

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA
DE GRANADA

DIARREAS ASOCIADAS AL USO DE ANTIBIOTICOS
CLOSTRIDIUM DIFFICILE

DISCURSO

Para la recepción pública del Académico Electo
ILMO. SR. D. ALEJANDRO BONETTI MUNNIGH
Leído el día 3 de Octubre del 2003

Y contestación del Académico Numerario
EXCMO. SR. D. GONZALO PIEDROLA ANGULO.

SILLÓN
Nº
39



ALMERIA, 2003

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA
DE GRANADA

DIARREAS ASOCIADAS AL USO DE ANTIBIOTICOS
CLOSTRIDIUM DIFFICILE

DISCURSO

Para la recepción pública del Académico Electo
ILMO. SR. D. ALEJANDRO BONETTI MUNNIGH
Leído el día 3 de Octubre del 2003

Y contestación del Académico Numerario
EXCMO. SR. D. GONZALO PIEDROLA ANGULO.



ALMERIA, 2003

ÍNDICE

SALUTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS	7
INTRODUCCIÓN	13
DIARREA. SEMBLANZA HISTÓRICA HASTA NUESTROS DÍAS	15
MICROBIOTA INTESTINAL. INTERÉS. ESTADO ACTUAL. PREBIOTICOS Y PROBIOTICOS	23
ERA ANTIBIÓTICA. BREVE RESEÑA Y DESARROLLO HISTÓRICO HASTA NUESTROS DÍAS	26
DIARREAS ASOCIADAS AL USO DE ANTIBIÓTICOS. HISTORIA	30
PATOGENESIS DE LA INFECCIÓN POR <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i>	32
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	34
DIAGNÓSTICO	43
DIARREA NOCOSOMIAL POR <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i>	47
TRATAMIENTO	50
CONSIDERACIONES FINALES	55
BIBLIOGRAFÍA	57
DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL EXCMO. SR. D. GONZÁLO PIÉDROLA ANGULO. ACADÉMICO DE NÚMERO	67

SALUTACIÓN Y AGRADECIMIENTO.

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia de
Medicina de Granada.

Excelentísimos e Ilustrísimos Señores Académicos

Ilustrísimo Sr. Presidente del Colegio Oficial de Médicos de Almería

Excelentísimas e Ilustrísimas autoridades

Señoras y Señores

Querida Familia

Amigos todos:

Me siento muy honrado, profundamente agradecido por esta muy importante distinción y reconocimiento que hoy se me hace, uno de los mayores, que en la vida profesional se pueda anhelar y que francamente creo no ser merecedor del mismo.

Haciendo un profundo examen de conciencia, que lo amerita esta importante situación, reflexiono, que si algún mérito, existe y así podemos llamarle, no ha sido otro que trabajar día a día, año tras año, con enorme ilusión, con afán de superación y con entrega a mis pacientes, a los cuales he tenido la suerte de atender a lo largo de 28 años de ejercicio profesional, poniendo a su disposición mis humildes y limitados conocimientos, pero sobre todo procurando aliviar el dolor físico y cómo no, el espiritual.

Representa para mí, este alto honor, un profundo estímulo, para lo que más me ilusiona hacer, cual es, mi dedicación, al ejercicio de la Medicina Hospitalaria, en su vertiente asistencial del día a día, en un Hospital Comarcal, uno de los fines más nobles que podamos desempeñar los profesionales de la Medicina, "Atender a nuestros pacientes". Hoy con un gran desarrollo tecnológico, pero donde debe prevalecer la relación médico-enfermo, la simbiosis de ambos, es la esencia de la profesión y del futuro de la misma. La tecnología será siempre bienvenida, por lo que ello representa en el bien de la humanidad, pero nunca desplazará al hombre, en su papel de la relación humana.

Genoma, Telemedicina, Terapia Génica son ejemplos de un gran esfuerzo multidisciplinario que ha logrado que la Medicina obtenga un desarrollo impresionante y se encuentre entre las ciencias más avanzadas, pero sin prescindir de la relación médico-paciente.

El poder compatibilizar mi ejercicio profesional con una de mis grandes ilusiones y pasiones, como es la Formación Médica Continuada, representa una de las mayores satisfacciones. Simbiosis entre ambas actividades, que hoy se ven potenciadas y aumentadas en todas sus dimensiones.

Nos encontramos celebrando este magno acontecimiento en Almería, tierra bendita, mi tierra de adopción, a la cual visité por primera vez de estudiante, cursando el primer año, en 1970 y se cumplió su máxima de donde "Nunca serás un extraño", siendo acogido como un hijo por la Familia Fernández Amate, hoy aquí presentes entre nosotros y posteriormente llegamos a Huércal Overa, mi mujer, mis 3 hijos de pequeña edad, mi suegra y yo, en 1979, siendo acogidos con el mismo entrañable cariño propio de la tierra almeriense, por familias muy unidas a nosotros como las de Enciso Mena, Aznar Oller y Bernal Asensio entre otras. Gracias

de todo corazón.

Este gran acto se desarrolla en un aula emblemática del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Almería, la dedicada a la memoria de unos de nuestros más grandes científicos y primer premio Nóbel D. Santiago Ramón y Cajal y desde ella nos contempla la Almería científica y médica, desde Aben Jatima nacido en Almería en 1323, médico, literato y filósofo, el cual destacó por su encomiable bondad, amena conversación, sutil comprensión y vastísima erudición, hasta nuestros días, donde ilustres facultativos han conformado la historia de la ciencia médica en Almería y recientemente en el centenario de nuestro colegio han sido fielmente reconocidos.

Mi agradecimiento muy especial, sincero y emotivo a los que me propusieron a la Academia. Al Dr. D. Juan Verdejo Vivas ejemplo en la Medicina Almeriense, como profesional excelente, entregado y comprometido. Al Prof. Blas Gil Extremera al cual me unen múltiples lazos desde mi formación en la Cátedra de Patología Médica de la Facultad de Medicina de Granada (Prof. Peña Yáñez) y en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico de Granada, pasando por la dirección de mi Tesis Doctoral. Une en su persona una amplia experiencia científica, con unas dotes humanas excepcionales.

Al Prof. Gonzalo Piedrola Angulo artífice de mi presencia en el día de hoy aquí, con el cual he tenido una relación muy estrecha a lo largo de los últimos 20 años en el campo de la Formación Médica Continuada y en todo el ámbito científico, al igual que con la Prof. María del Carmen Maroto Vela, ambos con su maestría, profundidad, su amistad sincera, su gran humanidad y sabiduría, han calado muy profundamente en mí. Gracias de todo corazón Profesores Piedrola Angulo y Maroto Vela.

Al Prof. Peña Yáñez mi maestro a lo largo de mi formación universitaria y hospitalaria en los campos de la Medicina Interna y Gastroenterología, el cual nos transmitió sus profundos conocimientos y su rigurosidad científica.

Al Presidente de la Academia el Prof. Enrique Villanueva Cañadas, del cual he sido alumno suyo durante la etapa universitaria y me ha distinguido con su amistad y apoyo.

Al Prof. Fernando Escobar Jiménez, amigo entrañable, por su apoyo permanente e incondicional.

Asimismo debo de agradecer al resto de los Académicos que depositaron su confianza en mí.

Al Dr. D. Francisco Ortega Viñolo, Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Almería, con el cual me unen vínculos muy profundos y directos, en el área profesional, humana y afectiva. Ha sido, es y será ejemplo para los Médicos Almerienses, por su entrega incansable en bien de la Sanidad y la adecuada Formación Médica Continuada, con su trabajo entusiasta, incansable y riguroso. Es de obligada referencia mi pertenencia a la Junta Directiva del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Almería en los últimos diez años, siendo una etapa profundamente enriquecedora para mí en todos los aspectos.

A mi mujer Laura, unido a ella desde temprana edad, de la época estudiantil de Medicina. Hemos crecido juntos a lo largo de los años de feliz unión en el amor, en la familia, en el trabajo y en la ciencia. Gracias Tesoro.

A mis padres, quiero dedicar un emotivo y profundo recuerdo y a quienes les debo todo. Mi madre con problemas de salud, que le impiden estar en esta sala y mi padre ausente físicamente, desde hace ya cinco años, siempre presente conmigo espiritualmente, ejemplo fundamental en mi vida, ha sido, es y será mi estrella y mi guía. Gracias Papá.

A mis hijos, los grandes motores de mi vida, Mario, Marian y Laurita. A mi nieto Mario Alejandro que representa el futuro, la ilusión y la vida misma.

Un sincero agradecimiento a todos mis compañeros del Hospital la Inmaculada de Huércal Overa, así como a todo el Servicio de Medicina Interna y de la Unidad de Digestivo, en especial al Dr. D. Alfonso Infantes Velásquez.

En este capítulo de agradecimientos es preciso hacer referencia a dos profesionales excepcionales y compañeros en las labores de Formación Médica Continuada a lo largo de más de 10 años de colaboración muy estrecha, los Dres. Carmelo del Hoyo Lozano y José Manuel Molina Montes y a todos aquellos que de manera directa e indirecta han colaborado en esta noble y digna tarea.

Siendo preceptivo realizar una semblanza del Académico que ocupó el sillón vacante debo de decir con profundo respeto y admiración que D. Cristóbal Gómez Romero nació en Almería en 1916, brillante especialista en Obstetricia y Ginecología formado en la Facultad de Medicina de Granada y en el Chelsea Hospital de Londres, leyendo su tesis doctoral en la Universidad Central de Madrid sobre el *Metabolismo basal durante el embarazo, parto y puerperio*, obteniendo la calificación de Sobresaliente. Ocupó múltiples cargos asistenciales a lo largo de una dilatada y fructífera

actividad asistencial, siendo autor de innumerables trabajos y comunicaciones a Congresos nacionales e internacionales.

Ingresó en esta Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental el 17 de marzo de 1989, en acto solemne celebrado en Granada, en el que pronunció su discurso de recepción sobre *Avances en Obstetricia y Ginecología durante los últimos cincuenta años*, que fue contestado en nombre de la Corporación por nuestro inolvidable profesor D. Vicente Salvatierra Mateu.

2. Introducción.

En mi vertiente de Médico Gastroenterólogo-Internista existen múltiples retos científicos profesionales, a los que a diario nos enfrentamos y que nos acompañan en nuestro quehacer y se convierten en habituales dentro de nuestra actividad.

La patología que por su prevalencia nos toca a diario vivir es muy amplia y atractiva en todas sus dimensiones, tales como la dispepsia, el síndrome del intestino irritable, la enfermedad ácido péptica, el cáncer colorectal y la enfermedad inflamatoria crónica intestinal, entre otras.

La elección del tema que hoy nos ocupa "Diarreas asociadas al Uso de Antibióticos. *Clostridium difficile*" representa un atractivo muy especial y sin lugar a dudas es una entidad con amplia repercusión e interés. La diarrea es una de las patologías más prevalentes en la práctica clínica, y los antibióticos representan uno de nuestros arsenales terapéuticos más importantes y trascendentes.

La diarrea es una de las complicaciones más frecuentes asociadas a la terapéutica antibiótica (1). *Clostridium difficile* es ampliamente reconocido como la causa más frecuente de diarrea, y asociada al uso de antibióticos y de colitis. La colonización del tracto intestinal se produce sólo tras la alteración de la microbiota intestinal por el tratamiento antibiótico.

Se estima que está presente entre un 20-30% de los pacientes que desarrollan diarrea en el curso del tratamiento antibiótico; el 50-70% de los casos de colitis asociadas al uso de antibióticos, y en más de un 90% de los pacientes con colitis pseudomembranosa.

En el día de hoy la incidencia de episodios diarreicos relacionados con el uso de antibióticos, oscila entre el 3.2 y el 29%. Aproximadamente un 15% de los pacientes hospitalizados que reciben β -lactámicos desarrollan diarrea y esta proporción se aumenta entre un 10-25% cuando los pacientes reciben clindamicina.

Clostridium difficile es de las causas más frecuente de infecciones intrahospitalarias adquiridas (nosocomiales), y es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes mayores hospitalizados.

Estos datos revelan en si mismos la trascendencia e importancia del tema elegido para la ocasión.

3. Diarrea. Semblanza histórica hasta nuestros días.

Tipos y clasificación.

DIARREA.

Etimológicamente proviene del latín *diarrohea*, y significa fluir a través, y ya su descripción y conocimiento se remonta a las épocas más remotas del conocimiento médico.

El término actual utilizado de diarrea se lo debemos a Sauvage de la Croix en su nosología metódica (Paris 1771), sin embargo ya Galeno usaba el termino de “Reuma Gastros” y Alesandro de Tralles el de “Rheumatismus” (en el sentido de fluxión o flujo) y Celso la llamaba “defluxio”. (2)

En los escritos de Hipócrates, ya se le da una importancia vital, con connotaciones de tipo diagnosticas y terapéuticas, así en las “Prenociones” leemos:

- “Heces liquidas y abundantes evacuadas a intervalos breves y las muy acuosas que no se detienen en las enfermedades agudas, son patológicas.
- Heces viscosas, no moderadas o blancas son patológicas, así también las espumosas o muy biliosas. Aquellas que presentan un depósito verde, acuoso o sean purulentas, las negras, conteniendo sangre y las muy rojas, lavadas son patológicas.
- Eliminar con las heces mucha sangre con coágulos es letal, las heces blancas y liquidas con el vientre meteorizado son funestas...”

En aquellas descripciones iniciales, el aspecto de las heces es fundamental, pero ciertamente no se alcanza a distinguir ninguna noción fisiológica o etiológica de las entidades.

Sin embargo Celso, a comienzos de nuestra era (30 a.C.) nos aporta mayores elementos semiológicos y así tenemos: “En la disentería los enfermos eliminan sangre que esta mezclada con material fecal, siempre líquido, a veces con moco; también eliminan fragmentos de carne, se siente un estímulo frecuente a ir de cuerpo; se advierten dolores en el ano y se elimina sólo escaso material fecal cada vez”

El mismo autor precisa aún mejor en su capítulo sobre la diarrea indicando:

“A menudo es un bien para la salud tener diarrea durante un día, o también por unos días, a condición, de que no haya fiebre y que no dure más de siete días. El cuerpo de este modo se limpia y se libera con ventajas de las sustancias que, retenidas adentro, habrían podido dañarlo; los únicos remedios que se utilizan... son la sed, el hambre y el vómito”

Más tarde, con Galeno, (129-201 d.C.) la teoría de los humores se vuelve más compleja, pero las enfermedades son referidas al exceso, al defecto y sobre todo a la alteración de los cuatro humores fundamentales. En su tratado de higiene, “De Sanitate tuenda”, es clara la persistencia de esta idea de eliminación de los tóxicos y así leemos “El anciano conservará la libertad de vientre...”

Esta idea, como observaremos, influirá durante siglos sobre todas las teorías; así tenemos que Jean Fernel en el Siglo XVI, a pesar de sus inicios de estudios y análisis fisiológicos, es dependiente de las ideas de los humores: “un emético o un purgante en algunos casos curan el vómito y la disentería, liberando al estómago o al intestino de las sustancias que lo perturban”.

Existen testimonios de su farmacopea que comprende tres clases de fármacos: alterantes, evacuantes y purgantes, comprendiendo estos últimos los que permiten la expulsión del organismo de todo humor nocivo.

En los comienzos del siglo XIX, Brousaiss (1772-1838) con gran elocuencia y recia personalidad impone su dogma en la clasificación de las diarreas. Nos describe la siguiente situación clínica: “El mes pasado habíamos visto un hombre afectado de una gastroenteritis tan intensa, que habría podido ser confundida por un médico alarmista, con un *cólera morbus*. Vomitaba, evacuaba el vientre, tenía los ojos rojos, estaba verdaderamente cadavérico. Una aplicación de sanguijuelas en la zona epigástrica hizo cesar el vómito y otra a nivel anal detuvo la diarrea”.

Posteriormente este autor afirmaba: “El tratamiento de la gastroenteritis es el punto fundamental de la medicina y no es más que por una extraña aberración del juicio, el que un grupo la considere como una parte menor en la historia de las enfermedades. El tratamiento se efectúa modificando las influencias externas nocivas que actúan sobre el enfermo, haciendo de modo que lo que hipotéticamente actúa como cuatro no actúe más que como dos. Este es vuestro papel en la sociedad”.

Zimmerman paralelamente a su vez afirmaba que los eméticos eran el mejor tratamiento contra la disentería y afirmaba. “Estando la enfermedad circunscripta a la parte inferior estimulando la parte superior, operaba una revulsión, no porque las sustancias nocivas fueran expulsadas, sino porque una lluvia pancreatobiliar y mucosa que venía desde arriba, determinaba la resolución de la congestión de abajo”.

El desarrollo progresivo permite avances en la clasificación de las diarreas y es así como Sauvage describe veintiuna clases de diarreas, entre

las cuales se encuentran las estercólicas, vulgaris, febrilis, pituitosa, carnososa, celíaca, artrítica, serosa y purulenta, entre otras. Dreysing en Alemania y Hecker en Inglaterra por su parte disponían de clasificaciones de igual trascendencia.

Los agentes etiológicos son a su vez descritos de manera paulatina y así en 1875 Losch describe la ameba disentérica, al que siguen los trabajos de Councilman, Lafleur y Kartulis en 1885 en la identificación de las disenterías bacterianas.

La identificación del Bacilo de Eberth en 1880, ciento cuarenta y uno años de la descripción inicial de la enfermedad por Huxham como la "fiebre lenta nerviosa", denominada posteriormente fiebre tifoidea, significó un paso significativo en el progreso de las diarreas infecto-contagiosas, culminados con el descubrimiento del cloramfenicol como tratamiento eficaz de la enfermedad.

En 1888 Samuel Gee realiza la siguiente afirmación en la Enfermedad Celíaca: "Si el enfermo puede ser curado, es gracia a la dieta; debe de limitarse la ingestión de farináceos".

La descripción de la enfermedad la realiza Thayssen en 1932, pero no es hasta los estudios de Van de Kamer (1950) y Hekkens (1978) en los que se resalta y demuestra que la gliadina de los cereales es la responsable de la atrofia del intestino delgado.

En 1890 White y Faber 1897 sugieren por primera vez el papel del asa ciega intestinal y el de la proliferación bacteriana, en el origen de las anemias macrocíticas.

Las observaciones de micosis digestivas la realiza Langenbeck en 1939 con la descripción de *Candida albicans*, incrementándose su frecuen-

cia considerablemente posteriormente tras la antibioterapia.

Las primeras descripciones del esprue tropical se deben a William Hillary en Barbados en 1759, continuando posteriormente los autores ingleses en 1818 en la India y finalmente por los franceses en Indochina.

Wipple publicó por primera vez en 1907 el caso de un enfermo suyo, conociéndose desde entonces como Enfermedad de Wipple siendo la revisión de Hendrix en 1950, la que define mejor la enfermedad, demostrando Caroli en 1961 el origen bacteriano de la enfermedad.

Crohn describe los pacientes afectos de ileitis terminal, posteriormente Harris describe las localizaciones yeyunales y en 1934 Colp describe las ileocolitis. Mas tarde en 1960 el grupo de Morson hace referencia las afecciones aisladas del colon.

La colitis ulcerosa había sido descrita minuciosamente años antes por Wilks y Moxon en 1875.

En 1855 Rokitanski describe perfectamente la tuberculosis intestinal, mientras Koch descubre el bacilo en 1882, siendo finalmente a partir de 1883, cuando Lichteim demuestra la presencia de bacilos en las heces de los pacientes afectados de tuberculosis intestinal.

Hirschsprung describe en 1886 la enfermedad que lleva su nombre, de la cual mas tarde, en 1900 se sospecha una etiología neurológica, demostrada por Title en 1903 y confirmada por Swenson en 1949 con la resección de la zona aganglionica.

En el cuadro de las diarreas infecciosas, los progresos de la bacterio-

logía, permitirán una clasificación precisa, de suerte que el descubrimiento por Koch en 1883 del *Vibrio cholerae*, así como el de las salmonellas por Eberth y las shigelas por Chantemesse y Widal 1888 y Shiga en 1898, son referentes imprescindibles en la historia de las mismas.

Diarreas Víricas.

Las diarreas de origen vírico representan en la actualidad un capítulo muy importante dentro del grupo de las diarreas y de las enfermedades infecciosas por su alta incidencia.

Dentro de los agentes víricos que se han aislado en los últimos decenios, y se han comprobado su carácter productor de gastroenteritis, podemos citar los rotavirus, adenovirus, astrovirus, calicivirus, virus Norwalk y "Norwalk-like".

Los rotavirus constituyen un género dentro de la familia *Reoviridae*. Son virus desnudos con ARN de doble cadena de 70 nm de diámetro y de estructura icosaédrica. Debido a la doble cápside que poseen, presentan un aspecto de rueda cuando se observan al microscopio electrónico, lo que les da el nombre. Son una causa importante de diarreas en lactantes y niños, presentando una máxima incidencia en nuestro medio, en los meses fríos.

Se estima que un total de cinco a diez millones de episodios de diarrea en la infancia, el 10-20% de deben a estos agentes, por lo que constituyen un problema de Salud Pública. También se han descrito como productores de diarrea del viajero y en brotes epidémicos de instituciones geriátricas.

Los adenovirus son virus ADN de doble cadena y cápside icosaédrica

de 70-80 nm de diámetro. Los serotipos 40 y 41 se asocian con diarreas infantiles, en niños menores de dos años.

Los astrovirus poseen de 27-32 nm, sin envoltura, ARN monocatenario y simetría cúbica. Al microscopio electrónico las partículas víricas tienen aspecto de estrella de cinco a seis puntas. Dan cuadros de diarrea en niños menores de tres años y en ancianos, cuya etiología casi siempre pasa desapercibida.

La infección intestinal por miembros de la familia *Caliciviridae* afecta a todos los grupos de edades. Son virus pequeños, de 27-32 nm, sin envoltura, con ARN de cadena sencilla y simetría cúbica. Presentan en su superficie unas estructuras en forma de cáliz, que le da el nombre. Estos agentes no se han podido cultivar *in vitro*. Dan lugar a brotes epidémicos, tanto en comunidades abiertas como cerradas, y se asocian al consumo de agua, alimentos y pescado crudo contaminados. Dentro de la familia, los principales géneros aislados son los virus Norwalk, los denominados virus semejantes al Norwalk (Norwalk-like) y otros.

En el adulto destacaremos el interés que tiene la sobreinfección por citomegalovirus en los pacientes con enfermedad inflamatoria crónica intestinal, en forma de brote agudo, no controlado por los fármacos habituales.

En los pacientes inmunocomprometidos bien en las inmunodeficiencias primarias o secundarias al VIH, la sobreinfección puede estar debida por la presencia de enterovirus, adenovirus, citomegalovirus, o herpes simple.

En los pacientes con VIH y diarrea crónica entre 15-50% de los

pacientes no se logra aislar ningún microorganismo, identificándose el propio VIH en células mononucleares de la mucosa o submucosa intestinal, jugando un papel importante en la patogenia de la enfermedad, de donde se utilice el término de enteropatía por SIDA.

El desarrollo científico a lo largo de los siglos, los avances fisiopatológicos, inmunológicos, histológicos y el reconocimiento de los agentes etiológicos han permitido la clasificación en la actualidad de cuatro grandes grupos:

1. Diarreas osmóticas.
2. Diarreas secretoras.
3. Diarreas por alteración de la motilidad
4. Diarreas por exudación.

Al día de hoy tendremos en cuenta que la diarrea constituye una patología frecuente y, por tanto, preocupante tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados. En la mayoría de los casos su etiología es infecciosa. Es la causa de aproximadamente de tres a cuatro millones de muertes anuales, especialmente en la población infantil.

Su incidencia se estima en 4000 millones de casos anuales en todo el mundo y es mucho más alta en los países del tercer mundo, sobre todo por contaminación del agua de uso doméstico. Tiene un gran impacto económico en la sanidad, en especial en los países del tercer mundo (3).

Los grupos de riesgos más afectados por esta patología son la población infantil y los ancianos, los pacientes inmunodeprimidos o sometidos a tratamiento con inmunosupresores, los viajeros, los que reciben tratamien-

to con antibióticos, los pacientes con cáncer y los expuestos a consumir agua y alimentos contaminados (3).

4. Microbiota intestinal. Interés. Estado actual. Prebióticos. Probióticos. Protectores de la Microbiota intestinal.

La Microbiota (antes denominada flora) intestinal está constituida por un complejo ecosistema que contiene cientos de especies de microorganismos. Este ecosistema incluye ciertos microorganismos que son considerados como patógenos, por su capacidad para invadir el huésped, pero contiene numerosas especies que desarrollan funciones muy favorables al hospedador. La microbiota bacteriana es adquirida inmediatamente tras el nacimiento y ya a los dos años es prácticamente definitiva.

Existen modificaciones transitorias derivadas del uso de antibióticos o con relación a los cambios en los hábitos dietéticos, que habitualmente son reversibles, de ahí que cada persona tenga una microbiota relativamente estable (4).

Recientes aportaciones de gran interés nos indican cambios en la microbiota intestinal con relación a la edad y en los pacientes afectados de diarrea por *Clostridium difficile* (5).

Los géneros *Bacteroides* (*B. thetaiotaomicron*, *B. ovatus*) y *Prevotella* (*P. tanneriae*) son anaerobios gran negativos aislados en las personas jóvenes. Las diversas especies de *Bacteroides* se incrementan en las heces de las personas sanas de edad avanzada. Las diversas especies de *Bifidobacterium* decre-

cen progresivamente con la edad. En los pacientes con diarrea por *Clostridium difficile* existe una marcada disminución de los géneros *Bacteroides*, *Prevotella* y de *Bifidobacterium*.

Las funciones vitales de la microbiota intestinal se centran en:

1. Fermentación de los residuos alimenticios y mucinas endógenas.
2. Recuperación de energía a través de la generación de ácidos grasos de cadena corta.
3. Efecto Barrera: Protección en contra la colonización y la invasión de patógenos.
4. Desarrollo, estimulación y modulación del sistema inmune (6).

PREBIOTICOS. PROBIOTICOS. Desarrollo. Tipos.

Los probióticos se definen como microorganismos vivos de origen humano. Su utilización y uso deparan una influencia favorable en la salud humana y previenen o aminoran ciertas enfermedades. Los prebióticos son alimentos no digeribles, tales como la fibra y los oligofruktanos, que una vez que penetran en el colon son metabolizados por los probióticos.

Los probióticos deben de cumplir los siguientes requisitos o condiciones:

1. Clasificación genotípica y fenotípica.
2. Ausencia de propiedades patogénicas.
3. Origen humano.

4. Aplicación en estado vivo.
5. Resistencia al jugo gástrico, bilis.
6. Habilidad de adherencias a los colonocitos y colonización del intestino grueso.
7. Favorables efectos hacia la salud y seguridad.

Los probióticos tales como *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* han demostrado una actividad e influencia en determinados aspectos de la función inmunitaria, tanto la específica, humoral y celular, como la inespecífica (7).

Debido a que la diarrea asociada a antibióticos resulta de un desequilibrio de la microbiota, la utilización de organismos vivos, tales como los probióticos o agentes bioterapéuticos sería lo más razonable.

5. Era Antibiótica. Breve reseña y desarrollo histórico hasta nuestros días.

El descubrimiento de los antibióticos (del griego: *anti*, contra; *bios*, vida) resultó ser uno de los avances más importantes de la ciencia en el siglo pasado, permitiendo el control de un gran grupo de enfermedades infecciosas, causantes de la muerte de millones de seres humanos a lo largo de la historia de la Humanidad.

El hito de la antibioterapia lo marca Sir Alexander Fleming cuando en 1928 descubre en el curso de sus investigaciones, la penicilina, comprobando que un moho, *Penicillium notatum*, que contaminaba una de sus placas de cultivo, inhibía el crecimiento de *Staphylococcus aureus*. Es preciso que transcurrieran más de diez años para que dicha sustancia fuera concentrada, estudiada y aplicada a humanos, gracias a los trabajos del bioquímico Ernest Borin Chain y del patólogo Howard Walter Florey.

En 1945, Giuseppe Brotzu en las aguas residuales de Cagliari (Cerdeña) encontró un hongo (*Cephalosporium acremonium*) que era activo no sólo frente a estafilococos, sino también frente a *Salmonella typhi* y a otros bacilos gramnegativos. A partir de distintas sustancias halladas se obtuvo la cefalosporina C, precursora de todas las cefalosporinas actuales. Otros muchos betalactámicos semisintéticos surgieron las décadas siguientes, siendo esta familia de antibióticos una de las más importantes, debido a la escasa o nula toxicidad que poseen, ya que actúan sobre la síntesis de la pared bacteriana, distinta de las células eucariotas humanas.

En 1943, y a partir de un microorganismo del suelo, el *Streptomyces griseus*, Selman y Waksman descubren la estreptomicina, el primer antibiótico aminoglucósido activo frente a bacterias gramnegativas, y lo que es

más importante a micobacterias, como el agente de la tuberculosis. Nuevos antibióticos de este grupo como la neomicina (1949), la kanamicina (1963) o la gentamicina (1963) fueron enriqueciendo esta gran familia de quimioterápicos de amplio uso clínico.

En 1947 se aisló por Paul Burkholder, y a partir de un actinomiceto, *Streptomyces venezuelae*, el primer antibiótico de amplio espectro, el cloramfenicol. Un año después, Benjamín Duggar descubre la clortetraciclina, que se extrajo del *Streptomyces aureofaciens*, que da colonias amarillas, por lo que fue conocida más adelante como aureomicina, el primero de otra familia de antibióticos, que además de poseer un amplio espectro de actividad, podían administrarse por otras vías, como la oral.

La eritromicina fue el primer antibiótico macrólido, producido por *Streptomyces erythreus*, e introducido en la clínica en 1952. Esta familia de antibióticos ha experimentado un gran auge, con la aparición de nuevos componentes de 14, 15 y 16 átomos de carbono. La vancomicina obtenida de *Streptomyces orientalis* fue el primero de los glucopéptidos, disponibles para uso en clínica desde 1956. En 1957 se aisló de *Streptomyces mediterranei* el complejo de la rifamicina, cuyo principal exponente es la rifampicina, aislada en 1965.

Los antibióticos de síntesis, descendientes de los clásicos quimioterápicos, comenzaron con la pirimetamina (1951) para el paludismo, la trimetoprima (1957) y el ácido nalidíxico (1960), primero de la muy fructífera familia de las quinolonas, cuyo mejor exponente han sido las fluorquinolonas, como el ciprofloxacino y otros antibióticos de esta familia, totalmente sintéticos y creados por diseño farmacológico.

En la década de los 70 en el estudio de los inhibidores de la síntesis de los peptidoglicano, se descubre el imipenem, primer miembro de una

nueva clase de antibióticos de amplio espectro, denominados los carbapenémicos.

Las enfermedades infecciosas muestran una tendencia emergente, por lo que el conocimiento de los antibióticos tiene cada día un mayor interés y suma importancia.

El uso racional de antibióticos es al día de hoy, uno de los grandes retos planteados en la Sanidad Mundial, por las grandes repercusiones que de ello se deriva, en cuanto a los efectos secundarios, gasto sanitario, y el aspecto básico y fundamental de la resistencia bacteriana, por lo que recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) realiza un expresivo y contundente mensaje en este sentido:

“Desde su descubrimiento, los antibióticos han transformado completamente la perspectiva de la humanidad con respecto a las enfermedades infecciosas. Hoy en día el uso de los antibióticos, combinado con mejoras en el saneamiento, la vivienda y la nutrición, junto con el advenimiento de los programas de vacunación generalizada, han dado lugar a una notable disminución de enfermedades infecciosas que antes eran comunes y aniquilaban a poblaciones enteras. Flagelos que aterrorizaron a millones de personas, como la peste, la tos ferina, poliomielitis y la escarlatina, se han controlado o están a punto de controlarse. Ahora, en el alba de un nuevo milenio, la humanidad se enfrenta con otra crisis. Enfermedades antes curables como la gonococia y la fiebre tifoidea se están volviendo a ser rápidamente difíciles de tratar, mientras que viejos asesinos como la tuberculosis y el paludismo están ahora armados de la crecientemente impenetrable resistencia a los antimicrobianos.

Este fenómeno es potencialmente contenible. El problema es cada

vez más profundo y complejo, acelerado por el abuso de antibióticos en los países desarrollados y la subutilización paradójica de los antimicrobianos de calidad en los países en desarrollo, debido a la pobreza y a la escasez resultante de una atención de salud eficaz.

Las enfermedades transmisibles siguen siendo una causa significativa de discapacidad, siendo responsables de una alta mortalidad y afectan principalmente a las poblaciones más vulnerables del mundo.

La fármaco-resistencia a los antibióticos están, deparando un fenómeno inquietante y es la reducción de posibilidades de tratar las enfermedades infecciosas.

Mediante el desarrollo de una estrategia mundial para contener la resistencia y forjar alianzas entre todos los prestadores de asistencia sanitaria, los países, los gobiernos, las organizaciones internacionales, las organizaciones no gubernamentales y los sectores públicos y privados de la atención a la salud, tenemos la oportunidad de desplegar un esfuerzo monumental contra las enfermedades infecciosas que perpetúan la pobreza. Utilizados con sensatez y extensamente, los medicamentos que tenemos hoy pueden proporcionarse a los países más pobres del mundo para prevenir las catástrofes de salud del mañana.”

Este es nuestro reto y debe de ser nuestra meta. Dra. Gro Harlem Brundtland. Directora General de la OMS. 2000.

6. Diarreas asociadas al uso de antibióticos. Historia.

Primeras descripciones del *Clostridium difficile* y Colitis Pseudomembranosa. Toxinas A y B. Modelo animal en el Hámster

Consideraciones Históricas.

La primera referencia histórica que poseemos en la literatura con hallazgos anatomopatológicos compatibles con colitis asociada al uso de antibióticos, y la formación de pseudomembranas, paradójicamente se describe en la era preantibiótica en 1893, por Finney, quien describe una paciente de 22 años, que tras una gastroenterostomía por una úlcera pilórica, desarrolló diez días después una diarrea hemorrágica, falleciendo posteriormente. El estudio de la autopsia describió una colitis de tipo diftérica. Esta histórica descripción publicada 40 años antes de la utilización de los antibióticos, ilustra fehacientemente la doble importancia de la cirugía abdominal, la hospitalización, así como la alteración de la motilidad intestinal (tras la administración de opiáceos) en la patogénesis del proceso.

En 1935 Hall y O'Toole describen por primera vez el *Clostridium difficile* en la microbiota intestinal de los recién nacidos sanos, detectándolos en más de un 50% de ellos, pero no en adultos. Este anaerobio gramnegativo del género *Clostridium* fue bautizado como "difícil" por su dificultad de aislamiento, así como de su crecimiento en los medios convencionales. La capacidad toxigénica, fue demostrada por los autores, tras la inyección de un cultivo filtrado a animales de experimentación, los cuales fallecían.

Sin embargo los recién nacidos colonizados no muestran signos o síntomas de enfermedad, por lo cual el *C. difficile* es considerado como miembro de la microbiota comensal del intestino del recién nacido.

En 1948 se describe el primer caso de enteritis por estafilococo, en un niño tras la administración de estreptomina oral (8), al cual siguieron en la literatura una serie de casos, implicando a *Staphylococcus aureus*.

En la década de los años 50 y 60 se describen una serie de casos de enterocolitis por estafilococos, basados exclusivamente en su cultivo en las heces o a nivel de las piezas de anatomía patológica (31, 32, 33).

En los inicios de la década de los años 70 se producen descripciones y se enfatiza en la aparición de diarrea y de colitis pseudomembranosas tras el uso de antibióticos de manera individual, destacándose que en un 4-17% de los pacientes en tratamiento con ampicilina (12) desarrollaron diarrea, y esa cifra se incrementa con el uso de clindamicina sola o asociada a lincomicina en un 7-21% (13).

En un estudio prospectivo, hoy clásico, Tedesco describe diarrea en un 21% de 200 pacientes que recibieron clindamicina y describe la colitis por clindamicina en un 10% de ellos (14). Si bien el examen endoscópico permitió confirmar la presencia de pseudomembranas en este último grupo, no pudo determinarse el origen bacteriano, a través del estudio del cultivo de las muestras de tejido y heces con negatividad para el estafilococo.

Sin embargo no es hasta 1977 y 1978 donde se producen las primeras descripciones (15, 16) de la detección de toxinas en las heces de los pacientes con colitis pseudomembranosas por el *C. difficile* tras el tratamiento antibiótico, siendo confirmado previamente en un modelo experimental en el hámster, con la producción de una enterocolitis letal tras el tratamiento con clindamicina.

En el estudio experimental de gran interés científico se demostró que la clindamicina y otros antibióticos eran letales para los animales. Presentaban una lesión inflamatoria característica en el ciego y además el contenido del ciego poseía una toxina filtrable que resultó citopática (17). En un ensayo de cultivo celular se reprodujeron las lesiones típicas al ser inyectadas en animales sanos por vía intracecal.

Se comprobó que el origen de la toxina era el *C. difficile* y tanto el microorganismo como su toxina citopática fueron detectados en casi todos los pacientes con colitis pseudomembranosa asociada con antibióticos y la toxina no se observó en controles sanos. De esta manera se cumplen los postulados de Koch.

7. Patogénesis de la infección por *C. difficile*.

Los pasos claves en la secuencia de la infección intestinal por el *Clostridium difficile* se centran en:

1. Alteración de la microbiota intestinal por la actuación de los antibióticos o agentes antineoplásicos con actividad antibacteriana
2. Colonización por *C. difficile*.
3. Elaboración de las toxinas A y B o de ambas.
4. Afectación de la mucosa colónica.

El proceso final de cualquiera de los cuadros infecciosos se basa en la relación entre el hospedador y el patógeno. En relación al *Clostridium difficile* existe una clara interrelación con la microbiota intestinal, que representa la primera línea de defensa intestinal. El proceso patológico se centra en la colonización y la interacción de los factores virulentos del *C. difficile*, en concreto sus toxinas A y B y el hospedador (18).

La infección se asocia con el uso de antibióticos, que produce una alteración en la microbiota intestinal estable, previamente a la llegada y establecimiento del *C. difficile* y la producción de toxinas. La protección por parte de la microbiota intestinal es frecuentemente denominada como resistencia a la colonización. El efecto barrera a la infección por el *C. difficile* y su alteración por los antibióticos ha sido demostrado en los animales de experimentación, in vitro y a nivel humano.

La infección se inicia cuando los antibióticos alteran la microbiota intestinal, permitiendo la colonización de *C. difficile*. El hecho de que la infección ocurra sólo cuando la barrera microbiana normal es alterada por los antibióticos o de manera excepcional por los citostáticos, sugiere que ciertos organismos o grupos de organismos de la microbiota normal, previenen la colonización del *C. difficile*. Los *Bacteroides* representan más del 90% del total de las bacterias en las heces y estas especies desaparecen en muchos pacientes con diarrea y colitis por *Clostridium difficile* (5).

Toxinas del *C. difficile*.

Las toxinas A y B son proteínas termolábiles de gran peso molecular (308 kDA y 275 kDA respectivamente), que son neutralizadas por la antitoxina de *Clostridium sordelli*, siendo la A una enterotoxina y la B una citotoxina, estando entre algunas de las toxinas bacterianas más letales estudiadas (19).

Los genes de las toxinas A y B, han sido clonados (20, 21) y solo están separados por 1.2 kb en el cromosoma del *C. difficile*. (22, 23). Ambas toxinas poseen actividad citotóxica en los cultivos de fibroblastos y otras líneas celulares, siendo neurotóxicas cuando se inyectan de forma parenteral. Solamente la toxina A causa diarrea inflamatoria en los animales de experi-

mentación, mientras que ambas poseen la capacidad de afectar el colon en los humanos. Varios grupos de trabajo (24,25) han comunicado el aislamiento y caracterización de cepas de *C. difficile* negativas a la toxina A y positivas a la toxina B; sin embargo la capacidad de deparar diarrea de este tipo de cepas aun no está suficientemente aclarado. Ambas se adhieren a los bordes de los receptores de los colonocitos humanos, causando necrosis y eliminación de esas células a la luz intestinal.

En los animales de experimentación, la toxina A causa una diarrea inflamatoria con masiva infiltración de la mucosa intestinal con neutrófilos y monocitos. Entre los mediadores responsables de la actividad inflamatoria se incluyen las prostaglandinas, leucotrienos, el factor de activación plaquetaria, la interleukina 8 y la histamina.

La actividad mitógena de la proteinkinasa se ha visto que juega un papel significativo en la expresión de la interleukina 8 y en la inducción de necrosis celular en los monocitos (26). Al contrario de la toxina del cólera y la enterotoxina del *E. coli* las toxinas del *C. difficile* no afectan los mensajeros secundarios, tal como el AMP cíclico o GMP cíclico de las células dianas.

8. Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas desarrolladas por la infección del *C. difficile* en pacientes susceptibles presentan un espectro clínico muy variado, que van desde el portador asintomático hasta una enfermedad severa fulminante con megacolon tóxico. Estas manifestaciones clínicas, con la aparición de signos y síntomas, aparecen entre el quinto y décimo día del tratamiento con antibióticos, pero la diarrea puede desarrollarse desde el

primer día de la terapéutica, hasta diez semanas después del cese de la antibioterapia

La expresión clínica típica consiste en diarrea acuosa abundante, con dolor abdominal a nivel del hemiabdomen inferior, fiebre moderada y leucocitosis que aparecen durante el tratamiento o inmediatamente después de la administración de antibióticos.

8.1 Estado de portador.

Se estima que aproximadamente dos tercios de los pacientes infectados hospitalizados permanecen asintomáticos (27). Aunque asintomáticos o silentes estos pacientes están constantemente emitiendo organismos toxigénicos, por lo que se han denominados excretores fecales, y se comportan como reservorios de la contaminación del medio hospitalario.

El estado de portador se cree es debido a la presencia de anticuerpos Ig G contra la toxina A, que protege del desarrollo de la diarrea y de la colitis. Ello está adecuadamente ilustrado en el estudio, con carácter prospectivo de Keyne y cols. (28) que incluyen 271 pacientes con infección por *C. difficile*, en los cuales aquellos con niveles de Ig G elevados eran más susceptibles de ser portadores asintomáticos, en contraposición a aquellos con niveles ausentes o bajos que tenían más posibilidad de desarrollar el cuadro diarreico. Estos datos confirman que los anticuerpos Ig G frente a la toxina A protegen del desarrollo de diarrea y colitis.

El estado de portador puede ser eliminado con la administración de vancomicina, que es bactericida para el *C. difficile* (29). Sin embargo la mayoría de los portadores vuelven a tener cultivo positivo tras la supresión de la terapéutica.

Es por ello que el tratamiento con vancomicina en los portadores no es recomendado, a excepción de los brotes hospitalarios, en los que la eliminación del organismo del ambiente hospitalario es necesaria para reducir la transmisión horizontal.

El tratamiento con metronidazol no es efectivo en los portadores crónicos y los datos nos indican que reduce la concentración de toxinas en las heces, pero no elimina el organismo de las mismas en la mayoría de los pacientes (29).

8.2 Diarrea asociada al uso de antibióticos sin colitis.

La diarrea asociada al uso de antibióticos sin presencia de colitis, es la complicación más frecuente de los pacientes hospitalizados que reciben antibiótico. Suele presentarse durante o inmediatamente después del tratamiento. Los antibióticos más directamente relacionados que predisponen a la infección por *C. difficile* son cefalosporinas de segunda y tercera generación, amoxicilina-clavulánico, quinolonas y clindamicina (30), pero potencialmente todos los antibióticos incluyendo el metronidazol, pueden predisponer a la colonización.

La diarrea habitualmente es leve moderada, con tres a cuatro deposiciones líquidas al día, acompañadas en algunos pacientes de dolor abdominal de tipo cólico. La exploración clínica es habitualmente normal, con mínimo endurecimiento en abdomen inferior a la exploración. La presencia de fiebre, leucocitosis y deshidratación son moderados o ausentes y la toxina del *C. difficile* está presente en la heces y el estudio endoscópico del colon es normal.

En los pacientes con estas manifestaciones de carácter leve modera-

do, la supresión del antibiótico es habitualmente suficiente para la remisión de la clínica, no precisando de tratamiento específico.

Es importante destacar que la diarrea más frecuente asociada al uso de antibióticos no es de carácter infeccioso, y es debido a una diarrea osmótica condicionada por la reducción por parte de los antibióticos de la capacidad de desdoblamiento de los carbohidratos no absorbibles (31). Una pequeña proporción de la fibra dietética y del almidón de los alimentos, normalmente escapa a la digestión y absorción en el intestino delgado y entran intactos en el colon. La microbiota colónica metaboliza estos carbohidratos no absorbibles por un proceso de fermentación, reduciendo los ácidos grasos de cadena corta. Estos ácidos grasos de cadena corta son absorbidos por la mucosa colónica siendo proveedores de una fuente de energía.

Durante la terapéutica con antibióticos el proceso de absorción de los carbohidratos por la microbiota intestinal es interrumpido, y se acumulan en la luz intestinal. El incremento de la presión osmótica depara el paso de agua desde el compartimiento extracelular hacia la luz intestinal, dando como resultado la diarrea.

La diferenciación de esta modalidad de diarrea no infecciosa relacionada con el uso de antibióticos con la infección del *C. difficile* puede ser difícil, especialmente en aquellos pacientes portadores asintomáticos. Los siguientes parámetros pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial:

- Aproximadamente un 50% de los pacientes que presentan una diarrea infecciosa por *C. difficile* posee leucocitos en la heces, en contraposición con la diarrea osmótica en la que están ausentes.
- La fiebre y la leucocitosis hablan a favor de infección, en contra de la diarrea osmótica.

- La supresión de la alimentación por vía oral, produce una desaparición de la diarrea osmótica, no así de la diarrea infecciosa mediada por toxinas.

8.3 Colitis asociada al uso de antibióticos sin formación de pseudomembranas.

Es una entidad clínica de mayor intensidad, con manifestaciones sistémicas intensas en forma de malestar general, dolor abdominal, náusea, anorexia y diarrea acuosa con 5-15 deposiciones líquidas por día. Típicamente los pacientes presentan dolor en hemiabdomen inferior, de tipo dolor cólico, que ceden tras la emisión de diarrea, así como fiebre que oscila entre 37.2 –38.3 ° C. En la analítica sanguínea la leucocitosis es habitual. En el estudio endoscópico se evidencian lesiones eritematosas difusas o parcheadas de tipo inespecífico, con ausencia de pseudomembranas.

8.4 Colitis Pseudomembranosa.

La colitis pseudomembranosa es la manifestación mas importante y completa de la infección por *C. difficile*. Presenta las manifestaciones clínicas de la colitis con ausencia de pseudomembranas. Sin embargo en el estudio endoscópico se aprecian las clásicas pseudomembranas en forma de placas blanquecinas-amarillentas a partir de un centímetro de diámetro sobre la mucosa colorectal.

La Tomografía Axial Computarizada abdominal (TAC) muestra pronunciado edema de la mucosa colónica, que pueden afectar a toda la longitud del colon.

En algunos pacientes en la región rectosigmoidea no se aprecian las pseudomembranas, precisando llegar al colon izquierdo (colon descendente) para poder ser detectadas (32).

8.5. Colitis Fulminante.

La colitis fulminante es una complicación infrecuente de la infección por *C. difficile* estimándose que entre un 2-3 % de los pacientes la presentarán. Puede deparar complicaciones severas, que incluyen perforación, megacolon tóxico, íleo prolongado y la muerte de los pacientes (33).

Los pacientes con colitis fulminante presentan dolor abdominal intenso en hemiabdomen inferior o difuso, diarrea y distensión abdominal. Algunos pacientes presentan fiebre alta, escalofríos, leucocitosis marcada (superior a 40.000 leucocitos/mm³). La diarrea es muy importante, con múltiples deposiciones, pero en los pacientes con Íleo puede no estar presente.

Una complicación muy severa es el megacolon tóxico, cuyo diagnóstico clínico se basa en el hallazgo de la dilatación colónica (mayor de 7 cm.) acompañada de una toxicidad sistémica severa con un alto índice de mortalidad (7 en una serie de 11 pacientes) (33).

En los pacientes con colitis fulminante se precisa una actitud diagnóstica y terapéutica de tipo diligente y agresiva, se aconseja la sigmoidoscopia en la cama del paciente con escasa o nula insuflación, siendo la tomografía abdominal también útil; el planteamiento de tratamiento quirúrgico es inminente con la realización de colectomía, para reducir la alta morbi-mortalidad que presentan estos pacientes (33, 35).

8.6 Colitis Pseudomembranosas asociadas a Enteropatías Pierde Proteínas.

Un subgrupo de pacientes con infección subaguda desarrollan hipoalbuminemia, ascitis y edemas periféricos (36). Estos pacientes habitualmente no presentan una enfermedad severa, pero tienen historia de diarrea intermitente o de menor intensidad, entre una y cuatro semanas, acompañada de fiebre, dolor abdominal y anorexia.

La hipoalbuminemia es secundaria a la pancolitis, la cual induce una pérdida intensa de albúmina sérica a través de la pared abdominal. La pérdida de albúmina por las heces no es compensada por el incremento de la síntesis hepática, resultando un descenso significativo de la albúmina plasmática a niveles inferiores a 2.0 gr/dl.

La enteropatía pierde proteínas responde adecuadamente a la terapéutica de la infección por *C. difficile*.

8.7 Infección Recidivante.

Aproximadamente entre un 15-20% de los pacientes tratados por infección por *C. difficile* recidivan tras la finalización del tratamiento sea con metronidazol o vancomicina (37). La recidiva no está condicionada por la persistencia de organismos resistentes, no describiéndose resistencias antibióticas al *C. difficile* hasta la actualidad.

La reaparición de la diarrea y otros síntomas se presenta típicamente dentro de los cinco días de la finalización del tratamiento. La mayoría de los pacientes son niños o personas de edad con compromiso en la respuesta inmunitaria (38).

8.8 Infección por *C. difficile* en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal (EICI).

La infección por *C. difficile* puede complicar el curso de una Colitis Ulcerosa o de una Enfermedad de Crohn (39,40). Los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal están a menudo expuestos al tratamiento con antibióticos, incluyendo la sulfasalazina, frecuentemente hospitalizados, incrementando el riesgo de contraer la infección. Aquellos de ellos que se ven infectados por el *C. difficile* desarrollan síntomas de diarrea, dolor abdominal, fiebre, que sugieren una exacerbación de la enfermedad. La formación de pseudomembranas es muy rara, muy probablemente debido a la afectación de la mucosa colónica por la Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal.

Ciertos pacientes presentan la infección por *C. difficile* en el primer episodio o bien en un brote en el curso de una Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal, lo que depara una considerable confusión diagnóstica.

Episodios de diarrea infecciosa causadas por *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter* pueden desencadenar un episodio agudo de una EICI preexistente o más raramente desencadenar el brote inicial de la enfermedad (41).

Se precisa de un diagnóstico preciso y rápido, cuando se produce la infección por *C. difficile* en pacientes con EICI, para evitar el tratamiento que habitualmente estos pacientes reciben con corticoesteroides e inmunosupresores.

Las manifestaciones clínicas del *C. difficile* en pacientes con EICI

responden muy adecuadamente a la terapéutica con metronidazol y vancomicina.

El diagnóstico de infección por *C. difficile* se establece por los medios diagnósticos habituales.

8. 9 Manifestaciones Extraintestinales.

Entre ellas se encuentran las bacteriemias, abscesos esplénicos y osteomielitis (42). Asimismo existen múltiples comunicaciones en relación a la aparición de artritis y tenosinovitis de tipo reactiva, con hallazgos similares al Síndrome de Reiter (43) (conjuntivitis, uretritis y artritis) y en otras manifestaciones clínicas en pacientes poseedores previamente de un Síndrome de Reiter (44).

Destacaremos que otras artritis reactivas seguidas de infecciones intestinales, muchos de los pacientes son HLA B 27 (+) (45).

8. 10. Diagnostico Diferencial.

El diagnostico diferencial básicamente debe de realizarse por cuadros diarreicos producidos por otros patógenos entéricos (especialmente *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*), y con ciertas entidades clínicas con manifestaciones similares como la colitis isquémica, Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal (EICI) y los cuadros de sepsis intraabdominal.

9. Diagnóstico.

La infección asociada al *C. difficile* debe de ser sospechada en todos aquellos pacientes con diarrea que hayan recibidos antibióticos en los dos últimos meses o en aquellos en que la diarrea se inician setenta y dos horas después de la hospitalización.

9. 1 Diagnostico anatómico.

Los procedimientos diagnósticos a nuestro alcance en la clínica habitual y diaria incluyen el estudio radiológico de colon, que habitualmente son de carácter inespecífico, pero en los pacientes con enfermedad avanzada pueden darnos datos muy significativos, como son un marco colónico marcadamente edematoso, distorsión de las haustras y distensión de todo el colon.

Los estudios con contraste baritado nos muestran defectos de repleción alrededor de las placas, pero los hallazgos no son diagnósticos, debido a la escasa penetración del bario, la excesiva secreción de moco, la confluencia de pseudomembranas o el compromiso mínimo. La exactitud diagnóstica mejora con los estudios con doble contraste, que deben de ser realizados con suma precaución por el riesgo de perforación. En la actualidad los estudios radiológicos con bario no son utilizados habitualmente.

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) generalmente muestra un colon con un engrosamiento promedio de 10-15 mm, el cual puede ser focal o a lo largo de todo el colon (46, 47). Sin embargo, en alrededor del 50% de los pacientes con enfermedad por *C. difficile* los hallazgos del TAC son normales (47).

9.2 Endoscopia.

La visualización directa de placas exudativas o bien de pseudomembranas en la mucosa colónica establecen el diagnóstico de colitis pseudomembranosa. La lesión patognómica se caracteriza por ser elevada, de color amarillento, entre dos y diez milímetros de diámetro, y que alternan con áreas de mucosa normal, pero en la enfermedad severa pueden ser coalescentes y formar amplias placas (48).

Múltiples estudios han documentado la superioridad de la colonoscopia sobre la sigmoidoscopia en la detección de pseudomembranas, ya que en un determinado grupo de pacientes con ausencia de lesiones en la región rectosigma, se detectan en los tramos del colon proximal (49).

Otras lesiones que se pueden detectar en ausencia de pseudomembranas son eritema, edema, friabilidad, pequeñas ulceraciones e imágenes de colitis inespecíficas. Estos hallazgos en paciente con antecedentes de ingesta de antibióticos, en los cuales se desencadena un cuadro diarreico, son compatibles con una colitis por *C. difficile*.

La endoscopia debe de ser llevada a cabo por un endoscopista con gran experiencia, de suerte que para poder observar las placas adecuadamente deben de aspirarse las grandes cantidades de moco, de manera cuidadosa, para evitar la separación de placas escasamente adheridas.

9.3 Identificación del patógeno.

El "estándar de oro" para la detección del *C. difficile* es la prueba de la citotoxicidad en la que se utilizan células de cultivos, descritas por prime-

ra vez en 1978 (50,51). El método recomendado consiste en evaluar la materia fecal acuosa no diluída o una dilución 1:4 de materia fecal sólida, luego de pasarla por un filtro de 0.45 μm . El criterio para considerar positiva la prueba radica en la demostración de la toxina citopática que sea neutralizada por la antitoxina de *C. sordelli* o *C. difficile* (52,53).

La detección de citotoxinas a través de las técnicas de citotoxicidad utilizando cultivos de fibroblastos presentan una gran sensibilidad y especificidad, pero las limitaciones de la técnica vienen condicionadas por su alto coste, unido a que una gran mayoría de laboratorios no realizan cultivo de tejidos y por otra parte, por los días que se precisan para la técnica (estimado entre dos y tres).

Actualmente se disponen de varias técnicas alternativas para detectar el *C. difficile* siendo ampliamente difundidas y recomendadas en cuanto a la facilidad de las mismas, velocidad de los resultados y el costo económico.

La primera prueba comercialmente disponible fue la prueba de aglutinación de partículas de látex, que inicialmente fue ideada para detectar toxina A. Los estudios posteriores demostraron que esta prueba reconoce como producto proteico de *C. difficile*, la glutamato deshidrogenasa, que no tiene actividad biológica reconocible y es producida por otras especies microbianas y tanto por las cepas toxigenicas como por las no toxigénicas de *C. difficile* (54).

En la actualidad las técnicas mas difundidas son las de enzimoimmunoensayo (ELISA), que reconoce la toxina A, o tanto la toxina A como la B, estimándose una sensibilidad del 70 al 90% y una alta especificidad estimada entre el 95 y 100%, en comparación con las pruebas de

cultivo de tejido (55,56).

Las técnicas de ELISA están basadas habitualmente en la detección de la toxina A, la enterotoxina. Sin embargo, ciertos pacientes son infectados por cepas que son negativas a la toxina A y producen toxina B (57) o bien cepas con mutación en la toxina A (58). En estos casos el test de ELISA para toxina A puede ser negativo, mientras que el test de citotoxicidad es positivo.

Las técnicas de PCR para amplificar fragmentos de los genes que codifican la toxina A o la toxina B, se describen inicialmente en 1993 por dos autores (59,60), sin embargo la dificultad que entraña la extracción de DNA de las heces, había impedido el desarrollo de la técnica. Recientemente para aumentar la sensibilidad de la técnica se ha desarrollado la técnica por aproximación, permitiendo la simplificación y rapidez de la técnica, con unos resultados excelentes, con muy alta sensibilidad y especificidad (61,62,63).

El cultivo es un método óptimo de diagnóstico, pero le limita por el prolongado tiempo de incubación, dadas sus características anaeróbicas. Las ventajas radican en su elevada sensibilidad y la oportunidad de tipificar las cepas en las epidemias.

10. Afectación del Intestino Delgado (Enteritis) por *Clostridium difficile*.

La afectación intestinal por el *C. difficile* se limita habitualmente a la mucosa colónica en pacientes con tratamiento antibiótico previo, sin

embargo en los pacientes sometidos a colectomía total, en la mayoría de los casos por Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal, se puede producir dicha situación, describiéndose hasta la actualidad 10 casos en la literatura (64) de afectación del intestino delgado, con formación de pseudomembranas, con cultivos positivos y usualmente con clínica severa. Situación que debemos de considerar en pacientes sometidos a cirugía colónica previa y con factores de riesgo.

11.. Diarrea nosocomial por *Clostridium difficile*. Primeras descripciones en 1980-1981.

DIARREA NOSOCOMIAL.

La colitis asociada a *C. difficile* (CACD) es una enfermedad cada vez más frecuente en pacientes hospitalizados y constituye la principal causa de diarrea nosocomial en los países occidentales (65).

En 1980 y 1981 se describen los primeros casos de colitis pseudomembranosa en donde el cultivo era positivo para *C. difficile* sin antecedentes de tratamiento antibiótico previo en los dos últimos meses, en donde se pone de manifiesto el carácter nosocomial de la enfermedad (66, 67).

La diarrea que se presenta en los pacientes hospitalizados es frecuente y puede deberse a causas infecciosas o no infecciosas. En los pacientes con diarrea nosocomial el agente etiológico más significativo y frecuente es el *C. difficile*, siendo en los niños el grupo de los rotavirus. Las bacterias

enteropatógenas (*Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Campylobacter* spp), o el grupo de parásitos, son causa común de diarrea adquirida en la comunidad, pero rara vez producen enteritis nosocomial (68, 69).

La identificación de los factores de riesgo asociados, en los pacientes con colitis por *C. difficile*, permite su detección precoz y la implementación de las adecuadas medidas preventivas, lo que contribuye a un mejor control de la infección y una disminución de su incidencia (70).

Los estudios prospectivos demuestran que la transmisión nosocomial es frecuente, pero a menudo los pacientes permanecen asintomáticos (71).

Los pacientes pueden ser contaminados por superficies medioambientales, contacto manual del personal sanitario y por los compañeros de habitación.

Cuando se produce el brote, el *C. difficile* puede rápidamente propagarse a través del hospital y las esporas pueden persistir durante meses.

En nuestro medio se han descrito brotes epidémicos nosocomiales (72), de diarrea por *C. difficile*, como muestran los trabajos de varios autores nacionales.

En otros de los estudios nacionales (73) de diarrea nosocomial estudiado en un Servicio de Medicina Interna se observa que al analizar los factores relacionados con la aparición de infección nosocomial se relaciona con la presencia de una serie de factores de riesgo ampliamente reconocidos en la literatura y son:

1. Edad avanzada.
2. Estancia prolongada.
3. Trastornos nutricionales (en especial la hipoalbuminemia).
4. Déficit inmunitarios.
5. Presencia de sondas para alimentación enteral.

En dos amplios estudios recientes, realizados en hospitales canadienses y norteamericanos se llega a la conclusión que la diarrea nosocomial asociada al *Clostridium difficile* es común y esta relacionada con una morbilidad y mortalidad sustancial, con un importante coste económico (74), cifrado en cantidades económicas muy considerables (en el primero 128.200 dólares canadienses en los pacientes reingresados y en el segundo de los estudios el coste global de la enfermedad fue de un billón de dólares americanos anuales) (75).

12. PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD NOSOCOMIAL.

La prevención de la diarrea nosocomial por *C. difficile* tiene en la actualidad una gran importancia y repercusión y esta directamente relacionada con (71):

1. Diagnóstico precoz de la enfermedad.
2. Tratamiento adecuado.
3. Implementación de las precauciones entericas en los pacientes sintomáticos.
4. Higiene de las manos de manera frecuente.

5. Desinfección diaria medioambiental.
6. Política antibiótica restrictiva.

12.1 Diarreas nosocomiales no relacionadas con el *C. difficile*.

En la aparición de esta entidad se implican otros agentes infecciosos entre los que se incluyen el *C. perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Candida* spp, *Klebsiella oxytoca* y *Salmonella* spp.

De todas maneras su papel patogénico es aún cuestionado, porque habitualmente son bacterias comensales de la microbiota intestinal de personas sanas o de portadores.

13. Tratamiento

El tratamiento de la Diarrea asociada al *Clostridium difficile* tiene tres grandes áreas de interés:

1. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN PRIMARIA. PRIMER EPISODIO.
2. TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS RECIDIVANTES, RECURRENTES O RESISTENTES.
3. TRATAMIENTO QUIRURGICO.

13.1. Tratamiento de la infección primaria. Primer episodio.

Casos leves: En los casos clínicamente leves, las medidas de soporte encaminadas a una correcta hidratación, así como a suprimir la terapéutica antibiótica, son medidas habitualmente suficientes. La remisión de la

diarrea se produce entre el 15-23% de los casos con las medidas conservadoras, presumiblemente cuando la microbiota intestinal se haya restablecido (76,77).

Casos severos: En los pacientes que no respondan a la terapéutica conservadora de la supresión de antibióticos y con medidas de soporte, así como aquellos con diarrea severa o colitis pseudomembranosa, la terapia farmacológica es la indicada.

Los fármacos en la actualidad utilizados en el tratamiento son.: Metronidazol, Vancomicina y Rifampicina. El metronidazol y la vancomicina son los agentes farmacológicos preferidos como primera línea de tratamiento, reservando la rifampicina para los casos recurrentes o refractarios al tratamiento habitual, o bien como coadyuvante al mismo (78, 79).

La comparación de dos estudios randomizados y prospectivos sobre la eficacia del tratamiento con metronidazol y vancomicina, nos muestran, en el primero de ellos (77) realizado por Teasley y cols, que la eficacia del metronidazol a dosis de 250 mgr cuatro veces al día por vía oral y vancomicina a dosis de 500 mgr cuatro veces al día por vía oral, unos resultados similares, siendo del 100% y 95% para vancomicina y metronidazol respectivamente. Todos los pacientes con colitis pseudomembranosa remitieron en ambos grupos, sin embargo, tres de los pacientes de los diecisiete del grupo de vancomicina, recidivaron, en contraposición al grupo de metronidazol, en que ninguno de los trece pacientes recidivaron. En un más reciente estudio de Wenisch y cols. (80) comparando vancomicina, metronidazol, teicoplanina y ácido fusídico en 119 pacientes, el índice de curación fue del 94% para ambos grupos de vancomicina y metronidazol, con índices de recidivas similares del 16%.

En vista de estos resultados y de otros amplios estudios, la eficacia del metronidazol y vancomicina son muy similares en tasas de curación y recidiva en el tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos por el *Clostridium difficile*.

A tenor de ello, la pauta actualmente recomendada como de primera elección es el metronidazol a dosis de 500 mgr/ tres veces al día, por vía oral. Esta pauta se prefiere como primera elección a la vancomicina por representar un menor coste, así como reducir organismos potencialmente resistentes a la vancomicina de la microbiota colónica.

En las pacientes embarazadas o lactantes o aquellos pacientes con intolerancia al metronidazol, se emplea la vancomicina por vía oral. Aunque en los primeros estudios la dosis de vancomicina utilizada era de 500 mgr cuatro veces al día, la dosis de 125 mg. cuatro veces al día, tiene una eficacia similar (81).

Los pacientes suelen responder habitualmente a la terapéutica en un rango de 3-5 días. La no respuesta al tratamiento inicial requiere de una investigación alternativa que justifique el cuadro diarreico, o bien que estemos antes una complicación tal es el caso de un íleo, megacolon tóxico o perforación colónica.

La realización de nuevos test de heces como índice o medida de curación no están indicados.

Se recomienda si es posible la no utilización de terapéutica antimicrobiana por espacio de varias semanas o meses, ante procesos cuestionables o de menor envergadura de origen infeccioso, tras las pautas de tratamiento indicadas.

La administración de metronidazol intravenoso, esta indicada en aquellas pacientes que no pueden recibir medicación por vía oral, si bien no está muy bien estudiada esta vía de administración, existen algunos estudios reglados y casos clínicos que confirman la eficacia de la misma. Los estudios de Bolton y Culshaw (82) muestran que la medida de la concentración fecal de metronidazol en pacientes que reciben terapia por vía oral y parenteral por cuadros agudos de diarrea inducida por *Clostridium difficile* es la adecuada en las heces líquidas de los pacientes, tratados de una manera o de otra.

Hasta la actualidad no disponemos de datos que confirmen que la administración simultánea por vía oral y parenteral del metronidazol, mejore significativamente los resultados que la vía oral exclusiva. En la actualidad la administración parenteral de metronidazol se reserva para aquellos casos con una contraindicación absoluta de tratamiento por vía oral.

13.2. Tratamiento de los episodios recidivantes, recurrentes o resistentes.

A pesar de la respuesta al tratamiento inicial en la gran mayoría de los pacientes, entre un 15-25% de los pacientes pueden desarrollar síntomas de recurrencia dentro de los 3-21 días después de la supresión del tratamiento específico para el *Clostridium difficile*. La recurrencia es debida a una recidiva de la infección primaria o bien a una reinfección por la misma o diferente cepa (83).

La verdadera recidiva se asocia con un fallo en la erradicación o

bien por persistencia de las esporas en el tracto gastrointestinal.

El manejo de los pacientes con enfermedades recidivantes o recurrentes incluye:

- A. Tratamiento antibiótico.
- B. Resinas
- C. Probióticos.
- D. Inmunoglobulinas.

La pauta de tratamiento incluye el inicio con el mismo antibiótico utilizado previamente (metronidazol) con una respuesta aproximada del 95% de los casos. Solo un muy reducido grupo de pacientes presentan múltiples recurrencias, recomendándose un tratamiento prolongado con vancomicina por vía oral, en forma pulsada, en varias pautas de 7 días de duración con dosis variable. Otra pauta recomendada es administrar vancomicina asociada a Colestiramina, la cual se uniría a las toxinas A y B.

Es muy importante destacar con relación a la utilización de agentes antiperistálticos, tales como la loperamida, cuyo uso está muy extendido, que se aconseja evitar su uso, por el riesgo de retención de las toxinas en la luz intestinal.

13.3 Tratamiento quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico de colectomía total o subtotal se reservará para un muy reducido grupo de pacientes, con enfermedad severa que no respondan al tratamiento o por las complicaciones (especialmente el megacolon tóxico).

14. Consideraciones finales

Si tenemos en cuenta el aumento importante de la población de la tercera edad, así como el incremento significativo de la esperanza de vida actual y en los próximos años y un aumento significativo en el uso de los antibióticos, siendo España uno de los países de mayor consumo de antibióticos en el mundo occidental y su utilización de manera individual o en su forma de terapia múltiple, estamos delante de una patología cual es la **diarrea postantibiótica** que ha ido en aumento progresivo en su incidencia y morbimortalidad en las últimas décadas, con un gran coste económico a la sanidad y que un determinado número de casos, no despreciables, pasen desapercibidos, por lo que se impone un conocimiento a fondo de esta patología.

De la misma forma se precisa de un uso adecuado y racional del tratamiento antibiótico, con una política antibiótica coherente y la utilización de las medidas preventivas higiénicas en orden de prevenir la transmisión y diseminación de esta bacteria, así como el uso de probióticos cuando fuese necesario y estén ampliamente constatados.

Permítanme que en el final de mi discurso, realice una referencia sobre la importancia de la ciencias y su aportación a nuestras vidas, de mano de un maestro griego excepcional, Sócrates, que afirmaba que "sólo hay un bien: El conocimiento. Y solo hay un mal: La ignorancia". Con bastantes años de diferencia posteriormente, un gran filósofo, Tomas Carlyle, afirmó: "Yo amo a la sabiduría y al conocimiento e infinito es su valor. Es la más alta victoria del hombre".

Tras estas profundas reflexiones, me queda solo añadir:

“Amemos pues el conocimiento y la sabiduría como uno de los más grandes patrimonios del hombre y de la Humanidad.”

He dicho.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartlett JG. *Clostridium difficile*: Clinical considerations. *Rev Infect Dis.* 1990; 12: 243-251.
2. Cocheron JJ, Guerre J, Pequinot H. Historia ilustrada de la Gastroenterología. 1993. Medicom. S.A. pag 14-24.
3. Farthing M.J.G. Diarrhoea: a significant worldwide problem. *Int J of Antimicrob Agents* 2000; 14: 65-69.
4. Guarner F. The colon as an organ: habitat of bacterial flora. *Nutr Hosp.* 2002; 2: 7-10.
5. Hopkins MJ, Macfarlane GT. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and *Clostridium difficile* Infection. *J Med Microbiol.* 2002; 51: 448-454.
6. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003; 361: 512-519.
7. Erickson KL, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr.* 2000; 130: 403-409.
8. Cook J, Elliot C, Elliot-Smith A. Staphylococcal diarrhoea with an account of two outbreaks in the same hospital. *BMJ.* 1957; 1: 542-547.
9. Altemeier WA, Hummel RP, Hill EO. Staphylococcal enterocolitis following antibiotic therapy. *Ann Surg.* 1963; 157: 847-858.

10. Kramer IRH. Fatal staphylococcal enteritis developing during streptomycin therapy by mouth. *Lancet*. 1948; 1: 646-647.
11. Dearing WH, Baggenstoss AH, Wedd LA. Studies on the relationship of *Staphylococcus aureus* to pseudomembranous enteritis and to postantibiotic enteritis. *Gastroenterology*. 1960; 38: 441-451.
12. Tedesco FJ. Ampycilin-associated diarrhea. A prospective study. *Am J Dig Dis*. 1975; 20: 295-297.
13. Swartzberg JE, Maresca RM, Remington JS. Clinical study of gastrointestinal complications associated with clindamycin therapy. *J Infect Dis*. 1977; 135: 99-103.
14. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. *Ann Intern Med*. 1974; 81: 429-433.
15. Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology*. 1978; 5: 778-782.
16. Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet*. 1978; 1: 1063-1066.
17. Bartlett JG, Chang TW, Moon N, Onderdonk AB. Antibiotic-induced lethal enterocolitis in hamsters: studies with eleven agents and evidence to support the pathogenic role of toxin-producing *Clostridia*. *Am J Vet Res*. 1978; 9: 1525-1530.
18. Borriello S. P. Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998; 41:13-19.
19. Gill DM. Bacterial toxins: A table of lethal amounts. *Microbiol Rev*. 1982; 46: 86-94.

20. Barroso LA, Wang SZ, Phelps CJ. Nucleoside sequence of *Clostridium difficile* toxin B gene. *Nucleic Acid Res*. 1990; 18: 4004.
21. Dove CH, Wang AZ, Price SB. Molecular characteristic of the *Clostridium difficile* toxin A gene. *Infect Immun*. 1990; 58: 480-488.
22. Phelps CJ, Lyerly D, Johnson J, Wilkins TD. Construction and expression of the complete *Clostridium difficile* toxin A gene in *Escherichia Coli*. *Infect Immun*. 1991; 59: 150-153.
23. Johnson JL. Cloning and expression of the toxin B gene of *Clostridium difficile*. *Curr Microbiol*. 1990; 20: 397-401.
24. Limaye AP, Turgeon DK, Cookson BT, Fritsche TR. Pseudomembranous colitis caused by a toxin A (-) B (+) strain of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 1696-1697.
25. Moncrief JS, Zheng L, Neville, LM, Lyerly, DM. Genetics characterization of Toxin A-negative, toxin B positive *Clostridium difficile* isolates by PCR. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 3072-3075.
26. Warny M, Keates AC, Keates S. p38 MAP kinase activation by *Clostridium difficile* toxin A mediates monocyte necrosis, IL-8 production, and enteritis. *J Clin Invest*. 2000; 105: 1047-1156.
27. Macfarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 1989; 320: 204-210.
28. Kyne L, Warny M, Quamar A. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of Ig G antibody against toxin A. *N Engl J Med*. 2000; 342: 390-397.
29. Johnson S, Homann SR, Bettin KM. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or

- metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1992; 117: 297-302.
30. LaMont JT. Clinical manifestations and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Up to Date.* 2003; 11:1-4.
 31. Rao SS; Edwards CA, Austen CJ. Impaired colonic fermentation of carbohydrate after ampicillin. *Gastroenterology.* 1998; 94: 928-932.
 32. Seppala K, Hjelt I, Supponen P. Colonoscopy in the diagnosis of antibiotic-associated colitis. *Scand J Gastroenterol.* 198; 16: 465-468.
 33. Rubin MS, Bodensteibn LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum.* 1995; 38: 350-354.
 34. Trudel JL, Deschenes M, Mayrand S, Barkun AN. Toxic megacolon complicating pseudomembranous enterocolitis. *Dis Colon Rectum.* 1995; 38: 1033-1038.
 35. Lipsett PA, Samantaray DK; Tam LM. Pseudomembranous colitis: A surgical disease? *Surgery.* 1994; 116: 491-496.
 36. Rybolt AH, Bennet RG, Laughon BE. Protein-losing enteropathy associated with *Clostridium difficile* infection. *Lancet.* 1989; 1: 1353-1355.
 37. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont, JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Eng J Med.* 1994; 330, 257-262.
 38. Leung DY, Kelly CP, Boguniewicz M. Treatment with intravenously administered gammaglobulin of chronic relapsing colitis induced by *Clostridium difficile* toxin. *J Pediatr.* 1991; 118: 633-636.
 39. Lamont JT, Trnka YM. Therapeutic implications of *Clostridium difficile* during relapse of chronic inflammatory bowel disease. *Lancet.* 1980; 1: 381-383.
 40. Greenfield C, Aguilar Rainizer JR, Pounder RE. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Gut.* 1983; 24: 713-717.
 41. Weber P, Koch M, Heizmann WR. Microbic superinfection in relapse of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 1992; 14: 302-308.
 42. Riley TV, Karthigasu KT. Chronic osteomyelitis due *Clostridium difficile*. *BMJ.* 1982; 284:1217-1218.
 - 43 Hayward RS, Wensel RH, Kibsey P. Relapsing *Clostridium difficile* colitis and Reiter's syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1990; 85: 752-756.
 44. Cope A, Anderson J, Wilkins E. *Clostridium difficile* toxin-induced reactive arthritis in a patient with chronic Reiter's syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1992; 11: 40-43.
 - 45 Lofgren RP, Tadlock LM, Soltis RD. Acute oligoarthritis associated with *Clostridium difficile* pseudomembranous colitis. *Arch Inter Med.* 1984; 144: 617-619.
 46. Fishman E, Kavuru M, Kulzlmann JE. CT of pseudomembranous colitis: Radiological, clinical and pathologic correlation. *Radiology.* 1991; 180: 57-60.
 47. Boland GW, Lee MJ, Cats A M. Antibiotic-induced diarrhea: Specificity of abdominal CT for the diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Radiology.* 1994; 191: 103-106.
 48. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American Colleague of Gastroenterology. Practice Parameter Committee. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 739-750-.
 49. Tedesco FJ. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis with negative proctosigmoidoscopy examination. *Gastroenterology.* 1979; 77:295-297.

50. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298: 531-534.
51. George RH, Symonds JM, Dimock F. Identification of *C. difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. *Br Med J*. 1978; 1: 695.
52. Chang TW, Lauermann M, Bartlett JG. Cytotoxicity assay in antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis*. 1979; 140: 765-770.
53. Bartlett JG. Laboratory diagnosis of antibiotics-associated colitis. *Lab Med*. 1981; 12: 347-351.
54. Lyerly DM, Barroso LA, Wilkins TD. Identification of the latex test-reactive protein of *Clostridium difficile* as glutamate dehydrogenase. *J Clin Microbiol*. 1991; 29: 2639-2642.
55. Barbut F, Kajzer Planas N, Petit JC. Comparison of three enzyme immunoassays, a cytotoxicity assay, and toxigenic culture for diagnosis of *Clostridium difficile* -associated diarrhea. *J Clin Microbiol*. 1993; 31: 963-967.
56. Merz CS, Kramer C, Forman M. Comparison of four commercially available rapid enzyme immunoassays with cytotoxin assay for detection of *Clostridium difficile* toxin (s) from stool specimen. *J Clin Microbiol*. 1994; 32: 1142-1147.
57. Limaye AP, Turgeon DK, Cookson BT, Fritsche TR. Pseudomembranous colitis caused by a toxin A (-) B(+) strain of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol*. 2000; 38: 1696-1697.
58. Johnson S, Kent SA, O'Leary KJ. Fatal pseudomembranous colitis associated with a variant *Clostridium difficile* strain not detected by Toxin A immunoassay. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 434-438.
59. Kato N, Ou-CY, Kato H. Detection of toxigenic *Clostridium*

- difficile* in stool specimens by the polymerase chain reaction. *J Infect Dis*. 1993; 167: 455-458.
- 60 Kuhl SJ, Tang YJ, Navarro L. Diagnosis and monitoring of *Clostridium difficile* infections with the polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 16: 234-237, 1993.
61. Alonso R, Muñoz C, Gros S, García de Viedma D, Peláez T, Bouza E. Rapid detection of toxigenic *Clostridium* from stool sample by a nested PCR of toxin B gene. *J Hosp Infect*. 1999; 41: 145-149.
62. Alonso R, Muñoz C, Peláez T, Cercenado E, Rodríguez-Creixems M, Bouza E. Rapid detection of toxigenic *Clostridium difficile* strain by a nested PCR of the toxin B gene. *Clin Microbiol Infect*. 1997; 3: 145-147.
63. Guibault C, Labbe A-C, Poirier L, Busque L, Beliveau C, Laverdiere M. Development and evaluation of a PCR method for detection of the *Clostridium difficile* toxin B gene in stool specimens. *J Clin Microbiol*. 2002; 40:2288- 2290.
64. Freiler JF; Durning SJ, Ender PT. *Clostridium difficile* small bowel enteritis occurring after total colectomy. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 1429-1431.
- 65 Gorbach Sl. Antibiotics and *Clostridium difficile*. *N Engl J M*. 2000; 341: 1690-1691.
66. Peikin SR, Galdibini J, Bartlett JG. Role of *Clostridium difficile* in a case of nonantibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterol*. 1980; 79: 948-951.
67. Moskovitz M, Bartlett JG. Recurrent pseudomembranous colitis unassociated with prior antibiotic therapy. *Arch Inter Med*. 1981; 5: 663-664.
68. Bonnet E. Nosocomial diarrhea in adults due to microorganism other than *Clostridium difficile*. *Pathol Biol*. 2000; 8:756-763.

69. Decre D, Barbut F, Petit JC. Role of de microbiology laboratory in the diagnosis of nosocomial diarrhea. *Pathol Biol* 2000; 8:733-744.
70. Manabe YC, Vinetz JM, Moore RD, Merz C, Charade P, Bartlett JG. *Clostridium Difficile* colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Inter Med* 1995; 123:835-840-.
71. Barbut F, Petit J. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clinic Microbiol Infect*. 2001; 8: 405-410.
72. Knobel H, Salvadó M, Plass E, Orfila A, Llorach I, Diez A. Brote epidémico nosocomial de diarrea por *Clostridium difficile*. Estudio comparativo con la diarrea asociada al uso de antibióticos. *Med Clin (Barc)*. 1994; 102: 165-168.
73. Selva O Callaghan A, Lluís Armandansa M, Almirante Gragerab B; San José Laporte A; Viladerll Tarres M. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos. Estudios de casos y controles. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115: 499-500.
74. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gouerdeau M, Ishak M. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23: 137-140.
75. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care cost and mortality associated with nosocomial diarrhea due *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 343-353.
76. Zimmerman MJ, Bak A, Sutherland LR. Treatment of *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 1977; 11:1003-1012.
77. Teasley DG; Gerding DN, Olson MM. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Lancet*. 1983; 2: 1043-1046.
78. Bartlett JG: Antibiotics-associated diarrhea. *N Eng J Med*. 2002; 346:334-339.
79. Guerrant, RL; Gilder TV, Steinert TS. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 331-351,
80. Wensch C, Parschalk B, Hasenhundl M. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 22: 813-818, 1996.
81. Fekety R, Silva J, Kauffman C. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am J Med*. 1989; 86: 15-19.
82. Bolton, RP; Culshaw, MA: Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due *Clostridium difficile*. *Gut*. 1986; 27: 1169-1172.
83. Mylonakis, E, Ryan, ET, Calderwood, SB: *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a review. *Arch Inter Med*. 2001; 161: 525-533.

Contestación del
Excmo. Sr. Dr. D. Gonzalo Piédrola Angulo
Académico de Número

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental

Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos

Ilmo. Sr. Presidente del Colegio Oficial de Médicos de Almería

Excmas. e Ilmas. Autoridades

Señoras y señores:

Por decisión de la Junta de Gobierno de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental, me corresponde el noble deber, de contestar en nombre de la misma, y de hacer la *laudatio* al discurso de ingreso del Doctor Alejandro Bonetti Munnigh, que desde hace unos momentos ocupa el sillón número 39, vacante producida por el fallecimiento de mi buen amigo y prestigioso médico almeriense Cristóbal Gómez Romero, de tan grata memoria para todos los presentes. Es un deber que me honra y que realizo con mucho gusto, pues el recipiendario, al que conozco desde hace más de veinte años, es una gran persona, también un buen amigo y excelente profesional de la Medicina. Hoy es un día de gozo para él, que pone un broche más en su excelente curriculum, y para nuestra Real Academia, que con su incorporación, acrecienta su elenco de numerarios, con un profesional joven, dinámico y experto, que servirá a esta Corporación con el interés y empuje al que nos tiene acostumbrados. Y día de gozo y satisfacción entrañable para el que habla, que conocedor de sus condiciones humanas y los méritos que le avalan, tiene la oportunidad de decir lo que piensa de otra persona, pudiendo hacerlo sin que se escuche como halago, sino que se expone como precepto.

Es muy difícil estudiar al hombre en su total integridad, porque somos complejos y ello nos hace más humanos. Por ello, el intentar presentar a una persona es tan complejo, porque todos tenemos distintas facetas en nuestro devenir de la vida. Daniel Paillaseur, el dueño del diamante negro jamás hallado, con 88 kilates, que pude observar el pasado verano en el Marbella Diamond Club, ha inventado una nueva talla de estas piedras, que en vez de las 57 caras o facetas normales, posee 65. Para yo poder explicar la personalidad de Alejandro necesitaría inventar aún más facetas. Lo intentaré, aún a sabiendas que me faltarán muchos aspectos, pero no debemos de ser como Descartes, que pretendió demostrarlo todo, hasta lo evidente.

El doctor Alejandro Bonetti nace en Santo Domingo, República Dominicana, el 24 de mayo de 1952 y acude al Colegio La Salle, donde tiene el primer contacto con las ciencias, las letras y el mundo docente. Pero su aprendizaje es mucho más precoz. De mano de su padre, don Mario, que hoy desde el otro lado de la vida, estará feliz de los éxitos de su hijo, aprende dónde está el norte de su existencia. Su padre le imprime un carácter y unas dotes humanas que Alejandro ha sabido mantener y aumentar: Una gran compostura, una enorme sensibilidad para oír y comprender a los que le rodean, sean superiores o enfermos o gente sencilla; una personalidad amable y cariñosa, un afán constante de luchar por la vida no contentándose con nada, pues todo es mejorable; un sentimiento religioso, católico y creyente, basado en el diálogo a solas con Dios; y un buen humor exultante, destacable incluso ante los problemas, pues todos bien sabemos que Alejandro es hombre con sonrisa a flor de labio (a veces carcajada), reflejo de un talante grato, sencillo y amable, en el que se cumple el Libro de los Proverbios cuando dicta que “el corazón alegre hace sonreír la cara”. Porque no olvidemos que la ciencia es seria, pero en ningún caso es triste.

Con ese enorme bagaje de formación intra y extrafamiliar, termina sus estudios básicos y se plantea el comenzar una carrera universitaria. El país se encuentra en un difícil momento, recién salido de una revolución, por lo que es mejor venir a estudiar a España, tan querida allí, y tras dudar

entre Salamanca y Canarias (donde coincide con el que siempre será su amigo Ángel Fernández Rodríguez, actualmente urólogo en Valencia), termina por decidirse por Granada, de cuya Facultad de Medicina le han hablado tan bien. Así se escribe la historia de los hombres, su destino y su felicidad. De 1969 a 1975 realiza la Licenciatura, con un nuevo Plan de estudios (el denominado Plan Salvatierra), que con asignaturas cuatrimestrales ha vuelto ahora a los estudios de todas las Facultades de Medicina españolas, tras muchos años de aquel tan innovador. Obtiene excelentes notas, y comparte los estudios con muy buenos compañeros y amigos, por citar sólo a uno, el actual Rector de la Universidad granadina, David Aguilar Peña.

Pero durante esta etapa va a tener lugar un hecho trascendental de su vida. Un día va a comprobar que una compañera de Facultad está llorando porque ha perdido un libro; hombre tan bueno como él, no duda en acercarse y consolarla. El destino vuelve a escribir su carta. Conoce así a Laura, surge la amistad, al cariño y el amor. Yo que conocí a mi esposa, en una escalera de la Facultad de Medicina del viejo San Carlos de la calle Atocha de Madrid, sé bien de cómo el de arriba escribe nuestras vidas, y siempre acierta. Antes de terminar la Licenciatura, en 1974, Alejandro y Laura se casan en la Iglesia granadina que había en la estudiantil calle Ángel Barrios, hoy desaparecida. Afirma el profesor Carlos Cardona, que “el hombre y la mujer tienen que ser en esencia amor, y si no son amor constituyen una institución frustrada, aurorreducida a cosa”. Mario Modesto, María Angustias (muy caribeña ella, pese a su nombre) y Laura Julia, y ahora el nieto Mario Alejandro, conocen bien la felicidad de sus progenitores, la alegría de su hogar, y él haber recibido directamente y a través de los padres la formación, conque a su vez ellos se educaron. Porque Alejandro y Laura han creado un hogar sano y unido, como viera él en su casa de Santo Domingo, donde junto a don Mario, Elsa, con sus 81 años, hoy felizmente entre nosotros, aunque en la distancia, y sus hermanas Soledad, Elsa y Giselle, vivieron las alegrías de la infancia, que ahora se trasladan a Huércal-Overa, uniendo simbólicamente ciudades y países, como hace siglos hicieron nuestros ancestros. Como bien ha afirmado el profesor Melendo Granados, “sin

familia no hay persona y sin persona no hay sociedad verdaderamente humana”, a lo que añade el académico granadino Caballero Bonald, “el cambio hacia la civilización del amor, o se hace sobre la base de la familia o no se podrá llevar a buen término”.

Al recipiendario (por cierto, que esta palabra que muchos desconocen tiene como raíz latina una orientadora traducción: *recipiendario* es el que *debe ser recibido*, lo que significa, según Caballero Bonald, una imperativa exigencia), que ha sido alumno de Farmacología con don Emilio Muñoz, y muy amigo del malogrado profesor Antonio Mundo, también le gusta la Anatomía Patológica, aunque pasa posteriormente a ser alumno interno por oposición de Patología Médica, con el que habría de ser su maestro el profesor D. Arsacio Peña Yáñez, pues tras el Rotatorio que entonces existía pasa a ser Médico Residente por oposición de Medicina Interna en la Cátedra de don Arsacio. Allí rota por todas las especialidades médicas, donde le atrae la Endocrinología, pero saca el título de varias especialidades, como entonces hacíamos, y entre ellas la de Aparato Digestivo, por indicación de don Arsacio, clarividente una vez más. Mientras tanto Laura, que hace Dermatología, termina la especialidad y se encamina a Huércal-Overa en 1979 en el Hospital de la Inmaculada del Ayuntamiento, entonces concertado con la Seguridad Social. Poco tiempo va a durar esta separación matrimonial, pues al año siguiente se convoca una plaza de Digestivo en el Ambulatorio de Especialidades de Huércal-Overa que obtiene por oposición, y Alejandro se une por la jerarquización hospitalaria al Centro de la Inmaculada, que pasa a ser de la propia Seguridad Social, donde es Facultativo Especialista de Área desde 1986 hasta la actualidad, siendo alma y ánimo constante en todas las vicisitudes del mismo hasta el moderno y amplio Centro asistencial que es hoy.

El Dr. Bonetti lee en 1991 su Tesis Doctoral sobre “Cáncer gástrico en la provincia de Almería” obteniendo la máxima calificación de Sobresaliente cum Laude por unanimidad, demostrando el interés por los temas de Aparato Digestivo en el área. Pero desde un principio cabe destacar la realización de múltiples Cursos y Mesas Redondas, porque posee una reco-

nocida capacidad docente. Esta había comenzado como Profesor Ayudante de Clases Prácticas en el Hospital Clínico de Granada, y continuó como Profesor Asociado de la Facultad de Medicina, y sobre todo como Miembro de la Comisión de Docencia del Ilustre Colegio de Médicos de Almería durante diez años, y desde 1999 hasta la actualidad como Presidente de la misma, es decir, que ha estado relacionado directamente con toda la actividad docente de este Colegio durante los últimos quince años. Ha sido el Director-Organizador de las actividades de formación continuada en Huércal-Overa en los últimos 22 años, dirigiendo 18 Cursos en esa ciudad, así como cuatro Cursos del Doctorado de la Universidad de Granada sobre “Avances en Patología Digestiva” y tres Cursos de Formación Continuada para Médicos de Atención Primaria en este Colegio. De igual manera, es el profesor encargado de la Formación de los MIR de Medicina Familiar y Comunitaria en el Hospital Inmaculada de Huércal-Overa. Por último, ha dirigido dos Tesis Doctorales y es miembro de cuatro Grupos Multicéntricos para el estudio de enfermedades digestivas y Socio numerario de cinco Sociedades Médicas españolas de la especialidad. Múltiples trabajos publicados, Comunicaciones a Congresos nacionales y extranjeros, y la creación de la página web del Hospital avalan todo este trabajo incansable de un médico dedicado vocacionalmente a su profesión.

—ooo000ooo—

El tema que ha escogido el Dr. Bonetti para su Discurso de ingreso es claramente de la especialidad de Aparato Digestivo, donde el *Clostridium difficile* es una aportación microbiológica reciente, si bien esta bacteria fue descrita por primera vez en 1935 como *Bacillus difficile* por Hall y O’Toole, y como responsable de cuadros de colitis pseudomembranosa en 1977, indistintamente por Barlett y Larson. El tema elegido es de tanta actualidad, que al hacer una revisión en internet desde enero del año 2000 hasta la actualidad, he encontrado ¡731 citas bibliográficas!

Desde que el hombre tuvo la capacidad de reflexionar buscó motivos para explicar la pérdida de la salud, que es el enfermar. De una forma

religiosa, empírica o filosófica, se intenta explicar las causas, circunstancias o condiciones que llevan a ese estado, y que hoy denominamos determinantes de la salud. Tras la medicina egipcia, cuyo médico ilustrado fue Imhotep, a comienzos del siglo XXX antes de Cristo y trece siglos antes del papiro de Edwin Smith, una de las más antiguas, la medicina china, recoge de acuerdo con la filosofía existente, que las causas del enfermar dependen del *Yang* (el cielo, la luz, la fuerza, la dureza, el calor, la sequedad, lo viril) y el *Yin* (la tierra, la oscuridad, la debilidad, la blandura, el frío, la humedad, lo femenino), ambos regidos por el principio del *Tao*, la ley natural. El hombre funciona por la correlación fisiológica de los cinco órganos principales (corazón, pulmón, riñón, hígado y bazo) y los cinco secundarios (intestino grueso y delgado, uréteres, estómago y vesícula biliar). El corazón (el fuego) tiene su enemigo en el riñón (el agua) y su amigo en el hígado (la madera).

Como se ve, desde un principio se pensó que los elementos del aparato digestivo son fundamentales para explicar las causas del enfermar y el mantenimiento de la salud, pues de los diez órganos antes citados, seis corresponden a este sistema. Y podemos hacer un símil, a nivel con la microbiota intestinal, entre la que hay bacterias del bien (enterobacterias, enterococos, clostridios) y del mal (*Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*,...). Y entre ellas, como microbiota normal, pero que en un momento se puede convertir en productora de toxinas, existe un *Clostridium*, *C. difficile*, del que hoy nos ha hablado el recipiendario.

Hace ahora exactamente 50 años, en 1953, escribía Marañón en "La medicina y nuestro tiempo" lo siguiente: "Muchos médicos suponen todavía que el curar a los enfermos es aplastar con torrentes de drogas a cada uno de los síntomas. Vana ilusión, aunque esas drogas sirvieran para lo que pretende. Porque hoy está ya superada la medicina sintomática; y se tiene cada día más clara la impresión de que muchas enfermedades no sólo no deben ser suprimidas, sino que lo prudente y lo científico es respetarlas, porque representan estados de defensa de un organismo débil, que sólo a la sombra de lo patológico puede subsistir". Esto es perfectamente aplicable a

la etiología de las diarreas asociadas al tratamiento antibiótico, casi siempre de adquisición nosocomial, producidas por las toxinas de *C. difficile*. El uso de los antibióticos por vía sistémica anula la denominada "resistencia de colonización" al incidir sobre la microbiota normal intestinal reduciendo la competencia microbiana.

Este bacilo grampositivo anaerobio y esporulado, posee fimbrias y flagelos que están relacionados, junto con dos proteínas de membrana de 27 y 40 kDa, con la adherencia de la bacteria, principalmente, al epitelio del íleon terminal y el ciego. En el laboratorio conocemos bien a esta bacteria, pues sus colonias blanquecinas o grisáceas producen una fluorescencia verde suave a la luz ultravioleta y poseen un característico olor, que ha ido comparado con el de las heces de caballos, y que se denomina, olor a "cuadra". El extenso y muy bien documentado discurso del recipiendario recoge todos los datos patogénicos, clínicos, diagnósticos, terapéuticos y preventivos del cuadro de diarrea por *C. difficile*, que obviamente no se deben repetir. Solamente como microbiólogo de esta Academia, quisiera aportar al diagnóstico por el laboratorio algunos datos que nos permiten el uso correcto de las técnicas de detección de *Clostridium difficile* y que vienen marcadas por las guías de la Sociedad Americana de Epidemiología Hospitalaria y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas. Se pueden resumir así:

- Sólo deben estudiarse heces diarreicas.
- Sólo deben estudiarse muestras de pacientes mayores de un año.
- No debe realizarse ningún test para la confirmación de curación ante la resolución del cuadro clínico, salvo en estudios epidemiológicos.
- Los métodos de Enzimo-inmunoensayo (EIA) para las toxinas A y B de *C. difficile* son una alternativa al método estándar (test de citotoxicidad de la toxina B en cultivos celulares), pero su sensibilidad es mucho menor; la tasa de falsos negativos es del 10-20%.
- Las diarreas de pacientes con hospitalizaciones mayores de tres días, sólo deben estudiarse para *C. difficile*, con la excepción de los ancianos, HIV positivos o neutropénicos.

Hoy conocemos perfectamente las toxinas A y B de esta bacteria, los genes *tcdA* y *tcdB* que las codifican y que son parte del locus de patogenicidad de 19,6 kilobases, que incluye además tres marcos abiertos de lectura (ORFs) adicionales (*tcdD*, *tcdE* y *tcdC*), y cinco secuencias de inserción adicionales (*cdu-2*, *cdu-2'*, *cdd-2*, *cdd-3* y *cdd-4*), que actúan como reguladores positivos o negativos de los dos genes principales. Todo ello ha permitido unas técnicas de detección de toxinas en heces mucho más sensibles, específicas y rápidas.

Una vez aislada la bacteria es muy conveniente, y en el caso de los brotes epidémicos indispensable, el tipado de la misma. Tras los métodos de tipado fenotípico (entre los que se destacó en los años 80, el análisis de los perfiles proteicos de superficie por PAGE), hoy se prefieren los métodos genéticos, como el análisis de restricción por endonucleasas (REA), métodos basados en PCR, los de polimorfismo de fragmentos de restricción de ADN (RFLP), o la electroforesis en geles de campo pulsado (PFGE). Por cualquiera de ellos, excelentes métodos aunque costosos, se puede llegar a conocer si nos encontramos ante una verdadera epidemia intrahospitalaria, o son distintas cepas sin conexión alguna.

El doctor Bonetti realiza a lo largo de su excelente trabajo una serie de consideraciones muy interesantes, dejando sobre certeras bases el estudio abierto hacia el futuro, pues como decía nuestro gran maestro y compañero de la Nacional de Medicina, don Pedro Laín Entralgo "tal es el drama del hombre, que para él lo cierto suele ser lo penúltimo, y lo último sólo puede ser incierto".

—oo000ooo—

Aunque ya hemos citado algunas de las cualidades del beneficiario, no quisiera dejar de citar otras no menos importantes. Decíamos al principio que la persona de Alejandro es como un diamante con múltiples facetas, que es necesario conocer para apreciar la totalidad de su valor, pero

sin olvidar nunca la nitidez y limpieza de su interior. Es un amante de la lectura sea cual sea, siempre que sea buena, lo mismo que le pasa con la música sea clásica o latina o de salsa, donde demuestra sus habilidades de excelente bailarín sobre todo, ¡cómo no! de ritmos dominicanos. Ama el mar, el sol, el viajar, conocer lugares y gentes, en definitiva el vivir intensamente, compartiendo estas vivencias con los que quiere y le rodean.

Y también ejerce el deporte, todas las mañanas a las siete, en casa (gimnasia y sauna), y la pintura, tanto admirarla (recuerdo nuestra visita al pintor Clemente Gerez en su estudio de Garrucha) como el incitar a practicarla a Laura, que es también artista del pincel. Es, pues, Alejandro un hombre enormemente dinámico, en el sentido de Zubiri, cuando dice: "El dinamismo consiste fundamentalmente en que cada realidad, precisamente ella en sí misma y por sí misma, es activa, y por consiguiente las estructuras son estructuras de actividad" (Estructura dinámica de la realidad, 1989).

Y algunos se estarán preguntando que se me olvidan más facetas del diamante pero es que no debemos olvidar que cuando en un momento determinado unas caras brillan, apagan las otras. No, no se me olvidan la gastronomía y la tauromaquia. Buenos cocineros son el matrimonio Laura-Alejandro, pero además postulan por la gastronomía como pocos. Fundadores de los "Amigos de la Buena Mesa", asociación gastronómica de esta tierra, poseen un exquisito paladar para la carne y el pescado, para el blanco y los tintos. Cualquiera de los que nos hemos sentado a la mesa con ellos, ante cuchillo y tenedor, sabemos como manejan el menú, con todo su rito, y como han promocionado los productos almerienses, sólidos y líquidos, que hemos conocido por ellos. Incluso han impulsado la competitividad gastronómica de la provincia, donde es querido y muy bien tratado por todos los restauradores de la misma, como he podido comprobar personalmente.

Los toros, su mundo y el de los toreros, es otra faceta que comparto con el nuevo Académico, aunque todavía no hemos compartido andanada ni callejón. Yo, que aprendí en el callejón de Las Ventas a amar ese mundo,

tan lejos de la farándula folclórica y circense que algunos creen, detecto rápidamente al buen aficionado, que aprecia la nobleza, la casta y el trapío de uno de los animales más bellos de la Naturaleza (Ortega y Gasset lo definió como "el profesional de la furia"), que se enfrenta al artista que debe consumir el ritual de la belleza hasta la muerte, exponiendo hasta su propia vida. Alejandro conoce y le gusta ese encuentro, que es pintura, estética, valor, arte en suma. Hoy conocemos cómo llegó a las Américas el arte del toreo. En 1528 el licenciado Juan Gutiérrez de Altamirano, primo de Hernán Cortés, recibió el permiso del Emperador Carlos V para ubicar en su hacienda de Ateneo, cercana a la ciudad de Méjico, doce pares de toros y vacas procedentes de Navarra, que a partir de 1522 se torearon en la plaza de la capital mejicana, "toros pequeños, móviles y de mirada perversa", según lo escrito. Así llega España la afición por las corridas, que recogen tantos compatriotas de ultramar. El recipiendario es gran aficionado y no es de extrañar que sea fundador de la Peña Taurina veratense y de la de Huércal-Overa. Y que incluso lo haya llevado a su terreno culinario, disfrutando de ambos placeres en el mismo santuario, siendo colaborador, asiduo participante y entusiasta miembro de las Jornadas Gastronómicas taurinas de Vera "El toro en la cocina", que van ya por la séptima edición, y que ha unido a la Semana Cultural Taurina de Vera, ya con once años de antigüedad.

Y muchas facetas más de este hombre, en el sentido más completo de la palabra. Su tenacidad, que se acrecienta ante los retos, que afrenta con el lema de "todo hacia adelante", que tantas veces le hemos oído, y que demuestra la idea siempre positiva del "cada día, un día mejor". Y una gran fe en los semejantes, pues en su corazón cabe todo el mundo, ya que para él no hay malos, ni personas con dobleces, "tó el mundo es güeno" del torero Guerra. El escucha, atiende y entiende, comprende al otro, a los otros, a todos. De ahí que el trabajo en equipo, tan importante en la Medicina, sea con él tan sencillo y fácil. Pues a esas cualidades une una gran capacidad creadora, un anhelo de hacer y transmitir, basado en su formación integral humana, profesional y ética. Esta última como consecuencia de su profunda fe cristiana, heredada de sus padres, y que recuerdan siempre al que como buen cristiano, tiene algo de Cristo dentro, de luz en su vida. Laín

Entralgo nos decía que "la vida es misión y la misión hay que cumplirla, cueste lo que cueste. Y la misión de un intelectual no puede ser otra que la búsqueda de la verdad". Y en esa misión ha estado siempre orientada la vida de nuestro nuevo Académico.

Por sus méritos personales y profesionales, el Presidente de la República Dominicana, Doctor Balaguer, le nombró Cónsul Honorario de la misma en Almería; reconocimiento que a un buen patriota, le reconforta en la lejanía del lugar de sus años infantiles, recuerdos que acrecienta con frecuentes viajes a su país.

Querido amigo Alejandro: hoy ingresas en la Real Academia, que posee un gran pasado, pero sobre él, un mejor futuro, que es el que tenemos que hacer nosotros, y al que hoy tú te unes, con el entusiasmo que te caracteriza. A Antonio Campos, nuestro compañero Académico, le gusta citar con frecuencia a Rof Carballo que decía que "para ir hacia adelante hay a veces que mirar hacia atrás, hay que ser retroprogresivos". El gran maestro de la Medicina española, don Gregorio Marañón, que perteneció a cinco de las ocho Reales Academias Nacionales del Instituto de España, explicaba la utilidad de las mismas como medio para que sus miembros intercambien conocimientos y, asimismo, vivencias varias, constituyentes de la personalidad propia de cada uno. Hay personas que piensan que las Academias son inútiles y obsoletas corporaciones. Frente a ellas, y junto con nuestro buen hacer, se puede responder con las palabras de nuestro gran Patrono, Su Majestad el Rey Juan Carlos I, que en la inauguración del Curso Académico 2.000-2001 en la Nacional de Medicina dijo: "El humanismo es el hilo conductor que aúna las actividades de todas las Reales Academias, en cuanto centros de saber que acogen a los mejores, dentro del ámbito que a cada uno corresponde, para trabajar a favor de la ciencia, del conocimiento y su difusión. Precisamente por su trascendencia en la nueva sociedad del conocimiento que, globalmente, estamos comenzando a configurar, es preciso que ese trabajo, tan útil para la sociedad, adquiera la dimensión que merece. La aportación de los Académicos es ahora más trascendente que nunca".

Doctor Bonetti, en nombre de La Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, yo debería felicitarte por tu ingreso, pero creo más bien, que es la Academia a la que hay que felicitar, porque hoy gana no sólo un nuevo numerario, sino también una gran personalidad, un trabajador incansable, y en definitiva, y por todo lo que esta tarde he intentado exponer en esta *laudatio*, un gran hombre.

He dicho.