravenosa¹³.

TRATAMIENTO DE RECURRENCIAS:

La primera recurrencia de la infección debe tratarse con el mismo esquema terapéutico que el episodio inicial. A partir de la segunda recurrencia, no debe repetirse el tratamiento con metronidazol por el riesgo de neurotoxicidad que conlleva.

Existen dos pautas terapéuticas aceptadas:

- Vancomicina 125mg/6h VO X 10-14 días seguido de:

a) Pauta decreciente de vancomicina VO:

125mg/12h 7 días

125mg/d 7 días

125mg/48h 8 días (4 dosis)

125mg/72h 15 días (5 dosis)

b) Rifaximina 400mg/12 VO x14 días

A ambas pautas se le puede añadir el empleo de probióticos o de resinas de intercambio iónico.

La terapia con probióticos está basada en la restauración de la flora intestinal, y su uso combinado con antibióticos reduce el número de recurrencias y produce mejoría sintomática más precozmente. El probiótico más empleado en la diarrea por *C.difficile* es *Saccharomyces boulardii*, una levadura no patógena, en dosis de 500mg cada 12 horas durante un mes.

Las resinas de intercambio iónico (colestipol y colestiramina) se unen a las toxinas de CD y la absorben. Debido a que también se unen a la vancomicina y a los ácidos biliares, deben administrarse con un intervalo de al menos 3 h antes de la toma del antibiótico y de 2 a 3 h después de las comidas.

La fidaxomicina (DIFICLIR®) es un antibiótico reciente, con espectro antibacteriano muy reducido y selectivo para CD, por lo que tiene bajo impacto sobre el resto de la microbiota fecal. Su mecanismo consiste en inhibir el inicio de la síntesis de ARN bacteriano. La dosis empleada es 200mg (1 comprimido) cada 12 horas durante 10 días.

En dos estudios multicéntricos el fármaco ha demostrado no ser inferior a vancomicina en el tratamiento de la ICD recurrente. Obtuvo un porcentaje de curación similar, pero mejoró la tasa de recurrencia y la de curación mantenida^{14, 15}.

Las indicaciones admitidas en el momento actual para el uso de fidaxomicina son: segunda y posteriores recurrencias de la infección, y primera recurrencia siempre que el episodio inicial haya sido tratado con vancomicina; siempre que se cumplan los criterios sobre riesgo, gravedad y repercusión clínica de la recurrencia.

Riesgo de recurrencia: se mide con el Score de Kelly. Obtiene 1 punto por cada factor de riesgo medido (edad>65 años, enfermedad subyacente grave o fulminante según el índice de Horn,

Tabla 5. Riesgo de recurrencia. Score de Kelly.

Factor de riesgo	Puntuación
Edad >65 años	1
Gravedad de la enfermedad subyacente *	1
Uso de ATB concomitantes	1
* Índice de Horn: 1. Leve 2. Moderada 3. Grave 4. Fulminante.	

y uso de ATB concomitante). La puntuación ≥2 indica cumplimiento del riesgo de recurrencia (Tabla 5).

Gravedad de la recurrencia: ≥ 10 deposiciones diarreicas/día, leucocitosis >15.000 no explicada por otra causa, fiebre >38°C y empeoramiento de la función renal (creatinina sérica x1.5 a la previa del episodio).

Repercusión clínica de la recurrencia: la persistencia de la diarrea por CD pone en riesgo la salud del paciente, agravando su enfermedad de base, dificultando su tratamiento y prolongando su hospitalización.

Para una primera recurrencia, el paciente debe cumplir los 3 criterios anteriores; mientras que para segundas y posteriores recurrencias tiene que cumplir el tercer criterio asociado al primero o segundo.

Otro tratamiento aprobado para la infección recurrente es el trasplante de microbiota fecal; que desarrollaremos posteriormente en un apartado independiente.

Existen terapias en desarrollo como:

- La colonización del intestino con cepas no toxigénicas de CD que ocupan el mismo nicho ecológico y utilizan los mismos recursos metabólicos en el tracto gastrointestinal que las cepas toxigénicas, produciendo una competencia e impidiendo el adecuado desarrollo de éstas¹⁶.

- Tolevamer es un fármaco reciente, cuyo mecanismo de acción se basa en su capacidad para unirse a las enterotoxinas (y no directamente al Clostridium), de manera que al no tener propiedades antibióticas, no daña a la flora intestinal. Sin embargo ha demostrado en dos ensayos fase 3, ser inferior a vancomicina y metronidazol en el tratamiento de recurrencias¹⁷.

- En casos aislados se han empleado anticuerpos monoclonales y vacunas con toxoide de CD, precisándose de más experiencia para poder recomendar su utilización.

MICROBIOTA INTESTINAL

La entidad morfofuncional compuesta por la microbiota intestinal, el epitelio intestinal y el sistema inmune de la mucosa, es la responsable de la integridad y la homeostasis del tracto

gastrointestinal. La microbiota ejerce numerosas funciones: tiene un efecto barrera; estimula el sistema inmunitario, tanto a nivel local como sistémico ya que las bacterias comensales influyen en el desarrollo de los componentes humorales del sistema inmune de la mucosa y también modulan la producción de las citoquinas por parte de las células T, influenciando las funciones de las células dendríticas y epiteliales y linfocitos B; participa en la síntesis de vitaminas y ácido fólico; favorece la absorción de minerales (calcio, fósforo, magnesio, hierro...); tiene un papel importante en la regulación metabólica, fundamentalmente en los mecanismos de fermentación de los carbohidratos, dando lugar a ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato, propionato), siendo el butirato el principal sustrato de energía para los enterocitos y favoreciendo la proliferación y diferenciación de estas células. Además tienen un mecanismo de antimutagénesis ya que los microorganismos degradan determinados compuestos tóxicos para el organismo¹⁸.

La microbiota intestinal está formada por numerosas especies de microorganismos distintos, pero el 90% lo conforman estos 4 grupos: Firmicutes, Bacteroides, Proteobacteria y Actinobacteria.

La distribución de estos microorganismos es irregular a lo largo del tubo digestivo. El estómago está poco colonizado debido al pH muy ácido, y la microbiota está formada principalmente por bacterias anaerobias facultativas. En duodeno y yeyuno la microbiota también es poco numerosa debido a los movimientos propulsores y a la presencia de enzimas pancreáticas y secreción biliar que impide su desarrollo e instauración. En el íleon el número y variedades de bacterias se eleva, encontrándose tanto bacterias anaerobias facultativas como estrictas, en similar proporción. Una vez superada la válvula ileocecal, se observa en el colon un gran número de anaerobias estrictas que llevan a cabo reacciones reductoras e hidrolíticas. Los microorganismos que residen en el colon proximal derecho disponen de gran cantidad de alimento procedente de la alimentación diaria y por lo tanto crecen rápidamente, con un pH ácido (5.4-5.9) por la producción de ácidos grasos de cadena corta (acético, butírico y propiónico) procedentes de la metabolización de la fibra soluble por la microbiota.

En el lado izquierdo del colon el aporte nutricional es pobre y las bacterias crecen con mayor lentitud y el pH con frecuencia se acerca a la neutralidad (6,6-6,9)¹⁹.

En un paciente con factores de riesgo y empleo de antimicrobianos, se reduce el número de bacterias comensales, lo que lleva a la menor digestión de carbohidratos en la luz intestinal. El butirato es fuente de energía para los enterocitos, mientras que el acetato y el propionato entran en la circulación enteroportal, siendo el acetato fuente de energía de miocitos y el propionato de los hepatocitos. Otros ácidos grasos de cadena corta son conocidos por su papel en el descenso de la permeabilidad intestinal y el aumento de producción de sustancias antimicrobianas y de mucina. Además la competencia por el nicho y los recursos es menor, facilitándose la capacidad de crecimiento de gérmenes nocivos. Por otro lado, la flora comensal juega un papel importante en la transformación de la bilis, de tal forma que el aumento de ácido cólico estimula la germinación de esporas de CD; además se produce menor producción de ácidos biliares conjugados, quedando libre aminoácidos (glicina y taurina) que tienen capacidad de estimular

la germinación de esporas. Todo ello produce una disbacteriosis intestinal y facilita la colonización de *C. difficile*²⁰.

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL (TMF)

La técnica consiste en introducir una suspensión de materia fecal de un donante sano, sometido a screening, en el tracto gastrointestinal de una persona con una enfermedad determinada con el fin de manipular la composición de la microbiota de ésta²¹.

Las indicaciones actuales del TMF son la infección por *C. difficile* en 3 contextos: la infección recurrente, la infección grave y la infección en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. La única indicación recogida en los documentos de consenso a día de hoy es la infección recurrente por CD a partir del tercer episodio. Hay tres grandes revisiones realizadas sobre todos los pacientes sometidos a TMF por infección de CD recurrente, objetivándose una tasa global de curación superior al 90%²²⁻²⁴.

Otra indicación es la enfermedad inflamatoria intestinal, pero la evidencia disponible en la actualidad es insuficiente como para recomendar la técnica y sólo debería ofrecerse en el contexto de un ensayo clínico.

Se están postulando otras enfermedades como potenciales beneficiarias del uso del TFM, como el síndrome de intestino irritable y de fatiga crónica, enfermedades metabólicas y cardiovasculares (obesidad y DM2) y autoinmunes (esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, púrpura trombocitopénica idiopática); y erradicación de la colonización por microorganismos multirresistentes. Pero por el momento sólo son hipótesis y no hay estudios al respecto^{25, 26}.

Tabla 6. Criterios de exclusión del donante de heces.

<p>INFECCIOSOS</p> <p>VHB, VHC, VIH positivo</p> <p>Riesgo de transmisión en los últimos 12 meses</p> <p>Conductas sexuales de riesgo</p> <p>Tatuajes/piercings en los últimos 6 meses</p> <p>Encarcelamiento</p> <p>Enfermedad transmisible actual</p> <p>Viaje en los últimos 6 meses a países con enfermedades diarreicas endémicas o alto riesgo de diarrea del viajero</p>
<p>COMORBILIDADES G-I</p> <p>Enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p>Síndrome de intestino irritable</p> <p>Diarrea crónica</p> <p>Estreñimiento crónico</p> <p>Antecedentes personales de neoplasia gastrointestinal maligna o poliposis</p>
<p>FACTORES QUE PUEDAN ALTERAR LA MICROBIOTA</p> <p>ATB en los últimos 3 meses</p> <p>Inmunosupresores</p> <p>Antineoplásicos</p>

Como en cualquier tipo de trasplante, el donante debe ser sometido a unos criterios de exclusión, englobados en criterios infecciosos, comorbilidades gastrointestinales y factores que puedan alterar la microbiota intestinal (Tabla 6)²¹.

Además el donante es sometido a estudios microbiológicos. En sangre se solicita serología de VHA, VHB, VHC, VIH y sífilis; mientras que en las heces se solicita GDH y toxinas de CD, antígenos de Giardia, rotavirus y Cryptosporidium, examen microscópico de parásitos, cultivo bacteriano y Ag fecal de H.pylori.

La preparación de las muestras consiste en la extracción de al menos 50 gramos de heces y diluirlo en suero salino fisiológico 0.9% o agua (entre 50-500cc de diluyente, empleando 50g de heces por cada 250cc de diluyente). El tiempo transcurrido entre la donación y la infusión debe ser superior a las 6 horas y nunca sobrepasar las 24 horas.

La muestra se puede administrar por vía digestiva alta o baja. Por vía digestiva alta, bien por sonda nasogástrica, nasoduodenal 27 o nasoyeyunal, se asegura la llegada a íleon terminal y colon; con el inconveniente del potencial rechazo por parte del paciente. Por vía digestiva baja, se puede emplear enema rectal, siendo un método eficaz y barato pero con la desventaja de que solo llega hasta ángulo esplénico; por el contrario mediante colonoscopia también se asegura la llegada a íleon terminal y colon, instilándose toda la solución en íleon y punto más proximal del colon, o bien con una instilación gradual cada 5-10cm en retirada²¹.

En general los efectos adversos descritos en todas las publicaciones han sido poco frecuentes, leves y pasajeros. La mayoría de ellos han sido síntomas gastrointestinales como diarrea, disconfort abdominal, vómitos, flatulencias o estreñimiento²⁷.

Conclusión

La infección por Clostridium difficile es una enfermedad cada vez más frecuente en la actualidad debido fundamentalmente a la necesidad de utilización de antibióticos más potentes y de amplio espectro, y al envejecimiento de la población atendida. Los esquemas clásicos de tratamiento se mantienen, pero hay novedades por la necesidad de tratamiento en casos recurrentes.

Bibliografía

1. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología clínica. Elsevier 6ª Ed. pp 386-7.
2. Ryan KJ, Ray CG. Sherris Medical Microbiology. McGraw Hill 4ªEd. pp. 322-4.
3. Asensio A, Monge D. Epidemiología de la infección por Clostridium difficile en España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(6):333-337.
4. 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.

5. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por Clostridium difficile. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31(4):254-263.
6. Blanco A, Ruiz O, Otero W, Gómez M. Infección por Clostridium difficile en ancianos. Rev Col Gastroenterol/ 28 (1) 2013
7. Hernández-Rocha C, Naour S, Álvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. Infecciones causadas por Clostridium difficile: una visión actualizada. Rev Chilena Infectol 2012;29(4):434-445.
8. Zanella MC, Simonet ML, Bichar P, Frossard JL. Recurrent Clostridium difficile infections: the importance of the intestinal microbiota. World J Gastroenterol 2014 June 21; 20 (23): 7416-7423.
9. Riegler M, Sedivy R, Pothoulakis C, et al. Clostridium difficile toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. J Clin Invest 1995; 95:2004.
10. Price AB, Davies DR. Pseudomembranous colitis. J Clin Pathol 1977; 30:1.
11. Rybolt AH et al. Protein-losing enteropathy associated with Clostridium difficile infection. Lancet 1989; 1:1353.
12. Tedesco FJ. Antibiotic associated pseudomembranous colitis with negative proctosigmoidoscopy examination. Gastroenterology 1979; 77:295.
13. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2014; Vol 20 (Suppl s2), pp 1-26.
14. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2011; 364: 422-31.
15. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial. Lancet Infect Dis. 2012; 12: 281-9.
16. Gerding DN et al. Administration of spores of nontoxicogenic Clostridium difficile strain M3 for prevention of recurrent C difficile infection. A tandemizez clinical trial. JAMA 2015;317(17):1719-1727.
17. Johnson S et al. Vancomycin, Metronidazole, or Tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. Clinical Infectious Diseases 2014;59(3):345-54
18. Ouwehand AC, Vaughan EE. Gastrointestinal microbiology. New York: Informa Healthcare; 2006.
19. Mataix J, Martínez de Victoria E. Sistema digestivo. Bases fisiológicas.
20. Bibbò S, et al. Role of Microbiota and Innate Immunity in Recurrent Clostridium difficile Infection. Journal of Immunology Research. Volume 2014.

21. García de Paredes A, Rodríguez de Santiago E, Aguilera Castro L, Ferre Aracil C, López Sanromán A. Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterología y Hepatología*. 2015; 38(3): 123-134.
22. Gough E, Shaikh H, Manges ER. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:994-1002.
23. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation por Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 500-8.
24. Sha S et al. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39: 1003-32.
25. Ferre C, et al. Trasplante de microbiota fecal: algo más que una curiosidad terapéutica. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107(7):399-401.
26. Smits E et al. Therapeutic potencial of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013;145:946-953.
27. Van Nood E, et al. Duodenal infusión of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 368;5:407-15.