

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

CARRERA DE FARMACIA

**“ANÁLISIS DEL IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA
INFECCIÓN DEL *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* EN EL
ÁMBITO HOSPITALARIO DEL SEGURO SOCIAL
COSTARRICENSE Y EL USO SIMULTÁNEO DE
PROBIÓTICOS CON ANTIBIOTERAPIAS COMO UNA
ALTERNATIVA PARA LA PREVENCIÓN REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA”**

Tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia

Sustentante:

Jeffrey R. Vargas Chaves

Tutor:

Melissa Martínez Domínguez

Lector:

Dr. Marco Mejía Soto

San José, Costa Rica

2017

Resumen

En este trabajo, se realizó una investigación bibliográfica sobre el Análisis del impacto socioeconómico de la infección del *Clostridium difficile* en el ámbito hospitalario del Seguro Social costarricense y el uso simultáneo de probióticos con antibioterapias como una alternativa para la prevención... Lo que requirió efectuar una investigación actualizada del *Clostridium difficile*, sus características, patogénesis, mecanismos de transmisión, diagnóstico y las estrategias terapéuticas, establecidas para el manejo de la infección, por la Caja costarricense de Seguro Social.

El enfoque de la investigación fue la implementación del uso simultáneo de probióticos con antibioterapias, como un tratamiento preventivo contra el desarrollo de la infección del *Clostridium difficile*, al ser el de mayor facilidad de acceso, bajo costo y de viable implementación. De igual forma, ésta se caracterizó, al tomar como puntos de referencia, cuatro pilares principales: la reducción de la estancia hospitalaria de pacientes y del empleo de antimicrobianos, de costo elevado, la disminución de los índices de mortalidad y el beneficio para los pacientes, al evitarles someterse a procedimientos quirúrgicos invasivos o procedimientos poco convencionales, como el trasplante de microbiótica fecal.

De igual manera, se realizó una comparación del tratamiento profiláctico, con probióticos y los tratamientos terapéuticos vigentes en la C.C.S.S..., contemplados en el documento denominado “Lineamientos para la Vigilancia de *Clostridium difficile*, en la Red Hospitalaria de la Caja Costarricense de Seguro Social”, del año 2009. Con el objetivo de determinar en ambos, las fortalezas y debilidades, el impacto socioeconómico y el tiempo de permanencia hospitalaria. Sin dejar de lado, que una prolongación del internamiento hospitalario por *Clostridium difficile*, es un riesgo de diseminación, hacia otros pacientes internados, inmunológicamente vulnerables.

Finalmente, se realizó un análisis de los costos actuales y beneficios, de implementarse esta alternativa. Previendo la enfermedad clostridial, y viéndose reflejada en una disminución de la morbi-mortalidad intrahospitalaria, y costos de tratamiento. Pero primordialmente, salvaguardando la vida y seguridad de miles de asegurados, internados a lo largo de la Red Nacional Hospitalaria de la Caja Costarricense de Seguro Social.

Contenidos

CAPITULO I: INTRODUCCION.....	16
Planeamiento del problema.....	16
Hipótesis de la Investigación.....	20
Objetivos.....	21
Objetivo general.....	21
Objetivos específicos.....	21
Justificación.....	22
Antecedentes.....	24
Antecedentes internacionales.....	27
Antecedentes nacionales.....	29
Proyecciones.....	31
CAPITULO II: MARCO DE REFERENCIA.....	33
Descripción del microorganismo y patogenia.....	33
Patogenicidad del Clostridium Difficile.....	35
Mecanismos de patogenicidad.....	36
Mecanismos de transmisión.....	38
Cuadro clínico.....	39
Factores de riesgo.....	44
Otros factores de riesgo.....	47
Diagnostico.....	48
Técnicas microbiológicas.....	49
Tratamiento.....	52
Probióticos.....	58
Mecanismos de acción.....	61
Sacharomyces boluardii.....	63
CAPITULO III: METODOLOGIA.....	66

Criterios de inclusión y exclusión.....	66
Metodología de búsqueda.....	68
CAPITULO IV: DISCUSION.....	69
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	76
Limitaciones.....	77
Importancia.....	78
Recomendaciones.....	78
Referencia.....	79

Tablas

Tabla 1. Clasificación según la severidad de la infección por Clostridium Difficile.....	42
Tabla 2. Clasificación de los antibióticos según la frecuencia y predisposición a desarrollar en los pacientes IACD.....	47

Figuras

Figura 1. Tinción de Gram. Bacilos Gram Positivos y esporas subterminales de <i>C. Difficile</i>	33
Figura 2. Tratamiento de la infección del <i>Clostridium Difficile</i> , en relación con los criterios de severidad del cuadro clínico.....	54
Figura 3. Procedimiento establecido en la CCSS para realizar el trasplante fecal, mediante la donación de heces.....	58
Figura 4. Flora intestinal humana y su distribución en el tracto gastrointestinal	59
Figura 5. Mecanismos de interacción huésped-probióticos y sus beneficios a nivel inmunológico	60

Capítulo 1: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Desde los años cuarenta, los antibióticos son clínicamente, uno de los fármacos más prescritos en todo el mundo, para el tratamiento de procesos infecciosos bacterianos. Por ende, resulta imprescindible, al ser el principal causante del desarrollo de diarrea nosocomial asociado al *Clostridium difficile*, encontrar opciones que permitan, que los mismos sean parte de una cura y no parte de un problema que genera una carga económica en el sistema médico-hospitalario. (Goldenberg.J ,2013).

El surgimiento de resistencias antimicrobianas (RAM), así como enterocolitis asociada a *Clostridium difficile*, a raíz de alteración de la flora normal de los pacientes, ha sobrellevado ya, a un incremento de la morbilidad y la mortalidad, ante los procesos infecciosos. Por cuanto, existe un aumento en la frecuencia, de efectos adversos relacionados con la diarrea clostridial, lo que incrementa innecesariamente el costo de la atención sanitaria. (Goldenberg.J ,2013).

Ávalos, A. (2015), comenta en su artículo Bacterias infectan a 5.000 al año, en hospitales nacionales. Así también, La Nación, menciona que aproximadamente, unas 5000 personas se infectan cada año, con bacterias en los centros hospitalarios de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), de los cuales un 8,43% se asocia al *Clostridium difficile*. Este porcentaje, aunque pareciera insignificante, aumenta de forma rápida y ha afectado a la mayoría de hospitales de la Red Nacional, entre los que destaca el San Juan de Dios (San José), Monseñor Sanabria (Puntarenas) y el Max Peralta (Cartago). Obligando a tomar las medidas pertinentes con el fin de salvaguardar la vida de los pacientes.

Según datos proporcionados por el Comité de Vigilancia Epidemiológica, del año 2013, el *Clostridium difficile* en la actualidad, es el agente número uno, causante de diarreas intrahospitalarias ocupando paradójicamente el puesto 17 dentro de la lista de las veinte bacterias con mayor presencia en Costa Rica, con 79 casos reportados al 2013. No obstante, en el año 2014

se reportaron 423 nuevos casos; lo que significó un aumento de incidentes mayor al 200%. Incremento que ha activado los planes de atención, dirigidos al aislamiento estricto de pacientes, intensificación en las medidas de desinfección y fortalecimiento del sistema de monitoreo, en la Red Hospitalaria Nacional (Mairena.J,2014).

Ante tal problemática, la Dra. Xiomara Badilla Vargas jefa de la Subárea de Vigilancia Epidemiológica, menciona en la plataforma virtual de la Caja Costarricense de Seguro Social 2013, que en la actualidad, el sistema de vigilancia ha intensificado la atención de diarreas, en los centros médicos, con el fin de identificar de forma oportuna, pequeños aumentos en el comportamiento de esta enfermedad, específicamente, *Clostridium Difficile* (Mairena.J,2014).

La especialista explicó que el *Clostridium difficile* es un agente nosocomial común, que no es algo nuevo o endémico, que circula habitualmente, en los distintos hospitales de la Red Nacional y el mundo. Sin embargo, aclara que existe una cepa denominada NAP1 con cambios genéticos, responsable de uno de los de la infección del Clostridium más agresivo, y que solo se ha documentado su presencia, en tres países: Canadá, Reino Unido y en el 2009, Costa Rica (Badilla, X. 2013).

Por otra parte, ante la aparición de esta mutación bacteriana del *Clostridium difficile*, la colaboración interinstitucional, entre la C.C.S.S y la U.C.R, la cual ha existido desde antes del año 2004, se ha visto fortalecida y ha formado una alianza de recursos económicos, laboratorios e información, con el fin de determinar las características infectocontagiosas de la bacteria. Con el único objetivo de encontrar posibles soluciones que pudieran implementarse, en el manejo del cuadro infeccioso del C. difficile (Rodríguez, E 2013).

Dichos esfuerzos mancomunados, ha permitido a científicos del Laboratorio de investigación en Bacteriología Anaerobia (LIBA), de la UCR, determinar y afirmar en su plataforma virtual Noticias de Ciencia y Tecnología con fecha de diciembre del 2016, que la bacteria *Clostridium difficile* continúa evolucionando y desarrollando toxinas cada vez más hipervirulentas. Situación alarmante para el Seguro Social, al incentivar la búsqueda de alternativas terapéuticas y el estableciendo los lineamientos protocolarios, pertinentes, con el fin de mitigar el

impacto socioeconómico, la aparición de recidivas y la disminución de los índices de mortalidad entre los pacientes. (Mairena.J,2014).

Si bien es cierto, los costos en el tratamiento de infecciones nosocomiales, generan una carga económica elevada para los centros hospitalarios. El Dr. Emilio Bouza, jefe de Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas de España, menciona de forma afirmativa, en el ELSEVIER (2016) : que este costo extra en la Sanidad, podría reducirse con la implementación de tratamientos enfocados en la prevención. Por otra parte, Bouza explica que, de acogerse este principio, antes de buscar cómo tratarla. Todo el mundo “podría ahorrar miles de dólares por paciente” (Bouza.E.,2016).

De igual forma, el Dr. Bouza aclara, que el paciente puede encontrarse internado en un centro médico por otras razones, distintas al cuadro clostridial, pero el desarrollar la infección asociada al *Clostridium difficile*, añade un costo, que puede oscilar entre los 5.000 y 10.000 dólares por paciente. Esto es, debido a que esos pacientes se ven obligados a permanecer más días, en las alas de internamiento (normalmente, un período no inferior a 14 días), deben recibir antibióticos vía oral o intravenosa, lo que suma gastos, a los centros sanitarios (Bouza.E,2016).

Motivo que ha fomentado, la realización de investigaciones, simposios internacionales y colaboraciones multidisciplinarias, con la consecuente creación de nuevas alternativas y cuyo objetivo se centró, en la prevención, antes que tratar la enfermedad. Debido a que en el caso del Clostridium, el esperar tratar el cuadro infeccioso, siempre acarrearía la exposición de terceros (pacientes). Entre las nuevas soluciones que se plantearon en el foro internacional, resulta particularmente interesante, el uso de probióticos (Rojas.M,2011).

Goldenberg y et al (2013), manifestaron que los probióticos son microorganismos vivos, que mejoran el equilibrio de las bacterias, las que habitan en los intestinos, y que contrarrestan las alteraciones de este equilibrio y también reducen el riesgo de colonización debido a bacterias patógenas. Goldenberg, de la misma manera, sugiere que los probióticos, al ser alimentos funcionales, afectan de forma directa, a nivel del equilibrio de la microbiota autóctona, tanto para

prevenir, como para tratar la diarrea asociada al *Clostridium difficile* (DACD), y que se puede lograr, al atacar la raíz del problema, que es el desequilibrio de la microbiota autóctona.

La afirmación la realizó, tras efectuar 31 ensayos aleatorios, con 4213 participantes, donde se demostró que administrar antibióticos con probióticos, reduce el riesgo de desarrollar DACD, en un 64%. Lo cual, claramente repercute en costos y vidas, podría ser incalculable. Aunado a esto, en este estudio, de igual forma se demostró que los probióticos, no sólo contrarrestan al *Clostridium difficile*, sino que reducen los efectos secundarios, a nivel gastrointestinal e inmunológico, asociado a las antibioterapias (Goldenberg y et al ,2013).

Ante la problemática expuesta, surge el interés de realizar un estudio socioeconómico, donde se evidencie los beneficios que acarrearía, en cuanto a costo y la ventaja del uso profiláctico de probióticos, en tratamientos de procesos infecciosos con antibióticos, frente a la carga económica que genera a los centros médicos, el tratamiento de antibióticos y hospitalización de pacientes, que desarrollan diarrea por *Clostridium difficile*, problemática que en la actualidad, es evidente en hospitales nacionales, tales como el Hospital Monseñor Sanabria, Puntarenas.

La investigación se realizará, mediante la revisión, clasificación y selección de material bibliográfico, obtenido en internet, Bibliotecas nacionales, avalados por organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (O.M.S), Sociedad Internacional de Infectología, la Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP), Protocolos establecidos por la CCSS, entre otros; que permitan obtener información veraz y confiable, para crear un criterio que permita determinar si el implementar probióticos a pacientes con antibioterapia, repercute de forma positiva, disminuyendo o eliminando, de forma preventiva, el *Clostridium difficile*.

Por ende, durante toda la investigación, se buscará dar respuesta a interrogantes como: ¿Si el administrar probióticos de forma simultánea con antibióticos, será una posible solución al desarrollo de C.difficile? y, ¿ si es posible con ello, reducir el costo actual que genera tratar la CAD? Sin duda, el tema de discrepancias, debates, en todo el mundo. Pero donde estudios clínicos

demuestran que es posible y su efecto beneficioso, ya ha sido alegría de pacientes, y con ello, una notable disminución en el costo de hospitalización.

Hipótesis de la Investigación

¿Es posible reducir el impacto socioeconómico, en los centros Hospitalarios de la infección asociada al *Clostridium difficile*, implementando una alternativa preventiva, basada en la administración de antibioterapias con probióticos?

Objetivo General

- Analizar el impacto socioeconómico de la infección del *Clostridium difficile* en el ámbito hospitalario del Seguro Social costarricense y el uso de Probióticos como una alternativa Profiláctica al implementarse su administración con las antibioterapias.

Objetivos específicos

- Describir el impacto de la infección por *Clostridium difficile* en el ámbito hospitalario costarricense, los factores contribuyentes para desarrollar dicha infección y las consecuencias que ésta puede tener sobre la estancia hospitalaria de los pacientes.
- Identificar las debilidades y fortalezas de los protocolos de contención y tratamiento establecidos por la Caja Costarricense de Seguro Social en la Red Hospitalaria Nacional contra el *Clostridium difficile*.
- Determinar los riesgos y beneficios del uso de probióticos como una alternativa de tratamiento profiláctico en la prevención del desarrollo de la infección del *Clostridium difficile*, comparándole a nivel socioeconómico con los tratamientos y medidas de tratamiento vigentes empleados en la Caja Costarricense de Seguro Social.

Justificación

En la actualidad, salud y prevención han surgido, como un tema que cada día se posiciona, en un lugar de privilegio, al ser el causante de simposios, congresos, discusiones, debates e investigaciones, donde participan organismos internacionales y profesionales en ciencias de la Salud, científicos y biotecnólogos de todas las nacionalidades. Esto, con el fin de determinar los beneficios de prevenir el desarrollo de patologías causantes de un incremento en los índices de mortalidad y morbilidad, así como la prolongación de la estancia hospitalaria. Factores que repercuten a nivel socioeconómico, de forma directa, en centros sanitarios (Meyer. L, 2014).

Tomando como punto de partida, el hecho de que el *Clostridium difficile*, es un efecto adverso, al uso prolongado de antibióticos y que puede diseminarse, mediante esporas de un interno a otro. Es evidente, el incumplimiento de los lineamientos para la contención de las infecciones nosocomiales y la falta de conocimiento sobre el tema, por quienes (principalmente, médicos) los utilizan como tratamiento, en procesos infecciosos. Motivo que provoca, no sólo la aparición de resistencias a estos fármacos, sino la aparición, cada vez más común, de infecciones, como el *Clostridium difficile* (Meyer. L, 2014).

Si bien es cierto, los procesos infecciosos requieren del uso de antibioterapia, el desarrollo de resistencia, por un manejo inadecuado, ha obligado al uso de moléculas más agresivas y pluriantibioterapia, con el fin de eliminar microorganismos patógenos. Situación que ha contribuido al incremento de casos asociados a diarrea post tratamiento de antibióticos, infección por *Clostridium difficile*. Teniendo en cuenta que los antimicrobianos, no son de acción específica y eliminarán, tanto bacterias patógenas, como bacterias de nuestra flora normal, en un intento de curar o eliminar, el causante de la infección (Meyer. L, 2014).

Esta problemática ha motivado la conformación de equipos multidisciplinarios, integrados por: epidemiólogos, gastroenterólogos, infectólogos, farmacéuticos, nutricionistas y microbiólogos (especialista, en bacteriología). Todos, en un esfuerzo, en pro de la búsqueda de opciones, para tratar, diagnosticar y prevenir al *Clostridium difficile*. Así también, creando protocolos, no sólo

para enfrentar la propagación en un centro hospitalario, sino reduciendo, el número de casos nuevos, al minimizar las infecciones cruzadas y con ello, la muerte de pacientes internados o que andan en la comunidad (SEPyP, 2015).

La CCSS, por su parte, con ayuda de los especialistas en bacteriología, de su Red Hospitalaria, del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), la Facultad de Microbiología de la UCR, más todos los comités de infecciones, crearon los protocolos, medidas, recomendaciones y las pautas a seguir, ante la Infección asociada al *Clostridium difficile*. Hecho histórico, que evidencia, a su vez, que Costa Rica, no está exento de la problemática mundial y que al igual que las grandes potencias, ya siente una afectación significativa, cada vez que existe un brote, en algún centro sanitario (CCSS,2009).

Por otro lado, la Universidad de Costa Rica, efectúa investigaciones con probióticos, con el fin de aprovechar los beneficios de microorganismos, que puedan encontrarse en pulperías, como Yogurt, valorando el efecto sobre la reconstitución de la microbiota intestinal. De igual forma, organismos internacionales, y especialistas de todo el mundo, coinciden en la búsqueda de alternativas de tratamiento, diagnóstico, hasta la creación de vacunas específicas contra un microorganismo, que es parte de la flora normal humana, pero que en condiciones particulares, puede afectar la salud y conllevar a la muerte (Marchena. M ,2014).

Comprendiendo que el *C. difficile* es un microorganismo oportunista, difícil de tratar pero que en condiciones normales, es controlado y aprovechado sus beneficios, por los otros microorganismos, con los que convive en el intestino. Especialistas concuerdan que la prevención, es la madre de todo tratamiento, pero los altos costos, también implican un impacto en la economía de los servicios de salud (Goldenberg y et al, 2013).

Es por tal motivo que, en búsqueda de soluciones viables, de bajo costo y que se reflejen positivamente en la salud de los pacientes, surge la idea de administrar, de forma simultánea, probióticos con tratamientos de procesos infecciosos (antibióticos), para que los mismos ejerzan un efecto equilibrador de reconstituyente de la flora normal, inhibiendo el riesgo de proliferación

a microorganismo de la microbiótica intestinal a patógeno, como es el caso del *Clostridium difficile* (Goldenberg y et al, 2013).

Estudios clínicos evidencian la eficacia del uso simultáneo de antibióticos, con reconstituyentes de la microbiótica intestinal y pone, sobre el tapete, del Foro Internacional de la Salud, un posible tratamiento de forma profiláctica, el cual es de bajo costo, fácil administración y agradable al paciente. Por lo cual, el objetivo de esta investigación, es profundizar sobre el tema, valorando el costo- beneficio, de un tratamiento profiláctico, contra el protocolizado, para este tipo de infección (SEPyP, 2015).

Protocolos, que si bien es cierto, fueron creados para el abordaje de diferentes patologías de carácter infectocontagioso, bajo el lente de organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS); no se encuentran avocados a la prevención sino más bien, al tratar la infección; lo que genera un sentimiento de impotencia, entre el personal de Salud, al observar la afectación de pacientes internados, quienes por sus condiciones fisiopatológicas, intervenciones quirúrgicas, edad, sexo, entre otros, se encuentran inmunocomprometidos. Mientras, el *Clostridium* en forma de espora, se disemina por las diferentes salas de internamiento hospitalario (Meyer.L, 2014).

Según la CCSS, y el Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISS), en el Curso Especial de Posgrado en Atención Integral de Salud para Médicos Generales (2003), el sistema sanitario costarricense, tradicionalmente, se encontraba diseñado y enfocado en la atención de la enfermedad, y no en prevenir las enfermedades, mediante la promoción de la salud. No obstante, la CCSS, como institución baluarte en la Seguridad Social, viene dando pasos lentos pero firmes, con el fin de redefinir el rol, en los servicios de salud y reorientar programas de salud, a la promoción y la prevención (CCSS, 2003).

Al impulsar la búsqueda de estrategias, que sean posibles alternativas, en apego de la realidad; que permita hacer frente, a la carga económica y al aumento del gasto sanitario, lo que al

final de cuentas, se traduciría en intentar minimizar o controlar al máximo, el problema desde su origen: que para fines de la presente investigación, sería la prevención, a la aparición temprana de IACD. Con lo que se beneficia a miles de pacientes con antibioterapia de carácter prolongado, inmunológicamente vulnerables a no desarrollar la diarrea asociada al Clostridium, y en el peor de los casos, la aparición de Colitis pseudomembranosa y finalmente, el megacolon tóxico, causante de la muerte en un 80 – 90% (UCR,2013).

ANTECEDENTES

Originalmente llamado *Bacillus difficilis*, el microorganismo conocido en la actualidad, como *Clostridium difficile*, deriva su denominación *difficile*, debido a la dificultad que presenta su aislamiento, su particularidad y resistencia a sustancias desinfectantes e inclusive, su abordaje terapéutico, en caso de instaurada su patogenicidad (Reigadas.E, 2016).

Descrito por primera vez, en el año 1935, por Hail y O'Toole, como un microorganismo, componente de la flora normal intestinal de los recién nacidos, demostraron que el mismo era capaz de producir una toxina, que era extremadamente letal en ratones, siendo de 10 a 100 veces menos letal que la toxina botulínica, pero de fácil diseminación y grandes complicaciones, para quién desarrolle el cuadro clínico. No obstante, en aquel momento, no se consideró como un microorganismo de importancia Biológica, ni como de interés para la medicina, puesto que no se relacionaba con un síndrome clostridial histotóxico (Reigadas.E, 2016).

John Finley, en el año 1893, presidente de la Asociación de Cirujanos, tras realizar la autopsia a una paciente del Dr. William Osler, fue quien dio a conocer la primera descripción de colitis pseudomembranosa (CPM). La autopsia se realizó a una mujer de 22 años, sometida a la resección de un tumor gástrico, el 26 de agosto de 1892, cubierta con tratamiento antimicrobiano, con el fin de evitar infecciones, desarrolló diarrea tipo infecciosa, que fue haciéndose progresivamente, más severa, hasta su muerte, 15 días después de la operación. La autopsia reveló una “membrana diftérica” en el intestino delgado. Una infección del colon, secundaria a la erradicación de la flora saprófita, consecuencia del uso prolongado de antibióticos (Monge. D ,2013)

Sin embargo, no fue sino hasta los años 50, cuando la CPM tomó relevancia en la práctica médica y llegó a ser una complicación común, del uso de antibióticos; responsabilizándose erróneamente, en aquel momento, y con pocos estudios al *Staphylococcus áureas*, como el agente causal, al encontrarse en las heces de los enfermos, e incluso, en las pseudomembranas y secciones de tejido intestinal. Infección, en donde la vancomicina, un antibiótico de la familia de los glucopéptidos, fue el fármaco de elección, empleado como tratamiento en este tipo de complicaciones, un antibiótico natural del tipo bactericida, derivado de un Hongo "*Nocardia orientalis*", que estuvo disponible, hasta el año 1959 (Farlex, 2012).

En el año 1960, Dearing y Cols., provocan una gran conmoción, en el mundo de la ciencia y la medicina, al deducir que el *S. aureus*, no era el agente responsable, desligando la relación de éste, con la Colitis Pseudomembranosa (CPM). Disyuntiva que trascendió, luego de someter a estudio, a 18 pacientes diagnosticados con Colitis Pseudomembranosa (CPM); y donde les fue imposible, aislar al *Staphylococcus aureus*, en 11 de ellos (Monge. D, 2013).

En los últimos años de la década de los 60, la Clindamicina se utilizaba sola o en asociación para el tratamiento de infecciones anaeróbicas. Poco tiempo después, Tedesco, un médico gastroenterólogo, del hospital de Barnes, en Saint Louis, observó un brote de casos de diarrea grave, asociada al uso de Clindamicina, en lo que parece, de manera retrospectiva, el primer brote hospitalario de infección por *C. difficile*. Tedesco y Cols, realizaron un estudio endoscópico prospectivo, que incluyó 200 pacientes que habían recibido Clindamicina, 40 de ellos habían desarrollado diarrea y en 20 de éstos, se encontró CPM (Reigadas. E, 2016).

Este estudio desencadenó una carta de precaución, por parte de la FDA ("Food and Drug Administration"), a todos los médicos en Estados Unidos, que los llevó a un vigoroso intento por encontrar la causa de la CPM. La investigación culminó con varios intentos fallidos, hasta que determinaron al microorganismo, agente causal de la diarrea infecciosa, asociada al uso prolongado de antibióticos, el *Clostridium difficile* (SHEA, 2010).

El cuadro infeccioso clostridial, caracterizado por una afectación gastrointestinal tipo aguda, en los últimos años, se ha ido relacionando con la hipótesis de que los probióticos podrían ser una herramienta, en la prevención del desarrollo de la enfermedad. Aunado a esto, se puede

inferir, que el uso de probióticos, en el tratamiento de otras afecciones gastrointestinales, se remonta desde tiempos ancestrales. Cuando en el año 76 a.C., se empleaba de forma experimental, la leche fermentada, como modulador de la microflora intestinal y el tratamiento de afecciones gastrointestinales (SEPYP, 2014).

Pese a esto, no fue sino hasta el siglo XX, cuando se comprendió que el uso empírico a estos microorganismos vivos, usados primordialmente en la elaboración y preservación de alimentos, brindaban efectos beneficiosos, en quienes los consumían. Siendo hasta el año 1906, cuando Cohendy observó una mejoría en los pacientes con problemas de fermentaciones intestinales, 8 a 12 días después de administrarles leche fermentada con *lactobacillus bulgaricus* (Monge.D , 2013)

Arribas, María Bélen (2009). Probióticos: una nueva estrategia en la modulación del sistema inmune. Universidad de Granada, España. Menciona que: Probablemente, el término Probiótico como tal, derivado del griego que significa (por la vida), fue utilizado por primera ocasión, por Vergio, en el año 1954, mientras comparaba los efectos adversos que los antibióticos ejercían sobre la microbiota intestinal, con las acciones beneficiosas que éstos ejercían sobre la misma, sin poder explicar los mecanismos, por el cual lo hacían.

Unos diez años después, Lilly y Stiwell (1965), se refirieron a los probióticos, microorganismos capaces de promover el crecimiento de otros microorganismos. Fuller (1989), tras muchas investigaciones, redefinió dicho concepto, al afirmar que los probióticos eran suplementos alimenticios, conformados por microorganismos vivos que inciden de forma beneficiosa, en el hospedero que los consume y equilibra la microbiota intestinal (Arribas. M, 2009).

Finalmente, en el año 2009, la OMS (Organización Mundial de la Salud), en conjunto con la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación) conceptualizan a los probióticos, como un conjunto de organismos vivos, de carácter beneficioso para la salud, cuando son administrados en cantidades adecuadas. Éstos fortalecen el buen

funcionamiento de la microbiota intestinal, eliminando, un factor determinante en la evaluación y proliferación de patógeno endógenos o exógenos... (Lorraine. H, 2009).

Antecedentes internacionales

A nivel internacional, existen organismos como el FAO y la OMS, que se encargan de dictar guías y reglamentos, así como todo tipo de regulaciones sobre el uso, desuso o cuidados, que deben contemplarse, en la utilización de probióticos; así como los beneficios que pueden proporcionar a la persona que los consume a nivel de salud. Por otra parte, dichos entes internacionales se encuentran en constante investigación y basan sus aportes, en las ciencias y múltiples estudios.

En el año 2001, dichos entes publicaron un informe sobre la evaluación de los Probióticos en los alimentos, donde se incluía la leche en polvo, con bacterias del ácido láctico; y en el año 2002, le siguió un informe, donde se planteaban directrices para la forma de cómo Evaluar los probióticos en los alimentos, lo que ocasionó tema de debate entre profesionales de distintas nacionalidades y especialidades (Arribas. M, 2009).

En el año 2013, la Organización de la Universidad Autónoma Metropolitana, la Sociedad Mexicana, dedicada a la Biotecnología y bioingeniería (AMMPC), junto a sus similares del orbe, celebraron el VI Congreso Internacional de Probióticos, el cual se realiza cada tres años, con el fin de tratar temas de actualidad, y los avances en el área de los prebióticos, probióticos y de la microbiota intestinal, así como los aspectos y sus repercusiones, en el tema salud (Arribas. M, 2009).

Por otra parte, Khanna's et al (2017), en The epidemiology of *Clostridium difficile*, infection in Children: A population-based history study and clinic infected disease. Recuperado de <https://academic.oup.com/cid/article/56/10/1401/406090/>. Menciona que los estudios epidemiológicos, han revelado un aumento de casos de pacientes infectados con *Clostridium difficile*, conllevando a estudios clínicos, enfocados a determinar los factores causantes del desarrollo de la ICAD; en donde se determinó que un 61% de los casos infectados habían recibido tratamiento de antibióticos previo, y un 20 % correspondían a pacientes infectados, mediante infección cruzada, en

internamientos en centros hospitalarios y solo un 9 % correspondían a personas, que adquirieron el mismo, en la comunidad.

Según datos del control y prevención de enfermedades confirman que la incidencia de *C.difficile*, se ha duplicado del año 2000 al 2005, pasando de 5,5 casos, por cada 10000 personas a 11,2 casos, por cada 10000; ocasionando aproximadamente 3 millones de casos de diarrea y colitis pseudomembranosa, cada año. Donde se evidenció de igual forma, que los hospitales de todo el mundo son en un 70% - 85 %, los vectores y propagadores de dicho organismo, cuando al menos, un paciente post-tratamiento de algún proceso infeccioso, desarrolla el cuadro CAD (Diarrea por *Clostridium difficile*) (Kanna, S et al. 2017).

En el año 2015, La Sociedad Española de Probióticos y Prebióticos (SEPyP) participó en el Plan estratégico y acción, para reducir el riesgo de resistencias a los antibióticos, donde amparados por estudios clínicos, denuncian el desarrollo de resistencias a los antimicrobianos, debido al uso inapropiado e indiscriminado de los mismos. En conjunto a un estudio del European centre for disease prevention and control (ECDC), definen a la infección del *Clostridium*, como la principal causa del incremento de mortalidad y morbilidad, frente a los procesos infecciosos, y la causa del aumento en el costo de la atención sanitaria (SEPyP, 2017),

Razón que hizo al SEPyP, realizar investigaciones centradas en la importancia de modular la microbiota intestinal, con el empleo de probióticos, como medio preventivo de casos CAD, al suministrarlos en conjunto, a los antibióticos. Causando, poco tiempo después, en el año 2016, la creación del informe denominado, el Consenso acerca de la infección hospitalaria por *Clostridium difficile*, con la participación de más de mil profesionales sanitarios de Europa, para identificar las necesidades, debilidades y fortalezas terapéuticas del ámbito hospitalario mundial y el costo por tratamiento del ICAD, al calcular, en unos 7000 Euros; es decir, unos 4 millones 270 mil colones aproximadamente (SEPyP, 2017).

Antecedentes nacionales

El Laboratorio de Microbiología de Alimentos y Aguas de la UCR, realizó un estudio de varios meses, sobre los beneficios del uso de probióticos, en el tratamiento y prevención de patologías gastrointestinales de forma *in vitro*. Donde se evaluaron cepas ATCC, tales como: *Salmonella enteritidis* ATCC 3076, *Listeria monocytogenes* ATCC 19116, *Staphylococcus aureus* ATCC25923 y la *Escherichia Coli* O157:H7 de origen clínico con yogurt sin cultivo de probióticos (yogurt A) y con probióticos (yogurt B), demostrándose que los probióticos tienen un efecto antagónico y controlador, sobre la proliferación y crecimiento de las bacterias, en especial el del género *Lactobacillus* sp. Microbiótico, de la Flora normal humana.

Recio, P (27 de noviembre de 2014). La CCSS envía expertos para analizar aumento de casos de *Clostridium* en Hospital de Puntarenas. La Nación. Refiere que autoridades de la CCSS, enviaron una comisión de especialistas de vigilancia Epidemiológica, al Hospital Monseñor Sanabria, para analizar el aumento de casos de la bacteria *Clostridium difficile*. El Dr. Randall Álvarez, director, confirmó que en lo que va del año, se registraron 51 infecciones por este microorganismo y 22 muertes, en pacientes positivos por *Clostridium difficile*. En el año 2015, el Hospital San Juan de Dios, registra un brote con 4 muertes de *C.difficile* e incursionan en el trasplante fecal, como tratamiento.

En el año 2009, la CCSS crea el documento “Lineamientos para la vigilancia de *Clostridium difficile* en la Red Hospitalaria de la Caja Costarricense de Seguro Social, bajo la dirección de la epidemióloga y jefa de la sub Área de Vigilancia Epidemiológica, la Dra. Xiomara Badilla y el aporte del LIBA, INCIENSA, comités epidemiológicos de los diferentes hospitales nacionales del Seguro Social y la colaboración de especialistas en Bacteriología, de los laboratorios de microbiología institucional.

De igual forma, la Dra. Evelyn Rodríguez Cavallini, directora del Laboratorio de Investigación en Bacteriología Anaerobia (LIBA) y el Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET), de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica (UCR), estudia desde el año 2005, aproximadamente , junto a su equipo de laboratorio, las cepas del

Clostridium difficile LIBA y realizó un estudio epidemiológico, de la situación del *Clostridium difficile* en el mundo y Latinoamérica, en el año 2015, donde evidencia la preocupante situación que presenta el país, sobre el aumento de casos de Diarrea, asociados al uso de antibióticos por CAD.

La Dra. Rodríguez, indica que cada centro médico debería tener conocimiento de cuáles son las variantes que se reproducen ahí y cuáles antibióticos son sensibles a estas bacterias, para hacer un uso más racional de los antibióticos y restringir ciertos antibióticos, que podrían favorecer el desarrollo de estas variantes. Razón por la cual, la CCSS, actualmente recolecta muestras de los pacientes, a lo largo de la Red Hospitalaria Nacional, con el fin de determinar la virulencia de las cepas endémicas y descartar la aparición de casos de infección de *Clostridium difficile*, dada por la cepa NAP1 (Rodríguez. E, 2015).

En el año 2014, la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), creó el primer instituto de investigación en humanos, al aprobarse la ley que permite investigaciones biomédicas en Costa Rica. Integrado por médicos, nutricionistas, microbiólogos y farmacéuticos, quienes investigan el desarrollo de una vacuna experimental, con la bacteria *Clostridium difficile* (Rojas. A,2014).

Por otro lado, Marchena, M (2014), hace referencia acerca del “Conocimiento de los Farmacéuticos sobre los beneficios del consumo de probióticos, en la prevención y tratamiento de diferentes afectaciones patológicas” (Tesis doctoral). También, la Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica, mediante el método cuantitativo, determinó cuál era el conocimiento de los profesionales de Farmacia, sobre los probióticos y su relación con la prevención y tratamientos de afecciones gastrointestinales.; con lo cual se demuestra que el mismo era de deficiente y evidencia con ello, la necesidad de reforzar conocimientos sobre el tema. Cabe resaltar que en esta investigación, se excluyó al *Clostridium difficile*.

Finalmente, es de destacar que las universidades donde imparten la carrera de Farmacia, a la fecha de elaboración de esta investigación, no se encontraron trabajos relacionados con este tema. Causa por la cual, el correlacionar el impacto socioeconómico de la infección del *Clostridium difficile*, con la implementación de los Probióticos, en los esquemas de administración de

antibióticos, como alternativa preventiva del cuadro clostridial, conllevaría a salvar vidas y una reducción de costos, en la Red Hospitalaria Costarricense.

Proyecciones

- Demostrar la importancia de la prevención antes que el tratamiento de las enfermedades, como un medio para minimizar los efectos y reacciones adversas en los pacientes, como sería el uso simultáneo de los probióticos con antibióticos, frente a la diarrea asociada por antibióticos, *Clostridium difficile*.
- Concienciar sobre el impacto socioeconómico y la afectación a nivel de prestación de servicios, que genera en la actualidad, la infección del *Clostridium difficile*, al prolongar la estancia hospitalaria, requerir tratamientos farmacológicos de elevado costo, intervenciones quirúrgica o trasplante de la microbiótica fecal.
- Dar a conocer las medidas no farmacológicas y farmacológicas indispensables, en la no diseminación y tratamiento del *Clostridium difficile*, dentro del ámbito Hospitalario.
- Identificar las fortalezas y debilidades, en los lineamientos y protocolos establecidos en la Red Hospitalaria Nacional costarricense, para atender los casos de *Clostridium difficile*.

A continuación, se presenta el capítulo II de este trabajo, donde se explicarán las generalidades, mecanismos de transmisión y epidemiológicos, factores de riesgo, sintomatología, con sus respectivas complicaciones del *Clostridium difficile*, así como el abordaje terapéutico que se brinda en los centros Hospitalarios, aspectos que generan un costo elevado de tratamiento.

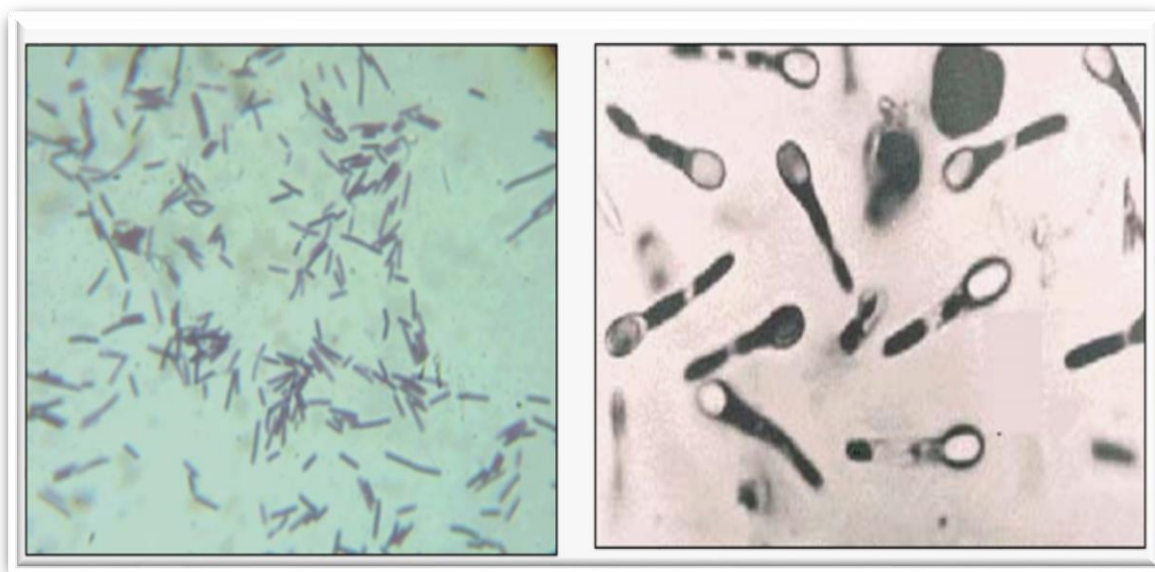
CAPITULO 2. MARCO DE REFERENCIA

Clostridium difficile

Descripción del microorganismo y patogenia

Clostridium difficile es una especie bacteriana del género *Clostridium*; también se dice que es un bacilo Gram positivo, anaerobio estricto y esporulado. Morfológicamente, las esporas son ovals y de localización subterminal, produciendo una deformación en la célula. Observadas con ayuda de un microscopio, pueden definirse, como palillos de fósforos, con el abultamiento localizado en un extremo terminal (figura1).

Figura 1. Tinción de Gram Bacilos Gram positivos y esporas subterminales de *C. difficile*.



(Fuente Reigadas. E , 2016)

El *C. difficile* es un microorganismo que presenta dos fases: una fase vegetativa (adulta) y una esporulada (reproducción). La Forma esporulada se presenta, como endospora, capaz de ser altamente termorresistente e inclusive, de sobrevivir en condiciones extremas, caso contrario, a lo que ocurre con su forma vegetativa, donde el microorganismo es altamente sensible, a la presencia de oxígeno y a condiciones del entorno (Reigadas. E , 2016).

Según MacFaddin, J (2003), en *Pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias de importancia clínica*; recuperado de: <https://books.google.com/books?id=FYWSzy7EjR0C&printsec=copyright>. Menciona al *Clostridium difficile*, en lo que respecta a su metabolismo, como un microorganismo fermentador de glucosa, aunque en ocasiones y bajo determinadas condiciones, es capaz de fermentar el manitol. Que en medios de cultivo, no produce lecitina ni ácidos grasos o productos similares, al carecer de enzimas para ello, es indol negativo, y es capaz de hidrolizar la gelatina, aspectos relevantes para su identificación y diferenciación de otras cepas y microorganismos.

Por otra parte, Hernández, C (2012), en su artículo *Académico Infecciones causadas por Clostridium difficile una visión actualizada*, menciona que resulta indispensable, conocer y comprender la ecología del microorganismo, así como las interacciones que establece el *C. difficile*, con la microbiota endógena del intestino humano, para comprender los mecanismos, por los cuales la bacteria causa infección. Puesto que, el comprender sus efectos, los factores que promueven la germinación de la forma esporulada a la vegetativa (secretora de toxinas), podría incidir en un tratamiento preventivo y una reducción del tiempo de internamiento de pacientes.

La flora intestinal o microbiota, como se menciona en algunos textos, incluye de 400 a 500 especies bacterianas, aproximadamente, pertenecientes a 30 géneros distintos; de las cuales, más del 90% son anaerobias estrictas (y el ecosistema intestinal de adultos, está dominado por los siguientes géneros: *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Coprococcus*, *Ruminococcus*, y *Lactobacillus*) (Parrilla, A, 2015).

Por otra parte, Rodríguez, P (2015), en su artículo “Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en niños” menciona: que la composición de la microbiota colónica en el ser humano, difiere significativamente, de una persona a otra, y que la misma permanece estable, a lo largo del tiempo, en el individuo. De igual forma, aclara que los mamíferos, en general, nacen libres de microorganismos, y la microbiota se establece, de manera gradual, con el paso del tiempo, mediante una sucesión ecológica.

Proceso, donde siempre existirá un grupo de microorganismos que domine sobre otro, en intervalos sucesivos, hasta la madurez. Así, por ejemplo y aunque resulte contradictorio, el *C.*

C. difficile coloniza más de un 50% de niños, durante sus primeros meses de vida, permaneciendo éstos asintomáticos, a pesar de la presencia de grandes cantidades de toxina (Rodríguez, 2015).

Cuando la microbiota madura, la población de *C. difficile* disminuye, hasta que prácticamente, no se encuentra en adultos. El patógeno no puede establecerse en el intestino si la microbiota endógena está mantenida, por lo que se deduce que deben existir mecanismos de resistencia a la colonización de cualquier bacteria extraña, por parte de la microbiota normal. Por lo tanto, se puede decir que la colonización por *C. difficile*, está bajo el control de la microbiota endógena (Rodríguez, 2015).

La magnitud de la población bacteriana va a depender de la competencia microbiana, que supone la microbiota normal, y la aparición de enfermedad o no, dependerá del tamaño de la población, de la capacidad toxigénica, así como del resto de factores de virulencia de la cepa colonizadora, de los efectos neutralizantes de toxina del resto de la microbiota, y de factores relacionados con el huésped, como la edad o su grado de inmunodeficiencia (Rodríguez, 2015).

Patogenicidad del *Clostridium difficile*

El proceso de patogénesis, en la diarrea asociada a *C. difficile* (DACD), incluye:

- ✓ La alteración de la microbiota colónica normal, por agentes antibióticos o antineoplásicos.
- ✓ La colonización por *C. difficile*.
- ✓ La producción de las toxinas A y B.
- ✓ La aparición de daño e inflamación en la mucosa intestinal.
- ✓ Desarrollo del cuadro de colitis pseudomembranosa.

Mecanismo de patogenicidad

Clostridium difficile secreta dos toxinas denominadas, como factores de virulencia, la enterotoxina A y la citotoxina B, codificadas por los genes *tcdA* y *TcdB*, respectivamente. Ambas toxinas poseen estructuras que se unen a receptores celulares, que inducen o promueven su internalización, mediante endosomas en los enterocitos (células del tejido intestinal), provocando una alteración a nivel del citoesqueleto de la actina, que culmina con apoptosis, disrupción (ruptura brusca) de la barrera epitelial, y una masiva respuesta inflamatoria, a nivel del tejido intestinal (Meyer.L, 2014).

Estas toxinas, al entrar en contacto con la mucosa intestinal, generan un aumento de la permeabilidad, con la consecuente producción de citoquinas, infiltración de neutrófilos, producción de intermediarios reactivos del oxígeno, activación de mastocitos, producción de sustancia P y daño directo a la mucosa intestinal. Causantes de la activación del proceso inflamatorio y la adherencia del anaerobio, a las vellosidades y mucosa colónicas (Meyers. L, 2014).

Durante la colitis pseudomembranosa, los factores de virulencia mencionados, poseen la capacidad de alterar las uniones intercelulares estrechas de la barrera epitelial y con ello, la pérdida de la integridad del epitelio, al favorecer, por ende, la migración de neutrófilos al lumen intestinal, que a su vez, contribuye en forma significativa, a la formación de pseudomembranas, características de la últimas fases del cuadro IACD. Histológicamente, las pseudomembranas corresponden a neutrófilos, fibrina, mucina y restos celulares (Meyers. L, 2014).

Existe otro factor de virulencia, presente sólo en algunos de los casos clínicos, aislados, denominado toxina binaria CDT (*Clostridium difficile* transferasa), la cual actúa promoviendo un re-ordenamiento del citoesqueleto de actina. Según Cochrane (2013), esta enzima se une al receptor de lipoproteína, para luego ser translocada hacia el citosol y ADP-ribosilar, la actina de forma irreversible. Recientemente, un estudio clínico, realizado a pacientes con recidivas, sugiere que la toxina binaria transferasa, podría estar involucrada en la recurrencia de las IACD (Paciel. D,2015).

Si bien es cierto, que la virulencia de *C. difficile*, se debe principalmente, a las toxinas que produce, es posible encontrar otros factores facilitadores, cuyo accionar indirecto en la patogénesis, promueven la colonización de la bacteria y contribuyen al daño tisular, lo que conlleva a pensar que el cuadro del *Clostridium*, es de carácter multifactorial y consecuentemente, explica lo difícil de su abordaje, a nivel de su patogenicidad y terapéutico (Meyers. L,2014).

Estos factores indirectos son: la producción de enzimas proteolíticas e hidrolíticas, la expresión de fimbrias y flagelos, la quimiotaxis y adhesión a receptores intestinales, y la producción de cápsulas. Las diferencias en la combinación de todos estos factores, son las que dan lugar a la variabilidad, en la virulencia de las distintas cepas de *C. difficile* (Meyers. L, 2014).

Según Hernández (2012), en su artículo denominado “Infecciones causadas por *Clostridium difficile*: una visión actualizada”: La bacteria anaerobia estricta del *Clostridium*, posee mecanismos de sobrevivencia. Está cubierta por una serie de proteínas superficiales, con funciones especializadas y científicamente, con mecanismos de acción poco lucidados, dentro de las cuales, la de mayor relevancia es la proteína “*surface-layer*” formada por dos subunidades, una de alto peso molecular (40-kDa; HMW-Slp) y otra, de bajo peso molecular (35-kDa; LMW-Slp), quienes facilitan la adherencia al epitelio intestinal y podrían ayudar a la evasión del sistema inmune. Además de la proteína “*surface layer*”, el genoma de *C. difficile* codifica numerosos parálogos de proteínas superficiales, con posibles roles en la patogénesis.

Por lo que se considera una bacteria oportunista, probablemente facilitada por circunstancias, a nivel del hospedero o antibioterapias. Pero facultada con las armas suficientes, que la dotan con una gran capacidad de sobrevivencia y “*difficile*” eliminación. Creando un cuadro a nivel del manejo de diseminación y abordaje terapéutico, complicado y de alta tasa de mortalidad (Meyers. L, 2014).

Mecanismo de transmisión

Los principales reservorios de *C. difficile*, en el hospital, lo constituyen los pacientes colonizados o infectados, y los ambientes y superficies contaminados del hospital, donde, en su forma esporulada, puede permanecer durante largos periodos de tiempo, resistiendo la acción, de gran parte de los desinfectantes. De ahí, ante cualquier brote de infección clostridial, siempre existirá la posibilidad de supervivencia de esporas, capaces de sobrevivir, pese a la desinfección y altos estándares de desinfección, por parte del personal de salud (Meyers. L, 2014).

El Congreso de Infectología, el cual se realizó en España, en el año 2013, nombrado “El Abordaje multidisciplinario de la infección de *Clostridium difficile*”, afirma que el mecanismo de transmisión del *Clostridium*, en su forma esporulada, incluye tanto las manos del personal sanitario, así como los objetos inanimados (fómites) que fueron contaminados del medio. Una vez ingeridas, las esporas de *C. difficile* llegan al estómago, donde resisten la acción del pH ácido gástrico (Pérez, 2013).

Por consiguiente, al atravesar la barrera ácida del estómago, la spora atravesará al lumen del intestino delgado, en donde germina en forma vegetativa y avanza al intestino grueso, en donde esta bacteria produce toxinas, las que se unen a receptores celulares de la mucosa intestinal y provocan inflamación y daño de la célula que lleva a la pérdida de la barrera funcional, con lo que incrementa la permeabilidad intestinal y la acumulación de líquido, que provoca el inicio de una diarrea secretora (Rodríguez. D, 2013).

Por otra parte, la Revista de Gastroenterología de Colombia, en su artículo que se denomina Infección por *Clostridium difficile* en ancianos, publicado en marzo del 2013, hace referencia a dos pacientes que adquieren *C. difficile*, quienes pueden permanecer como portadores asintomáticos o desarrollar la infección, debido, en gran medida, del estado inmunitario del huésped y del estado de la flora autóctona del colon. También puntualizan la situación de aquellos pacientes, que han recibido terapia con antibióticos, durante su estancia en el hospital y que tienen alterada la flora, porque son más susceptibles a la acción del *C. difficile* en el colon. Así como, vinculan el hecho de que fuera del ambiente hospitalario, los animales y la comida, podrían ser

fuentes potenciales de *C. difficile*. Incluso comentan que se ha aislado en el agua del mar y de los ríos, pero también, en la de piscinas e incluso, en el agua corriente (Meyers. L, 2014).

Así mismo, se ha encontrado en heces de animales de granja, en perros y en gatos; no obstante, los ribotipos hallados en animales, son mucho menos diversos que los encontrados en el humano, y muchos de ellos, son comunes a varias especies, lo que hace posible la transmisión entre ellas. Aunque también se han recuperado esporas de *C. difficile*, en carne y ensaladas preparadas; con todo ello, no existen evidencias concluyentes de que la contaminación de los alimentos, haya dado lugar a casos de Infección por *C. difficile* (ICD), en las personas, ni tampoco se han descrito brotes vehiculados por alimentos (Pérez. M, 2013).

Con base en lo anterior, es posible dilucidar que el *Clostridium*, es parte del entorno y existe un mutualismo ecológico, el cual, por causa de agentes externos, como el uso de antibióticos, pueden desarrollar un cuadro, donde el mismo, busca su sobrevivencia, aunque en el proceso, cause la muerte del hospedero (ser humano). De igual forma, como manifestó Cochrane (2013), las esporas del *C. difficile* se excretan en las heces de los pacientes infectados pero en una persona inmunológicamente óptima, las personas cuentan con anticuerpos IgG contra la toxina, que tienden a encargarse de neutralizarlas, y a su vez, protegen contra la colonización y la enfermedad de la colitis Pseudomembranosa (Reigadas. E, 2016).

Cuadro clínico

La infección asociada a *C. difficile* (IACD) es una de las principales infecciones de atención del ámbito Hospitalario, en lo que respecta a salud en el mundo. El cuadro clínico, según la revista *Journal of the American medical Association* (2016) , la IACD puede ser, desde una diarrea leve y auto limitada, hasta una colitis fulminante, con pseudomembranas y megacolon tóxico. La tasa de mortalidad de las IACD es aproximadamente de 5%; sin embargo, uno de los mayores problemas de las IACD es su elevada tasa de recurrencia, la que puede alcanzar tasas de 20%, después de un primer episodio.

Al ser un cuadro multifactorial, el *C. difficile*, en dependencia del tipo de cepa y situación específica del paciente, puede presentar síntomas, tras la colonización, con una mediana de 2-3 días, incluso hasta semanas más tarde; por lo que en la exploración física, en ocasiones se encuentra únicamente, un leve dolor a la palpación y distensión abdominal (Reigadas. E, 2016).

La diarrea de tipo leve o moderada es el síntoma más características del cuadro asociado al *Clostridium*, que inicia en promedio, con no más de 10 deposiciones, anterior al tiempo prolongado de antibioterapia. La diarrea acuosa leve a moderada presenta moco o sangre oculta en heces, y la presencia de melenas o hematoquecia (hemorragia a través del recto) es rara y puede cursar con fiebre, calambres, dolor abdominal y leucocitosis (Reigadas. E,2016).

Según los Integrantes del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, España (2013), la Segunda Etapa del cuadro clínico es la colitis sin formación de pseudomembranas, que se presenta como una forma más grave de ICD, caracterizada por la presencia de fiebre, malestar general, diarrea acuosa de elevado volumen, en el cual las heces de los pacientes pueden tener alguna traza de sangre, náuseas, anorexia, dolor abdominal y la leucocitosis es frecuente (Pérez. Marta et al, 2013).

La Tercera Fase del cuadro es la colitis pseudomembranosa, una enfermedad sistémica; en la que los pacientes, en general, presentan dolor y distensión abdominal de moderada a severa, la diarrea es grave y puede llegar a ser sanguinolenta. Los recuentos de leucocitos en los Hemogramas de control, pueden ser de 20.000células/ μ l o mayores, y la hipoalbuminemia de 3,0 o menor, en los pacientes graves. La hipoalbuminemia es el resultado de una importante pérdida de proteínas (Pérez. Marta et al, 2013).

Con ayuda de la sigmoidoscopia, se ha podido evidenciar en pacientes con IACD, la presencia de placas amarillentas y elevadas de unos 2-10mm de diámetro, que se encuentran distribuidas sobre la mucosa colorectal. Estas placas se observan como pequeñas ulceraciones de la membrana mucosa, conocidas como placas de pseudomembranas, responsables de desencadenar la liberación de proteínas séricas, moco y células inflamatorias (Meyers. L,2014).

En los pacientes, se ve afectada el área rectosigmoidea y en una minoría de pacientes, se puede ver afectado el colon derecho, al presentar una marcada leucocitosis y dolor abdominal, pero poca o ninguna diarrea. La ICD que afecta al intestino delgado (enteritis), tras colectomía total, puede observarse en la tomografía computarizada (TAC), como un incremento del grosor de la pared del colon (Meyers. L,2014).

Fase final de la IACD, Colitis fulminante (íleo paralítico, megacolon tóxico, perforación colónica) ,según Dolors Rodríguez, en su artículo “Infecciones producidas por Clostridium difficile” (2014); este cuadro puede presentarse de forma fulminante, en aproximadamente un 3% de los pacientes, siendo la causa de la mayoría de las complicaciones graves, que incluyen perforación colónica, íleo prolongado, megacolon tóxico y muerte.

Es un síndrome inflamatorio sistémico que puede incluir intenso dolor abdominal difuso o de los cuadrantes inferiores, con diarrea o sin ella, fiebre elevada, escalofríos, hipotensión, taquipnea y marcada leucocitosis. Se debe tener en cuenta que la diarrea puede no estar presente en pacientes con una ICD severa, cuando produce íleo paralítico. Los pacientes con megacolon tóxico, presentan un colon dilatado, con síntomas de toxicidad grave, como fiebre, escalofríos, deshidratación y marcada leucocitosis (Rodríguez, 2015).

En la fase final del cuadro IACD, el Clostridium difficile produce una deformación del colon, producto de la inflamación que culmina con la perforación del mismo. Pérdida de la funcionalidad, la perístalsis, al punto denominarse un íleo paralítico por la pérdida no sólo de su movilidad a nivel de las vellosidades del lumen intestinal, sino que el Colon se vuelve incompetente, de cumplir su fin fisiológico. Ver (tabla 1)

Tabla 1. Clasificación según la severidad de la Infección por *Clostridium difficile*

Paciente	Grado del cuadro	Examen	Numero de deposiciones	Cuadro Clínico
Paciente portador	Ninguno	toxina A y B positiva	Ninguna	No tiene signos, ni síntomas compatibles con la enfermedad.
Paciente Fase 1	Leve a moderada	toxina A y B positiva	Menos de 12	Malestar en región abdominal, deshidratación, náuseas, generalmente no asociado a emesis, leucocitosis <20.000, no elevación de azoados (Compuestos nitrogenados: Creatinina, Urea, etc.)
Paciente Fase 2	Severa	toxina A y B positiva. C. difficile tranferasa	> 12	Colitis pseudomembranosa, hay dolor abdominal severo, náuseas, emesis, íleo intestinal, fiebre con temperatura generalmente mayor de 38.9°C, edad mayor de 60 años, leucocitosis >20.000, albumina <2.5mg/dl, falla renal aguda, necesidad de hospitalización en unidad de cuidados intensivos.
Paciente Fase 3	Fulminante	toxina A y B positiva C. difficile tranferasa	Perdida de la funcionalidad del Colon	Megacolon tóxico, peritonitis, albumina < 2,5g/dl, falla renal, desequilibrio hidroelectrolítico, distress respiratorio, inestabilidad hemodinámica, se requiere de Intervención Quirúrgica.
Paciente Fase 4	Enfermedad Recurrente	toxina A y B positiva C. difficile transferasa	10 a 15	Posterior a un tratamiento exitoso en aproximadamente del 15 al 30% de los pacientes pueden presentar una recaída de los síntomas iniciales, lo cual generalmente, aparece en las 2 semanas posterior a suspender el tratamiento antibiótico.

Fuente: Recopilación de información de artículos científicos de la sintomatología asociada al *Clostridium difficile* Autor: Jeffrey Vargas Chaves 2017

La Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades infecciosas de Norteamérica (IDSA), en el año 2014, realizó una serie de recomendaciones, con la única finalidad de diferenciar, para la vigilancia epidemiológica, los casos de infección por *C. difficile* y determinar los focos de infección más importantes. Dicha recomendación es posible sintetizarla, en tres pilares, como se detalla a continuación:

- Asociada a centros de Salud: Paciente desarrolla el cuadro diarreico, en un lapso de 48 horas posterior al ingreso al hospital, hasta el alta o dentro de las cuatro semanas, posterior al alta.
- Comunitaria: Paciente desarrolla la Infección asociada a *Clostridium difficile* en la comunidad, dentro de las primeras 48 horas de hospitalización, sin hospitalización previa, en un periodo mayor a 12 semanas.
- Indeterminada: aquellos pacientes con *C. difficile*, que se desarrolla en la comunidad, entre 4 y 12 semanas, al alta hospitalaria.

La mayoría de las Infecciones por *C. difficile* es adquirida en el hospital, pero en la última década, la infección contraída en la comunidad, ha aumentado notablemente y en la actualidad, tiene la capacidad de ocasionar un tercio de los casos nuevos. Si bien es cierto, el *C. difficile* adquirido en la comunidad, se define como la aparición de la enfermedad, en una persona que no ha pernoctado en un centro de atención médica, dentro de las 12 semanas previas a la infección; la definición no descarta la adquisición en un centro de salud, con evolución tardía de los síntomas (Cohen.S , 2010).

Si se realiza una comparación, con la infección nosocomial, la infección por *C. difficile*, adquirida en la comunidad, ocurre en los pacientes más jóvenes y que con más frecuencia no han estado expuestos claramente, a los antibióticos u otros factores de riesgo conocidos. Aún no se ha dilucidado, cuál es el modo más importante de adquisición de la infección en la comunidad; pero la vigilancia epidemiológica está detrás de elucidar los factores causantes (Cohen.S, 2010).

Por otra parte, la morbilidad y la mortalidad asociadas a la infección por *C. difficile*, adquirida en la comunidad, son inferiores a las asociadas con la infección nosocomial, debido a la menor edad y la menor coexistencia de otras enfermedades en la población no hospitalizada. Dicha clasificación mencionada por SHEA E IDSA, tiene como finalidad, dirigir los esfuerzos, en la prevención y comprender más claramente, los procesos en transmisión, así como la fuente o como el lugar de donde se desarrollan los síntomas más graves, asociados al cuadro Clostridial (Cohen.S, 2010).

Factores de Riesgo

Sin duda alguna, el objetivo de investigar ha sido el identificar y analizar los diferentes factores de riesgo, asociados a la aparición de DACD. Así se conoce que el consumo de antibióticos, la edad superior a 65 años, la estancia hospitalaria prolongada, el uso de nutrición enteral por sonda nasogástrica, el padecer una enfermedad inflamatoria intestinal de fondo, el recibir tratamiento con quimioterapia o el haber presentado un episodio previo de DACD, son factores de riesgo asociados a esta entidad.

Sin embargo, existen pensantes que los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los fármacos inhibidores de la Bomba de protones (IBP), podrían ser precursores de contraer la bacteria y desarrollar un cuadro asociado al *C. difficile*. Más científicos, con una simple respuesta de lógica, expresan que los IBP, al inhibir a la célula parietal, no se produce ácido gástrico. Tema que se vuelve absurdo, si se parte de que la forma esporulada, está hecha para soportar el HCl del estómago (Goldenberg et al, 2013).

Edad

La edad avanzada, en lo entendido a la asociada a pacientes mayores de 65 años, se ha correlacionado con un incremento del riesgo, por ser un blanco vulnerable para desarrollar ICD, ya sea por consecuencia de una reacción adversa, al uso de antibioterapia, producto de una infección recurrente y con un riesgo de mortalidad elevado, aproximadamente a los 30 días que el grupo de menor edad. La causa por la cual este extracto de la sociedad, la población anciana, presenta

mayor incidencia de ICD, por cuanto no se conoce a ciencia cierta, aunque existen varias hipótesis (Pérez. B, 2013).

Según Blanco, en su artículo “*infección por Clostridium difficile en ancianos*” (2013), explica que el ser humano, con el pasar de los años, ve cambiada su microbiótica intestinal. La microbiota intestinal de las personas de mayor edad contiene un menor número de bacterias anaerobias y bífidobacterias, y un mayor número de entero bacterias, que las personas más jóvenes. Lo cual evidenciaría la existencia de una menor resistencia a la colonización por la microbiota intestinal (Pérez. B, 2013).

Por otra parte, la mayoría de las personas de la tercera edad cursa con enfermedades crónicas de fondo, que según la gravedad, podría influir a una mayor disposición del uso de antibióticos, a prolongadas estancias hospitalarias y abonado a la debilidad de su sistema inmunitario. De igual forma, como los órganos fisiológicamente van perdiendo capacidad y funcionalidad (Meyer.L, 2014).

Se ha observado que los glóbulos blancos, bajo la línea granulocítica (eosinófilos, neutrófilos y basófilos), van reduciendo su habilidad para fagocitar con la edad, pese a que su actividad bactericida no varía; lo que conduce a pensar, que la pérdida de la capacidad fagocítica se compensa, con un aumento de la respuesta quimiotáctica, en las personas de edad avanzada, lo que provoca una mayor respuesta inflamatoria. (Meyer.L, 2014).

Hospitalización

Antes de explicar el siguiente factor, resulta imprescindible visualizar a la hospitalización, como un reservorio y un vector de transmisión. Los portadores y pacientes con ICD, son una fuente para la transmisión en entornos, en los que el control de la infección es difícil. Estudios microbiológicos han demostrado la presencia de un porcentaje importante, en las superficies hospitalarias de esporas de *Clostridium difficile*, posterior a un primer brote (Blanco. A, 2013).

Situación que de forma indirecta, coloca en una posición de riesgo, a los pacientes de adquirir la ICD, a través de la ingesta de las esporas que pueden ser transportadas de paciente a paciente, por medio del personal sanitario o directamente de fómites y superficies. La duración de la hospitalización es un factor de riesgo de ICD; puesto que existe una mayor exposición y con ello, un aumento en el riesgo de contraer el *C. difficile*, durante el periodo de internamiento, de cada uno de los pacientes (Blanco. A, 2013).

Antibióticos

En los hospitales y centros de atención a largo plazo, el uso frecuente e irracional de los antibióticos, predisponen para el desarrollo de resistencia bacteriana y en la actualidad, se encuentra catalogado, como el factor de riesgo más importante, aunque modificable, asociado al desarrollo de la IACD. La antibioterapia incrementa el riesgo de ICD, al suprimir la microbiota normal intestinal, facilitando las condiciones de un nicho que permitan el desarrollo de *C. difficile* (Pérez. B, 2013).

En la literatura médica y en un sinnúmero de investigaciones, se establece que el consumo de antibióticos, en los 3-4 meses previos, predispone a la ICD. Los de uso cotidiano intrahospitalario, como la ampicilina, la amoxicilina, las cefalosporinas (ceftriazona, cefotaxima), la clindamicina y las fluoroquinolonas son los que con mayor frecuencia, se asocian con la enfermedad, que se han hallado de forma directa o indirecta, asociados a la infección Clostridial (Pérez. B, 2013).

Contradictoriamente, muchos antibióticos predisponentes, muestran al menos, alguna actividad *in vitro* contra *C. difficile*, y los regímenes que incluyen al metronidazol, pueden provocar tanto la enfermedad, como proporcionar un tratamiento eficaz. El riesgo relativo de una terapia, con un determinado antibiótico, va a depender en la prevalencia local de las cepas resistentes al mismo (Blanco. A, 2013).

Tanto la exposición prolongada, como la breve exposición a diversos antibióticos, en contraposición a la exposición a un único antimicrobiano, aumenta el riesgo de ICD. No obstante, incluso una exposición muy limitada, como la de los antibióticos de una sola dosis, que se

administran como profilaxis, antes de una cirugía, aumenta el riesgo, tanto de colonización, como de infección sintomática (Blanco. A, 2013).

Tabla 2. Clasificación de los antibióticos según la frecuencia y predisposición a desarrollar en los pacientes IACD

Antibióticos Relacionados a Infección por Clostridium difficile		
Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Ampicilina	Quinolonas	Vancomicina
Amoxicilina	Macrolidos	Metronidazol
Cefalosporinas	Tetraciclinas	Aminoglucósidos
Clindamicina	Cloranfenicol	Rifampicina
Fluorquinolonas	Trimetoprim	

Fuente: revista colombiana de gastroenterología. Recuperado: www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120

Otros Factores de Riesgo

La quimioterapia se considera otro factor de riesgo, que en parte se debe, a la actividad antimicrobiana de algunos agentes, pero también, a los efectos inmunosupresores de los mismos.

Recientemente, se ha visto que en Estados Unidos de Norteamérica, la causa más frecuente de diarrea en pacientes VIH, está relacionado con el C. difficile, lo cual sugiere que estos pacientes tienen un riesgo mayor de ICD, debido a tres aspectos básicos: la inmunosupresión de base, la exposición a antimicrobianos y al sistema sanitario (Rodríguez. D, 2013).

Otros factores de riesgo incluyen la cirugía gastrointestinal o la manipulación del tracto digestivo, incluyendo la sonda nasogástrica, empleada para la alimentación enteral; lo cual sugiere la introducción de esporas por contaminación, de forma involuntaria, durante el proceso de manipulación, por el personal hospitalario. Otros potenciales factores de riesgo, algo controvertidos, son las medicaciones supresoras de ácido estomacal, como los antihistamínicos anti-H2 y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (Rodríguez. D, 2013).

A pesar de que numerosos estudios recientes sugieren una relación epidemiológica, entre los supresores de ácido La influencia de la supresión del ácido gástrico, en la infección por *C. difficile*, continúa siendo incierta. En teoría, dicha supresión debería permitir que más organismos vegetativos, alcancen el colon; No obstante, esa barrera fisiológica, no es limitante, en el caso del *Clostridium*, puesto que sus esporas, vectores de la infección, son resistentes a los ácidos y permanecen viables en el pH gástrico (Rodríguez. D, 2013).

Diagnóstico

En la actualidad, la infección por *C. difficile* es posible diagnosticarla, con ayuda de un inmunoensayo enzimático, para la detección de las toxinas fecales o las pruebas de ADN, que identifican los genes de las toxinas microbianas, en las heces no formadas; permitiendo de forma rápida, sin necesidad de esperar un cultivo microbiológico, para determinar si la persona tiene presencia de toxinas costridiales (Paciel.D,2015).

Si bien es cierto, los estudios microbiológicos, en su mayoría, el uso de cultivos in vitro de los microorganismos, es lo fundamental para la identificación y realización de pruebas de sensibilidad a antibióticos. El cultivo de las heces “coprocultivo” para *C. difficile*, requiere el cultivo anaerobio y no está disponible en todos lados y una duración aproximada de cinco días, para obtener un resultado de éste, podría no ser lo suficientemente oportuno, para preservar la vida del infectado (Paciel.D,2015).

Lo anterior confirma, por qué la prueba principal para la infección por *C. difficile*, es el inmunoensayo enzimático, ya que es rápido, de fácil realización, bajo costo y con un margen de error, por debajo del 2%. (*Lamont, T 2015*). Está de más aclarar que esta prueba es la que disponen los Hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS, 2009).

Técnicas microbiológicas

A nivel mundial , se han desarrollado Guías para el Diagnóstico y Tratamiento del ICD: De forma conjunta, la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (SHEA/IDSA), en los Estados Unidos de América y en Europa, por la Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas (ESCMID), han establecido ciertas pautas, que inclusive la CCSS contempla, dentro sus lineamientos de vigilancia epidemiológica y el diagnóstico en su Red Hospitalaria (Pérez et al,2013).

Antes de analizar cada una de las pruebas, cabe mencionar que la CCSS, desde el año 2009, propuso varias definiciones operativas, aplicables a mayores de un año, con el fin de tener un parámetro de base, para clasificación de los posibles pacientes infectados con *Clostridium difficile*. Lo anterior, con el fin de homogenizar criterios entre el personal de salud, de las diferentes especialidades que convergen, dentro de un centro de salud (CCSS, 2009).

Partiendo del concepto básico, es de utilidad definir, de manera práctica, lo que se denominara como diarrea. Según la CCSS, una paciente presentará diarrea si y solo si presenta algunas de las siguientes condiciones: el paciente presenta 6 episodios de heces acuosas, en las últimas 36 horas o en su defecto, 3 episodios de heces no formadas, en 24 horas o una, en 24 horas, pero que la misma sea algo inusual en el paciente. Por consiguiente, se tendrá como caso sospechoso, al paciente que desarrolle diarrea o fiebre, con más de 48 horas de internamiento hospitalario y que ha estado bajo tratamiento con antibióticos, asociado al *Clostridium difficile* o no (CCSS, 2009).

Dentro de los lineamientos y teniendo como base, la definición anterior, los grupos SHEA/IDSA y ESCMID, recomiendan realizar los test confirmatorios, únicamente en materia fecal líquida; es decir, diarreica (no formadas o sólidas). Con excepción de los pacientes con una patología de fondo, como el íleo paralítico, en los cuales se aceptarán muestras de heces formadas y torundas rectales. Sin embargo, está de más aclarar, que son situaciones excepcionales, que ocurren en menos de 1% de los casos a nivel mundial (Pérez et al, 2013).

Por lo tanto, estos entes internacionales indican que no se deberá realizar el test a pacientes asintomáticos, ya que, aunque pudieran ser reservorios, carecen de significancia clínica para

tratamiento. Asimismo, para efectuar el análisis de las heces, el paciente no deberá ser un recién nacido y mucho menos, usado para verificar que los pacientes se han curado con el tratamiento. Esto deberá valorarlo el médico, por el cuadro clínico y sintomatología del paciente. De forma comparativa, se considera que las pruebas microbiológicas, efectuadas en muestras de biopsias obtenidas por colonoscopia, tienen escasa rentabilidad diagnóstica, en comparación con el estudio de las heces (Meyer.L,2014).

Sin duda alguna, existen muchas técnicas empleadas en el diagnóstico del *Clostridium difficile* y cada día más, la precisión y exactitud de las mismas y su costo se eleva. No obstante, se darán mayor relevancia, a las empleadas en la actualidad, en los laboratorios clínicos y servicios de gastroenterología de la Red Hospitalaria costarricense. Entre las técnicas de diagnóstico microbiológico disponibles, que se pueden clasificar, se destacan:

Ensayos de citotoxicidad celular (CCNA): estos métodos de detección se fundamentan, en la observación del efecto citopático, inducido por la presencia de toxinas de *C. difficile* y la neutralización de este efecto, con antiseros. Es una técnica con un tiempo de respuesta mayor a 48 h. de alta dificultad y que implica el cultivo celular. Tiempo que en el tratamiento de *Clostridium* o aislamiento, es sumamente valioso, con el fin de minimizar el riesgo de muerte y diseminación (Pérez et al, 2013).

Métodos de cultivo para la detección de Clostridium difficile: cultivo toxigénico. Este método, por su parte, requiere la inoculación de la muestra, en un medio selectivo en anaerobiosis, donde se recuperarán, tanto cepas toxigénicas, como no toxigénicas y otras especies de *Clostridium*, por lo que se puede emplear un medio selectivo, con el fin de diferenciar entre una y otra especie. Entre los medios empleados, es posible mencionar al medio comercial cromogénico, en el que las cepas de *C. difficile* toxigénico y no toxigénico, se tornan de color negro (Pérez et al, 2013).

Se demuestra, en la última década, ser la técnica de diagnóstico más sensible, de las disponibles hasta el momento, incluso más que las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. Además, permite caracterizar el microorganismo aislado, para estudios epidemiológicos, realizar el perfil de sensibilidad antimicrobiana y es muy útil, para el manejo de pacientes complicados con enfermedad recurrente/refractaria (Pérez et al, 2013).

A pesar de ser el método más sensible, el cultivo toxigénico puede demorarse de dos a tres días, inclusive, hasta nueve días, la obtención de un resultado positivo. Aspecto, no beneficioso, ante un brote y de que del diagnóstico dependa el inicio del tratamiento, tomando en cuenta, que se debe iniciar el tratamiento (Pérez et al, 2013).

Técnicas que detectan productos de Clostridium difficile; GDH (glutamato deshidrogenasa) o toxinas A y B La glutamato deshidrogenasa (GDH) Esta técnica se basa en la detección de una enzima metabólica, que es factible encontrar en altas concentraciones, en los pacientes positivos con Clostridium difficile. La GDH se encuentra presente, tanto en cepas toxigénicas y no toxigénicas, por lo que un resultado positivo debe ser complementado con un ensayo, que detecte y diferencie el tipo de toxina, con el objetivo de determinar el tipo y situación del paciente (Pérez et al, 2013).

Los enzimoimmunoensayos (EIAs) para detección de toxinas A y B, utilizan anticuerpos policlonales o monoclonales, frente a TcdA sola o frente a ambas TcdA y TcdB. A raíz del surgimiento de cepas virulentas TcdA negativo y TcdB positivo, únicamente realizando los test de laboratorio, destinados a identificar ambas toxinas. Permitiría determinar, cuál de la toxina se encuentra presente e individualizar a los pacientes. Si bien es cierto, esta prueba es de rápida detección, organismos internacionales, en su situación, cuestionan su uso, basados en el alto porcentaje de falsos negativos, que se han observado a lo largo de su uso (Pérez et al, 2013).

Endoscopia, anatomía patológica y técnicas de imagen

La endoscopia digestiva, pese a ser un examen directo, en el miembro afectado (colon), ésta no debe realizarse de inicio, ante una sospecha de infección. Principalmente, se han establecido dos causas muy puntuales: el espectro de afectación de la mucosa colónica es muy amplio, por lo cual podría lastimarse las vellosidades y la mucosa intestinal; siendo la sensibilidad de detección de lesiones asociadas a la infección clostridial, relativamente baja (Pérez et al, 2013).

La endoscopia se realizará, únicamente, en los casos donde el paciente presenta un cuadro clínico, que haga sospechar, fuertemente, de Clostridium difficile, con prueba diagnóstica negativa o en su defecto, cuando el paciente no responda al tratamiento antimicrobiano, con clínica atípica sin diarrea, que impida una muestra fecal diagnóstica. En ambos casos, se buscará la lesión

característica del colon por infección por *C. difficile*, que es en forma de una colitis pseudomembranosa, visualizada como placas blanco-amarillentas de tamaño variable, de pocos milímetros, a varios centímetros de diámetro (Pérez et al,2013).

Tratamiento

Tomando como punto de partida, que el cuadro infeccioso del *Clostridium difficile*, es una reacción del medicamento, asociada al uso de antibióticos. El primer gesto terapéutico a realizar y de mayor impacto, es la suspensión del antibiótico, si el paciente se encontrara bajo tratamiento y no fuera más bien, una recaída clínica. Anteponiéndose a este primer escenario, es importante recordar, que el tratamiento actual, emitido por los organismos internacionales y aplicados actualmente, en CCSS, es el uso también, de antibióticos (CCSS, 2009).

Por consiguiente, la decisión de iniciar, detener o continuar un tratamiento antimicrobiano, ante la infección de *C. difficile*, debe ser individualizada, previo haber descartado otros diagnósticos diferenciales, como el íleo paralítico. De igual forma, se deberá valorar la condición del paciente, en relación al caso de si presenta factores o no, de riesgo y nexo epidemiológico claro, con una clínica de ICD grave o grave y complicada (Paciel.D, 2015).

La elección del antimicrobiano, para el tratamiento de la ICD, debe darse, tomando en cuenta la gravedad y fase de infección de la misma, en relación con las tasas de curación, logradas y a la probabilidad de recidiva (ver figura 2). Entre los antimicrobianos más utilizados, se encuentran: Metronidazol, Vancomicina, Fidoxamicina y Teicoplanina por vía enteral. Los cuales, serán utilizados como tratamiento base, en dependencia de grado de severidad, del cuadro clostridial (Paciel.D, 2015).

En los mismos para que sea valorado como un cuadro leve a moderado, el metronidazol es el antimicrobiano de elección. La ventaja del metronidazol es el bajo costo, la buena disponibilidad, con una tasa de recaídas similar a la de vancomicina. Inclusive, se ha evidenciado que en el caso de tratarse de una primera recidiva o persiste una recaída, a un cuadro clostridial, entre leve a moderado, puede volver a utilizarse metronidazol. Sin embargo, tiene un mayor

número de recaída, en pacientes inmunodeprimidos, en años y en otras regiones, hay descritas cepas resistentes (Paciel.D, 2015).

La vancomicina por vía enteral (oral o rectal o por vía anterógrada por ileostomía), con la administración intravenosa simultánea de metronidazol o sin ella, es el régimen de elección, para la infección severa y complicada. Máxime, en aquellos pacientes inmunodeprimidos severos y en el caso de recidivas de carácter hipervirulentas. La presentación utilizada en Costa Rica, es la de uso parenteral pero administrada por vía enteral, lo que disminuye costos. Puesto que por vía intravenosa, se ha demostrado que no es efectiva (CCSS, 2009).

Existen otros antimicrobianos, como la Teicoplanina, análogo de la vancomicina, que administrado por vía oral, representa una opción de tratamiento a la infección del *C. difficile*. Este antimicrobiano, aunque presenta mayor cura bacteriológica, que la vancomicina; posee un costo sumamente elevado y aún faltan estudios, con mayor población, que respalden su uso, en los cuadros clostridiales. (Paciel.D, 2015).

Otro fármaco empleado en la antibioterapia contra el *C. difficile*, es la Fidaxomicina, que contempla un régimen de duración terapéutica de 10 días, el cual puede ser prorrogable 14 días pero en casos graves o en inmunodeprimidos o cuando no se han podido modificar otros factores de riesgo. Este antimicrobiano, por su mecanismo de acción, tiene la particularidad de preservar, aún más, la flora colónica y su eficacia sería equivalente a la vancomicina, en ICD no grave, dado que tiene menores tasas de recurrencia. Sin embargo, aún no se encuentra disponible, en la Red Hospitalaria de la CCSS (Paciel.D, 2015).

Figura 2. Tratamiento de la infección del Clostridium difficile, en relación con los criterios de severidad del cuadro clínico.

ICD	Clinica	Tratamiento	Comentarios
Leve a Moderada	Diarrea (3 o más deposiciones líquidas en 24 horas). No elementos de severidad	Metronidazol 500 mg por vía oral cada 8 horas por 10 días. Alternativa (en particular recidivas o con otros factores de riesgo): >Vancomicina 125 mg vo cada 6 horas >Fidaxomicina (no disponible)	La presencia de íleo puede subestimar la diarrea. En caso de recidiva se debe tener en cuenta no sólo la estratificación del cuadro actual sino también otros factores que favorezcan la misma.
Severa	Alguno de los siguientes: Fiebre, chuchos, dolor abdominal, diarrea de alta tasa (más de 6 deposiciones/día) Leucocitosis > 15000 cel/m Aumento de creatinemia mayor a 50% del valor inicial. Albuminemia < 30 mg/dl Evidencia imagenológica o endoscópica de colitis	Vancomicina por vía enteral (oral o por sonda) cada 6 horas con o sin metronidazol 500 mg endovenoso por 10 a 14 días.	Se deben considerar severos los casos en: añosos (> 65 años), inmunodeprimidos o graves por otras causas. Consulta con equipo quirúrgico precoz.
Severa y complicada	Lactacidemia elevada > 5 mmol/l Shock Íleo Megacolon tóxico Peritonitis Perforación colónica.	Vancomicina oral o enteral por sonda, 500 mg c/6 h asociado a metronidazol 500 mg cada 8 h intravenoso. Presencia de íleo: vancomicina intracolónica 500 mg cada 4 a 6 h diluida en 100 ml de solución salina.	Colectomía de emergencia: considerar en pacientes con megacolon tóxico, perforación, abdomen agudo o shock séptico. Alternativa: Confección de ileostomía en asa con irrigación anterógrada con vancomicina.

Intervención quirúrgica

Se debe considerar la posibilidad de colectomía, en los pacientes graves. Este procedimiento está indicado en pacientes con megacolon, perforación colónica o con abdomen agudo y en pacientes con shock séptico y el mismo, siempre debe tenerse en cuenta, desde el momento que exista un paciente infectado con *Clostridium difficile*. Mas el riesgo de septicemia o empeoramiento del fisiopatológico del paciente, son riesgos que se toman, al agotarse las medidas terapéuticas existentes (Paciel.D, 2015).

Probióticos

Tal y como se ha evidenciado, la CCSS, aun dentro de su esquema de terapéutico, no avala el uso de probióticos, como tratamiento ni como medida terapéutica. No obstante, países como España, Uruguay, Chile, entro otros, insisten que su uso simultáneo, con las terapias de antibióticos, podría generar un impacto positivo, al aplicar el principio de la medicina, prevenir siempre será mejor que tratar (Paciel.D, 2015).

Inmunoterapia

La creación de vacunas con inmunoglobulinas y anticuerpos monoclonales, para tratar la enfermedad refractaria y evitar así, el desarrollo del megacolon tóxico, asociado al *Clostridium difficile*. En la actualidad, no es una terapia aplicada en la CCSS. Aparte de que no existe suficiente evidencia, que apoye su uso, como terapia estándar, por lo que la recomendación sería, en aquellos pacientes con enfermedad fulminante o como terapia de rescate, donde se ha agotado todas las terapias disponibles (Paciel.D, 2015).

En cuanto a la vacunación, los estudios actuales se encuentran en fase II, sin ninguna vacuna disponible, aún en el mercado. En Costa Rica, el laboratorio de investigación de la UNCIMED, trabaja en la elaboración de un prototipo de vacunación, para usarse en el Tratamiento o prevención de la infección del *Clostridium difficile*, sin embargo, se encuentra en el proceso de búsqueda, prueba y error (Rojas. L, 2014).

Trasplante fecal o bacterioterapia fecal

En Costa Rica, la práctica de bacterioterapia fecal surgió como consecuencia del brote ocurrido en el año 2009, que dejó al menos, 17 muertos, con una tasa de contagio de 30 casos al mes. Las lesiones aprendidas del brote por *Clostridium difficile*, según explica el Dr. Villalobos, jefe de Infectología del Hospital San Juan de Dios, que en ese centro médico, a la fecha, se hayan realizado 6 trasplantes fecales, con un éxito del 100% (Ugarte. CRHOY, 2015).

Es el tratamiento más eficaz para tratar el cuadro infeccioso del *Clostridium difficile* y donde los antibióticos no han tenido el efecto esperado. Este tratamiento se aplica de dos maneras. La primera, valiéndose de una sonda nasal, que se introduce por la nariz y llega hasta el estómago o el intestino delgado, por el cual se administra la materia fecal con leche o yogurt, para cambiarle la apariencia a las heces. Es importante aclarar que este procedimiento puede dilatarse una hora, ya que debe administrarse, de forma paulatina, para evitar náuseas o vómitos en el paciente (Ugarte.J CRHOY, 2015).

El segundo método consiste, en el uso de una colonoscopia, que puede tardar diez minutos, donde se incorporan de forma directa, el material fecal en el intestino grueso del paciente. Mas sin embargo, este procedimiento, en mucho de los casos, no es factible, por la inflamación, producto de la colitis pseudomembranosa, que podría conllevar, al introducir el colonoscopio, que se lacere las paredes de intestino y empeorando la situación, por riesgo de sangrado, al ser una zona muy vascularizada (Ugarte.J CRHOY, 2015).

Cápsulas para el trasplante de heces

Hace aproximadamente un año, científicos de Estados Unidos desarrollaron unas cápsulas rellenas de material fecal, con el fin de ser utilizadas, para tratar infecciones bacterianas o en su defecto, enfermedades crónicas del intestino. Un ejemplo de ello, es la infección causada por la bacteria *Clostridium difficile*, que según censo mundial, es responsable de no menos de 7000 casos de diarrea al año, solamente en España (Barbuzano. J, 2015).

Si bien es cierto, se sabe que el tratamiento ante dicho cuadro, es el uso de antibióticos, en ocasiones, las bacterias son capaces de desarrollar resistencia a los antibióticos, que dejan de ser eficaces contra la infección y facilitan el agravamiento de la salud del paciente, al acabar con el restante de la microbiota. Resultando en estos casos extremos, el trasplante fecal, tremendamente efectivo, al restablecer de forma exógena, el equilibrio endógeno (Barbuzano. J, 2015).

Este tratamiento basado, en el simple hecho de que las heces contienen un coctel, extremadamente complejo de microorganismos, denominados microbioma. Actualmente, para poder depositar la materia fecal sana, en el intestino del paciente, era utilizado únicamente, dos métodos: colonoscopia, el enema o sonda nasogástrica. Todos ellos, procedimientos invasivos y dolorosos, de poca aceptación por el paciente y de un alto riesgo (Barbuzano. J, 2015).

La organización Open Biome de Massachusetts (EEUU), son los precursores del primer banco de heces de América, que suministra materia fecal ya preparada para su uso, en el trasplante a los centros hospitalarios, que lo requieren. Éstos obtienen la materia prima de donantes, sometidos a rigurosos controles sanitarios, para reducir el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas (Barbuzano. J, 2015).

Estas cápsulas contienen heces fecales, suspendidas en una grasa especial, que forma pequeñas gotas, de manera que no se le imposibilita el contacto con las paredes del tracto digestivo. Por lo cual, ellas mantienen su integridad, a temperatura ambiente y el contenido, solo puede ser liberado en el intestino. Denominadas cápsulas G3 : microbiota prevención, es en la actualidad, la más reciente alternativa terapéutica contra el Clostridium, pero le faltan estudios clínicos, que avalen su implementación y comercialización, a nivel mundial (Barbuzano. J, 2015).

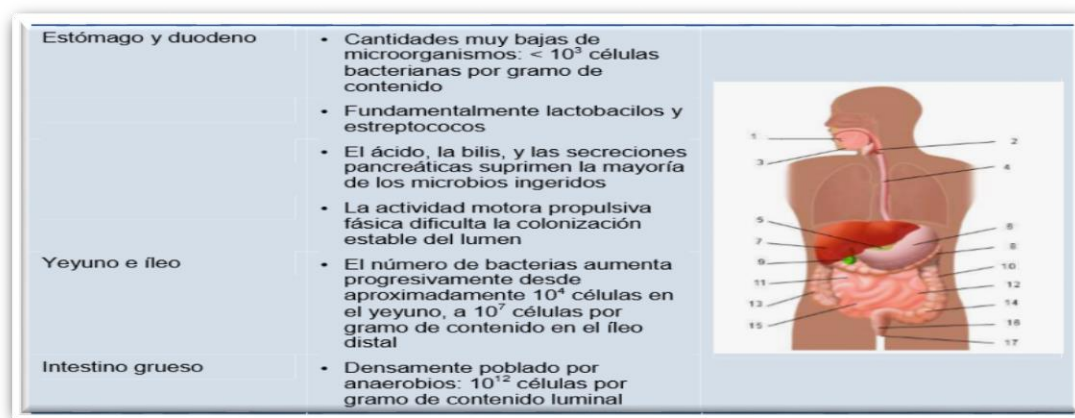
Ambos procedimientos, bajo el mismo principio de restauración del equilibrio de la flora intestinal, mediante la introducción de heces, provenientes de otras personas, obligó a establecer en la CCSS, protocolos similares al establecido en el Banco Nacional de Sangre. Incluyendo pasos, como el determinar (ver figura 3)

fuertemente, al mal funcionamiento del Sistema Inmunológico, por falta de un soporte nutricional adecuado y un desequilibrio a nivel de la flora intestinal. Si bien es cierto, los probióticos han demostrado tener un valor nutricional clásico. Sus propiedades de regulador de la flora, fortalecimiento del sistema inmune, entre otros beneficios, podrían emplearse como tratamiento preventivo, de algunas patologías o en su defecto, en la terapia de las mismas (Rosas. M, 2011).

La superficie de la luz intestinal acumula, en promedio, más de 100 trillones de microorganismos distintos entre sí, pero que en conjunto aportan gran cantidad de beneficios, en la calidad de vida de las personas. Científicos afirman que el intestino humano, es un verdadero ecosistema, pero que de igual forma, debe mantenerse en equilibrio. Puesto, que alteraciones pequeñas a este nivel, pueden causar la pérdida de controles sobre bacterias oportunistas, como el Clostridium, desarrollando un cuadro terapéuticamente hablando, difícil de tratar y epidemiológicamente hablando, de rápida diseminación (Olveira. F, 2009).

La flora intestinal humana, tal y como se mencionó, es un ecosistema diverso y dinámico, que incluye bacterias aerobias o anaerobias, que se han adaptado a vivir en la superficie o en la luz de la mucosa intestinal. La interacción que se establece entre huésped y bacterias intestinales, es de tipo simbiótica, y la distribución de las mismas, en el tracto gastrointestinal, incide directamente, en la comprensión del porqué, el Clostridium ataca, justamente el colon y no otra parte del sistema digestivo (ver fig. 4).

Figura 4. Flora intestinal humana y su distribución en el tracto gastrointestinal



fuelle :<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-spanish-2011.pdf>

Estos ecosistemas de microorganismos vivos son indispensables en la absorción eficiente de nutrientes y el mantenimiento de la salud en general. Razón suficiente para que, en el mundo, principalmente la OMS y WGO, realicen estudios enfocados al uso de los mismos, para el tratamiento y prevención de fisiopatologías a nivel gastrointestinal. Si bien, el término probióticos fue introducido desde el año 1965, por Lily y Stiwell, el concepto ha sufrido múltiples variaciones, y su distinción de otras terminologías usadas, indiscriminadamente, con este término: Prebióticos y simbióticos (Oliveira.F, 2009).

La OMS propone una definición práctica de probióticos y refiere a los microorganismos vivos, que cuando son administrados en cantidad adecuada, confieren un efecto beneficioso sobre la salud del Huésped. Beneficios, que se traducen en un fortalecimiento de la flora autóctona, un mejor desempeño de la funcionalidad gastrointestinal, mejor aprovechamiento de los nutrientes y un fortalecimiento del sistema inmunológico (ver fig. 5) Aspectos imposibles de dejar de lado, sin que puedan ser empleados, como una herramienta terapéutica, en la lucha contra infecciones, donde la causa principal, es una alteración de la microbiota (Oliveira.F, 2009).

Figura 5. Mecanismos de interacción huésped/Probiótico y sus beneficios a nivel inmunológico

Probióticos	
Beneficios inmunológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Activar los macrófagos locales para que aumenten la presentación de antígenos a los linfocitos B y aumenten la producción de inmunoglobulina A (IgA) secretora, tanto local como sistémicamente • Modular los perfiles de las citoquinas • Inducir la hipo respuesta a los antígenos alimentarios
Beneficios no inmunológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Digerir los alimentos y competir con los patógenos por los nutrientes • Alterar el pH local para crear un ambiente local desfavorable para los patógenos • Producir bacteriocinas para inhibir a los patógenos • Fagocitar a los radicales superóxidos • Estimular la producción epitelial de mucina • Incrementar la función de barrera intestinal

Fuente: Recuperado de :<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-spanish-2011.pdf>

La diarrea por antibiótico (DA), es una de las complicaciones más frecuente, en el ámbito hospitalario. Asimismo, la infección del *Clostridium difficile*, actualmente designado, como la principal causa de diarrea y colitis nosocomial, en la Red Hospitalaria costarricense. Incrementa las estancias hospitalarias; es un factor de riesgo de nuevas infecciones nosocomiales, y multiplica los costos y la mortalidad, en un 200 o 300 por ciento. De ahí, y basados en estudios, expertos plantean a los probióticos, con un medio para restablecer la microflora intestinal, aumentar la respuesta inmune y competir con las bacterias patógenas y retirar toxinas (Olveira.F, 2009).

McFarland, tras seleccionar un aproximado de 6 trabajos, en los que se administró probióticos durante 20 – 38 días, concluyó que los probióticos reducen la presencia de la infección de *Clostridium difficile* y cita a las cepas de *Saccharomyces boulardii*, como la más efectiva. A lo cual, él agrega como reflexión derivada del análisis, que no todos los probióticos ni combinación de los mismos, actúan de la misma manera; por lo que es necesaria la evaluación individualizada y realizar estudios bien diseñados, con un grupo homogéneo de pacientes; porque el beneficio de uno, no puede extrapolarse para otro (Olveira.F,2009),

Motivo que enrumbo futuras investigaciones, y tan solo ocho, más tarde, en el año 2017; en Chicago, un estudio evidenció que el *Saccharomyces boulardii*, es el Probiótico respaldado por estudios clínicos, que ha sido efectivo, en la prevención del avance de la diarrea, asociada al uso de antibióticos. Así como disminuye el desarrollo de la enfermedad, en más del 64%, como defendía Goldemberg et al, en el año 2013, y por ende, su impacto directo, en la reducción de la mortalidad, costos y a las de internamiento (Herrera. C, 2017)

Mecanismos de acción

Los probióticos inciden de forma directa, en el ecosistema intestinal, estimulando los mecanismos inmunitarios de la mucosa y activando los mecanismos no inmunitarios, a través de antagonismo y competencia, con patógenos potenciales. Se cree que estos fenómenos median la mayoría de los efectos beneficiosos, incluyendo la reducción de la incidencia y severidad de la diarrea, uno de los usos más ampliamente reconocidos de los probióticos (WGO, 2011).

También, se ha demostrado, que los probióticos reducen el riesgo de cáncer de colon, en modelos animales, probablemente, debido a su capacidad de suprimir la actividad de ciertas

enzimas bacterianas, que pueden aumentar los niveles de pro carcinógenos, pero esto no ha sido probado en humano. Si bien es cierto, a menudo son los nutricionistas, los que recomiendan probióticos, actualmente médicos y farmacéuticos, se están uniendo a esta práctica, donde se busca que éstos ayuden de forma natural, a la flora autóctona y tratar ciertas patologías (WGO, 2011).

Los productos que contienen probióticos de alto perfil, se comercializan exitosamente, a nivel mundial, al ser por investigaciones y estudios, cada vez más utilizados por las personas, como una herramienta para mantenerse saludable. Sin embargo, las directrices para el examen de evidencia científica, sobre los aspectos funcionales y de seguridad de los probióticos, en los alimentos o productos catalogados como de uso terapéutico, son rigurosamente examinados por la FAO/OMS, desde el año 2002 (WGO, 2011).

De igual forma, la Organización Mundial de Gastroenterología: Prebióticos y Probióticos, estableció los requisitos que deben satisfacer los productos, para ser comercializados y usados por las personas, con fin terapéutico. Requisitos, tales como:

- ✓ Identificación del género y especie, debe aportar la nomenclatura que concuerde con los nombres reconocidos científicamente, en la actualidad.
- ✓ Designación de la cepa.
- ✓ Conteo de microorganismos.
- ✓ Conteo de viales de cada cepa, al final de la vida útil del producto.
- ✓ Condiciones de almacenamiento.
- ✓ Seguridad bajo las condiciones de uso recomendado.
- ✓ Dosis recomendada, que se debería usar.
- ✓ Dosis a usar, en la inducción del efecto fisiológico, declarado.
- ✓ Descripción detallada del efecto fisiológico.

Requisitos de carácter obligatorio, pues como se mencionó, no por ser algo natural, no quiere que el mismo esté exento de producir efectos no deseados, dentro de los cuales, el riesgo de bacteremia y fungemia, son los de mayor gravedad. No obstante, sus múltiples aplicaciones clínicas, en tratamiento de enfermedad cardiovascular, su antagonismo al desarrollo del cáncer de colon, tratamiento de la diarrea, erradicación del *Helicobacter pylori*, prevención de dermatitis,

fortalecimiento del sistema inmunológico y más recientemente, como medida preventiva, al desarrollo de la infección del *Clostridium difficile* (Herrera.C,2017).

Tal y como se destacó, existe un sinnúmero de probióticos, mas no todos tendrán el efecto esperado, en el tratamiento de algunas patologías. Para efectos de esta investigación y amparado a estudios clínicos, elaborados desde el año 2002, inclusive, relacionados con la prevención de la diarrea asociada al uso prolongado de antibióticos, el estudiar levadura probiótica *Saccharomyces boulardii* CNM I-745, comercializada bajo la marca de perenterol, resulta imprescindible y de importancia clínica.

Tomando como punto de partida, que el Trasplante fecal es, en la actualidad, el último tratamiento llamado por muchos, novedoso y por otros, un tratamiento asqueroso. Lo cierto, es que consiste en usar heces de otras personas, almacenadas a temperaturas de congelamiento e introducidas, mediante un proceso colonoscópico, y reestablecer la funcionalidad de la flora intestinal, clave de evitar el desarrollo de la infección clostridial. Inclusive, en países desarrollados, en este momento, se lleva a cabo, la producción de cápsulas, con recubrimiento gastroresistente, con el fin de asegurar, que las heces lleguen al órgano diana, intestino grueso.

Práctica, que de analizarse detenidamente, puede compararse a los riesgos que implica cualquier transfusión de hemocomponentes; donde al provenir de otro ser humano diferente, con flora intestinal, puede provocar reacciones de rechazo e inclusive, reacciones post-trasplante o en su defecto, la adquisición de enfermedades como el virus de inmunodeficiencia adquirida (HIV), Hepatitis B o C, entre otros, puesto que las heces son parte de los fluidos biológicos y sus mecanismos de transmisión (Meyer, 2013),

***Saccharomyces boluardii* CNCM I-745 (Perenterol, sobres de 250 mg).**

Saccharomyces boulardii es una levadura natural, no modificada genéticamente, obtenida o extraída de la corteza del árbol del litchi, en Indochina. Entre las características de esta levadura, que la hacen distinta de otras levaduras y bacterias empleadas como probióticos, en la actualidad. Es importante porque ésta muestra un crecimiento óptimo, a una temperatura inusualmente alta, de aproximadamente 37°C y, por ello, se le denomina como una "levadura de temperatura extremadamente alta" (Buts. P, 2015).

En la forma liofilizada, *Saccharomyces boulardii*, es la sustancia activa de un producto medicinal, comercializado en muchas partes del mundo, con diferentes nombres de marca, presentaciones y concentraciones de dosis; generalmente, se presentan en cápsulas de 50 mg o sobres de 25 mg (Perenterol). Donde su indicación terapéutica, según prospecto del fabricante, es el tratamiento sintomático de las diarreas agudas inespecíficas, como complemento de la rehidratación y en la prevención y tratamiento sintomático de procesos diarreicos, producidos por la administración de antibióticos (Buts.P, 2015).

Donde la última indicación, toma una particular significancia del porqué no se ha empleado el mismo, de forma simultánea con antibióticos, de manera preventiva contra el desarrollo de la infección del *Clostridium difficile*. Suponiendo que un producto categoría Probiótico, tal y como se menciona, no puede comercializarse, si no cumple con los requisitos, estudios clínicos, entre otros, exigidos por el FAO, OMS y el WGO.

Saccharomyces boulardii liofilizada, es un ejemplo de lo que se conoce como "medicamento Probiótico, ya que de forma similar, como sucede con un profármaco, este probiótico requiere de ciertas condiciones del tracto gastrointestinal, para reactivarse, después de su administración oral. Algunas veces es posible escuchar el término "agente bioterapéutico", frente al de "probiótico", para designar a aquellos microorganismos probióticos, que previenen o tratan enfermedades humanas, indiferentemente si es sin duda, el efecto beneficioso, en el huésped que los consume (Buts.P, 2015).

Saccharomyces boulardii liofilizada, es posible su obtención, mediante el secado por congelación, en presencia de lactosa. Procedimiento que permite a la levadura, de mantenerse con vida y estable. Un estudio de las propiedades farmacodinámicas de *Saccharomyces boulardii*, evidencia que, en la mayoría de casos, estas propiedades se relacionan con su capacidad de reactivación. Cabe aclarar, que al igual que todas las levaduras, *Saccharomyces boulardii*, es genéticamente resistente a los antibióticos antimicrobianos; lo cual resulta un factor importante, para mantener la microbiota autóctona, bajo terapias de antibiótico, efecto protector (Buts.P, 2015).

Efecto protector de *Saccharomyces boulardii*, contra la infección intestinal, causada por *Clostridium difficile*; incluye el análisis de los diferentes mecanismos de acción, que esta levadura posee, en conjunto con sus beneficios, a nivel fisiológico y más relevantemente, sobre la flora. Se

ha descubierto que la levadura *boulardii*, produce una secreción in vivo, de una enzima proteolítica, denominada proteasa de 54 kDa. Según los resultados obtenidos, se determinó que ésta proteasa inhibe los efectos enterotóxicos y citotóxicos de las toxinas A y B de *Clostridium difficile* (Buts.P, 2015).

Esto por cuanto, el receptor intestinal para la toxina A, producido por *Clostridium difficile*, es una glicoproteína de alto peso molecular, sensible a las proteasas. Tomando en cuenta, que la toxina A, es la que le permite al anaerobio, la adherencia a las mucosas intestinales, destruir a la toxina A, incidiría de forma directa, en la colonización y desarrollo de la infección (Buts.P, 2015).

La proteasa de *Saccharomyces boulardii*, en dicho estudio, impidió la unión de la enterotoxina A, purificada a las membranas microvellosas intestinales, en 37%, redujo en 55%, las secreciones de líquidos y electrolitos, provocadas por la enterotoxina A, en las ratas y disminuyó la permeabilidad intestinal. Adicionalmente, después de haber administrado *Saccharomyces boulardii* oralmente, a las ratas, por tres días, la administración oral de la enterotoxina A, ya no generó secreciones intestinales ni permeabilidad, factores trascendentales, para la instauración de la colitis pseudomembranosa clostridial (Buts.P, 2015).

Estimulación de la respuesta inmune a la antitoxina A: se evidenció que el *Saccharomyces boulardii*, ejerce un efecto potencial, de amplificar significativamente, la respuesta inmune, específica medida de los anticuerpos secretores IgA e IgM, encargadas de la respuesta inmunológica, a nivel intestinal. Al ser éstos, parte de la primera línea de defensa del organismo, para eliminar agentes extraños o patógenos (Buts.P, 2015).

Finalmente, se demostró in vitro, en un modelo celular, la capacidad de *Saccharomyces boulardii*, para inhibir la adherencia de *Clostridium difficile*, a las células intestinales. Mediante el bloqueo del uso de estructuras bacterianas, especializadas para tal fin, y con ello, complementando el efecto ejercido por la proteasa (Buts.P. 2015).

CAPITULO 3. METODOLOGÍA

Según Córdoba, Saray (2010), en su artículo académico “El método Bibliográfico en la Investigación”, se define, como *la búsqueda, selección, clasificación de información en documentos para determinar cuál es el conocimiento existente en un área particular. La revisión Bibliográfica, hará uso de las fuentes fidedignas existentes: Bibliotecas, donde se realizarán pesquisas bibliográficas, plataformas de software, internet, revistas y artículos académicos.*

Con base en lo anterior, se puede afirmar que el método empleado para la investigación, fue el Método Bibliográfico; por lo cual se realizó una revisión bibliográfica, durante el periodo que va desde enero de 2010, hasta junio del 2017, fundamentada en las principales fuentes y bases de datos biomédicas: Scielo, Pubmed, Medline, Embase, PEDro, The Cochrane Library, Elsevier, Se han aceptado artículos y documentos más relevantes, publicados en los últimos años (desde del año 2009, hasta la actualidad), todas relacionadas con el tema de este estudio.

Se ha apoyado, principalmente, en aquellos artículos que hablan de la colitis pseudomembranosa, provocada por el *Clostridium difficile*, como un efecto no deseado al uso prolongado de antibióticos y su impacto farmacoeconómico, para los centros hospitalarios; De igual forma, se correlacionó el uso de probióticos y prebióticos, como una alternativa profiláctica, al desarrollo de ICAD.

Cabe aclarar que, la búsqueda ha sido realizada en inglés, principalmente, por ser la lengua vehicular, en el campo médico, como también, en español y por consiguiente, muchos de los artículos han sido traducidos, valiéndose de programas y de los mismos navegadores.

Criterios de inclusión y exclusión

Luego de la recopilación, sobrevino la etapa de discriminación y clasificación. La selección que se empleó, para incluir o rechazar los artículos, se basó en el cumplimiento de los siguientes requisitos:

- ✓ Los artículos debían contemplar revisiones sistemáticas, análisis, y ensayos clínicos aleatorizados, hechos en humanos preferiblemente, escritas en español o inglés, publicados, posteriormente al año 2008, y de acceso gratuito; es decir, libres de pago.
- ✓ Artículos, en los que se plantea al *Clostridium difficile*, como una problemática, no sólo social sino también, Farmacoeconómico, para los centros Hospitalarios.
- ✓ Artículos que realizan análisis sobre los tratamientos vigentes, para el abordaje de la diarrea infecciosa, asociada al *Clostridium difficile*, en los centros Hospitalarios; así como nuevas alternativas, basadas principalmente, en la prevención.
- ✓ Artículos, en los que se evidencia, la carencia de conocimiento por los profesionales de salud, para el abordaje y control de un brote de *Clostridium difficile*, en una sala de internamiento de centros Hospitalarios.
- ✓ Artículos, donde se evidencia, mediante estudios clínicos, el impacto económico, de los esquemas actuales de tratamiento de IACD.
- ✓ Artículos académicos, donde se propone el uso de probióticos y prebióticos concomitante a tratamientos prolongados con antibióticos, como un tratamiento profiláctico, ante una eventual aparición o no del IACD.
- ✓ Artículos que evidencian los estudios epidemiólogos, donde participan organizaciones mundiales, como la FDA, OMS, Asociación de prebióticos y probióticos, en pro de prevenir el desarrollo de la Colitis Pseudomembranosa.

Por otra parte, Se han excluido artículos que:

- ✓ Están publicados con posterioridad de la fecha al año 2010, y que estudia solo casos de control o estudios experimentales.

- ✓ Los artículos con Ausencia de resumen o cuyas fuentes son de dudosa procedencia o carecen de credibilidad.
- ✓ Los artículos carentes de información de autor, o año de realización.

Metodología de búsqueda

El proceso de búsqueda se realizó, mediante la visita personal de Bibliotecas Públicas, o de Universidades estatales, ligadas a Facultades de Ciencias de la Salud, como la Universidad de Costa Rica, el acceso a las diferentes plataformas de software, desde un computador y finalmente, la lectura y revisión de los mismos. Seguido a ello, mencionados y que la fecha fuera, lo más reciente posible.

CAPITULO IV. DISCUSIÓN

La epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* ha sufrido cambios significativos, en la última década, tanto a nivel nacional, como internacional, con un incremento, no solo del número de casos sino también, en el desarrollo de un cuadro clostridial más severo. Aunado a estos cambios, se encuentra una deficiente respuesta clínica, a los tratamientos habituales, por quienes se ven infectados, siendo necesario la implementación de tratamientos un poco ortodoxos, como el trasplante de la microbiota intestinal. Así mismo, es posible observar, un aumento en recidivas, producto de pacientes dados de altas pero que, por situaciones inmunológicas o fisiológicas, ven su salud comprometida a un nuevo episodio de *Clostridium difficile* (Cohen.S,2010).

Estos cambios de comportamiento del *Clostridium* son atribuibles al desarrollo de cepas, genéticamente más resistentes y generadoras de toxinas más hipervirulentas. Mismas que dejaron de ser casos aislados y endémicos de unos países, como sucedió con la cepa B1/NAP-1, en Costa Rica, a encontrárseles en los diferentes centros hospitalarios del mundo. Situación que le ha valido al *Clostridium difficile*, colocarse, en el caso particular de la Red Hospitalaria costarricense, como el principal agente causal de diarrea nosocomial, sobrepasando el lugar ocupado por el *Staphylococcus aureus* metilicina resistente. Además, de ser factor importante de elevación de la mortalidad y costos, en cuanto a días prolongados de internamiento y demora en tratamientos, en los centros hospitalarios (Paciel.D, 2015).

Ahora bien, para discutir aspectos sobre el beneficio del uso de Probiótico, como una alternativa de carácter preventivo, resulta imprescindible esclarecer la patogenia del *Clostridium*. Tal y como lo afirma el Dr. Medina, catedrático de enfermedades infecciosas, este microorganismo se transmite mediante varios mecanismos: fecal-oral, de persona a persona, a través de las manos, fómites y del entorno. Lo anterior, por cuanto este anaerobio, puede permanecer en el ambiente por meses e inclusive años, en su forma esporulada, lo que favorece su propagación en los centros asistenciales, donde dicho sea de paso, existen huéspedes susceptibles (Paciel.D, 2015).

Cuando estas esporas llegan al intestino del hospedero (paciente), germina y coloniza; mas el desarrollo del cuadro sintomatológico, asociado a la infección, dependerá del inóculo y de otros factores de riesgo: la edad, estado inmunológico, estado de la flora intestinal. De ahí que, la presencia del Clostridium plantea dos escenarios posibles, un paciente asintomático o sintomático, determinado en un 90 % por un agente externo, que le facilita a esta bacteria colonizar y adherirse a la mucosa colónica, causando una alteración y debilitamiento de la microbiota, el uso de antibióticos (Rodríguez.E, 2013).

A partir de ahí, con un cambio de la flora normal, el Clostridium se desarrolla y comienza la producción de las toxinas (A, B, binaria), que estimulan la instauración del factor de necrosis tumoral e interleuquinas, generando un aumento de la permeabilidad vascular, por dos vías principales: la activación de mediadores de la inflamación o por su efecto citotóxico directo, conllevando al intenso proceso de inflamación. Este cuadro inflamatorio provoca la destrucción de los tejidos, a nivel colónico, impidiendo la funcionalidad y absorción de nutrientes, generando el paso de las bacterias, con sus consecuentes productos, a través de la mucosa intestinal, translocación bacteriana. Finalmente, la sintomatología evoluciona, desde un cuadro diarreico leve, al megacolon tóxico, con riesgo de disfunción multiorgánica y Shock séptico, con la consecuente muerte de la víctima (Perez.M,2013).

Si bien es cierto, no todos los pacientes que se infecten con esporas de Clostridium difficile, van a desarrollar síntomas, es posible pensar que el identificar los factores involucrados, podrían ser la fuente de una posible solución, en la prevención del desarrollo de la infección C. difficile. Estos pacientes, para efectos de análisis, se dividirán en dos grupos: el positivo asintomático y el de los recién nacidos (Parrilla.A, 2015).

- El positivo asintomático: se refiere al hospedero que se encuentra colonizado y es posible detectar toxinas clostridiales en sus heces fecales; pero no desarrolla ningún síntoma. No obstante, puede hacer la función de reservorio y transmisor del Clostridium difficile.
- El de los recién nacidos: donde mediante estudios, se han podido detectar altas cantidades

de toxinas, sin que el hospedero presente síntoma alguno de infección.

En ambos casos, según explica el Dr. Medina (2015), se debe a que existe un equilibrio de esta bacteria anaerobia, con la flora normal. Es por tal motivo, que el estado de la microbiota en el hospedero, juega un papel trascendental, al ser el aspecto de base, para desarrollar la infección o no. Suponiendo que una alteración a este nivel, permite que microorganismos, en un ambiente de equilibrio, sean inofensivos y más bien, beneficiosos (Pérez. M, 2013).

Según estudios e investigaciones, se determinó que los antibióticos son el factor homólogo, base en el desarrollo de la Infección. Por cuanto, éstos tienen un efecto directo sobre los microorganismos endógenos, pues como se explicó en el marco contextual, son de carácter inespecífico y en un intento de eliminar el agente causal de una infección, eliminan parte de la microbiótica intestinal, generando un desequilibrio y el portillo, al desarrollo de la CAI. Se estima que el tiempo entre la exposición al antimicrobiano y el desarrollo de síntomas, puede oscilar entre un día a 10 semanas. Por lo cual, resulta trascendental buscar mecanismos de prevención, que eviten la infección y la transmisión a terceros (Pérez, 2013).

El uso de probióticos ha sido defendido, como una manera preventiva y tratamiento de un sinnúmero de patologías gastrointestinales. En la actualidad, aun es punto de discordia entre los expertos de diferentes nacionalidades y ramas de la ciencia. No obstante, lo que se considera incuestionable, es que tiene un efecto positivo sobre la microbiótica intestinal, y ayuda a restaurar el desequilibrio que aprovecha el *Clostridium difficile*, a este nivel (Parrilla.A, 2015).

La Dra. Rosas, María Rafaela (2011), explica que el mantener una flora normal, adecuada, incide en la respuesta y un buen funcionamiento del sistema inmunológico. De igual forma, menciona que, si una bacteria logra atravesar la barrera de defensa de estómago, al llegar al colon, la flora normal tendría la capacidad de inhibir el desarrollo patológico de la misma.

En efecto, los probióticos no han sido aún contemplados en los esquemas de tratamientos de las diferentes infecciones, donde se requiera el uso de antimicrobianos. Mas los estudios evidencian que los probióticos, como reconstituyentes de flora intestinal, podrían contraponerse al

desarrollo de la forma patogénica del *Clostridium difficile*, al atacar dos aspectos importantes en su desarrollo, tales como: evitar la supresión de la microbiota intestinal, causada por las antibioterapias y el fortalecimiento de la flora saprofita, para que pueda ejercer los mecanismos de control, que impida la evolución del *Clostridium*, a su forma virulenta (Pérez. M, 2013).

Por otra parte, existe evidencia de que la microflora intestinal desempeña probablemente, una función decisiva, en los estados inflamatorios del intestino, y es posible que los probióticos puedan corregir esas afecciones, mediante una modulación de la microbiota. Lo cual beneficiaría a los pacientes infectados, al impedir que una infección clostridial se desarrolle, a falla multiorgánica, sepsis y muerte (Pérez. M, 2013).

SHEA e ISA (2010), en la Guía Práctica Clínica para la Infección del *Clostridium difficile* en Adultos, no recomienda la administración de los probióticos, para evitar la infección de *Clostridium difficile* primaria, por carecer en aquel momento, de datos limitados que respalden tal enfoque. Sin embargo, pocos párrafos después, en la misma guía, mencionan que un estudio individual evidenció que la administración de probióticos son eficaces, en la prevención del cuadro infeccioso, al implementarse de forma simultánea, a las antibioterapias; lo cual parece contradictorio.

En contraposición a lo anterior, un estudio reciente aleatorio, desarrollado en Chile, con adultos mayores de 50 años, a quienes se les prescribió antibióticos y no presentaban ningún impedimento de deglución. Demostró por primera vez, el efecto preventivo de los probióticos sobre el *Clostridium*, mediante la ingesta de cierta marca específica de yogur, que contenía microorganismos vivos, tales como *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*. Una medida de bajo costo, de fácil implementación y que incidió en un no desarrollo del CAD (Pérez. M, 2013).

Finalmente, un trabajo en la semana de Gastroenterología de la AGA (Asociación de Gastroenterología de América, efectuada en Chicago, 2017), colocó sobre el tapete internacional, evidencia contundente, acerca de la eficacia clínica de *Saccharomyces boulardii*, en la prevención secundaria de infección asociada al *Clostridium difficile* en humanos voluntarios, con tratamientos

con antibióticos. Este estudio clínico evaluó la administración de antibióticos con la cepa o sin ella. *S.boulardii* CNCM I-745 sobre la flora normal intestinal y su efecto en el metabolismo del ácido cólico en el medio (Herrera, C. 2017)

Cabe mencionar que el ácido cólico, bioquímicamente lo conforman dos ácidos biliares primarios (ácido cólico y quenodeoxicólico), los cuales son transformados fisiológicamente, por la flora intestinal, en ácidos biliares tipo secundarios (desoxicólico y litocólico); lo cual, gracias a estudios, se ha podido demostrar que inciden de forma directa, en la prevención de la infección clostridial. Puesto el ácido cólico al degradarse a ácidos biliares secundarios pierde la capacidad de inducir la germinación del *Clostridium*, y por ende el desarrollo de la infección (Herrera. C, 2017).

Ahora bien, si se parte del hecho básico de que el tratamiento de la infección del *Clostridium difficile* son antibióticos, es posible que el emplear bacterias que se desempeñen como probióticos, se vean de igual forma, afectadas por los antibióticos usados: vancomicina y metronidazol. De ahí que, el *S. boulardii*, es quien, al ser una levadura, ejercería el efecto de preservar el equilibrio de la microbiota e impidiendo la germinación y colonización del *Clostridium difficile*, al no verse afectado con la terapia antibiótica (Herrera. C, 2017).

El efecto protector del *Sacharomyces*. estudiado desde el año 2005, primeramente, en hámsteres y ratones, y ya en el año 2017. en seres humanos. Demostró su efecto protector. mediante tres mecanismos. aparte del efecto que ejerce sobre el ácido cólico; el primero es que *S.boulardii* produce una enzima proteasa que inhibe los efectos enterotóxicos y citotóxicos de las toxinas A y B de *Clostridium difficile* (Buts. J, 2005).

El segundo mecanismo consiste, en que esta levadura estimula la respuesta inmune, por parte de la inmunoglobulina A (primera línea de defensa. ante la infección a nivel de las mucosas). Finalmente, inhibe la adherencia de *Clostridium difficile*. a las células intestinales. Bloqueando al *Clostridium*. a nivel de su germinación y colonización; a su vez, el efecto de sus toxinas A y B a nivel intestinal (Buts. J, 2005).

Tras la realización de la búsqueda de los reconstituyentes de la flora intestinal, circulantes en Costa Rica, enterogemina, Glutapack, multiflora plus y perenterol. El único que contiene al

S.bouardii CNCM I-745, es el perenterol, que dicho sea de paso, fue utilizado en diarrea, en pacientes con HIV positivos en la CCSS. Por ende, es el probiótico, que se plantea como una solución económica y a la mano del Seguro Social, para implementarla en el tratamiento simultáneo con antibioterapias y de muy bajo costo, según cotización en el mercado alrededor de los 700 a 900 colones, el sobre (Lab. Axón, 2015)

En Costa Rica, la diarrea asociada a *Clostridium* (CDAD), provocada por la ingestión de esporas de *C. difficile*, ha sido designada como el primer agente causal de diarrea, así como la infección nosocomial más frecuente. Desde los años 2010, esta bacteria Gram positiva, ha generado brotes en hospitales de la Red Nacional de la CCSS, afectando salas médicas y quirúrgicas, reduciendo la capacidad de internamiento de los centros médicos, prolongando los tiempos de internamiento y terapias de costo elevado. Dato que según, el Dr. Villalobos, a la CCSS, solo un trasplante fecal cuesta alrededor de 7 millones de colones y un día de internamiento oscila entre 500.000 a 800.000 (CCSS,2015).

La CCSS, siguiendo los lineamientos internos, en su Manual de Vigilancia Epidemiológica *Clostridium difficile* y lo establecido por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, propuso que se les debe realizar un tamizaje de *C. difficile*. a todos los pacientes que post antibioterapias. presentaran episodios de heces acuosas en 24 horas, 72 horas después de su admisión, al centro de salud, con moderada a marcada leucocitosis y que contemplaran dentro del tratamiento de antibioterapias, alguno de los tres antibacterianos, asociados primordialmente, al *C.difficile*: Cefotaxima, Ciprofloxacina y clindamicina (CCSS, 2009).

No obstante, en la actualidad se les realiza a todos los pacientes con antibioterapias, independientemente del antibiótico empleado y de que el paciente se encuentre dentro del centro médico o no, debido a que en la actualidad existe un número creciente de casos de *Clostridium*, adquiridos en la comunidad. Por cuanto se han reportado casos, provenientes de la comunidad, muchos de los cuales se clasifican como recaídas post infección clostridial (CCSS, 2009-2014).

La CCSS ha intensificado las medidas, para evitar nuevos brotes de este microorganismo, mediante lineamientos, que van dirigidos a evitar diseminación y no en la prevención de la infección, contemplados en el Manual de lineamientos para la vigilancia de *Clostridium difficile*-

CCSS (2009) . Los cuales consisten en definir una zona de aislamiento individual, con puerta cerrada, lavamanos, servicio sanitario, jabón desinfectante clorhexidina, equipo de limpieza en general; lo cual se aleja de la realidad instaurada (CCSS, 2009).

Por ejemplo, el Hospital Monseñor Sanabria, uno de los hospitales que forma parte de la Red Hospitalaria Costarricense y con más casos reportados positivos de Clostridium a la fecha, cuenta únicamente con cuatro cubículos de aislamiento. Los que a su vez, deberá repartir entre pacientes con enfermedades infectocontagiosas de carácter terminal: HIV, Hepatitis C, pacientes con sepsis diseminadas, pacientes post-operatorios con inmunosupresión y susceptibles a infecciones. Lo cual evidencia, que a nivel de infraestructura, no es factible el aislamiento, de forma individualizada, requerido para cada paciente infectado (Recio. P, 2014).

Por consiguiente, en la misma guía, la CCSS establece que de carecer de viabilidad para el aislamiento individualizado, es posible realizar agrupamientos de los casos positivos, colocando las camas a distancia de 1,8 metros, teniendo que realizar el baño diario de los pacientes, en las camas de éstos. De igual forma, se establece que el personal a cubrir dichas áreas, deberá realizar una limpieza con 45 minutos entre cada limpieza, con hipoclorito y amonio cuaternario, en concentración de 1:10; y que los implementos como: estetoscopio, esfigmomanómetro, deberán ser de uso exclusivo por paciente. Lo que muestra un costo elevado para los hospitales de la CCSS (CCSS,2009).

Por otra parte, la CCSS reportó que la duración hospitalaria fue de 11, 5 días, y que la incidencia de brotes *C. difficile* puede aumentar, drásticamente, en cuestión de semanas; un fenómeno que se explica tal y como se mencionó porque las superficies de los hospitales están contaminadas con esporas y éstas pueden vivir ahí por años; resistiendo aun los desinfectantes (CCSS, 2015).

CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Se determinó que actualmente, la Red Hospitalaria de la CCSS, posee un enfoque dirigido a la no diseminación de la infección del *Clostridium difficile*, puesto en el Manual de lineamientos de vigilancia del *Clostridium difficile*, no contempla ninguna medida preventiva a desarrollar la Infección clostridial.
- Se puede afirmar, que la colonización por *C. difficile*, está bajo el control de la microbiota endógena. Donde la magnitud de la población bacteriana dependerá de la competencia microbiana.
- Se comprobó que la aparición de enfermedad o no, se encuentra ligada al tamaño de la población, de la capacidad toxigénica, así como del resto de factores de virulencia de la cepa colonizadora, de los efectos neutralizantes de toxina del resto de la microbiota, y de factores relacionados con el huésped, como la edad o su grado de inmunodeficiencia.
- Se identificó que factores fisiológicos como la edad, estado inmunológico del paciente, estado de la microbiota intestinal, juegan un papel fundamental para desarrollar la infección o no, por *Clostridium difficile*.
- Se evidenció que la CCSS, como instrucción pública de la Salud en Costa Rica, realiza esfuerzos mancomunados, para minimizar el impacto a nivel de morbi-mortalidad, asociados al *Clostridium difficile*. Sin embargo, año con año, diferentes hospitales del país, sufren la pérdida de pacientes y el compromiso de terceros, ante los brotes Clostridiales.
- Se determinó que los lineamientos de la CCSS, contemplan una capacidad instaurada en los centros médicos, para el manejo del aislamiento individualizado, alejadas de la realidad y por ende, debe recurrir a alas de aislamiento grupal, donde los paciente positivos con toxina A y B, del *Clostridium*, conviven, aunque los mismos estén infectados con cepas de diferente magnitud virulenta.
- Se evidenció que cada vez que ocurre un brote de Infección de *Clostridium difficile*, en los diferentes hospitales de la CCSS. Éstos sufren un impacto socioeconómico elevado y ven

minimizada su capacidad de camas y alas de internamiento. A raíz de que cada paciente infectado prolonga su estancia hospitalaria en 11,5 días en promedio, requiriendo antibioterapias, cirugías o trasplante de microbiota fecal. Así como un incremento de las medidas de limpieza y lineamientos antisépticos, por parte del personal de salud.

- Se determinó que de todos los probióticos, solo el *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, comercializado como perenterol, tiene respaldo de estudios clínicos y científicos, en la prevención de *Clostridium*. Está contemplado, dentro de las líneas de tratamiento, aunque de otras patologías, la CCSS, lo cual facilitaría de implementarse una reducción en trámites y tiempo en adquisición.
- *Saccharomyces boulardii* liofilizada, tiene efectos clínicos sobre la diarrea asociada al uso de antibióticos y las infecciones intestinales recurrentes, causadas por *Clostridium difficile*, pero también contribuye a la prevención y tratamiento de otras enfermedades diarreicas, al ser un inmunomodulador, protector de la microbiota intestinal.
- Se comprobó al comparar el costo, del perenterol, en una antibioterapia de 14 días contra un solo día de internamiento. Que el ahorro por paciente sería más del 255,1%, suponiendo una terapia de un sobre BID por 14 días. Teniendo en cuenta que un sobre de perenterol oscila entre 700 – 900 colones y un solo día de hospitalización supera los 500.00 colones.

Limitaciones

Una de las limitaciones en esta investigación fue el valorar la viabilidad de implementación, en los centros Hospitalarios. Esto por cuanto en Costa Rica, aún no se ha autorizado realizar estudios clínicos en personas, lo cual aportaría información más precisa, para darle viabilidad o rechazar dicha propuesta.

Otra limitante fue el difícil acceso a la información de pacientes, que son o desarrollaron, en algún momento, el cuadro clínico del IACD. Entendiéndose de antemano, que para ello, es imprescindible contar con los permisos respectivos, junto con los consentimientos de cada uno de los pacientes a evaluar, lo cual requeriría tiempo; el cual es limitado.

Importancia

Esta investigación tuvo como objetivo, realizar un análisis de una posible alternativa terapéutica de carácter preventivo, al desarrollo de la infección de *Clostridium difficile*. Buscando durante el desarrollo de la misma, minimizar la aparición de infección clostridial, asociada a antibioterapias y con ello, el compromiso primeramente, de la vida de pacientes inmunológicamente vulnerables, en las alas de internamiento, en los diferentes componentes de la Red Hospitalaria costarricense del Seguro Social. De igual manera, buscar una alternativa de bajo costo, de fácil implementación y que tuviera un impacto positivo, frente a la carga económica que actualmente sostiene la CCSS, en el control y tratamiento de la infección del *Clostridium difficile*.

Por consiguiente, quedará en un futuro, llevar a la práctica, la implementación del perenterol, para administrarse, de forma simultánea, con los antibióticos, y evidenciar de forma explícita, el impacto a nivel epidemiológico, socioeconómico y de morbi-mortalidad, en los centros hospitalarios del Seguro Social costarricense. Salvando vidas humanas, evitando la aparición de infección nosocomiales y reduciendo el desarrollo de cuadros clostridiales y futuras recaídas, por quienes vivieron un primer episodio infeccioso.

Recomendaciones

Se le recomienda a la CCSS, realizar un estudio clínico y epidemiológico, del impacto a nivel socioeconómico, de forma cuantificable, sobre la implementación del perenterol, para ser administrado de forma simultánea, con las antibioterapias. En especial, con aquellos antibióticos de mayor incidencia, en el desarrollo de la infección del *Clostridium difficile*.

Se propone a la CCSS, realizar un estudio individualizado, que ajuste a la realidad de la infraestructura y capacidad instaurada, para el aislamiento, en caso de brotes de infección por *Clostridium difficile*. Lo anterior, con el fin de valorar a cada centro Hospitalario, de forma única e independiente, de los demás. Detectando fortalezas y debilidades, con la consecuente proyección de posibles soluciones a corto, mediano o largo plazo.

Referencias

- Ávalos. R. Ángela (mayo 03, 2015) Bacterias infectan a 5.000 al año en hospitales de CCSS. La Nación. Recuperado de http://www.nacion.com/nacional/salud-publica/Bacterias-infectan-ano-hospitales-CCSS_0_1485251499.html
- Ávalos. R. Ángela (mayo 03, 2015) San Juan de Dios implantan heces “Clostridium”. La Nación. Recuperado de: http://www.nacion.com/nacional/salud-publica/San-Juan-Dios-implanta-Clostridium_0_1485251500.html
- Barbusano. Javier (diciembre 29, 2015) Cápsulas para el trasplante de heces. El País. Recuperado de: https://elpais.com/elpais/2015/12/14/ciencia/1450085872_348676.html
- C.C.S.S. (junio, 2009) Lineamiento para la vigilancia de Clostridium Difficile en la Red Hospitalaria de la Caja Costarricense de Seguro Social [archivo de pdf]. Recuperado de: <file:///C:/Users/Direccion%20Academica/Downloads/CLOSTRIDIUMDIFFICILE.pdf>
- Cohen. Stuart H, Gerding Dale N, Johnson Stuart, Kelly Ciaran P, Loo Vivian G, McDonald L. Clifford, Pepin Jacques. (mayo, 2010) Guía para la práctica para la infección por Clostridium Difficile en adultos realizado por la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA) . Revista Journal volumen 31 no 5, T1-T28 [Archivo en pdf] recuperado por: <http://www.jstor.org/stable/pdf/10.1086/657453.pdf?refreqid=excelsior%3Ae0e72906906a7bc69dba7147ed23414d>
- Dr. Meyer Lital, Dr. Espinoza A. Ricardo y Dr. Quera P. Rodrigo (2014) Infección por Clostridium Difficile: Epidemiología, Diagnóstico y Estrategias terapéuticas. Revista El Sevier [archivo en pdf] Recuperado de: [file:///C:/Users/Direccion%20Academica/Downloads/S0716864014700641_S300_es%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Direccion%20Academica/Downloads/S0716864014700641_S300_es%20(1).pdf)
- Goldenberg. Joshua Z., Sy Ma Stephanie (mayo 31, 2013) probióticos para la prevención de la diarrea asociada al Clostridium Difficile en adultos y niños. Cochrane. Evidencia Fiables, decisiones informadas. Mejor salud. Recuperado de: <http://www.cochrane.org/es/CD006095/probioticos-para-la-prevencion-de-la-diarrea-asociada-al-clostridium-difficile-en-adultos-y-ninos>
- Herrera de Guise. Claudia (julio 10, 2017) Saccharomyces boulardii CNCM I-145 y ácido cólico: se describe un nuevo mecanismo para prevenir la infección por Clostridium Difficile. Profarmaco2. Recuperado de: <https://www.elprobiotico.com/emsaccharomyces-boulardiiem-emclostridium-difficileem/>

- Lab. Andromaco-Victus (2016) Ficha Técnica del Glutapak R Sobres. Farmacias Vendemec.
Recuperado de: <http://farmaciasgaleno.cl/farmacia/vademec/PRODUCTO/P9565.HTM>
- Lab. Axon Pharma (2015) Ficha Técnica del Perenteryl Sobres. Farmacias ahumadas.
Recuperado de: <http://www.farmaciasahumada.cl/fasa/MFT/PRODUCTO/P11590.HTM>
- Lab. Pharma Investi (2016) Ficha Técnica del Multiflora Plus Cápsulas. Farmacias ahumadas.
Recuperado de: <http://www.farmaciasahumada.cl/fasa/MFT/PRODUCTO/P10681.HTM>
- Lab. SANOFI-AVENTIS DEL PERÚ (2016) Ficha Técnica de la Enterogermina recuperado de:
http://www.bvs.ins.gob.pe/plm/src/productos/24113_294.htm
- López-Medrano Francisco, San Juan Rafael, Serrano Olga, Chaves Fernando, Lumbreras Carlos, Lizasoain Manuel, Herreros de Tejada Alberto, Aguado José María (abril, 2005) PACTA: efecto de un programa no impositivo de control sobre la disminución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, volumen 23, 186-190, recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-pacta-efecto-un-programa-no-13073141>
- Mairena Morera José. (diciembre 09, 2014) Infecciones hospitalarias por Clostridium está dentro del comportamiento habitual. Blog de la CCSS. CCSS. Recuperado de: <https://www.ccss.sa.cr/noticia?infeccion-hospitalaria-por-clostridium-esta-dentro-del-comportamiento-habitual>
- Oliveira Fuster.G y González-Molero I (2007) Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. [archivo de pdf]. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22s2/fisiologia4.pdf>
- Paciél Daniela y Medina Presentado, César (2015) Clostridium Difficile: historia de una infección emergente y su manejo actual. Cátedra Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República de Uruguay. [archivo de pdf]. Recuperado de: [file:///C:/Users/Direccion%20Academica/Downloads/144-576-2-PB%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Direccion%20Academica/Downloads/144-576-2-PB%20(2).pdf)
- Parrilla Rodríguez, Ana M. (marzo 10, 2015). Uso de probióticos en el bebé lactado para tratar estreñimiento. Dra.Parrilla.Blog. recuperado de <http://draparrilla.blogspot.com/2015/03/sobre-el-uso-de-probioticos-en-el-bebe.html>
- Pérez Blanco Ángela, Ruiz Morales Óscar, Ostero Regino William y Gómez Zuleta Martín (enero, marzo, 2013) Infección por Clostridium Difficile en ancianos. Revista Colombiana de Gastroenterología, volumen 28, no 1. Recuperado de: www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120
- Pérez Marta, I. Hurtado Ana, Couto Ignacio, Gutiérrez José M, Seoane Leticia, Suárez José M. y Galeiras Rita. (abril, 2013) Abordaje multidisciplinario de la infección por Clostridium Difficile. Revista Chilena de Infectología, volumen 30 no 2. Recuperado de: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000200008

Recio Patricia (noviembre 24, 2014) CCSS envía expertos para analizar aumento de casos de Clostridium en Hospital de Puntarenas. La Nación. Recuperado de: http://www.nacion.com/nacional/salud-publica/Caja-expertos-Clostridium-Hospital-Puntarenas_0_1453854769.html

Recio Patricia (noviembre 26, 2014) CCSS confirma brote de bacteria “Clostridium” en Hospital Puntarenas. La Nación. Recuperado de: http://www.nacion.com/nacional/salud-publica/Caja-bacteria-Clostridium-Hospital-Puntarenas_0_1453654773.html

Rodríguez Cavallini Evelyn. (junio 19, 2013) UCR apoya a la CCSS en estudio de Clostridium Difficile. Semanario Universitario. Recuperado de: <https://semanariouniversidad.com/suplementos/crisol/ucr-apoya-a-la-ccss-en-estudio-de-clostridium-difficile/>

Rodríguez-Pardo Dolors, Mirelis Beatriz y Navarro Ferran (2013) Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. El Sevier Doyma. España. Recuperado por: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-avance>

Rojas A. Lady (2014). Costa Rica cuenta con el primer instituto de investigación en humanos. Recuperado de: <http://www.crhoy.com/archivo/costa-rica-cuenta-con-el-primer-instituto-de-investigacion-en-humanos/nacionales/>

Rojas María Rafaela (julio-agosto, 2011) Inmunonutrición probióticos, prebióticos y simbióticos. Revista El Sevier, volumen 30 no 4.[archivo en pdf] Recuperado de [file:///C:/Users/Direccion%20Academica/Downloads/X0212047X11247515_S300 es.pdf](file:///C:/Users/Direccion%20Academica/Downloads/X0212047X11247515_S300_es.pdf)

Solís Ramírez, María Isabel (mayo 24, 2013) CCSS intensifica la vigilancia de diarreas en su red hospitalaria. Blog de la CCSS. CCSS. Recuperado de: <https://www.ccss.sa.cr/noticia?ccss-intensifica-la-vigilancia-de-diarreas-en-su-red-hospitalaria>

Tesis de grado: Arribas Arribas María Belén (2009) Probióticos: Una nueva estrategia en la modulación del Sistema Inmune (tesis de doctorado) Universidad de Granada. España

Tesis de grado: Reigadas Ramírez Elena. (2016) Estudio de la Infección Clostridium Difficile: Incidencia, epidemiología, características clínicas, factores de riesgo de gravedad y recurrencia. (tesis de doctorado) Universidad Complutense de Madrid. España.

UCR. (2013). LIBA estudia cepa de Clostridium Difficile Recuperado de: <https://www.ucr.ac.cr/noticias/2013/06/04/liba-estudia-cepa-de-clostridium-difficile.html>

Ugarte Joselyn (octubre 1, 2015) Trasplante de heces ayuda a luchar contra mortal bacterias. Costa Rica Hoy. Recuperado de: <http://www.crhoy.com/archivo/trasplante-de-heces-ayuda-a-luchar-contra-mortal-bacteria/nacionales/>

World Gastroenterology Organization. (2011) Guía Práctica de la Organización de gastroenterología: probióticos y Prebióticos [archivo de pdf]. Recuperado de: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-spanish-2011.pdf>