



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA ASOCIADA A
MEDICAMENTOS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARIBEL DE JESÚS CAMPOS

TUTOR: Mtro. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ

ASESOR: C.D. EDUARDO ANDRADE RODRÍGUEZ

MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DEDICADO CON AMOR Y CARIÑO...

A DIOS: *por darme la fortaleza para seguir adelante, a pesar de las adversidades que se presentaron a lo largo de mis estudios.*

A mis padres: LAUREANO Y TERESA, *que me han cuidado, llenado de amor, y enseñado a ser una persona amable, confiable, justa pero sobre todo a ser responsable. Que me han apoyado y alentado a seguir adelante hasta lograr mis metas y no me han dejado vencer jamás. En especial al respaldo que me han brindado cuando les dije que ésta es la carrera que quiero estudiar, a lo cual contestaron “adelante, no te preocupes, lo lograremos” GRACIAS, los AMO mucho. No les fallare...*

A mis hermanos: Edilberta, Laureano, Nancy y Claudia *que han estado conmigo siempre, apoyándome, alentándome a seguir adelante, sin dejarme vencer. Además de aligerarme un poco mis gastos. LOS AMO, aunque en ocasiones me hagan enojar, pero siempre pediré que les vaya bien.*

A POLI: *que siempre se hace presente en mi vida, apoyándome en todo lo posible, pero sobre todo alentándome a seguir y lograr mis metas.*

A FRANCISCO: *que ha estado conmigo, primero como compañero de clase, después como amigo y ahora como novio, amigo y pareja. Hemos pasado muchas cosas, pero aún así, se encuentra apoyándome, sin dejar que desista. TE AMO.*

A mis amigos: Ámbar, Beatriz, Cintya, David, Edith, Érica, Ilayalith, Janet, Jennifer, Lidia y Pedro, *que han estado todo este tiempo conmigo, estando presentes en los momentos difíciles, en los que creí que no era posible continuar o en los que la sensación de injusticia me*



invadía. Me mostraron el significado de que los amigos son la familia que uno escoge.

A mi gloriosa UNAM, a la cual pertenezco orgullosamente desde la preparatoria núm. 5 me ha dado todo, amigos que se han convertido en mi familia, una profesión y una pareja.

A la Dra. Luz del Carmen González García, por apoyarme a sacar adelante esta tesina, GRACIAS, sin su ayuda no sé que habría hecho.

Al Dr. Eduardo Andrade Rodríguez, que me asesoró y ayudó con el desarrollo de la tesina.

Al Dr. Rodrigo Guzmán Álvarez, mi tutor de tesina.

A mis PROFESORES, que con su ayuda y crítica he logrado ser una mejor persona y cada día una mejor profesionista.

A mis PACIENTES: a todos ellos, que tuvieron la confianza en mí, para rehabilitarlos y la oportunidad de aprender siempre algo de todos ellos.

No hay que confundir nunca el conocimiento con la sabiduría. El primero nos sirve para ganarnos la vida; la sabiduría nos ayuda a vivir. (Sorcha Carey (1943-?) Profesora de arte clásico inglés).



“MUCHAS

GRACIAS

A TODOS”...



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	-----	5
Capítulo I: Antecedentes históricos	-----	6
Capítulo II: Generalidades del intestino grueso		
1. Generalidades Embriológicas	-----	8
2. Generalidades Anatómicas	-----	10
3. Generalidades Histológicas	-----	16
4. Generalidades Fisiológicas	-----	19
5. Generalidades Microbiológicas normales	-----	22
Capítulo III: Colitis pseudomembranosa asociada a medicamentos		
1. Concepto	-----	27
1.1. Sinonimia	-----	27
2. Etiología		
2.1. Bacteriana	-----	31
2.2. Medicamentosa	-----	34
3. Factores de riesgo	-----	35
4. Cuadro clínico	-----	35
5. Diagnóstico	-----	39
6. Complicaciones	-----	41
7. Tratamiento	-----	41
8. Pronóstico	-----	45
9. Prevención	-----	45
10. Medidas de control	-----	45
11. Implicación odontológica	-----	46
CONCLUSIONES	-----	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	-----	52



INTRODUCCIÓN

Los objetivos del contenido de este documento son ampliar la visión respecto a la colitis pseudomembranosa asociada a medicamentos como un problema médico-odontológico real; conocerlo, diagnosticarlo y saber tratarlo.

Como profesionales de la salud, específicamente como cirujanos dentistas, nos compete tener al 100% las bases que nos permitan hacer frente a las situaciones que se no presenten en la consulta diaria y estar siempre actualizados.

Son importantes la etiología, los factores desencadenantes, la prevención y control del mismo, así como los medicamentos utilizados en odontología, tomando en cuenta las precauciones y sus efectos adversos.

El compromiso, entonces, del cirujano dentista de práctica general, es contar con la suficiente información, conocer la fisiología del sistema digestivo; para poder entender este trastorno. De igual manera ante la latente aparición de los efectos adversos causados por los medicamentos que prescribimos como cirujanos dentistas de práctica general debemos ser cautos en su administración.



Capítulo I: ANTECEDENTES HISTÓRICOS:

Finney describió la colitis pseudomembranosa en 1833, pero fue hasta 1978 cuando se aisló el *Clostridium difficile* con sus toxinas y éstas se identificaron como las causantes de la entidad. Este bacilo forma parte de la flora natural del intestino en aproximadamente el 5% de los adultos sanos, pero los pacientes pueden adquirirlo mientras están en un hospital. En una persona saludable la bacteria es inofensiva y compite con otras por el alimento y sitios para asentarse en la pared intestinal interna. Cuando son proporcionados los antibióticos, la mayoría de las bacterias residentes mueren. Al haber menos bacterias con las cuales competir, permite al *Clostridium difficile* que prolifere, se multiplique en forma desproporcionada y produzca toxinas, las cuales dañan la pared interna de los intestinos con la consecuente inflamación y diarrea, instaurándose así la colitis pseudomembranosa. Es importante destacar que la enfermedad y los síntomas son causados por las toxinas y no por la bacteria misma.¹

El *Clostridium difficile* fue descrito por primera vez en 1935 por Hall O'Toole que estaba investigando la adquisición de la flora bacteriana normal en recién nacidos sanos. Decidieron nombrar este bacilo grampositivo del género *Clostridia* como el "*Clostridios difficil*", ya que era resistente al aislamiento y cultivo en medios convencionales. Aunque la bacteria fue toxigénica y causó la rápida muerte de los animales inyectados con infiltrado del cultivo de *C. difficile*, en un principio se consideró un comensal intestinal inofensivo, ya que los niños colonizados por este organismo no tenían signos de enfermedad.² En el año de 1977 se aíslan por primera vez las toxinas en las heces de una niña de 12 años con diarrea sanguinolenta que había recibido penicilina por vía oral.³ En el año 1978 se descubrió que *C. difficile* fue la fuente de la citotoxina encontrado en las heces de pacientes con colitis



pseudomembranosa asociada a antibióticos. Hasta ahora este organismo es reconocido como un patógeno nosocomial importante, con una morbilidad sustancial en los ancianos hospitalizados. Sin embargo, no todas las cepas de *C. difficile* son toxigénicas. Durante los brotes de infección por *C. difficile* en los hospitales, algunos pacientes pueden ser colonizados por cepas no toxigénicas. Cepas de *C. difficile* se pueden clasificar como de baja, media y alta productoras de toxinas, pero la gravedad de la enfermedad no parece estar correlacionada con la producción y concentración de toxinas en las heces. Cepas de *C. difficile* también se han clasificado en serotipos, los bacteriófagos, los perfiles electroforéticos de proteínas bacterianas. Sin embargo, estas clasificaciones tienen poca utilidad clínica, excepto para el seguimiento de brotes hospitalarios.²

El *C. difficile* fue reconocido como microorganismo patógeno a principios de la década de los 70.²⁰

CAPÍTULO II: GENERALIDADES DEL INTESTINO GRUESO.

1. GENERALIDADES EMBRIOLÓGICAS

La formación del tubo digestivo **endodérmico** primitivo, está limitado en su extremo cefálico por la membrana orofaríngea y en el caudal por la placa cloacal. En función de su estrecha relación con el saco vitelino a través del pedículo vitelino (onfaloentérico), el intestino se puede dividir en un **intestino anterior**, uno **medio** (con el fondo abierto) y otro **posterior**.⁴

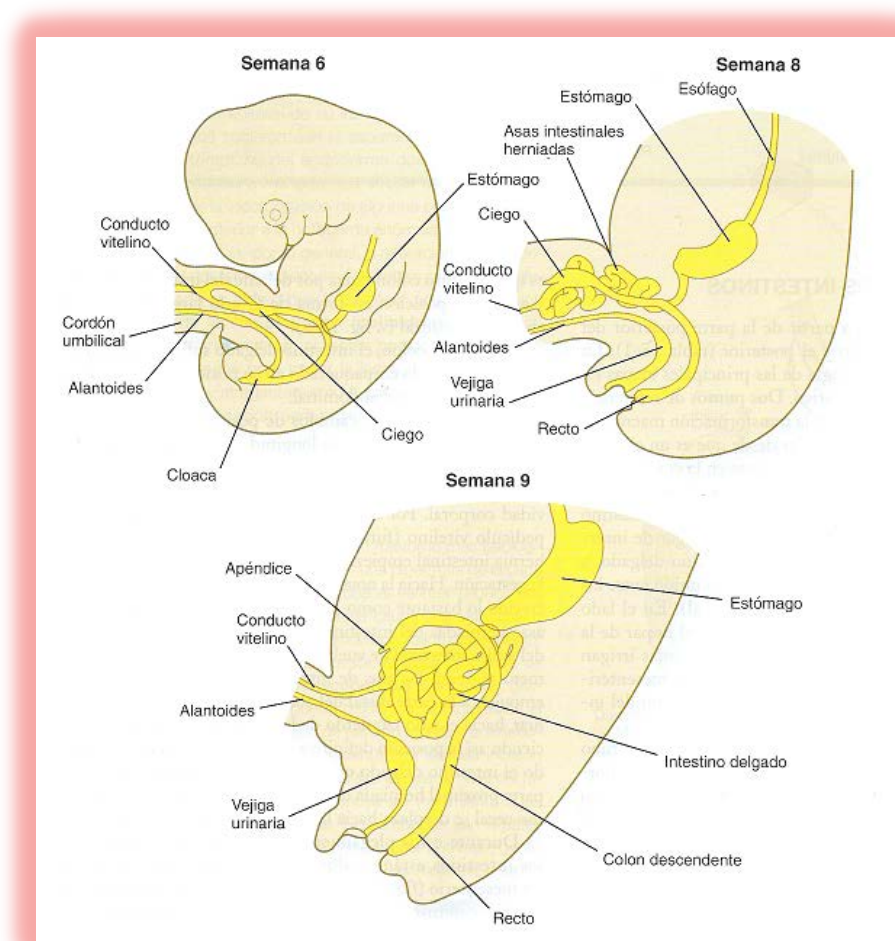


Fig.1. Etapas de la herniación del intestino en el pedículo vitelino y su regreso posterior.⁴



El desarrollo del tubo digestivo implica un alargamiento continuo, con herniación a través de la cavidad corporal y rotación y plegamiento para que quede bien alojado dentro de dicha cavidad corporal, y conlleva un proceso de histogénesis y posterior maduración funcional.⁴

Derivados del intestino primitivo⁴

Irrigación	Derivados en el adulto
INTESTINO ANTERIOR	
Tronco celiaco (parte distal del esófago hasta el duodeno)	Faringe
	Esófago
	Estómago
	Parte proximal del duodeno
	Glándulas de las bolsas faríngeas, vías respiratorias, hígado y vesícula biliar, páncreas.
INTESTINO MEDIO	
Arteria mesentérica superior	Parte distal del duodeno
	Yeyuno e íleon
	Ciego y apéndice vermiforme
	Colon ascendente
	Mitad craneal del colon transverso
INTESTINO POSTERIOR	
Arteria mesentérica inferior	Mitad caudal del colon transverso
	Colon descendente
	Recto
	Parte superior del conducto anal

Intestino medio: la rama cefálica del asa intestinal primitiva se convierte en la porción distal del duodeno, el yeyuno y parte del íleon. La rama caudal se

convierte en la porción inferior del íleon, el ciego y el apéndice, el colon ascendente y los dos tercios proximales del colon transverso.⁵

Intestino posterior: da origen al tercio distal del colon transverso, el colon descendente, el sigmoide, el recto y la porción superior del conducto anal. El endodermo del intestino posterior forma asimismo el revestimiento interno de la vejiga y de la uretra.⁵

2. GENERALIDADES ANATÓMICAS

El intestino grueso es la porción del tubo digestivo que continúa al íleon. Se extiende desde el orificio ileal (válvula ileocecal) hasta el ano (donde se abre al exterior)⁶ el

intestino grueso mide de 1.5 a 1.8 m. aproximadamente.

Su diámetro es de 8.5 cm y se va reduciendo hasta 2.5 cm de diámetro.^{6, 7, 8}

El intestino grueso está dividido en varios segmentos que son:

- ① El ciego, situado por debajo del orificio ileal, junto con el apéndice vermiforme.

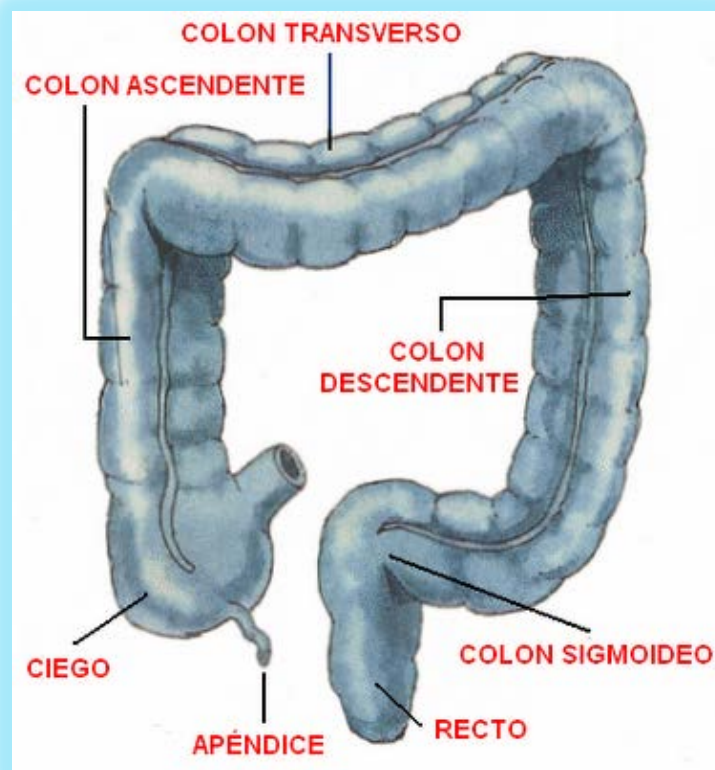


Fig. 2. Anatomía del Intestino grueso.⁹



- Ⓢ **Colon** con sus distintas porciones:
 - ♪ Colon ascendente, que se dirige hacia la cara visceral del hígado y se continúa con la flexura cólica derecha.
 - ♪ **Flexura cólica derecha** (hepática), entre el colon ascendente y el colon transverso.
 - ♪ Colon transverso: llega a la parte superior e izquierda del abdomen.
 - ♪ **Flexura cólica izquierda** (esplénica): angulación del colon que se encuentra por debajo del bazo, entre el colon transverso y el colon descendente.
 - ♪ Colon descendente: vertical hasta la cresta ilíaca, interpuesto entre la flexura cólica izquierda y el sigmoide.
 - ♪ Colon sigmoideo: segmento terminal del colon, está situado por encima de la línea arcuata de la pelvis. Abajo se continúa, a la altura de S3, con el recto
- Ⓢ **Recto**: se extiende desde el colon sigmoideo, a unos 13 a 15 cm del ano, hasta la flexura perineal, a 3 cm de la piel y por delante del cóccix.
- Ⓢ **Canal anal**: última porción del intestino grueso. Comienza con las columnas anales a nivel de la unión anorrectal y, luego de un trayecto de 3 o 4 cm, termina con el ano.⁶

En su **CONSTITUCIÓN ANATÓMICA** se observan tres capas:

Mucosa: es bastante gruesa, presenta pliegues longitudinales y transversales. Forma espolones en la unión de los relieves: corresponden a las tenias, los pliegues semilunares y las haustras observadas en la cara externa, pero no existen pliegues circulares ni vellosidades. En la mucosa se observan células calciformes y glándulas que segregan esencialmente mucus.⁶

Muscular: constituida por una capa longitudinal, agrupada en tres tenias y una capa circular, interna, cuyos engrosamientos producen los pliegues semilunares del colon. La capa muscular es bastante delgada y frágil.

Serosa: el peritoneo se adhiere a los planos musculares de los que está separado, sin embargo, por los vasos y los apéndices epiploicos. Para cada segmento del intestino grueso adopta una disposición característica.⁶

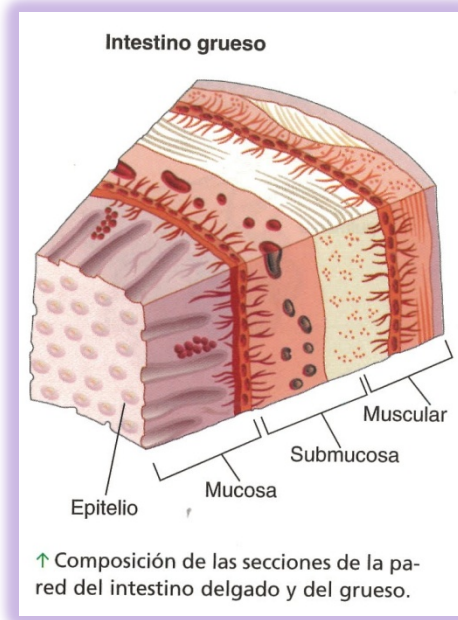


Fig.3. Constitución anatómica del intestino grueso.¹⁰

VASCULARIZACIÓN

Circulación **arterial:** es dependiente de los **vasos mesentéricos, superiores** para el colon derecho (comprende: el ciego, el colon ascendente, la flexura cólica derecha y la mitad derecha del colon transverso) e **inferiores** para el colon izquierdo (comprende: mitad izquierda del colon transverso, la flexura cólica izquierda, el colon descendente y el colon sigmoideo).⁶

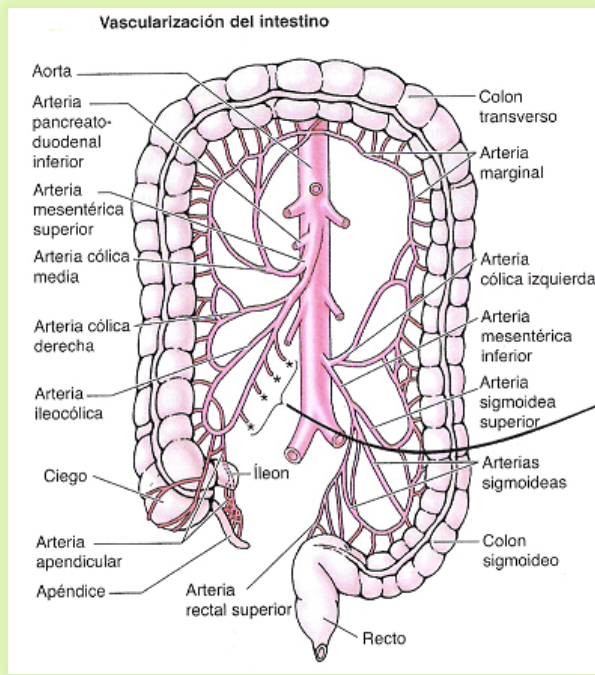


Fig.4. Vascularización **arterial** del intestino grueso.¹¹

La circulación **venosa**: en la mitad derecha del colon es totalmente satélite de la arterial. Las venas ileocólicas y cólicas derecha y media desembocan en la concavidad de la vena mesentérica superior, aunque a veces las dos últimas pueden hacerlo directamente en la porta.⁶

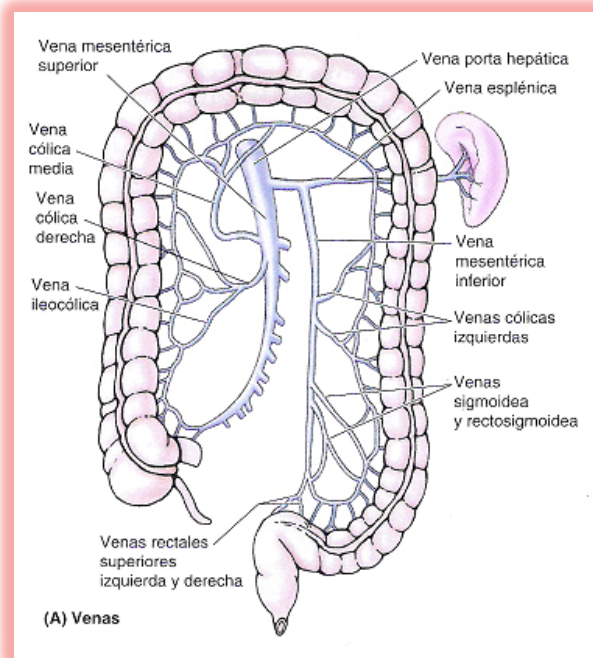


Fig.5. circulación **venosa** del intestino grueso.¹¹

LINFÁTICOS: los linfáticos del colon se pueden dividir en dos grandes **corrientes linfáticas**: la **derecha** y la **izquierda**. Los vasos linfáticos originados en las paredes cólicas encuentran estaciones de ganglios linfáticos cólicos derecho, medio e izquierdo y ganglios paracólicos, antes de llegar a los grupos de ganglios linfáticos situados a lo largo del recorrido de las dos venas mesentéricas, superior e inferior. Las dos corrientes linfáticas derecha e izquierda se reúnen a nivel del grupo central superior, situado alrededor del origen de la vena porta hepática.⁶

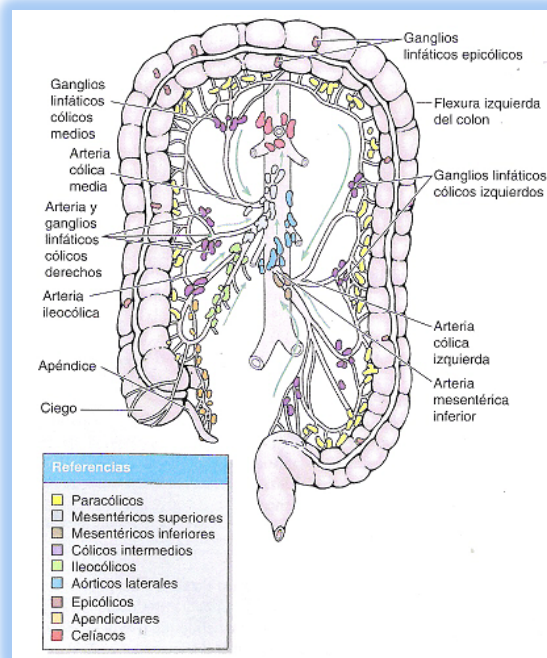


Fig.6. Ganglios linfáticos del intestino grueso.¹¹

INERVACIÓN: es doble, con un **sistema intrínseco** y un **sistema extrínseco**.

● Sistema **nervioso intrínseco:** se encuentran aquí las porciones correspondientes del plexo entérico, que forman parte del sistema nervioso entérico. Está constituido por:

● El **plexo submucoso** (de Meissner) que tiene, sobre todo, funciones

sensitivas. Está ubicado en la submucosa, entre la capa muscular y la capa muscular de la mucosa.

- El **plexo mesentérico** (de Auerbach): es principalmente motor (dirige el peristaltismo intestinal). Se encuentra entre la capa muscular longitudinal y la capa muscular circular.
- El **plexo subseroso**, situado de modo más superficial, cubierto por el peritoneo.⁶

Estos plexos no tienen la misma densidad en todos los segmentos del colon.

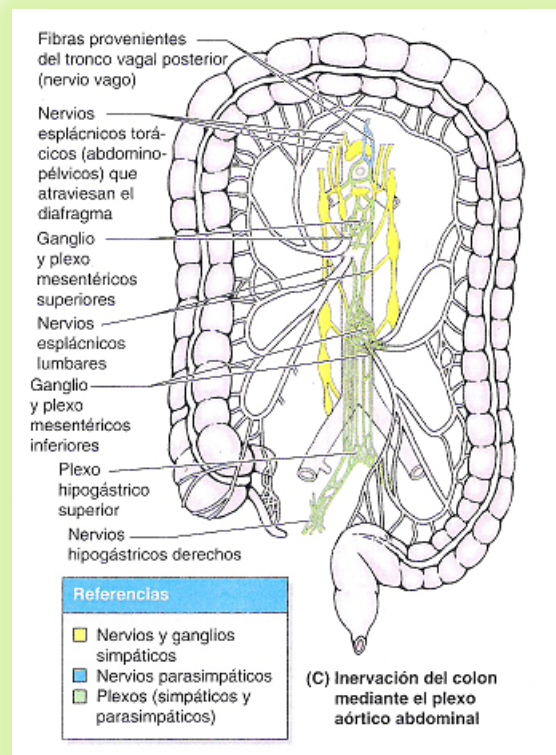


Fig. 7. Inervación del intestino grueso.¹¹

- Sistema **nervioso extrínseco**: los nervios del intestino grueso acompañan a las arterias. Contienen fibras parasimpáticas que vienen del plexo celíaco y activan el peristaltismo y fibras simpáticas que inhiben las contracciones intestinales. Estas fibras simpáticas provienen también del plexo celíaco y son reforzadas por fibras provenientes del tronco simpático lumbar, sobre todo a la izquierda: plexo mesentérico inferior.⁶

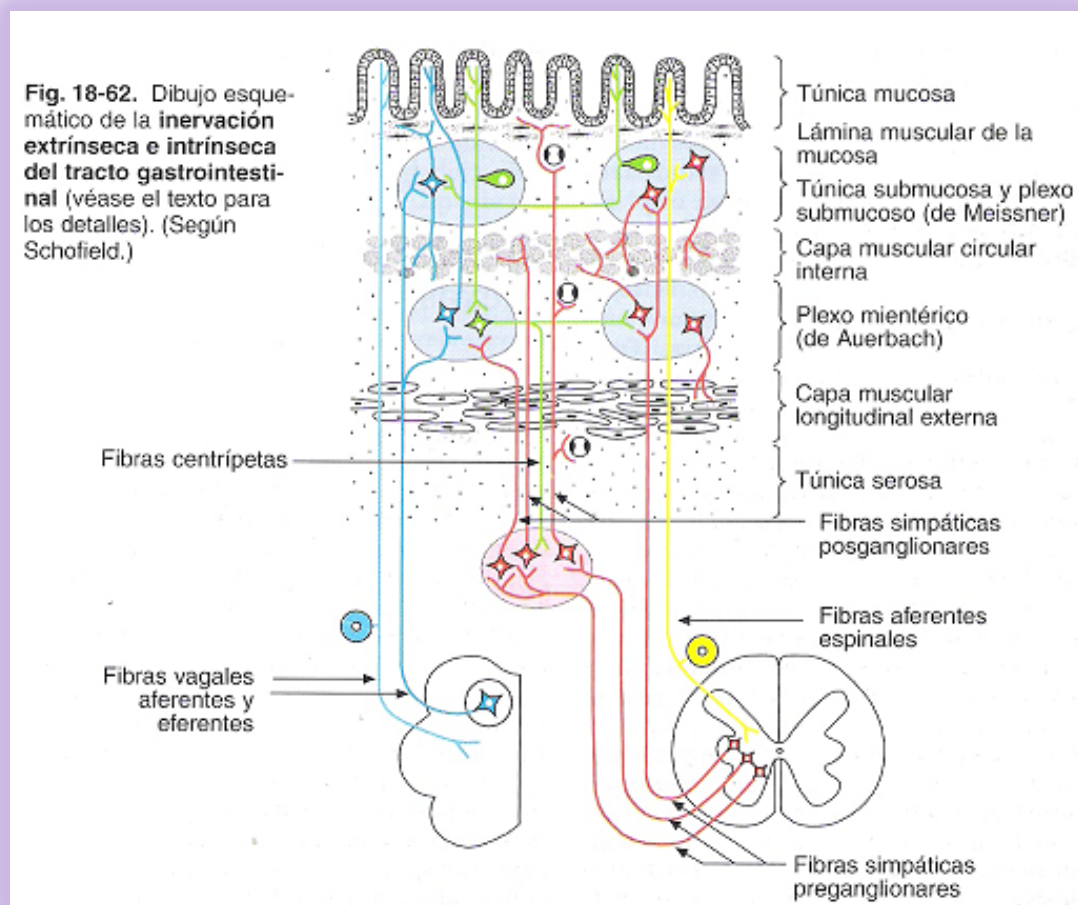


Fig. 8. Esquema de la inervación extrínseca e intrínseca del tracto gastrointestinal.¹²

3. GENERALIDADES HISTOLÓGICAS

El colon carece de vellosidades pero posee abundantes criptas de Lieberkühn, con ausencia de células de Paneth. La cifra de células calciformes se incrementa del ciego al colon sigmoide, pero las células de absorción de la superficie son el tipo celular más numeroso. La actividad mitótica rápida de las células de regeneración reemplaza el revestimiento epitelial de las criptas y la superficie mucosa cada seis a siete días.¹³

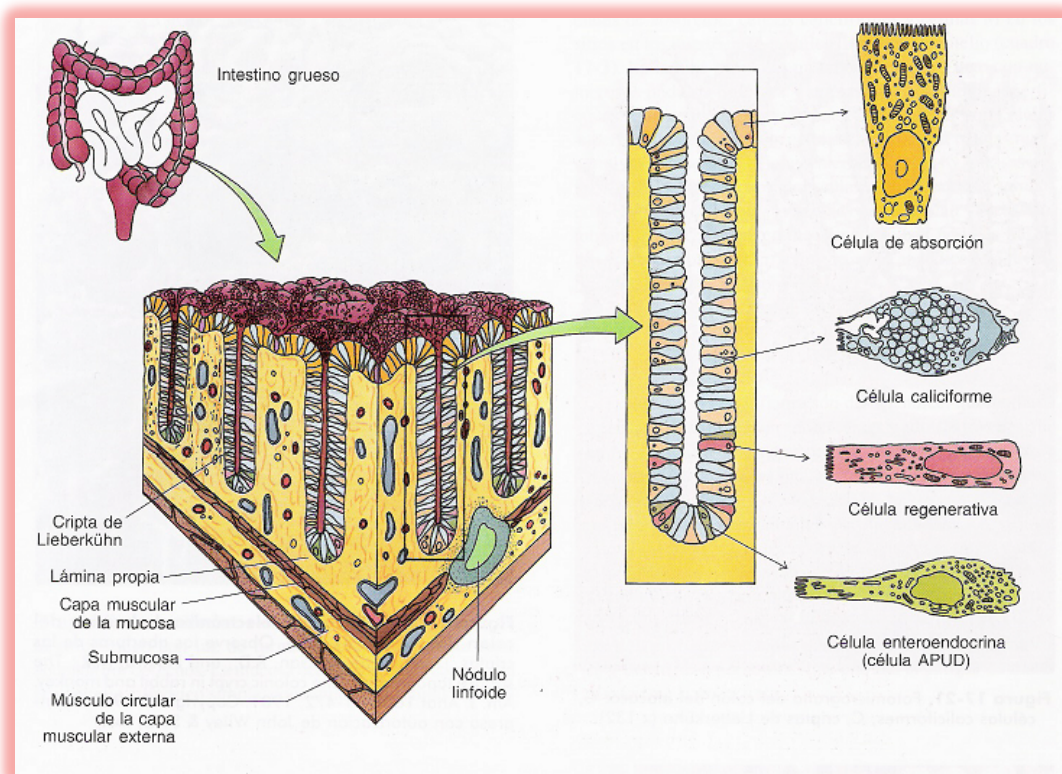


Fig.9. Esquema del colon, las criptas de Lieberkûhn y las células relacionadas.¹³

La lámina propia, la muscular de la mucosa y la submucosa del colon se asemejan a las del intestino delgado. La muscular externa es rara porque la capa longitudinal externa no se continúa en toda su superficie sino que se reúne en tres listones estrechos de fascículos musculares, conocidos como

tenias del colon. El tono constante que las tenias del colon conservan y encogen al intestino grueso en saculaciones llamadas haustrors del colon. La serosa muestra múltiples bolsas llenas de grasa, que se conocen como apéndices epiploicos.¹³

El componente epitelial de la mucosa del intestino grueso es una mezcla de células absortivas y células mucosas. Éstas se disponen en fosos tubulares no ramificados simples, que se extienden desde la superficie hasta la muscular de la mucosa. Los **tipos celulares presentes son células cilíndricas, células de la mucosa, células madre y células endocrinas.**¹⁴

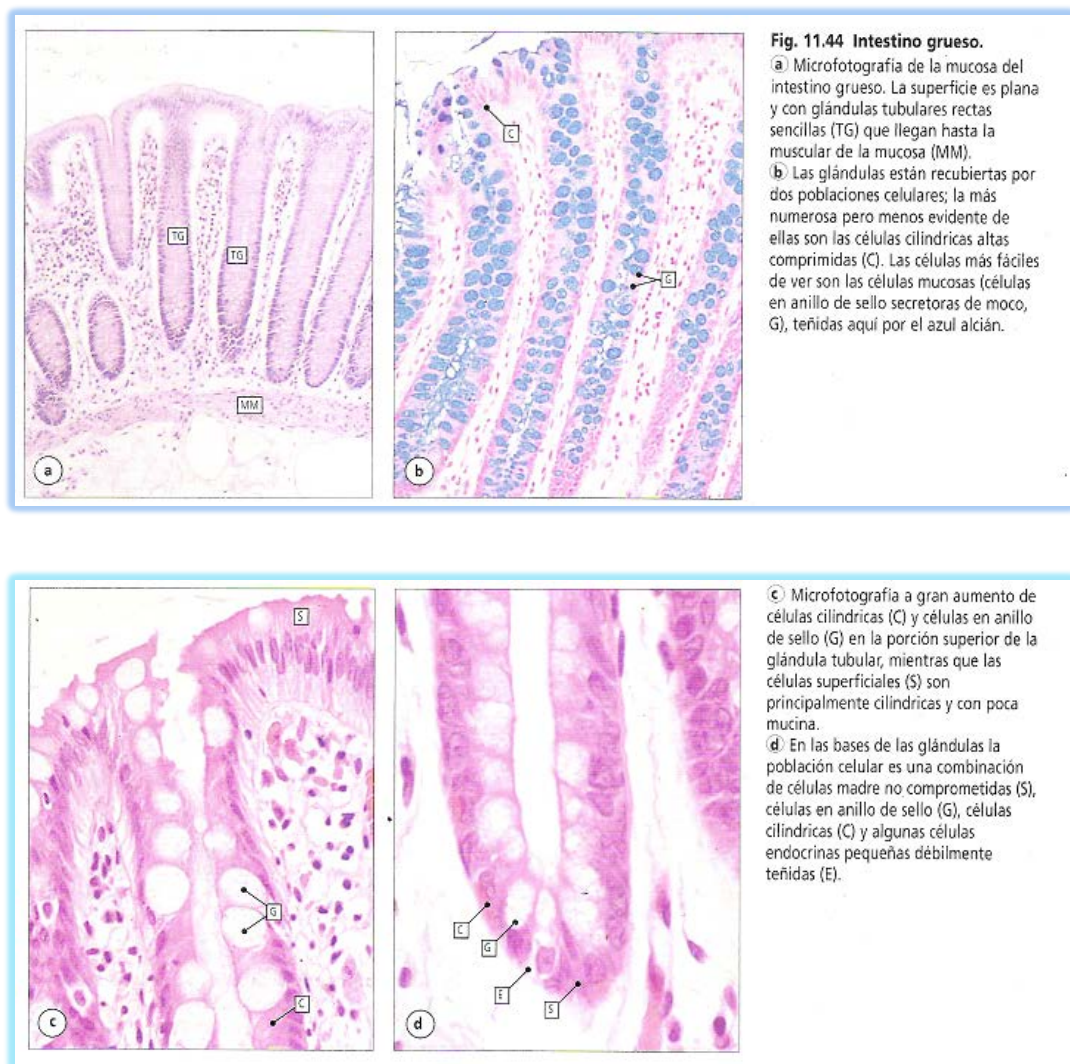


Fig.10. Fotomicrografía de la mucosa del intestino grueso.¹⁴



Las **células epiteliales** más numerosas son las cilíndricas, se trata de células estrechas y delgadas que parecen hallarse en minoría por estar comprimidas entre las células mucosas (en anillo de sello), de tamaño mucho mayor. Sus superficies lumbinales poseen un borde en cepillo con microvellosidades, y se han observado que pueden producir y segregar un polisacárido neutro, probablemente material del glucocáliz. Las células cilíndricas parecen desarrollar la función absorptiva de agua y sales del colon. Carecen de enzimas en el borde en cepillo, por lo que no intervienen en la digestión, aunque presentan grandes espacios intercelulares laterales, lo que sugiere un transporte activo de líquidos. Además están bien dotadas de Na^+ y K^+ ATPasas en sus membranas celulares laterales.

Las **células mucosas** poseen gran cantidad de gránulos de mucina, que dan lugar al hinchado citoplasma redondeado que les dan el nombre de **células en anillo de sello**. Las vacuolas de mucina son mayores en el colon sigmoide y el recto que en el colon ascendente y el ciego, y parece haber diferencias en el tipo de mucina segregada. La mucina del colon y recto está muy sulfatada; la del ciego y colon ascendente está menos sulfatada y contienen radicales de ácido siálico.

Las **células madre** dan origen a todas las células especializadas de la mucosa del intestino grueso. Se sitúan en las bases de las invaginaciones tubulares y pueden transformarse en células mucosas, cilíndricas o células endocrinas del intestino grueso.

Las **células endócrinas** se localizan principalmente en la mitad inferior de cada invaginación tubular y poseen una base ancha, que se estrecha hacia la pequeña superficie luminal, recubierta de microvellosidades.¹⁴

La **lámina propia** del intestino grueso está formada por colágeno, reticulina y fibroblastos incluidos en una matriz de glucosaminoglucanos. Inmediatamente por debajo de la membrana basal del epitelio superficial



existe una capa de colágeno compacto. Entre las células de la lámina propia destacan linfocitos, principalmente células T, y eosinófilos diseminados. También pequeños folículos linfoides, de los cuales algunos de los de mayor tamaño atraviesan la muscular de la mucosa, extendiéndose a la submucosa. Abundan células con gránulos PAS-positivos, conocidos como mucífagos, especialmente en el recto.

La **capa muscular** de la mucosa está formada por dos capas de músculo liso. Presenta una capa circular interna y una capa longitudinal externa, pero esta distinción habitualmente solamente es nítida cuando las capas musculares están anormalmente engrosadas. También existen fibras elásticas. Penetran finas ramas nerviosas del plexo submucoso, que luego se prolongan verticalmente por la lámina propia. La inervación del colon es especialmente importante en el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung.

La muscular propia es la responsable de las principales fuerzas propulsivas de la pared intestinal. Está compuesta por una capa muscular circular interna y una capa longitudinal externa discontinua, concentrada en tres bandas, denominadas las tenias del colon. Estas capas musculares son las responsables de la propulsión del contenido intestinal mediante el peristaltismo.¹⁴

4. GENERALIDADES FISIOLÓGICAS

El intestino grueso absorbe la mayor cantidad parte del agua y los iones del quimo que recibe del íleon a través de la **válvula ileocecal**, un esfínter tanto anatómico como fisiológico impide el reflujo del contenido cecal al íleon y compacta el quimo en heces para su eliminación.¹³



El colon secreta también moco e iones de bicarbonato. El moco no solo protege a la mucosa, sino que también facilita la compactación del excremento porque es el moco el que permite la adhesión de los desechos sólidos en una masa compacta. Los iones de bicarbonato se adhieren al moco y actúan como amortiguadores y protegen la mucosa contra los productos ácidos de desecho del metabolismo bacteriano sobre el excremento.¹³

✿ Motilidad y secreción del colon

La porción del íleon que contiene la válvula ileocecal se proyecta un poco hacia el ciego, donde los aumentos en la presión colónica la mantienen cerrada, mientras que los incrementos en la presión ileal la abren. Por tanto previene el reflujo del contenido colónico hacia el íleon. Regularmente está cerrada. Cada vez que llega una onda peristáltica se abre por un breve periodo y permite que pase un chorro del quimo ileal al ciego.¹⁵

Los movimientos del colon incluyen contracciones de segmentación y ondas peristálticas. Las contracciones de segmentación mezclan el contenido del colon y facilitan la absorción porque exponen más del contenido a la mucosa. Las ondas peristálticas impulsan el contenido hacia el recto, aunque en ocasiones se observa peristalsis retrógrada débil. Un tercer tipo de contracción que solo ocurre en el colon es la **contracción en masa**, en la cual se produce una contracción simultánea del músculo liso en grandes áreas confluentes. Estas contracciones mueven el material desde una porción del colon a otra. También mueven el material hasta el recto y la distensión rectal inicia el reflejo de defecación.¹⁵

✿ Tiempo de tránsito en el intestino delgado y en el colon

La primera parte de una comida de prueba llega al ciego en unas 4 horas, y unas 8-9 horas más tarde ya llegaron al colon todas las porciones sin digerir.



En promedio, todos los remanentes de la comida llegan al ángulo hepático en 6 horas, al ángulo esplénico en 9 horas y al colon pélvico en 12 horas. Desde el colon pélvico al ano, el transporte es mucho más lento. Cuando se incluyen pequeñas cuentas de colores en una comida, en promedio se recupera 70% de éstas en las heces después de 72 horas, pero para complementar la recuperación se requiere más de una semana.¹⁵

✿ Absorción en el colon

El colon absorbe agua y electrolitos (unos 1 400 ml al día) y vuelve compacto al excremento y lo elimina (unos 100 ml al día).¹³ La capacidad de absorción de la mucosa del intestino grueso es enorme. El Na⁺ se transporta por mecanismos activos hacia fuera del colon y el agua lo sigue, en favor del gradiente osmótico que genera. En condiciones normales se registra una secreción neta de K⁺ y bicarbonato hacia el colon. La capacidad de absorción del colon explica que la instilación rectal sea una vía de administración práctica, sobre todo en niños.¹⁵

✿ Heces

Las heces contienen material inorgánico, fibras vegetales sin digerir, bacterias y agua. Su composición permanece relativamente estable a pesar de las variaciones en la dieta, debido a que una gran proporción de la masa fecal es de origen extradietético.¹⁵

El excremento está compuesto por agua (75%) bacterias muertas (7%), partes descamadas de las arrugas (7%), grasa (5%), sustancias inorgánicas (5%) y proteínas no digeridas, células muertas y pigmentos biliares (1%). El olor del excremento varía según el individuo, y es una función de la dieta y la flora bacteriana, que produce cantidades variables de **indol**, **sulfato de hidrogeno** y **mercaptanos**. Los productos del desdoblamiento bacteriano son riboflavina, tiamina, vitamina B₁₂ y vitamina K.¹³



El color café de las heces se debe a los pigmentos formados a partir de los pigmentos biliares por las bacterias intestinales. Cuando la bilis no entra al intestino, las heces se vuelven blancas (heces acólicas).¹⁵

5. GENERALIDADES MICROBIOLÓGICAS NORMALES

Las bacterias del tubo digestivo pueden dividirse en tres subtipos.¹⁵

- ☆ **Patógenos:** que causan alguna enfermedad
- ☆ **Simbiontes:** que benefician al huésped y viceversa
- ☆ **Comensales:** que no tienen un efecto en particular en el huésped y viceversa

Al nacer el colon está estéril, pero la flora bacteriana se establece pronto.¹⁵ En el colon las bacterias están presentes en grandes cantidades, y esta región puede considerarse como un recipiente de fermentación en la que viven en numerosas cantidades y que utilizan los nutrientes derivados de la digestión de los alimentos. Los aerobios facultativos como *Echerichia coli* se encuentran en cantidades más pequeñas que el resto de las bacterias, y los recuentos totales de aerobios facultativos suelen ser inferiores a 10^7 por gramo de contenido intestinal. Los aerobios facultativos consumen todo el oxígeno presente, y convierten así el intestino grueso en un ambiente estrictamente anóxico que favorece el crecimiento de anaerobios obligados, como algunas especies de *Clostridium* y *Bacteroides*. El número total de anaerobios obligados presentes en el colon es muy elevado. Son habituales los recuentos bacterianos de 10^{10} a 10^{11} células por gramo de materia fecal en el intestino distal, de los cuales el 99% son especies de *Bacteroidetes* y algunas especies grampositivas. El metanógeno *Methanobrevibacter smitthii* también pueden estar presente en cantidades significativas. Los protistas no se encuentran de forma normal en el tracto gastrointestinal en seres

humanos, aunque algunos de estos pueden causar infecciones oportunistas si se ingieren en agua o alimentos contaminados.¹⁶

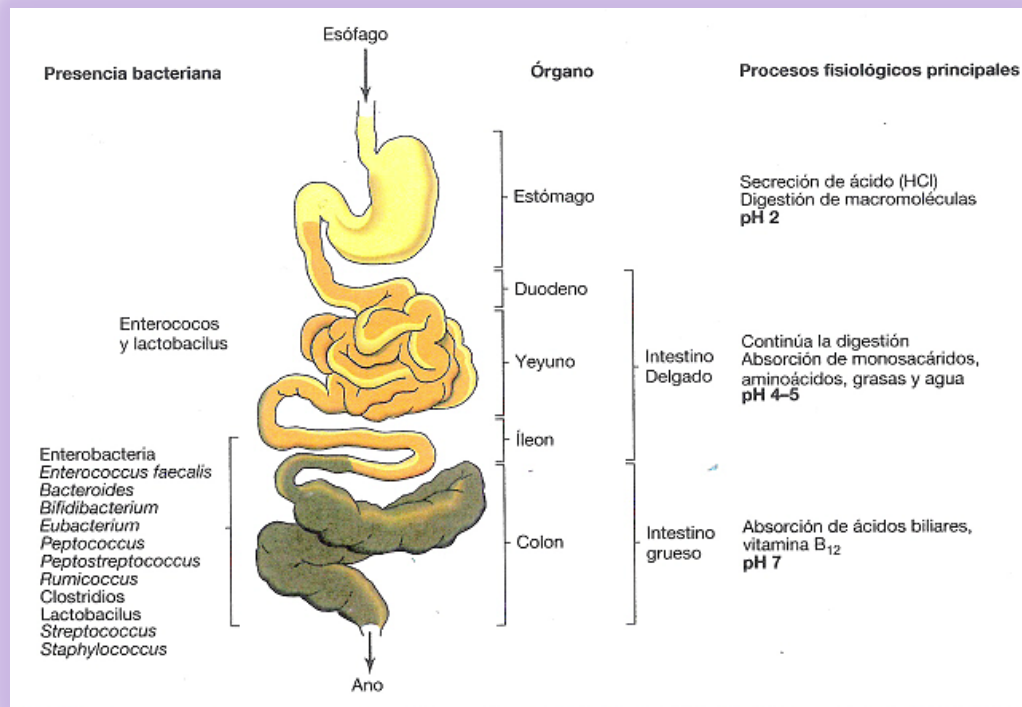


Fig. 11. **El tracto gastrointestinal humano.** Distribución de los microorganismos no patógenos más representativos en los individuos adultos sanos.¹⁶

Funciones y productos de la microbiota normal intestinal.

Los microorganismos intestinales llevan a cabo una amplia variedad de reacciones metabólicas que producen diversos compuestos. Tanto la composición de la microbiota intestinal como la dieta influyen en el tipo y cantidad de compuestos que se producen en el intestino. Entre estos productos se encuentran las vitaminas B₁₂ y K. Estas vitaminas esenciales no son sintetizadas por los seres humanos, sino por la microbiota intestinal y absorbida por el intestino. Los esteroides producidos en el hígado y liberados



al intestino por la vesícula biliar en forma de ácidos biliares son modificados en el intestino por la microbiota normal. Ya modificados y activados, son absorbidos por el intestino.¹⁶

Otros productos generados por la acción de las bacterias fermentadoras son el gas (flato)¹⁶ que está compuesto por dióxido de carbono, metano e hidrógeno que, a continuación, se mezclan con nitrógeno y oxígeno del aire deglutido y las sustancias productoras de olor.¹³ Los individuos adultos expelen por el intestino un promedio de cientos de mililitros diarios de gas, de los cuales aproximadamente la mitad es N₂ procedente de aire ingerido. Algunos alimentos metabolizados por bacterias fermentadoras en los intestinos producen H₂ y CO₂.¹³

Contribuciones bioquímicas/metabólicas de los microorganismos intestinales¹⁶

Proceso	Producto
Síntesis de vitaminas	Tiamina, riboflavina, piridoxina, B ₁₂ , K,
Producción de gas	CO ₂ , CH ₄ , H ₂ .
Producción de olor	H ₂ S, NH ₃ , aminas, indol, escatol, ácido butírico
Producción de ácidos orgánicos	Ácidos acéticos, propiónico, butírico
Reacciones de glicosidasa	B-glucoronidasa, β-galactosidasa, β-glucosidasa, α-glucosidasa, α-galactosidasa
Metabolismo esteroide	Esteroides esterificados, deshidroxilados, oxidados o reducidos.

Los metanógenos que se encuentran en los intestinos de aproximadamente un tercio de los individuos adultos convierten el H₂ y CO₂ producidos por las bacterias fermentadoras en metano (CH₄).¹⁶ El intestino delgado produce 7 a 10 L de gases cada día, y de esta cantidad se expulsa sólo medio litro en



forma de flato; el resto de los gases se absorbe a través de la túnica de revestimiento del colon. El gas es combustible y puede hacer explosión durante la sigmoidoscopia cuando se emplea cauterización eléctrica.¹³

Durante el paso de los alimentos por el tracto intestinal, se absorbe el agua del material digerido, lo que va haciendo cada vez más concentrados y acaban transformados en heces. Las bacterias constituyen cerca de un tercio del peso de la materia fecal. Los microorganismos que viven en la luz del intestino grueso son arrastrados continuamente hacia abajo por el trasiego del material, y las bacterias que se pierden son constantemente sustituidas por un nuevo cultivo. La acción del intestino asemeja a un quimiostato. El tiempo necesario para completar el paso de material fecal por todo el tracto intestinal es aproximadamente de 24 horas. La velocidad del crecimiento bacteriano en la luz del intestino hace que la población se duplique una o dos veces diarias.¹⁶

BACTERIA

Este género de los *Clostridium* contiene muchas especies de bacilos grampositivos anaerobios formadores de esporas. Algunos son aerotolerantes. Se encuentran ampliamente distribuidos en el suelo y en el intestino del ser humano y los animales. Las esporas son resistentes a las condiciones ambientales. Las principales enfermedades asociadas con especies del género son la gangrena, el tétanos, el botulismo, la intoxicación alimentaria y la **colitis pseudomembranosa**. En cada una de ellas la producción de una exotoxina proteica potente es una causa importante de alteración patológica; y en varias especies los genes que codifican las toxina se transportan en plásmidos o bacteriófagos.^{17, 18}



Especies *Clostridium*¹⁸

Características comunes

- ≈ Grampositivas
- ≈ Bacilos largos, de extremos romos, que producen endosporas.
- ≈ La mayoría de las especies son móviles.
- ≈ Anaerobios obligados
- ≈ Se cultivan anaeróbicamente en agar sangre.
- ≈ Producen enfermedades mediante múltiples toxinas muy potentes.²⁰

Especies comunes de *Clostridium* asociadas a enfermedades en el hombre^{19,20}

Microorganismo	Enfermedades
<i>C. penfringens</i>	Bacteriemia, mionecrosis (gangrena gaseosa); infecciones en piel, tejido muscular ¹⁹ tejidos blandos (p. ej. celulitis, fascitis); intoxicación alimentaria; (enteritis necrotizante)
<i>C. tetani</i>	Tétanos
<i>C. botulinum</i>	Botulismo transmitido por alimentos, botulismo infantil, botulismo de las heridas
<i>C. difficile</i>	Diarrea asociada a antibióticos, colitis pseudomembranosa
Otras especies de <i>Clostridium</i> (p.ej. <i>C. septicum</i> , <i>C. ramosum</i> , <i>C. novyi</i> , <i>C. bifermentans</i>)	Bacteriemia, mionecrosis, infección de tejidos blandos



Capítulo III: COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA ASOCIADA A MEDICAMENTOS

1. CONCEPTO

La colitis pseudomembranosa es una inflamación del colon que se produce cuando, en determinadas circunstancias, la bacteria llamada *Clostridium difficile* lesiona el órgano mediante su toxina y produce diarrea y aparición en el interior del colon de unas placas blanquecinas llamadas pseudomembranas. Casi siempre aparece en personas tratadas previamente con antibióticos y en personas debilitadas ingresadas en hospitales o residencias de ancianos. La enfermedad se caracteriza por una diarrea, a veces de olor fétido, fiebre y dolor abdominal y puede llegar a ser grave y en algunos casos mortal.²¹

Se trata de una infección del colon que aparece casi exclusivamente con el uso de antimicrobianos y la consiguiente alteración de la flora normal de ese órgano.²²

La colitis pseudomembranosa es una alteración severa, y en ocasiones mortal, en pacientes que ha recibido tratamiento antibiótico. Se presenta como una inflamación aguda de la mucosa intestinal que se caracteriza por la presencia de pseudomembranas o placas en el interior del colon.¹

1.1 SINONIMIA

Diarrea asociada a antibióticos.²³

Colitis asociada a antibióticos.²³



Clostridium difficile

<i>Clostridium difficile</i> ¹⁷	
Características	Bacilo anaeróbico grampositivo fino, formador de esporas; móvil.
Identificación de laboratorio	Difícil de aislar en cultivos habituales por el crecimiento excesivo de otros microorganismos; es eficaz el medio selectivo que contiene ceftioxina, cicloserina y fructuosa. La mera presencia de este microorganismo no es indicativa de infección, pero es un marcador a tener en cuenta. Se puede diagnosticar mediante la detección de la toxina en las heces.
Enfermedades	Colitis pseudomembranosa (diarrea asociada a antibióticos). Puede ser rápidamente mortal especialmente en el huésped inmunodeprimido.
Transmisión	Componente de la flora intestinal normal; florece bajo presión selectiva de antibióticos. También puede transmitirse de persona a persona por la vía fecal-oral.
Patogenia	Lesión de la pared intestinal por la toxina. Más de una toxina implicada; al menos una es una citotoxina.
Tratamiento y prevención	Vancomicina o metronidazol oral. Los otros antibióticos deben suspenderse si es posible. La prevención de la infección cruzada en los hospitales depende de una atención escrupulosa en la higiene.

Este microorganismo rara vez se aísla en los coprocultivos y es excepcional que provoque patologías en el hombre. Diversos estudios sistemáticos han demostrado claramente que *C. difficile* productor de toxinas causa enfermedades gastrointestinales asociados a los antibióticos. Las esporas no se destruyen con facilidad, de manera que este germen puede contaminar el

medio ambiente durante muchos meses, provocando brotes de infección nosocomial.¹⁹



Fig. 12. Bacterias y esporas de *C. difficile* en el tracto gastrointestinal.²⁴

Maravilloso son los gérmenes que evolucionan de manera conjunta con el hombre; cómo uno posee mecanismos reguladores frente al otro, que van desapareciendo en uno y que el otro sortea con posterioridad. En los últimos 20 años se ha registrado una mayor mortalidad por diarrea por *C. difficile*.²⁵

C. difficile posee un locus de patogenicidad (PaLoc) cromosómico que codifica dos proteínas:

- Gen *tcdA* codifica toxina A
- Gen *tcdB* que codifica toxina B



Y proteínas reguladoras:

- Ⓢ Gen *tcdR* codifica TcdR, factor crítico para la expresión de los genes de la toxina, pues activa a la RNA polimerasa al asociarse con ella, un activador transcripcional.
- Ⓢ Gen *tcdC* que expresa TcdC, regulador negativo de expresión de la toxina, bloqueando la asociación de TcdR con la RNA polimerasa.
- Ⓢ Gen *tcdE* que codifica a TcdE, de función no conocida. Por la similitud de la estructura con proteínas transportadoras se postula que es un facilitador de la secreción de las toxinas desde las células.²⁵

La mayor patogenicidad en estos últimos años de *C. difficile* se atribuye a la diseminación de un tipo de cepa, la BI/NAP1/O27. Esta cepa posee varias características:

- Mutación sin sentido en *tdcC*: responsable de producción de un mayor nivel de toxina.
- Variante de TcdB: con actividad citotóxica a un rango mayor de líneas celulares que la TcdB de otros aislamientos.²⁵
- Producción de una tercera toxina: toxina binaria o CDT.^{25,26,27}

Características de esta toxina binaria:

- ♣ Codificada por dos genes transcripcionalmente ligados *cdtA* y *cdtB*.
- ♣ Genes localizados fuera del locus de patogenicidad, en *CdtLoc*.
- ♣ *CdtLoc* también posee gen *cdtR*: regulador positivo de toxina binaria.
- ♣ Todas las cepas hipervirulentas producen toxina binaria frente al 5 % de otras cepas.
- ♣ Función: aumenta la adherencia de *C. difficile* a las células epiteliales (podría de esta manera aumentar su diseminación).^{25,26}



2. ETIOLOGÍA

2.1 BACTERIANA

Tres sucesos son necesarios para que se produzca una infección por *C. difficile*.^{28,29}

- ✿ Alteración de la flora colónica habitual
- ✿ Colonización por *C. difficile*
- ✿ Liberación de toxinas

Alteración de la flora colónica

Prácticamente todos los agentes antimicrobianos se han implicado en el desarrollo de diarrea o colitis pseudomembranosa asociada a *C. difficile*, especialmente aquellos de amplio espectro y con actividad frente a la flora entérica anaerobia. Es más frecuente que esta enfermedad se produzca tras la administración de antibióticos por vía oral y con una absorción escasa y con aquellos con mayor excreción hepatoiliar, lo que les permite actuar durante más tiempo sobre la flora colónica.²⁸ La colitis pseudomembranosa, causada normalmente por *Clostridium difficile*. Es probable que la alteración de la flora colónica normal por los antibióticos permita el sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*.^{18, 23}

Colonización por *C. difficile*

Una vez que el microambiente entérico se ha hecho susceptible a la infección, la colonización se produce por la ingestión de esporas del microorganismo. Las esporas sobreviven en el medio ácido del estómago y se convierten en formas vegetativas al llegar al colon.²⁸



Liberación de toxinas

Las formas vegetativas de *C. difficile* elaboran toxinas que son las que confieren virulencia a las diferentes cepas. La producción es máxima durante la fase de crecimiento de las formas vegetativas. Existen, al menos, dos tipos de exotoxinas: toxina A o enterotoxina y toxina B o citotoxina. Ambas son letales cuando son administradas por vía sistémica en el animal de experimentación.²⁸

Las cepas patógenas elaboran dos polipéptidos tóxicos designados como A y B¹⁸. Ambas toxinas son glucosiltransferasas y forman parte de un islote de patogenicidad que está ausente en los cromosomas de cepas no patógenas de *C. difficile*.²³

La toxina A es una enterotoxina que estimula la producción de quimiocinas²³ que causa una secreción excesiva de fluidos, pero a la vez estimula una respuesta inflamatoria¹⁸ y posee ciertos efectos citopáticos en los cultivos tisulares. Además es responsable de la lesión mucosa, formación de pseudomembranas y secreción de agua y electrólitos.²⁸

La toxina B es una citotoxina que interfiere en la síntesis de proteínas y desorganiza el citoesqueleto causando la lisis de las células hospedadoras,^{18,20} lo que provoca efectos citopáticos causando lesiones características en los filamentos de actina, aunque recientemente se ha descrito una potente acción enterotóxica.²⁸

El primer paso en el mecanismo lesional es la unión de ambas toxinas a receptores situados en el borde en cepillo del enterocito y posteriormente son internalizadas por un mecanismo de endocitosis. A continuación se producen daños en el citoesqueleto (despolimerización de los filamentos de actina) y en las uniones intercelulares, con el consiguiente aumento de la permeabilidad epitelial ocasionando pérdida de agua y electrólitos y diarrea.

De forma paralela ambas toxinas producen un aumento de la permeabilidad vascular y hemorragia lo que desencadena una respuesta inflamatoria aguda a través de la activación de macrófagos, mastocitos y linfocitos en la lámina propia y la estimulación de la quimiotaxis de los neutrófilos con liberación de mediadores proinflamatorios.²⁸ Las toxinas liberadas por *C. difficile* provocan una ribosilación de pequeñas GTPasas, como Rho, y provocan la rotura del citoesqueleto epitelial, la pérdida de la barrera de uniones estrechas, la liberación de citocinas y la apoptosis.²³

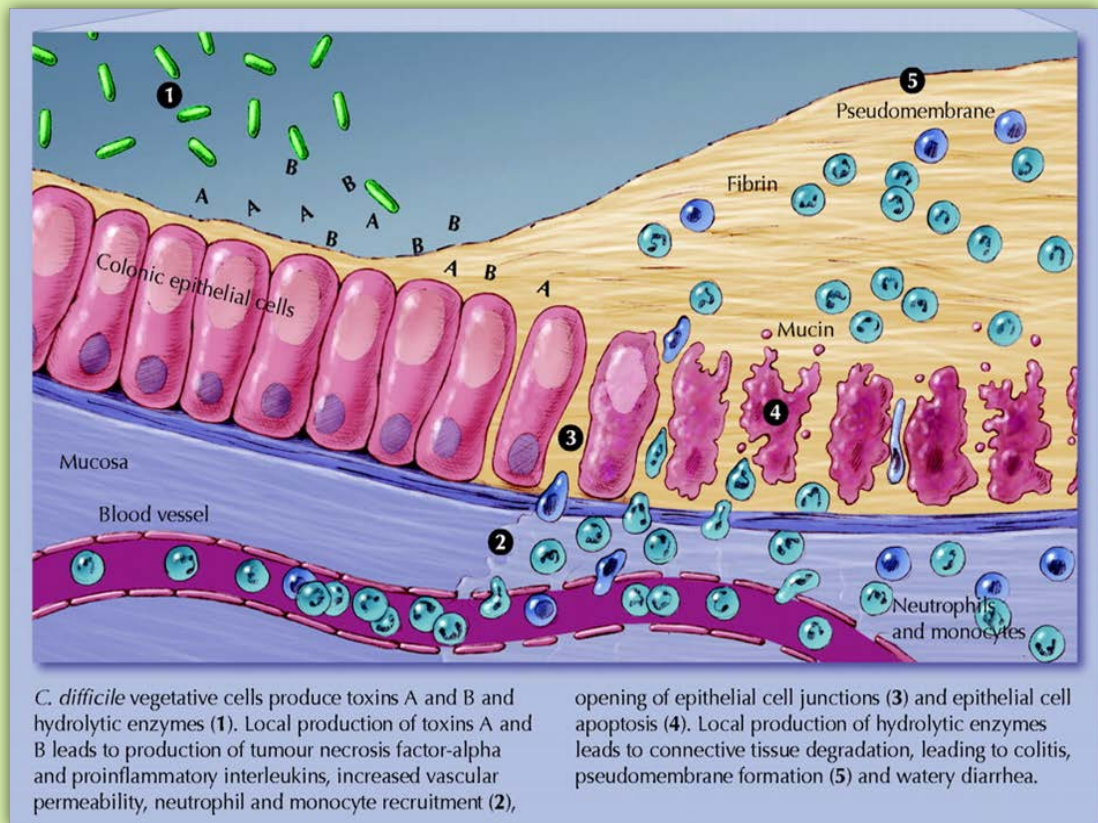


Fig. 13. Mecanismo de patogenicidad de *C. difficile*.³⁰



2.2 MEDICAMENTOSA

La clindamicina, la ampicilina y las cefalosporinas fueron los primeros antibióticos relacionados. Las cefalosporinas de segunda y tercera generación, en particular cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima y ceftazidima con frecuencia también lo causan. Mientras que las fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina) son los fármacos más recientemente implicados en los brotes epidémicos nosocomiales.²²

La clindamicina para uso terapéutico, se observó su relación con una diarrea grave en la que la mucosa del colon aparecía revestida por una pseudomembrana fibrinosa característica a la colitis pseudomembranosa; aunque la clindamicina no es la causa de la enfermedad, simplemente inhibe el desarrollo de la flora intestinal normal y hace posible la multiplicación de *Clostridium difficile*.¹⁷

Fármacos antimicrobianos asociados a la diarrea y a la colitis inducidas por <i>Clostridium difficile</i> ¹⁸		
Asociados con frecuencia ^{28,29,32}	Asociados ocasionalmente	Raramente asociados o no asociados
<ul style="list-style-type: none"> ● Ampicilina ● Amoxicilina ● Cefalosporinas de 3ª generación ● Clindamicina 	<ul style="list-style-type: none"> ● Otras Penicilinas ● Sulfonamidas ● Eritromicina ● Trimetoprima ● Quinolonas 	<ul style="list-style-type: none"> ● Aminoglucósidos parenterales ● Tetraciclinas ● Cloranfenicol ● Metronidazol ● Vancomicina



3. FACTORES DE RIESGO

- ≈ Edad avanzada,^{13, 27, 31} mayor a 65 años de edad^{33, 41}
- ≈ Pacientes hospitalizados prolongadamente^{27,33}
- ≈ Tratamiento con antibióticos de amplio espectro^{2,27,32,31, 41}
- ≈ Quimioterapia^{2,41}
- ≈ Tratamientos antineoplásicos (fluoruracilo o metotrexate)²⁷
- ≈ Inmunosuprimidos^{2,33,41}
- ≈ Uso de diuréticos,³¹ laxantes²⁷
- ≈ Transplante de órganos sólido^{2,33}
- ≈ Inhibidores de la acidez gástrica^{27,33}
 - ✧ inhibidores de la bomba de protones^{2,31,33}
 - ✧ Antihistamínicos H₂^{31,33,41}
- ≈ Cirugía gastrointestinal³¹
 - ✧ Manipulación del tracto gastrointestinal⁴¹
 - ✧ Nutrición enteral^{27,31,41}
- ≈ Enfermedad inflamatoria intestinal³³
- ≈ El contacto con pacientes infectados con *C. difficile*³¹

4. CUADRO CLÍNICO

- ✿ **Estado de portador asintomático:** El 1% de los adultos sanos son portadores asintomáticos de *C. difficile*, aunque cerca del 25% de ellos con el antecedente próximo de haber recibido tratamiento antibiótico son colonizados por el bacilo. Asimismo, la mayoría de los pacientes ingresados y colonizados por *C. difficile* permanecen asintomáticos.²⁸
- ✿ **DAA sin formación de pseudomembranas:** La diarrea puede aparecer semanas después de finalizar el tratamiento. Formas leves o moderadas de diarrea, que desaparece tras suprimir la



administración de antibiótico. Diarrea de mayor intensidad, con fiebre, dolor y distensión abdominal y deposiciones sanguinolentas. En estos casos la mucosa puede presentar eritema y friabilidad.

- ✿ **Colitis pseudomembranosa:** diarrea acuosa y dolor abdominal continuo y de mayor intensidad. Los síntomas sistémicos acompañantes incluyen astenia, náuseas, fiebre y signos de deshidratación. Abdomen doloroso distendido y timpánico, formación de pseudomembranas en el recto y colon izquierdo.
- ✿ **Colitis fulminante:** Es la forma clínica de mayor gravedad. El paciente presenta signos de toxemia con fiebre alta, confusión mental, taquicardia y dolor abdominal intenso. El abdomen está distendido y con ausencia de ruidos intestinales. La dilatación puede afectar no sólo al colon sino también al intestino delgado o incluso asociarse un íleo parálítico, dando lugar a la paradoja de existir un cuadro de colitis por *C. difficile* sin diarrea. Si con tratamiento específico no se observa mejoría en las siguientes 48 horas debe plantearse la necesidad de cirugía.²⁸

☺ SIGNOS Y SÍNTOMAS

- ✧ Fiebre^{23,32}
- ✧ Náusea^{29, 32,}
- ✧ Vómito³²
- ✧ Febrícula (38-40 °C)(38-40°C)³²
- ✧ Fiebre muy alta (40°C-40.5°C)^{1,2,}
- ✧ Diarrea acuosa^{13,23,32} abundante explosiva¹⁸
- ✧ Dolor abdominal^{23,32} difuso²⁹
- ✧ Distensión abdominal³²
- ✧ Cólicos^{13,23} intensos

- ☆ Sensibilidad abdominal¹³
- ☆ Leucocitos fecales²³
- ☆ Sangre oculta en heces²³
- ☆ Estrías sanguinolentas³²
- ☆ Inflamación del intestino grueso¹⁸
- ☆ Acumulación de líquido en el intestino delgado¹³

☺ LABORATORIO

- ✿ Deshidratación^{23,32}
- ✿ Leucocitosis^{23,29}
- ✿ Hipoalbuminemia^{23,29,32}
- ✿ Neutrofilia²⁹

☺ SIGMOIDOSCOPIA (COLONOSCOPIA)

- ☺ Detectamos con ella la formación de pseudomembranas múltiples en forma de placas amarillentas redondeadas y elevadas en recto, sigmoides y colon descendente¹⁸ de 2-10 mm de diámetro²⁹ sobre

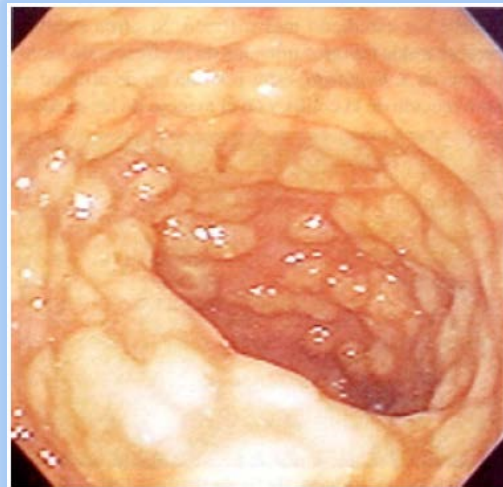


Figura 1. La sigmoidoscopia mostró múltiples placas amarillentas, elevadas en la mucosa de recto, sigmoides y colon descendente.

Fig. 14. Formación de pseudomembranas en el colon descendente, sigmoides y recto.²⁹

una superficie moderadamente inflamada y firmemente adheridas, que pueden hacerse confluentes en casos de lesiones avanzadas.¹

☺ Indicada:

- Cuando no es posible tomar muestras de deposiciones.

- Cuando es necesario un diagnóstico rápido.
- Descartar otras patologías.
- Ante sospecha alta de colitis y los test de toxinas en deposiciones son negativos.¹

● BIOPSIA

≈ Consiste en el desprendimiento epitelial y formación de una membrana gruesa y viscosa compuesta por fibrina, moco, neutrófilos y células mononucleares¹³ y residuos celulares que cubren un epitelio ulceroso.¹⁸

😊 RESULTADOS HISTOLÓGICOS:

se encontró formación de pseudomembranas con capa adherente de células inflamatorias y restos celulares en los lugares de lesión de

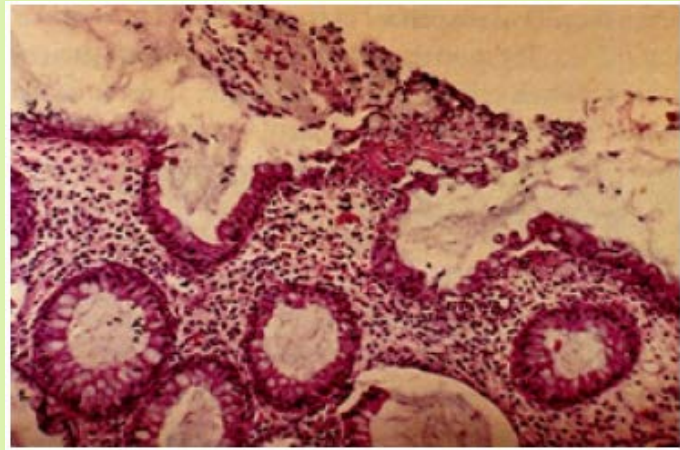


Fig. 15. Epitelio con solución de continuidad y acúmulo de fibrina, detritus celulares y exudado de polimorfonucleares en forma de "volcán de erupción".²⁹

la mucosa del colon. El epitelio superficial está denudado y la lámina propia superficial contiene un infiltrado denso de neutrófilos y trombocitos de fibrina ocasionales dentro de los capilares. Las criptas que han sufrido daños superficiales están distendidas por un exudado mucopurulento que forma una **erupción que parece un volcán**. Esos exudados coalescen hasta formar las pseudomembranas.²³

El exudado pseudomembranoso, compuesto por moco, fibrina, células inflamatorias y residuos celulares cubren un epitelio ulceroso.¹⁸



Manifestaciones extraintestinales:

- ♥ Absceso perineales o ginecológicos²⁷
- ♥ Infección de heridas²⁷
- ♥ Osteomielitis²⁷
- ♥ Infección de prótesis²⁷
- ♥ Pleuritis y empiema²⁷
- ♥ Infección del tracto urinario²⁷

Muy raros:

- ♥ Artritis⁴¹ (rodilla y tobillo)²⁷
- ♥ Bacteremia⁴¹

5. DIAGNÓSTICO

✿ Ensayo de citotoxicidad en cultivo celular.¹

Consta del aislado de las heces mediante cultivos anaerobios, en medios especiales que contienen antibióticos seleccionados. El mejor dato lo obtenemos mediante la detección de la citotoxina (en una prueba de cultivo en tejido)²⁰ la cual demora 48 horas (sensibilidad y especificidad del 97%).³²

✿ Prueba de ELISA (enzimoinmunoanálisis): Mediante kit comerciales para la enterotoxina A y B, esta puede detectarse mediante las muestras fecales.¹⁸ En las cuales se utilizan anticuerpos mono o policlonales anti-toxina.¹ (sensibilidad de 71-99% con promedio cercano al 95% y especificidad del 75-100% con promedio mayor del 95%).³²

✿ Cultivo bacteriano: Alta sensibilidad pero poca especificidad.³²

✿ Reacción de Polimerasa en Cadena: altamente sensible y específica (96-100%) pero muy costosa.³²

- ✿ **Mediante sigmoidoscopia o colonoscopia**, por la presencia de pseudomembranas en el colon.^{1, 18}
- ✿ Se confirma por **histopatología** característica.²³
- ✿ **Tomografía axial computarizada (TAC)**: criterios:³²
 - ☆ Grosor de la pared colónica de más de 4 mm, con uno o más de los siguientes signos:
 - Inflamación de la grasa pericolónica
 - Nodularidad de la pared del colon
 - Signos “del acordeón” (existencia reportada aproximadamente del 10-20% de las colitis graves)
 - Ascitis
 - Signos de la “diana”



Fig.16. Kit comercial de prueba de *Clostridium difficile* Toxina A/B.³⁵



6. COMPLICACIÓN

- ⊗ Alteraciones hidroelectrolíticas^{1, 41}
- ⊗ Hipotensión⁴¹
- ⊗ Aumento en el diámetro del intestino grueso (megacolon tóxico)⁴¹
- ⊗ Perforación de la pared del intestino grueso⁴¹
- ⊗ Insuficiencia renal⁴¹
- ⊗ Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica⁴¹
- ⊗ Sepsis y muerte⁴¹

7. TRATAMIENTO

- ♥ En casos leves Interrumpir el tratamiento farmacológico que predispone a la enfermedad.^{1, 18, 20}
- ♥ Corrección de la inestabilidad hemodinámica (**reemplazar los líquidos** y los **electrolitos** perdidos).^{18, 20}
- ♥ En casos **graves**: **Vancomicina**, vía oral. En las siguientes dosis:
 - ≈ 500 mg cada 8 horas durante 10 a 14 días.
 - ≈ 125 mg cada 6 horas durante 10 a 14 días.Solo **se recomienda** vancomicina oral en:
 - mujeres embarazadas
 - niños menores de 10 años de edad.
 - pacientes inmunocomprometidos.
 - Pacientes que ya estén recibiendo metronidazol.
 - En casos muy severos.

La reciente aparición de enterococos resistentes a la vancomicina, probablemente originados en la flora intestinal, han demostrado que se evite la administración de vancomicina oral siempre que sea posible.¹⁷



- ♥ En casos **graves: Metronidazol**, vía oral. A dosis siguientes^{1, 18, 19, 23, 28}
 - ≈ 250-500 mg cada 6 horas durante 10 a 14 días.
 - ≈ I. V. una dosis de 500 mg cada 8 horas. (Este fármaco se excreta por la bilis y sus valores bactericidas aumentan por exudación directa a través de la mucosa inflamada).^{1, 28}

- ♥ En casos **muy graves: Bacitracina**,²⁰ vía oral a siguiente dosis
 - ≈ 25 000 U cada 6 horas.
 - ⊗ La tasa de recaída es superior al tratamiento con vancomicina, pero es más cara que el metronidazol.

- ♥ **Resina de colestiramina y colestipol.** (las toxinas bacterianas producidas en el intestino se adhieren a la resina y son expulsadas con ella en las heces.)
 - ⊗ La vancomicina también se adhiere a la resina por lo que no se recomiendan en conjunto.

- ♥ **Agentes antiperistálticos:** (como los opiáceos y difenoxilato) Evitarlos porque puede prolongar y/o empeorar el estado del paciente, ya que causa espasmos intestinales, produciendo retención de las toxinas en el colon.^{1, 32}

- ♥ **La inmunoterapia pasiva (Inmunoglobulina standard)** en dosis:
 - ≈ 200-500 mg/kg de peso (se ha utilizado en 12 pacientes con respuesta favorable).³²

- ♥ **Levadura** no patógena: **Saccharomyces boulardii.** En combinación con vancomicina o metronidazol.²⁹
 - ≈ 500 mg cada 12 horas V. O.



El **tratamiento quirúrgico**: indicado en situaciones de:^{1, 28}

- ⊗ Colitis fulminante refractaria a tratamiento médico
- ⊗ Megacolon tóxico
- ⊗ Perforación de la pared del intestino

PROBIÓTICOS:

(FAO y OMS) define a los probióticos como suspensiones de microorganismos vivos que, al administrarse en las cantidades adecuadas, benefician de forma perceptible la salud del hospedador.^{16, 36}

Los probióticos se utilizan de forma rutinaria en animales de granja para prevenir problemas digestivos. Se han utilizado cepas de *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Bacillus* y *Saccharomyces* con este fin de forma satisfactoria, por lo que cabe esperar que un tratamiento similar en seres humanos pueda tener efectos semejantes.

Diversas dolencias humanas han respondido positivamente a la administración de probióticos. Los lactobacilos probióticos también se han utilizado para tratar infecciones urogenitales en seres humanos.¹⁶

Los investigadores han propuesto que los probióticos pueden prevenir la diarrea, mediante la interrupción de cualquiera de sus posibles mecanismos: 1) por el mantenimiento de la flora intestinal, 2) fermentación de los carbohidratos, 3) por inhibición competitiva del crecimiento patógeno.³⁶

Se ha demostrado en estudios que *S. boulardii* que inhibe directamente la toxina de *C. difficile*. También que *L. rhamnosus* aumenta la producción de mucina intestinal, lo que mejora las defensas de la barrera del epitelio y aumenta la absorción del agua en el colon, lo que reduce directamente la diarrea.³⁶

Hasta el momento se han hallado pruebas que sugieren que la composición de la microbiota normal del intestino puede cambiar rápidamente mediante la administración de probióticos. Sin embargo, a largo plazo, la microbiota intestinal regresa a su estado original, lo cual indica que, con toda probabilidad, los probióticos sólo surten efecto a corto plazo. Así pues, pese a que los probióticos pueden ser beneficiosos para la salud (especialmente en el restablecimiento de la microbiota normal de intestino después de que ésta experimente cambios drásticos), no existen pruebas sólidas que demuestren que estos beneficios sean definitivos ni duraderos.¹⁶

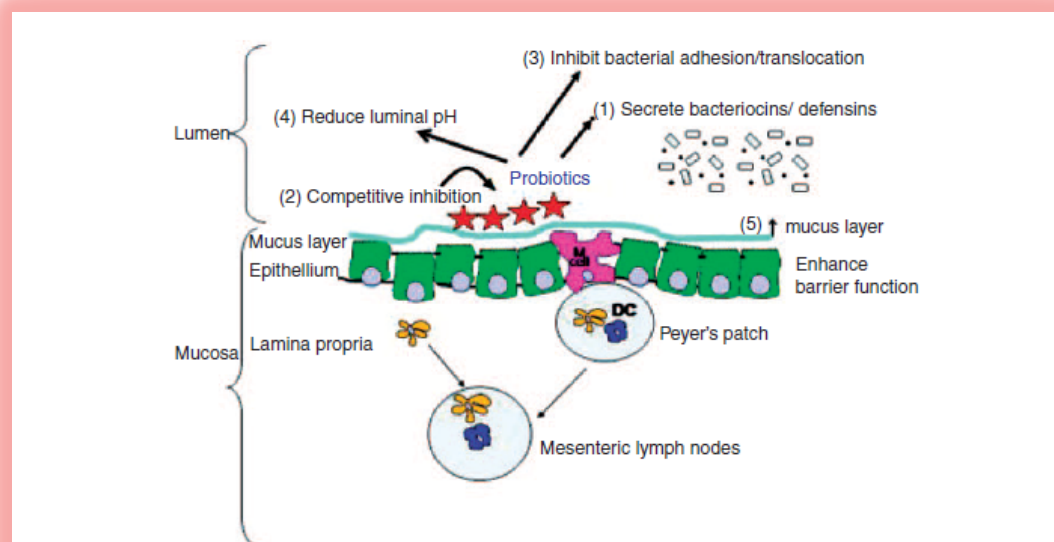


Figure 1. Inhibition of enteric bacteria and enhancement of barrier function by probiotic bacteria. Schematic representation of the crosstalk between probiotic bacteria and the intestinal mucosa. Antimicrobial activities of probiotics include (1) the production of bacteriocins/defensins, (2) competitive inhibition with pathogenic bacteria, (3) inhibition of bacterial adherence or translocation, and (4) reduction of luminal pH. Probiotic bacteria can also enhance intestinal barrier function by (5) increasing mucus production. Reproduced from Ng [2008], with permission of John Wiley & Sons, Inc.

Fig. 17. Mecanismo de acción de los probióticos.³⁶



8. PRONÓSTICO

En general el tratamiento **da buenos resultados** y el paciente mejora. Aproximadamente del 15-20% experimenta una recaída dentro de 1-5 semanas, pero vuelven a responder al tratamiento con Metronidazol y Vancomicina.¹

Cada vez es más frecuente encontrar cepas de *C. difficile* resistente a antibióticos.²³

9. PREVENCIÓN

No hay medidas preventivas específicas, ya que su transmisión es elevada a través del cuidado personal y de los instrumentos.¹ No se dispone de ninguna vacuna ni fármaco preventivo.¹⁸

Recomendaciones:

- ☺ Una buena salud, reduce el riesgo de una infección.
- ☺ Antibióticoterapia racional

10. MEDIDAS DE CONTROL

El control se efectúa mediante la selección razonable de antibióticos y la atención a los procedimientos hospitalarios para evitar la infección cruzada con sigmoidoscopia.²⁰

Los pacientes infectados pueden excretar una gran cantidad de esporas que pueden sobrevivir durante meses en el ambiente, no son destruidas por la desinfección de manos estándar (mediante a fricción por alcohol) por lo que se recomienda realizar la higiene de las manos mediante lavado con agua y



jabón antiséptico con clorhexidina, después de atender a estos pacientes. Además, es importante la utilización de equipos de protección personal que incluyan el uso de bata y guantes.

Todos los pacientes sospechosos de padecerlo deberían ser alojados en una habitación individual, este aislamiento debería continuar al menos hasta dos días después de cesar la diarrea o al menos hasta que las heces del paciente adquieran una consistencia normal. La descontaminación de todo el equipamiento compartido por los pacientes, incluyendo los termómetros, manguitos de presión, mesillas, etc. con desinfectantes clorados.³³

11. IMPLICACIÓN ODONTOLÓGICA

Las infecciones de la cavidad bucal son un problema de salud pública frecuente y motivo constante de prescripción antibiótica.³⁷

PROCESO INFECCIOSO ³⁷	BACTERIAS PREDOMINANTES ³⁷	TRATAMIENTO ³⁷
Caries	<i>Streptococcus mutans</i> <i>Actinomyces spp</i> <i>Lactobacillus spp</i>	Eliminación de la caries y colocación de restauración.
Gingivitis	<i>Campylobacter rectus</i> <i>Actinomyces spp</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Streptococcus anginosus</i>	Local: Eliminación de placa GUN: Antibiótico sistémico, se recomienda el desbridamiento con irrigación abundante, aplicación tópica de enjuagues bucales con clorhexidina (controlar dolor y ulceración)
	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Bacteroides forsythus</i>	Desbridamiento, eliminación de cálculo y alisado de la raíz.



Periodontitis	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i>	Enjuagues con clorhexidina y cepillado. Antibiótico sistémico solo en periodontitis agresiva.
Absceso periapical	<i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Prevotella oralis</i> <i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Streptococcus anginosus</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i>	Desbridamiento y drenaje quirúrgico más antibiótico sistémico.
Pericoronaritis	<i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Fusobacterium spp</i>	Antibiótico sistémico, para evitar diseminación de la infección. Desbridamiento, irrigación y enjuague de áreas afectadas incluso extracción del diente.
Periimplantitis	<i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus spp</i>	Tratamiento antibiótico con desbridamiento mecánico y enjuagues con clorhexidina.
Endodontitis (pulpitis)	<i>Peptostreptococcus micros</i> <i>Porphyromonas endodontalis</i>	Tratamiento de conductos. Tratamiento antibiótico



Prevotella intermedia sistémico.
Prevotella
melaninogenica
Fusobacterium
nucleatum

Infección odontogénica	Fármaco de elección (vía oral y/o tópica)	Alternativa (vía oral y/o tópica)
Gingivitis marginal	Clorhexidina	
Gingivitis ulcerativa necrotizante	Amoxicilina/clavulánico o amoxicilina + metronidazol + clorhexidina	Clindamicina + clorhexidina
Periodontitis crónica	Amoxicilina/clavulánico o metronidazol + clorhexidina	Clindamicina o doxiciclina + clorhexidina
Periodontitis agresiva	Amoxicilina/clavulánico o metronidazol o doxiciclina oral + clorhexidina	Clindamicina o azitromicina o claritromicina
Pulpitis aguda	Amoxicilina/clavulánico	Clindamicina o azitromicina o claritromicina
Absceso periapical	Amoxicilina/clavulánico	Clindamicina o azitromicina o claritromicina
Absceso periodontal	Amoxicilina/clavulánico	Clindamicina o azitromicina o claritromicina
Pericoronaritis	Amoxicilina/clavulánico	Clindamicina o azitromicina o claritromicina

Tabla de antibióticos y antisépticos de uso en infecciones odontogénicas.³⁷

Antibiótico	Dosis Adultos	Dosis niños	Observaciones
Amoxicilina	1000 mg /8-12 horas	50 mg/Kg/día en 3 dosis	
Amoxicilina + Ac. clavulánico	2000 mg+125 mg /12 h [†] 875 mg+125 mg /8 h	40-80 mg/Kg/día en 3 dosis 500 mg+125 mg /8 h	
Clindamicina	150-450 mg /6 horas	25 mg/kg/día en 3-4 dosis	
Claritromicina	500 mg /12 horas	7,5-15 mg/kg/día 12horas	
Doxiciclina	100 mg /12 horas	2 mg/kg/día 12 horas	En niños intentar otro antimicrobiano
Eritromicina	500-1000 mg /6 horas	50 mg/kg/día en 3 dosis	
Metronidazol	500-750 mg /6-12 horas	45 mg/kg/día en 3 dosis	
Azitromicina	500 mg/día durante 3 días consecutivos	10 mg/kg/día durante 3 días consecutivos	

Tabla de posología de diferentes antibióticos.³⁷



ANTIBIÓTICOS DE USO FRECUENTE EN ENDODONCIA	
Antibiótico ³⁹	Antibiótico ³⁸
Penicilina VK	Penicilinas <ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Amoxicilina Ⓢ Ampicilina
Ampicilina	Lincosamidas <ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Clindamicina
Amoxicilina	Eritromicina
Claritromicina y Acitromicina	Tetraciclina
Cefalosporinas	Metronidazol
Metronidazol	Cefalosporinas
Clindamicina	Quinolonas

ANTIBIÓTICOS DE USO FRECUENTE EN CIRUGIA ⁴⁰			
1ª Elección	2ª Elección	3ª Elección	
Penicilinas naturales <ul style="list-style-type: none"> Ⓢ P. G. sódica Ⓢ P. G. potásica Ⓢ P. G. benzatina Ⓢ P.G. procaína Ⓢ P. V. 	Metronidazol	<ul style="list-style-type: none"> ≈ Aminoglucósidos ≈ Penicilinas isoxazolicas (doxacilina) ≈ Cefalosporinas ≈ Vancomicina 	
	Penicilinas asociadas a inhibidores de β-lactamasa	<ul style="list-style-type: none"> ≈ Tetraciclinas ≈ Cloranfenicol 	
	Aminopenicilasa <ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Ampicilina Ⓢ Amoxicilina 	Lincosamidas <ul style="list-style-type: none"> Ⓢ Clindamicina 	<ul style="list-style-type: none"> ≈ Quinolonas ≈ Oxazolidinonas
	Macrólidos		



CONCLUSIONES

Los cirujanos dentistas debemos conocer este tema e incluso de las graves consecuencias que este padecimiento trae consigo y lo mucho que podemos hacer al respecto para evitar daños irreversibles a causa de una mala prescripción médica; debido a la imprudencia, negligencia o/e impericia.

Al conocer el mecanismo fisio-histo-patológico del sistema afectado podemos comprender más ampliamente las consecuencias, que lo que le sucedería si se prescribe un medicamento agresivo en una infección no tan severa.

Uno de los factores de riesgo es la prescripción de antibióticos de amplio espectro, como la amoxicilina y la clindamicina, de frecuente prescripción por los cirujanos dentistas. Es importante saber que uno de los factores causantes del desarrollo de la colitis pseudomembranosa es el acto nocivo de muchos pacientes de automedicarse en cuanto sienten dolor; medida que se ha reducido con las nuevas normas y reglamentación sobre la venta de fármacos.

Al realizar la historia clínica, debemos estar muy atentos con los medicamentos que el paciente refiera haber tomado en los últimos tres meses, recordemos que los signos y síntomas pueden aparecer en días hasta meses después de haber terminado la antibióticoterapia. El detectar oportunamente las manifestaciones clínicas y antecedentes de haber tomado fármacos durante mucho tiempo, podrían proporcionarnos los elementos necesarios para hacer un diagnóstico oportuno; evitando así sus complicaciones.

El diagnóstico, posiblemente no podamos llevarlo a cabo en el consultorio, pero es importante que, bajo ésta sospecha, se lleven a cabo las medidas de



control y prevención de la enfermedad, pues sus esporas logran sobrevivir por meses.

Sabiendo ya de antemano que no debemos permanecer ajenos, incompetentes o indiferentes ante el problema de cualquier padecimiento médico por consecuencias de la práctica odontológica. La colitis pseudomembranosa es una inflamación del colon por las toxinas liberadas por el microorganismo *Clostridium difficile*; por la alteración de la microbiota intestinal, permitiendo así la colonización excesiva de esta bacteria oportunista.

En cuanto a los probióticos, se han hecho estudios para ver si su efectividad es como tratamiento o preventivo. Por el momento solo *S. boulardii* y *L. rhamnosus* han demostrado eficacia. El primero, en conjunto como tratamiento con vancomicina o metronidazol. Pues estos son los medicamentos de primera elección para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa.

Es de vital importancia salvaguardar la salud de los pacientes, valorando en todo momento la posible aparición de efectos adversos, así como, evitarlos y corregirlos, si es que aparecen.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORELLANA, Alejandra. Salazar, esmeralda. Acta Odontológica Venezolana. **Colitis pseudomembranosa asociada al uso de antibióticos**. Vol. 47 N^o 2: 2009^l
2. CASTAGLIUOLO, Ignazio. LaMont J. Thomas. Keio J Med. **REVIEW. pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Clostridium difficile infection**. 48 (4); 169-174 febrero 1999.
3. SANZ Santaefemia. **Infección por Clostridium difficile en niños sin riesgo previo**. Pág. 420-421.
4. CARLSON, Bruce M. **Embriología humana y biología del desarrollo**. 3^a edición, Madrid España, editorial elsevier, 2005 (pág. 353- 361).
5. LANGMAN, Sadler T.W. **Embriología médica. Con orientación clínica**. 9^a edición. Buenos aires. Editorial médica panamericana 2004 (pag.322-323,334).
6. LATARJET, Michael. A. Ruiz Liard. **Anatomía humana**.4^a edición. Buenos Aires: Editorial medica panamericana. 2005 (pág. 1457-1459)(QM23.2 L37).
7. HERRERA Saint Leu, Patricia. **Anatomía integral**. Editorial trillas, 2008. (pág.839-845) (QM23.2 A533).
8. DRAKE, Richard L. **Gray Anatomía para estudiantes**. 1^a edición, editorial Elsevier. (pág. 279-280).
9. Imagen anatómica del colon. Revisado el 24/septiembre/2012 12:04 pm <http://hnncbiol.blogspot.mx/2008/01/sistema-digestivo-ii.html>
10. Imagen constitución anatómica del colon. Revisado el 24/septiembre/2012 12:15 pm. <http://tema6funciondenutricion.blogspot.mx/2011/05/art-9-imagenes-del-intestino-grueso.html>



11. MOORE, Keith L. **Anatomía con orientación clínica**. 5ª edición. Editorial médica Panamericana. México 2007.
12. GENESER, Finn. **Histología sobre bases biomoleculares**. 3ª edición, editorial médica panamericana. 2000 (pág. 509).
13. GARTNER, Leslie P. **Texto atlas de Histología**. 3ª edición, editorial McGraw Hill Interamericana. México 2008. (pág. 407-410).
14. STEVENS, Alan. Lowe, James. **Histología humana**. 2ª edición, Madrid España, 1998 (pág. 208-209).
15. GANONG, Williams F. **Fisiología médica**. 19ª edición, editorial el manual moderno. México 2004. (pág. 553-577).
16. MADIGAN, Michael T. **Biología de los microorganismos**. 12ª Edición, 2009 (pág. 909-913).
17. MIMS, Cedric. **Microbiología médica**. 2ª edición, editorial Harcourt. (pág. 264-265, 411-431, 519-521).
18. HARVEY, Richard A. **Microbiología**. 2ª edición 2008 (pág. 149-158, 336-337).
19. MURRAY, Patrick R. **Microbiología médica**. Editorial Mosby year book. España 1992.
20. SPICER, W. John. **Microbiología clínica y enfermedades infecciosas. Texto y atlas en color**. 2ª edición. Editorial elsevier. 2009. (pág. 40-41).
21. Colitis pseudomembranosa 21-Septiembre-2012 5:23 pm http://es.wikipedia.org/wiki/Colitis_pseudomembranosa
22. HARRISON. **Principios de medicina interna**. 14ª edición editorial McGraw Hill. 1998.
23. KUMAR, Vinay. **Patología estructural y funcional**. 8ª edición. Editorial elsevier. Barcelona 2010.
24. Imagen de la bacteria y las esporas del *Clostridium difficile*. En el tracto gastrointestinal. <http://mx.globedia.com/ahora-medicos-transplantarte-caca> revisado el 21/septiembre/2012 a las 2:15 pm.



25. Sobre las toxinas de *Clostridium difficile*. Revisado el 21 de septiembre de 2012 a las 2:43 pm.
<http://microbiologiaclinica.blogspot.mx/2011/12/sobre-la-toxina-de-clostridium.html>
26. ROTHENBACHER, Francesca P. y col. ***Clostridium difficile MazF Toxin Exhibits Selective, Not Global, mRNA Cleavage***. Journal of Bacteriology Volume 194 Number 13 July 2012 p. 3464–3474.
27. PAREJA Sierra, T, Hornillos Calvo, M. ***Diarrea asociada a Clostridium difficile en el paciente anciano***. Rev Clin Esp. 2007; 207(2):86-90.
28. Diarrea post-antibiótico y colitis pseudomembranosa.
<http://www.salutms.cat/web/launcher.aspx?id=119563> Revisado el día martes 4 de Septiembre del 2012.
29. SOLANA de Lope, Jaime y col. ***Colitis pseudomembranosa: presentación de cuatro casos***. Rev Gastroenterol Méx 1997 62(2):113-116.
30. Imagen de mecanismo de patogenia del *Clostridium difficile*.
<http://www.cdif-support.co.uk/about.htm> revisado el día 21 de septiembre de 2012 a las 2:12 pm.
31. RAMIREZ, Relinque L., Melero, Bascones M. ***Manejo general y extrahospitalario de la diarrea aguda infecciosa y de la diarrea asociada a antibióticos***. Medicine, 2010; 10(51): 3440-3445.
32. CABEZÓN, R. ***Colitis pseudomembranosa***. Gastr latinoam 2004; vol15, N^o 2: 116-119.
33. ASECIO, Ángel. Monge, Diana. ***Revisión: Epidemiología de la infección por Clostridium difficile en España***. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30 (6):333–337.
34. I. RAMACHANDRAN, R. Sinha, P. Rodgers. REVIEW ***Pseudomembranous colitis revisited: spectrum of imaging findings***. Clinical Radiology (2006) 61, 535–544.



35. Imagen de la prueba de las toxinas A y B del *C. difficile* <http://www.remel.com/promotions/cdifficile/ProSpecT.aspx> revisado el día 21 de septiembre a las 2:11 pm.
36. HICKSON, Mary. ***Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infection.*** Ther Adv Gastroenterol (2011) 4(3) 185-197.
37. BASCONES A, Aguirre JM, Bermejo A, Blanco A, Gay-Escoda C, González-Moles MA et al. ***Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas.*** Med Oral, Patol Oral, Cir Bucal 2004;9:363-76.
38. CANALDA Shali, Carlos. ***Endodoncia: técnicas clínicas y bases científicas.*** Editorial Masson, Barcelona 2001.
39. COHEN, Stephen. ***Vías de la pulpa.*** 8ª edición. Editorial elservier science. España 2002.
40. GAY Escoda, Cosme. ***Tratado de cirugía bucal.*** Editorial ergon. Madrid 2004.
41. COHEN, H Stuart y col. ***Guías de práctica clínica para la infección por Clostridium difficile en adultos: actualización 2010 realizada por la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA).*** Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5): T1-T28.