

Manejo de la infección por *Clostridium difficile*, a propósito de un caso complejo

Gonzalo Rivera M.^{1,2}, Virginia Iturrieta G.² y Armando Sierralta Z.^{1,2}

Management of *Clostridium difficile* infection, in relation to a complex case

Clostridium difficile diarrhea is one of the most important health care-related infections in the world, and is associated with significant morbidity and mortality with high economic costs. Treatment consists basically on the use of antibiotics. Metronidazole is the first-line agent. Vancomycin is reserved for more serious cases, or for patients who do not respond to treatment with metronidazole; however, there is a significant percentage of patients that can be refractory to the initial treatment or can have recurrences. For these cases a treatment option is fidaxomicin, but its use is limited due to high costs. In this context, an alternative treatment option is fecal transplant, which has proven to be highly effective in treatment of recurrent condition nonresponsive to traditional management. We present a case of a young female patient with a chronic renal failure in hemodialysis, with chronic diarrhea due to *Clostridium difficile*. This patient was treated at a public health facility in the south of Chile; in a site with difficult access to complex diagnostic techniques and new treatments. After non-response to management with traditional antibiotics and several months with diarrhea; the fecal transplantation was performed with a rapid and symptomatic improvement.

Key words: *Clostridium difficile* infection, treatment, fecal transplant.

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco, Chile.

²Departamento de Medicina Interna Universidad de la Frontera de Temuco, Chile.

Recibido: 14 de junio de 2014
Aceptado: 20 de julio de 2014

Correspondencia a:

Armando Juvenal Sierralta Zuñiga, Manuel Montt 115, Temuco, Chile.
Tel.: +56 9 245558940
armando.sierralta@gmail.com

Introducción

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es una de las infecciones asociadas a atención en salud más prevalentes a nivel mundial, y está relacionada con importante morbimortalidad y elevados costos económicos¹. Clásicamente se asocia a uso previo de antimicrobianos y a la exposición al agente (frecuente en ciertos ambientes hospitalarios). Otros factores de riesgo son la presencia de comorbilidades, cirugía del tracto digestivo y uso de inhibidores de la bomba de protones^{2,3}.

El diagnóstico se inicia con la sospecha clínica en el paciente que presenta diarrea, generalmente acompañada de factores de riesgo (aunque se han reportado casos en los que estos no se encuentran)⁴; y se confirma detectando al microorganismo (cultivos) o sus toxinas (ELISA o PCR para detección de toxinas)⁵.

El tratamiento se basa en el uso de antibióticos⁶, siendo metronidazol el agente de primera línea. Como agente de segunda línea se utiliza vancomicina, ya sea para casos más graves o pacientes que no responden al tratamiento con metronidazol.

Los casos que no responden al tratamiento inicial se consideran refractarios⁷, los que se diferencian de las recurrencias⁸, ya que en éstas existe un período de mejoría de los síntomas previo a la reaparición de la diarrea, el que puede durar hasta 8 semanas. Estos

cuadros se explicarían por la germinación de esporas ya existentes una vez finalizado el tratamiento antibiótico (diarreas refractarias), o la readquisición de éstas o del microorganismo (diarreas recurrentes). Este proceso se ve favorecido por la alteración de la flora intestinal habitual, la que en condiciones normales limita la germinación y el crecimiento de *Clostridium difficile*, existiendo en estos pacientes una respuesta inmunitaria disminuida hacia sus toxinas. En ambos casos se han utilizado nuevos tratamientos entre los que destaca fidaxomicina⁹, un antibiótico macrocíclico con menor tasa de recurrencias que los ya mencionados, pero restringido para la mayoría de los centros de salud del país debido a su elevado costo¹⁰; y el trasplante fecal, terapia que ha logrado éxito en casos que no responden al manejo tradicional.

Si bien existen otras opciones descritas para tratamiento de ICD (inmunoglobulina policlonal, rifaximina e incluso utilización de otros antibióticos como tigeciclina), ninguna de estas alternativas se sustenta en resultados avalados por evidencia científica sólida, por lo que no se mencionan en esta revisión³³.

En esta ocasión se presenta un caso de trasplante fecal realizado en un centro asistencial de la red pública del sur de Chile, centro con dificultades tanto para acceder a técnicas diagnósticas complejas, como para el acceso a tratamientos de última generación.

Caso Clínico

Caso clínico

Mujer de 33 años con insuficiencia renal crónica desde 1997. Trasplante renal realizado en 1998. En 2005 inicia hemodiálisis por rechazo.

Hospitalizada el 07/06/2012 por diarrea no disintérrica de 2 meses de evolución, de alta frecuencia, con baja de peso de 9 kg. Destaca soplo de insuficiencia mitral e hipokalemia. Coprocultivo y parasitológico, ELISA VIH, anti-transglutaminasas IgG e IgA, toxina *Clostridium difficile* A y B negativos. Niveles normales de TSH. Colonoscopia: mucosa edematosa y pólipo pediculado de 1 cm en sigmoides. Biopsia: pólipo adenomatoso-hiperplástico (no aserrado). Colitis crónica inespecífica. Tratamiento sintomático con loperamida. Se diagnosticó hiperparatiroidismo secundario. Se dio el alta el 21/06/2012 y reingresa 5 días después por neumonía asociada a cuidados de salud. Se trata con ampicilina/sulbactam y vancomicina por 8 días, con buena respuesta. La paciente se mantuvo en control en su centro de diálisis, con diarrea persistente, con tratamiento sintomático.

El 9 de marzo de 2013 hubo una nueva hospitalización por diarrea desde el alta, de 5 a 10 episodios al día y dolor abdominal, además la paciente presenta hipokalemia. Toxina de *Clostridium difficile* A y B negativas. Se realiza paratiroidectomía el 04/04/2013 por hipertiroidismo secundario diagnosticado previamente, sin relación con cuadro diarreico. Albúmina 2,8 g/dl, recuento de glóbulos blancos 3.630/mm³. En cuanto al tratamiento para la diarrea, fue sintomático con hidratación oral y parenteral y loperamida.

La paciente reingresa el 23/04/2013 por persistencia de la diarrea. Toxina de *Clostridium difficile* A y B negativas. Albúmina 2,6 g/dl, recuento glóbulos blancos 3.350/mm³. Se inicia tratamiento con vancomicina 125 mg c/6 h. Se le da el alta el 5 de junio de 2013, momento en que presentaba 3 deposiciones pastosas al día. Se completa tratamiento ambulatorio por 14 días. La diarrea no cede y persiste con una frecuencia de 8 a 10 deposiciones al día.

La paciente reingresa el 14/06/2013 por diarrea persistente de hasta 10 veces/día, pulso 110/min presión 63/46 mmHg, con hipokalemia de 2,3 meq/l. Albúmina 2,8 g/dl. Se consideró que el diagnóstico más probable era infección crónica por *Clostridium difficile* de 14 meses de evolución grave (basado en estado de postración, baja de peso hipoalbuminemia e hipokalemia), sin respuesta a un curso de 14 días de vancomicina. El día 10/07/2013 se realiza trasplante fecal por vía colonoscópica. El donante fue una hermana, a la que se solicitaron los exámenes descritos en Tabla 1. Se usaron 6 cucharadas soperas de heces frescas, que se diluyeron en 1 litro de suero fisiológico. Se filtró la solución con una gasa y se infundió 800 cc en ciego y colon ascendente. La paciente relata alivio desde el día siguiente. Se da el alta a los tres días del procedimiento, y la paciente se encontraba en buenas condiciones. Se recibe posteriormente PCR para detección de toxina de *Clostridium difficile* (laboratorio clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago) positiva. Control el 19/08/2013 sin diarrea, con 2 a 3 deposiciones normales al día y alza de 7 kg de peso.

Tabla 1 Indicaciones y tamizaje para decidir trasplante fecal³²

Indicaciones de trasplante en ICD	3 recurrencias leves a moderadas 2 infecciones severas Diarrea refractaria a vancomicina (1 semana) Infección grave sin respuesta (48 h)
Tamizaje donante (pareja o familiar cercano)	Coprocultivo; parasitológico seriado; tamizaje ITS: VIH, VHB, VHC, VDRL; Detección toxina <i>Clostridium</i> por ELISA/PCR
Criterios exclusión absolutos del donante	Tamizaje positivo Conductas de riesgo Enfermedades previas tubo digestivo: EII, SII, cáncer, poliposis, constipación crónica. Uso de fármacos: ATB en últimos 3 meses, inmunosupresores, quimioterapia
Criterios exclusión relativos del donante	Antecedente de cirugía gastrointestinal mayor Síndrome metabólico Enfermedades autoinmunes Enfermedades atópicas
Contraindicaciones en el receptor	Inmunosupresión Cirrosis VIH etapa SIDA

ICD: infección por *Clostridium difficile*; ITS: infecciones de transmisión sexual; VDRL: *Venereal Disease Laboratory Research* (Sífilis); EII: enfermedad inflamatoria intestinal; SII: síndrome de intestino irritable; ATB; Antibióticos.

Ocurre una nueva hospitalización el 2/11/2013 por endocarditis bacteriana por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible y diarrea de 7 días con coprocultivo, parasitológico y toxina de *Clostridium difficile* negativos. Se trata con cloxacilina ev y vancomicina 125 mg c/6 h oral con buena respuesta. Se da el alta sin diarrea el día 23/12/2013.

La paciente reingresa el 2/01/2014 por neumonía. Tratada con ampicilina/sulbactam. Se da el alta el 10/01/2014 y regresa a controles en febrero y junio de 2014. La paciente no ha presentado diarrea desde su alta en diciembre, y se encuentra en buenas condiciones generales.

Discusión

El caso presentado ilustra la existencia de diarrea por *Clostridium difficile* en paciente que estuvo expuesta a antibióticos y, además, presenta factores de riesgo por la presencia de comorbilidad (insuficiencia renal) y hemodiálisis crónica. En su manejo se evidencia la dificultad diagnóstica existente en los hospitales públicos del país, en que se cuenta sólo con métodos de detección basados en la técnica de ELISA para detectar presencia de toxina y la necesidad de realizar procedimientos extraordinarios debido al alto costo de tratamientos farmacológicos de última generación. Dentro de su evolución post tratamiento luego de 4 meses del trasplante fecal presentaa endocarditis por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, lo que creemos no tiene relación con el procedimiento por varios motivos: no existe relación temporal con el procedimiento, se trata de un microorganismo cuyo nicho más común es la piel y no el tracto gastrointestinal, existe una puerta de entrada evidente al dializarse, y la paciente tiene factores de riesgo anatómicos previos para endocarditis (insuficiencia mitral).

La decisión de hacer el trasplante fecal sin tener la confirmación de la infección por *Clostridium difficile*, se tomó por la alta sospecha clínica, la gravedad del cuadro clínico y la ausencia de una alternativa diagnóstica plausible. Lo que parece recomendable es disponer en todos los centros públicos de un segundo método diagnóstico además de la búsqueda de toxinas por ELISA.

En cuanto al enfrentamiento del caso y los métodos de diagnóstico, la sensibilidad de la búsqueda de la toxina por ELISA puede oscilar entre 48 y 95% con una especificidad de 84-95%¹¹, recomendando buscar la ICD sólo en pacientes con diarrea, ya que existe 2-5% de la población adulta sin contacto con cuidados de salud que es portador asintomático, pudiendo elevarse a 50% en casas de reposo⁶. Si un paciente tiene resultado negativo, no tiene utilidad repetir la búsqueda de toxina por este método, ya que ésta es positiva

en < 5% de los casos⁴, aun existiendo infección activa.

Por su baja sensibilidad y bajo valor predictivo en poblaciones de baja prevalencia no se recomienda solicitar toxina por ELISA como único método de tamizaje. Actualmente existen algoritmos diagnósticos que buscan un enfoque costo-efectivo³⁴. Estos se basan en la búsqueda por ELISA de glutamato deshidrogenasa, una enzima producida en elevados niveles por las cepas de *Clostridium difficile* toxigénicas y no toxigénicas. Esta técnica tiene elevada sensibilidad, sin embargo, su positividad no es sinónimo de infección y debe ser confirmada con otros métodos como ELISA para toxina y/o la utilización de PCR para la detección de la presencia de toxina o de otras características del *Clostridium* (ej. búsqueda de toxina binaria, locus de patogenicidad específicos). Es por esto que algunos expertos recomiendan la simplificación del algoritmo, proponiendo el uso de métodos moleculares sin recurrir a estudios basados en técnica de ELISA³⁵, ya que los métodos moleculares tienen una elevada sensibilidad y especificidad (cerca de 95%)¹². Sin embargo, se debe tener cautela al interpretarlos, ya que el valor predictivo positivo se describe entre 78 y 94%, lo que se explica por la detección de *Clostridium* en pacientes portadores asintomáticos. Por otro lado, los métodos basados en biología molecular son de acceso limitado en los hospitales públicos de Chile, por lo que es difícil que éstos puedan ser implementados como una técnica de uso habitual a corto plazo.

El tratamiento de la diarrea consta de varias medidas. Es ideal detener la administración del antibiótico gatillante (si es que existe uno), aunque esto no siempre es posible. Además, para detener la cadena de transmisión de este agente, se recomiendan los aislamientos en cohorte, con pieza y baño individual, utilizando precauciones de contacto estrictas para su atención y aseo terminal de la unidad del paciente posterior a su alta⁵. Sin embargo, el pilar del tratamiento es la administración de antibióticos.

Clásicamente los antibióticos utilizados son el metronidazol y la vancomicina, y existe consenso que para episodios leves la eficacia es similar (mayor de 90%)¹²⁻¹³, no obstante desde el año 2006 a la fecha, dado el incremento de cepas hipervirulentas en los países de Norteamérica, se ha reportado disminución de la susceptibilidad de *Clostridium difficile* para metronidazol¹⁴, situación no reportada en Chile. Para episodios graves la recomendación actual es el uso de vancomicina oral, la que tiene mejor porcentaje de mejoría al comparar con metronidazol (76 vs 97% en un estudio randomizado).¹²

El gran problema para el médico se suscita al enfrentar las diarreas refractarias (diarrea que no mejoró con el tratamiento clásico) o las recidivas (reaparición de síntomas post mejoría clínica), las que alcanzan entre 6-15%, utilizando vancomicina en cepas no

Caso Clínico

hipervirulentas¹² y hasta 25% en poblaciones con alta prevalencia de la cepa hipervirulenta NAP1/BI/027⁹⁻¹⁵ (cepa descrita en Chile³⁶, aunque su prevalencia se desconoce). Además, se ha comprobado que al experimentar una primera recurrencia, el riesgo de un nuevo episodio es aún mayor, pudiendo alcanzar 40%¹⁹.

Tanto la guías IDSA/SHEA (2010)⁶ como las de la Universidad de Washington (2013)⁵, recomiendan tratar las recidivas con el esquema ya utilizado en el primer episodio de diarrea, sin embargo, en la segunda recidiva se recomienda uso de vancomicina con dosis de 125 mg c/6 h vía oral por 10-14 días, debido a que existirían riesgos neurológicos con el uso prolongado de metronidazol, y su eficacia en esta situación es discutible. Se han utilizado esquemas con dosis más altas de vancomicina (500 mg c/6 h por vía oral), lo que no tiene sustrato en la literatura¹⁷, debido a que con dosis de 125 mg se alcanza varias veces la concentración inhibitoria mínima de vancomicina para *Clostridium* en deposiciones, por lo que las guías publicadas en 2013 no recomiendan este régimen. En cuanto a regímenes más prolongados con dosis semanales decrecientes de vancomicina o en pulsos (alternando períodos de tratamiento con días en los cuales el paciente no recibe terapia antibiótica), un estudio demostró menores posibilidades de nuevas recurrencias (54% con esquema tradicional vs 31 y 14%, respectivamente)¹⁸, por lo que se continúan utilizando.

Dada la dificultad para el tratamiento de recurrencias se han utilizado nuevas terapias tanto farmacológicas como no farmacológicas. En cuanto a los fármacos, la FDA (*Food and Drugs Administration*) aprobó en 2011 el uso de fidaxomicina para el tratamiento de ICD. Este fármaco es un nuevo antibiótico macrocíclico que actúa inhibiendo la síntesis de ARN polimerasa de bacilos gram positivos, principalmente *Clostridium difficile*, sin actividad contra gram negativos y levaduras, y con modesta actividad contra cocáceas gram positivas¹⁵.

Se ha comparado la eficacia de la fidaxomicina vs vancomicina oral, demostrando en un estudio randomizado que si bien tienen la misma eficacia al tratar un primer episodio de diarrea, la fidaxomicina tiene menores recurrencias para los pacientes con cepas no hipervirulentas (15,4% vs 25,3%) y cepas hipervirulentas (7,8% vs 25,5%)¹⁴⁻¹⁶. A pesar de estos resultados, análisis posteriores sugieren que dado el pequeño número de cepas hipervirulentas tratadas con fidaxomicina aún no se puede aseverar que este fármaco tenga mejores resultados en tratar las recurrencias por este tipo de cepas¹⁶.

Este fármaco no está disponible para los hospitales públicos de Chile, debido a su alto costo, por lo que para los casos que no responden al manejo tradicional se ha debido recurrir al trasplante fecal.

El trasplante fecal (bacterioterapia fecal, o trasplante de microbiota fecal) es un procedimiento que se ha usado en el tratamiento de ICD recurrente o refractaria al tratamiento antibiótico desde 1958²¹. La racionalidad de esta terapia se basa en que los antibióticos alteran la microbiota intestinal, disminuyendo la resistencia a la colonización, lo que permite el crecimiento de *Clostridium difficile* con la producción de toxinas y el desarrollo de diarrea. El trasplante de microbiota fecal (TMF) introduce una flora normal con la corrección de este desbalance, produciéndose control de la infección y mejoría del paciente.

La historia del trasplante fecal es antigua. Ge Hong (siglo IV) describe el uso de suspensión fecal humana por boca para la intoxicación y diarrea grave. Li Shizhen (siglo XVI) relata el uso de "sopa amarilla" para la diarrea, vómitos y constipación²². En Europa (siglo XVII), Aquapendente lo usa en medicina veterinaria²³. El consumo de heces frescas de camellos es recomendado por los beduinos como tratamiento de la diarrea disintérica, lo que fue usado por los soldados alemanes en la Segunda Guerra Mundial²⁴.

Los primeros casos de Eiseinan²¹, fueron 4 pacientes con colitis pseudomembranosa grave, tratados con enemas fecales, con drástica y rápida mejoría en todos. La primera descripción en ICD es en 1983, en un caso de infección recurrente tratado con enema fecal, con normalización rápida y completa de la función intestinal²⁵. Posterior a esta fecha existen numerosas publicaciones de series de casos con resultados satisfactorios sobre 80 a 90%. La técnica más usada inicialmente fue el enema fecal, también infusión duodenal y en la última década, la colonoscopia. La mayoría de las publicaciones se refieren a ICD recurrente.

Gough²⁶ publica una revisión sistemática de 27 series de casos que incluyen 317 pacientes con ICD recurrente y colitis pseudomembranosa. La conclusión fue una efectividad de 92% (89% con sólo un tratamiento). La infusión naso-yeyunal pareció algo menos efectiva, y la donación por parte de pariente, más efectiva. La suspensión de mayor volumen (sobre 500 ml) tuvo también mejor respuesta. Como efectos adversos se encontró hemorragia digestiva alta, síntomas de intestino irritable y constipación. Ninguno atribuible al procedimiento.

Van Nood²⁷, en 2013 publica el primer estudio randomizado y controlado de infusión duodenal de heces comparado con tratamiento con vancomicina y asociación de vancomicina y lavados intestinales en pacientes con ICD recurrente. El estudio debió suspenderse anticipadamente dado resultados favorables al trasplante fecal. De 16 pacientes en el grupo de infusión, 13 (81%) respondieron con una infusión y 2 más después de segunda infusión. En cambio, sólo 4 de 13 (31%) con vancomicina y 3 de 13 (23%) con vancomicina asociada a lavado intestinal.

Chang y cols²⁸ estudiando el 16S rRNA bacteriano de pacientes con ICD inicial mostró conservación de composición a nivel de phyla, con predominio de bacteroidetes y firmicutes. Sin embargo, en infección recurrente hubo reducción importante o desaparición de bacteroidetes, con aumento de otras phyla que normalmente son minoría y gran disminución de la diversidad bacteriana.

Varias publicaciones han demostrado cambios en la microbiota del receptor de TMF (en casos de ICD y otras afecciones), la cual se asemeja a la del donante, y estos cambios son persistentes hasta 24 semanas en que se midió, recuperando la diversidad microbiana, comprobado al utilizar técnicas para determinar el 16S rRNA bacteriano²³⁻²⁹⁻³⁰.

Kelly en su editorial³¹ afirma que con el estudio de van Nood se confirma la eficacia del TMF para la ICD recurrente, y señala que los pasos siguientes son un banco de material fecal y, eventualmente, eliminar las heces por mezclas definidas de material bacteriano que confieran resistencia a la colonización. Asimismo, lo señala como el nacimiento de una nueva terapia para la ICD.

En cuanto a los efectos adversos descritos en la literatura, estos son leves (distensión abdominal, alteraciones en tránsito intestinal, dolor leve). Existe un caso descrito en la literatura de bacteriemia asociada al trasplante fecal en un paciente con enfermedad de Crohn e infección por *Clostridium difficile*. El microorganismo aislado fue *E. coli*³⁷.

Aunque no hay estudios controlados que comparen los diferentes métodos (infusión gástrica, infusión duodenal, enemas, y colonoscopia), la efectividad parece ser similar.

En nuestro centro el trasplante fecal es una terapia de excepción, sin embargo, hemos tenido un éxito similar al descrito en la literatura. Las indicaciones son similares a las publicadas en la literatura y se describen en el Anexo 1 (protocolo de trasplante fecal) y Tabla 1.

Conclusiones

El tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* se basa en la suspensión del antibiótico causal y el uso de metronidazol (en casos leves) o vancomicina (en casos graves).

El diagnóstico habitual se basa en la búsqueda de toxina A y B por ELISA. Sin embargo, dada su baja sensibilidad, se debe disponer de un segundo método

en casos con alta sospecha clínica, a nuestro parecer basado en técnicas de biología molecular.

En primera recurrencia la recomendación es usar el esquema inicial o vancomicina. En casos refractarios y recurrencias que no responden al manejo habitual el trasplante de microbiota fecal tiene una respuesta del 90%.

El trasplante fecal representa una nueva forma de terapia que espera su estandarización y su simplificación para su mejor aplicación en infección por *Clostridium difficile* y eventualmente en otras afecciones digestivas y extradigestivas.

Agradecimientos

Queremos agradecer la valiosa cooperación de la Sra. Cristina Miranda del Centro Saval Temuco en la obtención de las referencias bibliográficas para el estudio.

Resumen

La diarrea por *Clostridium difficile* es una de las infecciones asociadas a atención en salud más importantes a nivel mundial, y está asociada a importante morbimortalidad y a elevados costos económicos. El tratamiento se basa en el uso de antibióticos, para lo que se utiliza metronidazol como agente de primera línea, y vancomicina, que se reserva para casos más graves, o pacientes que no responden al tratamiento con metronidazol; no obstante, existe un importante porcentaje de pacientes que pueden ser refractarios al tratamiento inicial o tener recurrencias. Para estos casos una opción de tratamiento es fidaxomicina, sin embargo, su uso está limitado por su elevado costo. En este contexto surge como alternativa el trasplante fecal, nueva alternativa que ha probado ser altamente eficaz en tratamientos de recidivas que no responden al manejo tradicional. A continuación se describe el caso de una paciente joven portadora de insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, con diarrea crónica por *Clostridium difficile*, tratada en un centro del sistema público de salud del sur de Chile, centro con dificultades tanto para acceder a técnicas diagnósticas complejas, como a tratamientos de última generación. Luego de no responder al manejo antibiótico tradicional, tras meses con diarrea crónica, es sometida a trasplante fecal con rápida mejoría sintomática.

Palabras clave: Infección por *Clostridium difficile*, tratamiento, trasplante fecal.

Caso Clínico

Anexo 1. Protocolo de trasplante fecal (por colonoscopia)

Donante: recibe un laxante suave la noche anterior

Receptor: Usamos la preparación habitual para colonoscopia. Puede usarse loperamida

Preparación de la deposición: Se debe usar deposición fresca máximo de 6 h. El personal que manipula el material debe manejarlo con el protocolo de precaución universal. Usamos solución fisiológica para diluir la deposición. Homogenizamos la muestra agitándola en un receptáculo cerrado (una botella plástica de 2 litros). Luego se filtra en una compresa y se cubre. El volumen que usamos por colonoscopia es de 500 a 700 cc que infundimos en ileon terminal y colon derecho. La cantidad de materia fecal debe ser entre 100 a 200 g

Indicaciones: Su indicación dependerá de la gravedad del cuadro. En los casos recurrentes leves a moderados, después de al menos 3 episodios, con fracaso de tratamiento con dosis decrecientes de vancomicina por 6 a 8 semanas, con o sin un antibiótico alternativo. En casos recurrentes graves (con hospitalización o morbilidad significativa), después de al menos 2 episodios. Tiene también indicación en casos moderados que no responden a 7 días de tratamiento con vancomicina o en casos graves después de 48 h de fracaso de vancomicina³²

Referencias

- Honda H, Dubberke E. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection; *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 54-62.
- Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston DD, Jain A, Desphande N, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 225-33.
- Vestciinsdottir I, Gudlaugsdottir S, Einarsdottir R, Kalaizakis E, Sigurdardottir O, Bjornsson ES. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive diarrhea: a population-based prospective case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2601-10.
- Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St. Sauver JL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 89-95.
- Surawicz C, Brandt L, Binion D, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-98.
- Cohen S, Gerding D, Johnson S, Kely CP, Loo VG, McDonald LC, 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: 431-55.
- Surawicz CM, Alexander J. Treatment of refractory and recurrent *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 330-9.
- Pérez M, Hurtado A, Couto I, Gutiérrez JM, Seoane L, Suárez JM, et al. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30: 165-85.
- Lancaster J, Matthews J. Fidaxomicin: the newest addition to the armamentarium against *Clostridium difficile* infections. *Clin Ther* 2012; 34: 1-13.
- Oldfield IVEC, Oldfield III EC, Johnson DA. Clinical update for the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5: 1-26.
- Burnham C, Carroll K. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 604-30.
- Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. 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.
- Al-Nassir WN, Sethi AK, Nerandzic MM. Comparison of clinical and microbiological response to treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with metronidazole and vancomycin. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 56-62.
- Khanna S, Pardi D. *Clostridium difficile* infection: management strategies for a difficult disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2014; 7: 72-86.
- Mullane K. Fidaxomicin in *Clostridium difficile* infection: latest evidence and clinical guidance. *Therap Adv Chronic Dis* 2014; 5: 69-84.
- 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.
- Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Deery HG. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am J Med* 1989; 86: 15-9.
- McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769-75.
- Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009; 58: 403-10.
- Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment

- of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 2012; 55 Suppl 2: S154-61.
- 21.- Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous colitis. *Surgery* 1958; 44: 854-9.
- 22.- Zhang F, Luo W, Shy Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1700 year old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1755.
- 23.- Vrieze A, de Groot PF, Kootte RS, Knaapen M, van Nood E, Nieuwdorp M. Fecal transplant: A safe and sustainable clinical therapy for restoring intestinal microbial balance in human disease? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 127-37.
- 24.- Lewis A. *Merde: excursions in scientific, cultural and socio historical coprology*. Random House. NY. 1999. Citado por Smits LP, Bouter KEC, De Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutics potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013; 145: 946-53.
- 25.- Schawn A, Sjolín S, Trottestam U, Aronsson B. Relapsing *Clostridium difficile* enterocolitis cured by rectal infusion of homologous feces. *Lancet* 1983; 2: 845.
- 26.- Gough E, Shaikh H, Manges A. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994-1002.
- 27.- Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-15.
- 28.- Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, Tonelli A, Khalife WT, Schmidt TM, et al. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 2008; 197: 435-8.
- 29.- Khorus A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ. Changes in the composition of the human fecal microbiota after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 567-70.
- 30.- Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, Campbell J, Mitchell H, Wettstein A. Durable alterations of the colonic flora by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 551-61.
- 31.- Kelly CP. Fecal microbiota transplantation-an old therapy comes of age. *N Engl J Med* 2013; 368: 474-5.
- 32.- Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1044-9.
- 33.- O'Horo JC, Jindai K, Kunzer B, Safdar N. Treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Infection* 2014; 42: 43-59.
- 34.- Schmidt ML, Gilligan PH. *Clostridium difficile* testing algorithms: what is practical and feasible? *Anaerobe* 2009; 15: 270-3.
- 35.- Hernández-Rocha C, Naour S, Álvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. Infecciones causadas por *Clostridium difficile*: una visión actualizada. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 434-45.
- 36.- Hernández-Rocha C, Barra-Carrasco J, Pizarro-Guajardo M, Ibáñez P, Bueno SM, Sarke MR, Guzmán AM, et al. Epidemic *Clostridium difficile* ribotype 027 in Chile. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1370-2.
- 37.- Quera R, Espinoza R, Estay C, Rivera D. Bacteremia as an adverse event of fecal microbiota transplantation in a patient with Crohn's disease and recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 252-3.