



**Libros
Virtuales
IntraMed**



DIARREA ASOCIADA A ATB COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA

EPIDEMIOLOGÍA

Tasas de colonización por *Clostridium difficile* (Cd)

- ❖ · Adultos sanos (3%)
- ❖ · Diarrea asociada a antibióticos (ATB) 20%
- ❖ · Colitis asociada a ATB (90-100%)
- ❖ · Pacientes hospitalizados (15-30%)
- ❖ · Pacientes que recibieron ATB sin diarrea (5-15%)

Forma de transmisión: Fecal-oral

El Cd es un microorganismo formador de esporas que se encuentra ampliamente distribuido en el ambiente. Las fuentes principales son: retretes, pisos, chatas, manos y heces del personal asintomático del hospital.

Factores de riesgo (FR)

- ❖ Antibióticos, principalmente clindamicina, ampicilina, amoxicilina y cefalosporinas. Los ATB que no causan esta enfermedad son trimetoprima sulfametoxazol, cloranfenicol y tetraciclinas.
- ❖ Otros: Cirugía del tracto digestivo; fracturas; quemaduras; shock; uremia; isquemia colónica; etc.
- ❖ La tasa de diarrea asociada con ATB parenterales que tienen circulación enterohepática es similar a la producida por ATB administrados por vía oral (VO).

Los FR mayores son:

- ❖ ATB
- ❖ Hospitalización
- ❖ Edad avanzada

FISIOPATOLOGÍA

Diarrea asociada a Cd.

Los ATB alteran la flora intestinal produciendo disminución de las bacterias anaerobias, las cuales, en condiciones normales, controlan la población bacteriana en la luz colónica. Esto crea un ambiente favorable en el cual las esporas se convierten en la forma vegetativa, se multiplican, sintetizan y secretan las toxinas A y B - producen lesión y necrosis del enterocito - respuesta inflamatoria - Colitis pseudomembranosa.

Diarrea asociada a ATB

Los ATB producen disminución colónica e ileal de anaerobios,

esto origina 2 fenómenos:

- ❖ Disminuye el metabolismo de los carbohidratos: Diarrea osmótica
- ❖ Disminuye la desconjugación de los ácidos biliares, lo que produce disminución de la circulación enterohepática de los mismos aumenta la concentración de ácidos biliares en el colon Diarrea colerética.

NOTA: se demostró que la presencia de IgG contra la toxina A protege contra la enfermedad (portador asintomático) y evita la recidiva.

CUADRO CLÍNICO

Formas de presentación:

- ❖ Portador asintomático
- ❖ Diarrea leve
- ❖ Colitis
- ❖ Colitis pseudomembranosa

Colitis pseudomembranosa:

Diarrea acuosa de 15 a 20 deposiciones por día asociada a dolor abdominal, cólicos, fiebre, leucocitosis, leucocitos en materia fecal LMF+ en un 50%. A veces puede cursar con hipoalbuminemia, edemas, megacolon tóxico. La diarrea puede aparecer durante el tratamiento ATB o al suspenderlo, generalmente ocurre en el ámbito hospitalario, puede ser endémica o epidémica, cursa con cuadro clínico de colitis.

CONDUCTAS EN GASTROENTEROLOGÍA

Diarrea por otras causas Disbacteriosis

- ▶ *Clostridium perfringens*; *Salmonella* sp; *Stafilococcus aureus*; *Candida albicans*.

Características: pocas deposiciones, heces blandas, antecedentes de diarrea con el mismo ATB o con otro, no presenta síntomas sistémicos, sin colitis, desaparece con el ayuno y con la suspensión del ATB, es esporádica.

DIAGNÓSTICO

- ❖ Sospecha clínica
- ❖ Datos inespecíficos: leucocitosis, LMF+, hipoalbuminemia.
- ❖ Colonoscopia: es poco sensible y muy específica: cuando las pseudomembranas están presentes es diagnóstica, pero

sólo están presentes en el 20 a 30% de los casos. La mayoría de las veces afecta el colon distal, pero en un tercio de los casos puede estar sólo afectado el colon derecho, por eso se recomienda la colonoscopia.

❖ Test diagnóstico

- ▶ 1. Ensayo en cultivo de tejido para la toxina de Cd
- ▶ 2. EIA

1. Este método consiste en cultivo de células amnióticas, luego se inoculan con heces del enfermo, se mira al microscopio óptico en busca de cambios citopáticos por acción de la toxina, y luego se le agrega antitoxina. Es el método más sensible (detecta concentración de toxina de 10 pg/ml), pero tiene un costo alto y está poco disponible.

2. EIA: es el método que está comercialmente disponible, detecta concentraciones de toxina > 100 pg/ml, por lo que tiene una tasa de falsos - del 10 al 20%. Puede detectar toxina A o toxinas A y B, se prefiere este último ya que existe un 1 a 2% de cepas que sólo producen la toxina B. Si se realiza EIA en 3 muestras de heces aumenta el rédito diagnóstico de un 5 a un 10%.

NOTA: las pseudomembranas son blanco amarillentas, de pocos milímetros a 2 cm de diámetro; la mucosa interpuesta puede parecer normal o mostrar hiperemia y edema. Las pseudomembranas están compuestas por fibrina, moco, células epiteliales desprendidas y polimorfonucleares.

TRATAMIENTO

- ❖ Suspender el ATB asociado a la diarrea y cambiarlo por otro que no se asocie a este cuadro.
- ❖ Reposición hidroelectrolítica
- ❖ Aislamiento entérico para pacientes hospitalizados.
- ❖ Tratamiento ATB cuando esté indicado:
 - ▶ Metronidazol 500 mg/8 hs por 7 a 14 días
 - ▶ Vancomicina 125 mg/6 hs VO por 7 a 14 días.
 - ▶ Indicaciones de ATB
- ❖ Toxina +
- ❖ Signos de colitis
- ❖ Diarrea persistente o severa
- ❖ Necesidad de continuar con el tratamiento ATB original

Duración del tratamiento: 10 días

- ❖ Se prefiere el Metronidazol porque es menos costoso y evita la aparición de enterococos Vancomicina-resistentes.

Indicaciones de Vancomicina

- ❖ Embarazo, lactancia
- ❖ Intolerancia al Metronidazol
- ❖ Falta de respuesta al Metronidazol luego de 3 a 5 días de tratamiento
- ❖ 2da recidiva
- ❖ Si se requiere la vía endovenosa (EV) se debe usar Metronidazol dado que alcanza buenas concentraciones en la luz colónica.
- ❖ Respuesta al tratamiento: la fiebre se resuelve en 24 hs y la diarrea en 3 a 5 días.

Recidiva

- ❖ Se produce en el 15 al 25% de los casos porque durante el tratamiento ATB el Cd esporula, al suspenderlo, el germen revierte a la forma vegetativa, a su vez la flora colónica esta reducida por el tratamiento ATB y no puede controlar al Cd
- ❖ La clínica de la recidiva es la reaparición de diarrea y cólicos 3 a 10 días después de haber suspendido el ATB.

Tratamiento: repetir un ciclo de Metronidazol o Vancomicina por 10 días. Un 3 a 5% de los pacientes tienen múltiples recaídas, a menudo más de 6; para estos casos existen varias opciones:

- ❖ Vancomicina 4 veces por día por 10 días, seguido por Vancomicina 125 mg/día VO por 6 semanas para mantener el Cd. en estado de spora mientras se repone la flora normal.
- ❖ Vancomicina + Rifampicina por 10 días
- ❖ Metronidazol + Rifampicina por 10 días
- ❖ Vancomicina o Metronidazol por 10 a 14 días, seguido de Colestiramina 4 g/8 hs + Lactobacillus 1 g/6 hs por 10 días

Experimental

- ❖ Ciclo de Metronidazol o Vancomicina seguido de un probiótico que contenga *Sacharomyces boulardii* en cápsulas de 250 mg, 2 veces por día por 4 semanas
- ❖ Inmunoglobulina EV antitoxina A.
- ❖ Instilación rectal de heces para reponer la flora normal.

NOTA:

Durante un brote hospitalario:

- ❖ Aislamiento
- ❖ Evitar uso de termómetros endorrectales

❖ Evitar el uso de ATB que favorecen el desarrollo de Cd

Bibliografía

1. John G. Bartlett, M.D. Antibiotic-Associated Diarrhea. *N Engl J Med*, Vol. 346, No. 5 January 31, 2002.
2. Daniel E. Voth and Jimmy D. Ballard. Clostridium difficile Toxins: Mechanism of Action and Role in Disease. *Clin Microbiol Rev*. 2005 April; 18(2): 247–263.
3. Shilpa Grover and Matthew J. Hamilton. Refractory Clostridium difficile-associated Diarrhea. *MedGenMed*. 2007; 9(2): 46.
4. Aslam S, Musher DM. An update on diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile-associated disease. *Gastroenterol Clin North Am*. Jun 2006; 35(2):315-35.
5. Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis*. Mar 15 2007; 44(6):846-8.
6. Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent Clostridium difficile diarrhoea. *J Antimicrob Chemother*. May 2004; 53(5):882-4.
7. Laurie Barclay, MD. New Recommendations Issued for Clostridium difficile-Associated Disease. *Medscape Gastroenterology* February 12, 2008.