



Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*

Marta Pérez, Ana I. Hurtado, Ignacio Couto, José M^a Gutiérrez, Leticia Seoane, José M. Suárez y Rita Galeiras

Multidisciplinary approach of *Clostridium difficile* infection

Clostridium difficile is the most common cause of infectious diarrhea in adults healthcare institutions. Recent studies have shown an increase in the incidence, severity and recurrence of *C. difficile* infection (CDI). Factors associated with the patient and medical care provided contribute to establishing colonization and, in some cases, subsequent progression to symptomatic disease. The availability of new microbiological techniques has contributed greatly to improving care for these patients. A diagnostic algorithm is provided for cases in which CDI is suspected based on current evidence regarding the effectiveness of microbiological and radiological methods. In cases in which CDI is confirmed, the first and most effective measure is the withdrawal of any antibiotic treatment the patient is receiving, if possible. The antimicrobial treatment of CDI is based on three classic agents: metronidazole, vancomycin and teicoplanin, along with the recent addition of fidaxomicin. Patients presenting serious symptoms, in addition to appropriate support and monitoring measures, may require surgical treatment. Infection prevention and control strategies can interrupt the transmission mechanism. This manuscript reviews current evidence on the approach of this entity from a multidisciplinary point of view.

Key words: *Clostridium difficile*; *Clostridium difficile* infection; pseudomembranous Colitis; toxin A; toxin B

Palabras clave: *Clostridium difficile*; infección por *Clostridium difficile*; colitis pseudomembranosa; toxina A; toxina B

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña. España.

Servicio de Microbiología (MP).
Servicio de Medicina Intensiva (AIH, LS, RG).
Servicio de Digestivo (IC).
Servicio de Farmacia (UMG).
Servicio de Medicina Preventiva (JMS).

Recibido: 26 de octubre de 2012

Aceptado: 4 de febrero de 2013

Correspondencia a:

Rita Galeiras Vázquez
ritagaleiras@hotmail.es

Introducción

Clostridium difficile representa entre 20 y 30% de los casos de diarrea asociados al uso de antimicrobianos, y es la causa más común de diarrea infecciosa en instituciones sanitarias^{1,2}. En E.U.A. los datos del CDC muestran que los pacientes con diagnóstico al alta de infección por *C. difficile* (ICD) han aumentado de forma significativa, pasando de 31/100.000 casos en 1996 a 61/100.000 en el año 2003³. En Europa se observa una infra estimación debido a la ausencia de estrategias estandarizadas y de supervisión, aunque en determinados países, como el Reino Unido, el número de casos comunicados ha aumentado de forma llamativa².

En España no existe un sistema de vigilancia regional/nacional de ICD, por lo que los datos de prevalencia e incidencia proceden de diferentes estudios cuyo objetivo es determinar la magnitud de dicha infección. Según información del CMBD (Conjunto mínimo básico de datos), la incidencia promedio de ICD fue de 41,2 casos/100.000 altas para el período 1997-2005 con tendencia creciente⁴, aunque la sensibilidad del CMBD en España seguramente infra estime la verdadera incidencia. Los estudios de prevalencia que se vienen realizando en España de forma anual (EPINE), muestran un incremento significativo en

la prevalencia de ICD entre el período 1999-2007: de 3,9 a 12,2 casos/10.000 pacientes hospitalizados⁵.

La mortalidad por ICD en España, según datos de registro de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística, se incrementó de 0,1 a 0,69 defunciones por millón (con un riesgo cinco veces superior sobre 65 años de edad)^{6,7}. Sin embargo, dicho registro no determina la mortalidad atribuible a la ICD, por lo que se desconoce su verdadero impacto.

Estos cambios epidemiológicos constituyen un reto clínico cuyo abordaje requiere de estrategias bien definidas en términos de diagnóstico, tratamiento y medidas de prevención de una entidad que en un número no despreciable de casos conduce a cuadros graves y fulminantes.

El objetivo de esta revisión es actualizar los conocimientos sobre la intervención del personal sanitario en pacientes con ICD, desde un punto de vista multidisciplinario. Este documento cuenta con el aval de la Sociedad Española de Medicina Intensiva (SEMICYUC).

Etiopatogenia

Originalmente llamado *Bacillus difficilis*, el microorganismo ahora conocido como *C. difficile* fue descrito por primera vez en 1935¹. Es un bacilo grampositivo,



formador de esporas, que crece en condiciones anaerobias estrictas formando colonias que son circulares a irregulares², con un olor característico que recuerda a las heces de los caballos (un olor “como un establo de caballos”)³.

Las esporas de *C. difficile* son la forma de transmisión, contribuyen a la supervivencia del microorganismo en el hospederio y son las responsables de la enfermedad recurrente tras la terminación de la terapia⁴. Como otras esporas bacterianas, son metabólicamente inertes y sobreviven largos períodos de tiempo resistiendo a condiciones ambientales extremas y a tratamientos químicos.

El proceso patogénico se inicia con la germinación de las esporas de *C. difficile* y la multiplicación de las formas vegetativas, el microorganismo se adhiere a la mucosa mediante sus múltiples adhesinas y penetra ayudado por sus flagelos y la secreción de proteasas; se inicia así la primera fase del proceso llamada *colonización*. Entre los factores fisiológicos que permiten la colonización se incluyen la ausencia o alteración de la microbiota como punto clave, aunque cada vez hay más datos en relación a su adquisición en la comunidad y en pacientes sin factores de riesgo conocidos en los que esta alteración no parece tan clave.

Se estima que en torno a 70% de los niños bajo un año de edad están colonizados por cepas toxigénicas de *C. difficile*⁵ y, a pesar de ello, estos niños son normalmente asintomáticos y no desarrollan ICD. Actualmente, no está claro por qué la infección no se manifiesta en estos niños aunque se cree que se debe a que, los enterocitos de los niños bajo un año de edad no están completamente desarrollados y son deficientes en los carbohidratos que funcionan como receptores de superficie para las toxinas de *C. difficile*^{6,7}. El grado de colonización va disminuyendo con la edad del niño, siendo en aquellos sobre dos años de edad similar al de los adultos sanos, en torno a 3%⁸.

La segunda fase del proceso patogénico es la *producción de toxinas*. Las cepas de interés clínico son las productoras de toxinas: toxina A (TcdA) y/o B (TcdB). Ambas pertenecen al grupo de las grandes toxinas clostridiales (*large clostridial toxins*- LCTs) debido a sus altos pesos moleculares, 308 kDa para la toxina A y 269,6 kDa para la toxina B⁹. Ambas son mono-glucosil-transferasas que catalizan la glucosilación y la consecuente inactivación de Rho-GTPasas (Rho, Rac y Cdc42- pequeñas proteínas reguladoras del citoesqueleto de actina de las células eucariotas), llevando a la desorganización del citoesqueleto y a la muerte celular. Para producir estos efectos citotóxicos, TcdA y TcdB deben internalizarse en las células diana, vía endocitosis, siendo la unión al receptor celular el primer paso, esencial en el proceso de entrada en la célula. El receptor para TcdA es un carbohidrato Gal-β-(1,4)-GlcNac mientras que para TcdB este receptor aún no está definido, aunque se cree que puede ser ubicuo o bien que la toxina B utilice diferentes receptores¹⁰ debido a que puede intoxicar un amplio rango

de tipos celulares. Las toxinas A y B están codificadas por los genes *tca* y *tcB*, que están localizados en un locus de 19,6 kb conocido como PaLoc (*pathogenic locus*), y se expresan eficientemente durante la fase logarítmica tardía y estacionaria de crecimiento en respuesta a una variedad de estímulos externos. Hay otros tres genes en el PaLoc que codifican un regulador positivo (*TcdR*), un regulador negativo (*TcdC*) y (*TcdE*) que codifica una proteína que facilita la secreción de estas toxinas permitiendo su paso a través de la pared celular de la bacteria¹¹. Además de estas exotoxinas, algunas cepas de *C. difficile* producen una ADP-ribosil-transferasa toxina binaria (CDT), codificada en un locus independiente al PaLoc, consistente en dos componentes independientes: un componente enzimático (CDTa) y el componente de transporte (CDTb) que facilita la traslocación de CDTa en las células diana.

Aunque tradicionalmente se ha considerado que la toxina A es enterotóxica y la toxina B citotóxica, ambas son citotóxicas para diversos tipos celulares, inducen un aumento de la permeabilidad vascular y causan hemorragia. Además, las dos toxinas actúan sinérgicamente en la destrucción de las células del tubo digestivo¹². Numerosos estudios sugieren que, a diferencia de lo que se pensaba inicialmente, es la toxina B la fundamental para la patogenicidad, mientras que el papel de la toxina A está menos claro. Esto se refleja en el aislamiento de cepas de *C. difficile* que son toxina A negativa/ toxina B positiva y que han sido responsables de brotes nosocomiales¹³. Sin embargo, un reciente estudio sugiere que la toxina A es capaz de causar enfermedad en ausencia de la toxina B por lo que existe una gran incertidumbre sobre el papel individual de cada una de las toxinas en la patogénesis¹⁴.

En cuanto a la toxina binaria, un estudio reciente ha sugerido un papel en el aumento de la adherencia de la bacteria a las células diana por la formación de protusiones microtubulares¹⁵. Como muchas de las cepas hipervirulentas de *C. difficile* producen CDT añadido a las LCTs, cabe resolver la pregunta del papel que juega esta toxina en la mayor gravedad de la enfermedad.

La alteración de los genes que codifican todos estos factores de virulencia, y no sólo los que codifican las toxinas (es decir también adhesinas, proteasas...), son importantes para explicar la variación en la enfermedad debida a distintas cepas de *C. difficile*¹ y la aparición de cepas hipervirulentas, como la causante de brotes de ICD durante 2002 hasta 2006 en hospitales de E.U.A., Canadá y algunos países europeos, la cepa NAP1/BI/027. Esta cepa presenta una patogenicidad elevada, una capacidad de diseminación mayor y un perfil de resistencia a antimicrobianos característico (resistencia a determinadas fluoroquinolonas). Es hiperproductora de toxinas, presentando un incremento en la producción de toxinas A y B de 16 a 20 veces superior al resto de cepas debido a una delección en el gen regulador de la toxina *TcdC*¹⁶.



En España, hasta la fecha no se han registrado brotes nosocomiales, y sólo se ha notificado el caso de una paciente trasladada desde el Reino Unido a un hospital de Madrid que ingresó con una ICD grave. La cepa no se diseminó por el hospital; sin embargo, una técnica de laboratorio desarrolló ICD¹⁷.

Factores de riesgo

La identificación de factores de riesgo para adquirir ICD tiene interés por diversos motivos: por si fuera posible eliminarlos o reducirlos y disminuir así la incidencia; pacientes con factores de alto riesgo pueden ser monitorizados más estrechamente para permitir la detección precoz de la infección y la puesta en marcha a tiempo de las medidas de tratamiento y control de infección; teniendo en cuenta la variación local de factores de riesgo, permitiría la comparación de tasas de infección entre hospitales⁸.

Para desarrollar colonización o ICD uno debe primero estar expuesto al microorganismo. Aunque esta exposición puede ocurrir en la comunidad⁹, los centros sanitarios están asociados con mayor riesgo de adquirir *C. difficile*.

Un número de factores asociados al paciente y a la atención sanitaria contribuyen a establecer la colonización y en algunos casos la posterior progresión a enfermedad sintomática tras la exposición a *C. difficile*.

El factor de riesgo más importante para desarrollar ICD en el entorno hospitalario es la exposición a antimicrobianos⁸. También han sido asociadas con ICD la quimioterapia citotóxica y los supresores de ácido gástrico. Otros factores relacionados con la asistencia son el tiempo de estancia hospitalaria, el ingreso en UCI, el sondaje nasogástrico, la gastrostomía, los procedimientos quirúrgicos gastrointestinales y el uso de enemas. Factores relacionados con el hospedero incluyen la edad avanzada, una respuesta inmune inadecuada y la presencia de condiciones médicas como fallo renal crónico, malignidad, enfermedad inflamatoria intestinal, malnutrición y la gravedad de la enfermedad subyacente.

Factores de riesgo intrínsecos

- A mayor edad, mayor es el riesgo, en particular por encima de 65 años^{8,10-13}. La mayoría de las muertes debidas a *C. difficile* también ocurren entre los individuos mayores. Esta asociación es probablemente multifactorial incluyendo mayor prevalencia de enfermedades crónicas subyacentes, mayor exposición a centros de asistencia sanitaria¹⁴ y a antimicrobianos y un descenso relacionado con la edad en las defensas del hospedero incluyendo la producción de ácido gástrico y la respuesta inmune humoral e innata.
- El sistema inmunológico humano innato y adquirido parece jugar un papel en la ICD. La respuesta inmune

adquirida especialmente contra toxinas A y B se sabe que influye en la expresión de la enfermedad y su curso. Por el contrario, la respuesta inmune innata a la ICD con intensa infiltración de neutrófilos parece exacerbar la lesión intestinal mediada por toxinas.

Defectos específicos en la fagocitosis de los polimorfonucleares se han observado en la vejez y en pacientes post-operados de cáncer. Sin embargo, no está claro si los profundos cambios inmunológicos debidos al cáncer (sin quimioterapia, antimicrobianos, hospitalizaciones), puede conducir a ICD¹⁵. Los pacientes infectados por VIH, en particular, pueden tener un menor número de células B de memoria, dando como resultado la reducción en los títulos de IgG frente a antígenos de recuerdo y neo-antígenos¹⁶. Un recuento de CD4 de $< 50/\text{mm}^3$ se asoció con colitis por *C. difficile* en pacientes infectados por VIH.

- El aumento de la co-morbilidad también se ha asociado con la ICD, en parte a través de su asociación con un mayor contacto con la asistencia sanitaria y la necesidad de hospitalización. En pacientes con enfermedad renal crónica, la necesidad de hemodiálisis se ha identificado como factor de riesgo de ICD.
- Un estudio retrospectivo en pacientes con colectomía abdominal total, con o sin proctectomía, mostró que la edad, la raza blanca y la cirugía urgente son factores de riesgo para enteritis por *C. difficile*, mientras que los factores de riesgo conocidos para colitis por *C. difficile* y el tipo de cirugía de colon parecen no influir¹⁷. Diversos estudios indican que la gravedad de la enfermedad subyacente es un predictor independiente de diarrea por *C. difficile* nosocomial. Los trabajos de Kyne y cols¹⁸, sugieren que el empeoramiento de la inmunidad asociado a la gravedad de la enfermedad subyacente puede ser un factor relevante en la susceptibilidad a la ICD.

Factores de riesgo extrínsecos

- El factor de mayor riesgo de colonización e ICD es el tratamiento antimicrobiano^{14,19}. Los meta-análisis sobre el uso de antimicrobianos mostraron una asociación estadísticamente significativa, tanto con la diarrea como con el estado de portador. La independencia de esta asociación fue confirmada por todos los estudios en los que se añadió el uso de antimicrobianos para el modelo de análisis multivariado y, tanto la duración como el uso de múltiples antimicrobianos parecen tener una asociación estadísticamente significativa con la diarrea por *C. difficile*. Históricamente, clindamicina, penicilinas y cefalosporinas han sido más comúnmente asociadas con ICD pero también el uso de fluoroquinolonas²⁰. No puede excluirse la posibilidad de que, dentro de estos grupos, fármacos individuales puedan asociarse a riesgos sustancialmente diferentes⁸.



El estudio de Barthram y cols.²¹, da una idea de por qué antimicrobianos diferentes se asocian con riesgos diferentes de *C. difficile*: el espectro de actividad de cada antimicrobiano se encontró que tenía una asociación estadísticamente significativa con la diarrea por *C. difficile* tanto en el análisis univariado como tras ajustar por la edad. Otras características de los antimicrobianos que pueden explicar las diferencias de riesgo pueden incluir la bio-disponibilidad y la excreción biliar²² pero la importancia de estos parámetros no ha sido adecuadamente estudiada. Puede haber importantes diferencias de riesgo entre la administración oral y parenteral de un mismo antimicrobiano pero pocos estudios aportan información acerca de la ruta de administración. De modo similar, la dosis puede ser importante pero tampoco hay datos a este respecto. Los antimicrobianos son a menudo utilizados de forma combinada, y algunos casi exclusivamente en combinaciones específicas y raramente solos por lo que se requiere un análisis multivariado que supere los estudios de riesgos asociados a antimicrobianos administrados de manera concomitante⁸.

- La inmunosupresión está asociada con mayor riesgo de ICD^{11,14}. Pacientes receptores de trasplante de órganos y pacientes con quimioterapia pueden tener mayor riesgo.
- En relación a los fármacos supresores de ácido gástrico y el riesgo de ICD, ha habido resultados controvertidos. Múltiples estudios han sugerido que particularmente los inhibidores de la bomba de protones (IBP) podrían incrementar el riesgo, a través de un mecanismo no bien conocido, pero otros estudios no han podido confirmar este hallazgo. Un estudio de 4.143 pacientes mostró que los IBP se asocian significativamente con la infección nosocomial por *C. difficile*²³. En un meta-análisis²⁴ el tratamiento con IBP duplica el riesgo para ICD, y en un estudio de cohortes, niveles crecientes de supresión farmacológica de ácido se asocian con un mayor riesgo de infección nosocomial por *C. difficile*²⁵. En un meta-análisis reciente el uso de IBP incrementó el riesgo de ICD significativamente²⁶. No hay datos en cuanto al riesgo de ICD y dosis de IBP y duración del tratamiento.
- En un estudio reciente, el elevado uso de analgésicos opioides se asoció con mayor riesgo de ICD²⁷.
- Los hospitales de agudos y las instituciones de cuidados crónicos son también factores de riesgo para el desarrollo de ICD²⁸. Los sujetos que precisan atención sanitaria son probablemente mayores, es más frecuente que reciban antimicrobianos y que tengan mayor morbilidad. *Clostridium difficile* frecuentemente contamina la piel de personas con ICD, así como superficies y equipos de asistencia. Los trabajadores sanitarios juegan también un papel importante en la

transmisión de *C. difficile*. Esta contaminación no está limitada a pacientes con infección sintomática, los portadores asintomáticos presentan altas tasas de contaminación cutánea y del entorno y transmiten fácilmente el microorganismo por contacto²⁹. Por tanto, tener un compañero de habitación con *C. difficile*, estar expuesto a plantas hospitalarias con una alta prevalencia de *C. difficile* y el tiempo de estancia se asocian con un incremento de riesgo para adquirir el microorganismo³⁰.

- Muchos de estos factores se encuentran a menudo en pacientes críticos que ingresan en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). La exposición a antimicrobianos es el factor de riesgo más importante. En las UCI la supresión de ácido gástrico es una intervención rutinaria debido a la elevada incidencia de daño de mucosa por estrés. La nutrición enteral (NE) es otra práctica común en UCI y ha sido identificada como un posible factor que contribuye a la ICD. Varios factores asociados con la alimentación por sonda se cree que aumentan el riesgo de infección incluyendo la manipulación de la fórmula o del equipo, o una alteración del medio colónico asociada con fórmulas especiales. En un estudio prospectivo³¹, la NE aumentó el riesgo de adquisición de *C. difficile* desde 8 a 20% y el riesgo de desarrollar ICD desde 1 a 9%. El riesgo parece ser mayor cuando los pacientes fueron alimentados con un tubo post-pilórico.
- La importancia del tipo de cepa de *C. difficile* se ha estudiado, pero los datos sobre la influencia en el desarrollo de la enfermedad y la gravedad son contradictorios. Algunos estudios mostraron la existencia de cepas altamente transmisibles e hipervirulentas debido a la producción de elevados volúmenes de toxinas. En un estudio reciente, la cepa NAP1 (*North American pulse-field type 1*) fue un factor de riesgo independiente para la infección nosocomial por *C. difficile*. Aunque cepas hipervirulentas como NAP1/BI/027 se han asociado con mayor gravedad y recurrencia, probablemente no sea el factor más importante en el desarrollo del cuadro en la mayoría de los casos no epidémicos^{32,33}.

Poblaciones especiales

- *Trasplante de órgano sólido y trasplante de precursores hematopoyéticos*. Aunque la administración antimicrobiana previa se ha demostrado en más de 95% de los pacientes inmunocompetentes con ICD, esta asociación se reduce a 80% en receptores de trasplante de órgano sólido. La reducción en la relación con exposición antimicrobiana puede ser secundaria a alteraciones en la microbiota normal y al deterioro de la inmunidad debido a inmunosupresores, enfermedad pre-trasplante grave e intervención quirúrgica^{34,35}. La disfunción del sistema inmune es también un importan-



te factor de riesgo en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido. La importancia de la respuesta inmune humoral está demostrada por una incidencia cuatro veces mayor de enfermedad sintomática en pacientes que se han infectado recientemente y carecen de una inmunidad pre-existente. Una respuesta humoral enérgica frente a toxina de *C. difficile* tras la infección reduce la probabilidad de enfermedad sintomática. La hipogammaglobulinemia, comúnmente asociada a trasplante de hígado, pulmón o corazón, puede resultar en una respuesta inmune deficiente y aumentar cinco veces la incidencia de ICD³⁶.

La supresión de ácido gástrico es otro factor de riesgo frecuentemente encontrado en receptores de trasplante de órgano sólido.

En un estudio retrospectivo, la ICD se observó en 13% de receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, fundamentalmente en el primer mes y se asoció con sangre de cordón como fuente de células madre, enfermedad de injerto contra hospedero aguda e irradiación corporal total³⁷. En otro estudio retrospectivo, los autores encontraron que recibir quimioterapia previa al trasplante, el uso de antimicrobianos de amplio espectro y la enfermedad de injerto contra hospedero fueron predictores de ICD. En receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos, una revisión reciente concluye que, aunque estos pacientes tienen alto riesgo de ICD debido a la exposición hospitalaria y antimicrobiana, parecen tener un riesgo similar al de otros pacientes del hospital de alto riesgo de *C. difficile* con una respuesta similar al tratamiento.

- **Enfermedad inflamatoria intestinal.** Un nuevo grupo reconocido de riesgo son pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en particular aquellos con colitis subyacente. El incremento de la edad en pacientes con EII es un factor de riesgo para ICD aunque pacientes con EII e ICD tienden a ser más jóvenes que aquellos con ICD en la población general³⁸. Aunque la exposición a antimicrobianos es un importante factor de riesgo para ICD en EII, no es un pre-requisito para la infección³⁹. La inmunosupresión también es un importante factor de riesgo. En un estudio reciente⁴⁰, el tratamiento con corticosteroides se ha asociado con ICD en pacientes con EII. El efecto de los corticosteroides no se encontró que sea dosis o duración dependiente. La asociación de aminosalicilatos y ICD no está bien documentada. No está claro si los fármacos inmunomoduladores como azatioprina o 6-mercaptopurina y metotrexate aumentan el riesgo de ICD. No hay evidencia desde estudios retrospectivos que agentes biológicos como infliximab se asocien a incremento de riesgo. Si la supresión de ácido gástrico ciertamente contribuye a ICD o si hay confusión por

la enfermedad subyacente está todavía por definir. En relación a los IBP, se ha encontrado asociación con infección recurrente en pacientes con EII. Aquellos pacientes con EII con mayor co-morbilidad tienen mayor riesgo de ICD⁴¹. Si los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn son más susceptibles a ciertos ribotipos es desconocido.

Otro posible factor de riesgo incluye la extensión de la enfermedad y la gravedad. Un estudio ha identificado que pacientes con colitis ulcerosa extensa o de predominio del lado izquierdo parecen tener mayor riesgo que aquellos con enfermedad más distal. La colectomía previa se asocia con infección de intestino delgado. Otro estudio identificó que el género masculino e historia quirúrgica de colitis izquierda son factores de riesgo independientes para ICD.

Factores de riesgo para colitis fulminante

Greenstein y cols.⁴², encontraron cuatro factores de riesgo independientes para el desarrollo de colitis fulminante por *C. difficile*. Conocer estos factores de riesgo puede ayudar al médico clínico a identificar aquellos pacientes con más probabilidad de desarrollar un cuadro fulminante y posibilita la mejora del abordaje de este grupo. Sus resultados indican que la leucocitosis, intervención quirúrgica reciente, historia de EII y tratamiento con inmunoglobulina iv son indicadores de mal pronóstico.

La EII se ha relacionado con formas fulminantes en diversas publicaciones. Aunque la presencia de inmunosupresión sola no se asoció con cuadros fulminantes, es posible que la presencia de colitis ulcerosa junto con la inmunosupresión pueda potenciar esta forma de ICD⁴². Un sub-análisis de los pacientes con intervención quirúrgica reciente reveló que en esta categoría era mucho más probable tener infección nosocomial por *C. difficile* como opuesto a su adquisición en la comunidad. Por tanto, una combinación de factores de cepa y la inmunosupresión inherente asociada al estado post-operatorio puede predisponer al desarrollo de un cuadro fulminante. El tratamiento con inmunoglobulina iv ha sido recomendado para pacientes con infección por CD refractaria o recurrente. Los pacientes que fueron tratados previamente con inmunoglobulina podrían portar las formas más agresivas y resistentes de *C. difficile* y, por tanto, predisponer al desarrollo de un cuadro fulminante cuando su enfermedad latente se reactiva.

En un estudio de Girotra y cols.⁴³, los siguientes datos clínicos y analíticos en pacientes con ICD pueden predecir el desarrollo de enfermedad fulminante: edad avanzada, con enfermedad previa por *C. difficile*, que se presentan con una tríada de dolor abdominal, distensión y diarrea, junto con leucocitosis, tienen alto riesgo de desarrollar colitis fulminante. El desarrollo de inestabilidad hemodinámica en estos pacientes aumenta aún más la posibilidad de un cuadro fulminante. El uso de medicación



antiperistáltica es posible que empeore la situación clínica precipitando un megacolon tóxico y perforación.

La enfermedad renal se ha asociado con mayor mortalidad en pacientes con ICD⁴⁴.

Los pacientes inmunocomprometidos con trasplante de órgano sólido y aquellos con alteración de la respuesta inmune mediada por anticuerpos frente a toxina de *C. difficile* tienen mayor riesgo de ICD fulminante.

Factores de riesgo para colitis recurrente

La incapacidad del paciente para desarrollar una adecuada respuesta inmune puede ser una de las razones principales para desarrollar ICD recurrente⁴⁵. Otro probable factor que incrementa el riesgo es la persistente disrupción de la microbiota colónica. Otros predictores independientes de recurrencia incluyen la edad mayor de 65 años, la adquisición de ICD durante la estancia hospitalaria y, en menor grado, la estancia hospitalaria. Otros autores también encontraron que la disminución en los *scores* de calidad de vida se asoció con mayor riesgo de recurrencia. Un meta-análisis más reciente⁴⁶ encontró que el uso continuado de antimicrobianos después del primer episodio, la administración concomitante de medicación antiácida y la edad avanzada se asociaron significativamente a ICD recurrente. La gravedad de la infección recurrente no aumenta progresivamente con el número de episodios.

Factores de riesgo en la comunidad

La ICD se clasifica como de origen comunitario cuando los síntomas se inician en la comunidad o en las primeras 48 h tras el ingreso hospitalario siempre que el inicio de la manifestación clínica sea más de 12 sem después de la última alta hospitalaria¹. La ICD adquirida en la comunidad ha sido descrita en poblaciones antes consideradas de bajo riesgo⁴⁷ incluyendo mujeres en período perinatal, niños y adultos jóvenes. Muchos de estos pacientes no presentan los factores de riesgo tradicionales tales como exposición a antimicrobianos u hospitalización reciente⁴⁸. El uso de medicación supresora de ácido gástrico es probable que incremente el riesgo. Con la aparición de la infección en poblaciones de bajo riesgo, surge la preocupación de que podría haber fuentes en la comunidad que conduzcan a la propagación alimentaria de *C. difficile*. Sin embargo, no está claro si la ingesta de esporas por contaminación de productos animales y comida conduce a la colonización o puede causar ICD.

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

Espectro clínico

La definición de infección por *C. difficile* debe incluir la presencia de síntomas (normalmente diarrea), un test

positivo para la toxina en el análisis de heces o la presencia de cepas toxigénicas o hallazgos en la colonoscopia compatibles con colitis pseudomembranosa.

La ICD causa un amplio espectro de síntomas, desde cuadros leves de diarrea hasta formas muy graves con perforación colónica y megacolon tóxico^{1,49}. La mayoría de los pacientes tiene un antecedente de exposición a antimicrobianos en las semanas previas. El comienzo de los síntomas varía desde 1 día hasta 10 sem tras la exposición aunque la mayoría se manifiestan entre los 3 y 7 primeros días⁵⁰. Las principales manifestaciones clínicas son a nivel del colon, pero la afectación va más allá del colon, pudiendo observarse aunque en menor frecuencia, manifestaciones extra-colónicas de la enfermedad^{51,52}.

Manifestaciones colónicas

- *Portadores asintomáticos*: en 10 a 16% de los pacientes hospitalizados en unidades de alto riesgo se produce colonización tras recibir tratamiento antimicrobiano o tras un episodio previo de diarrea asociada a *C. difficile*. Estos portadores contribuyen en la transmisión^{51,52}.
- *Diarrea asociada a C. difficile*: la diarrea es generalmente auto-limitada, no sanguinolenta, cuadros leves y moderados y, en ocasiones acompañada por dolor abdominal tipo cólico. Los síntomas suelen comenzar durante o un período de tiempo corto tras finalizar el tratamiento antimicrobiano aunque en ocasiones se presenta varias semanas después. Con la suspensión de los antimicrobianos se consigue la resolución de los síntomas. La colonoscopia no muestra alteraciones significativas en estos casos^{51,52}.
- *Colitis por C. difficile*: la colitis sin la presencia de pseudomembranas es la manifestación clínica más frecuente ocasionando mayor gravedad que otros cuadros de diarrea asociada a tratamiento antimicrobiano. Es frecuente la presencia de malestar general, dolor abdominal, náuseas, anorexia y diarrea acuosa con moco siendo habitual la presencia de leucocitos. En la colonoscopia puede aparecer colitis eritematosa parcheada o difusa, sin pseudomembranas^{11,51,52}.
- *Colitis pseudomembranosa*: en esta forma clínica existe afectación sistémica. Los pacientes presentan dolor abdominal, fiebre y diarrea grave que puede ser sanguinolenta. Es frecuente la presencia de leucocitosis con cifras superiores a 20.000 leucocitos/mm³, así como hipoalbuminemia con cifras de albúmina de 3 g/dl o menores en los pacientes más graves. En casos con hipoalbuminemia grave puede aparecer ascitis siendo en ocasiones la única manifestación clínica. La colonoscopia muestra la presencia de placas amarillas sobre elevadas diseminadas a lo largo de la mucosa colorrectal que en ocasiones confluyen formando las clásicas pseudomembranas. Se produce fundamentalmente afectación del recto y sigmoides. Una minoría



tiene afectación del colon derecho, en estos casos se objetiva importante leucocitosis y dolor abdominal pero no suele aparecer diarrea, siendo escasa en el caso de que aparezca^{11,51,52}.

- **Colitis fulminante (íleo paralítico, megacolon tóxico, perforación):** entre 5 y 10% de las infecciones por *C. difficile* se presentan como colitis fulminante, representando la mayoría de las complicaciones graves entre las que se incluyen la perforación, íleo prolongado y megacolon tóxico, ocasionando una elevada mortalidad (35-80%). Este cuadro es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, generado tras la liberación de toxinas bacterianas, con taquipnea, taquicardia, marcada leucocitosis, fiebre elevada y escalofríos, acompañado de dolor abdominal en el cuadrante inferior o difuso y distensión abdominal, con o sin diarrea. En los pacientes con íleo, la diarrea suele ser escasa o estar ausente produciéndose un acumulo de secreciones en el colon atónico dilatado. La forma de presentación puede ser atípica, fundamentalmente en pacientes ancianos o inmunocomprometidos, pudiendo no estar asociado al uso de antimicrobianos. En los casos más graves se produce disfunción de órganos con falla multiorgánica^{43,44,51-54}.
- **Recurrencia de diarrea asociada a *C. difficile*:** la recurrencia es la reaparición de las manifestaciones clínicas tras finalizar el tratamiento antimicrobiano adecuado. La mayoría se produce entre 1 y 3 semanas después del primer episodio aunque puede aparecer hasta dos meses más tarde^{51,52}. En algunos casos se produce recaída con una infección por la misma cepa debido a la persistencia de esporas; en caso de reinfección la cepa es diferente, no siendo en estos casos el fracaso del tratamiento la causa de la recurrencia. El intestino delgado y el apéndice pueden actuar como reservorios de esporas de *C. difficile* que, tras alcanzar el colon, causan la recurrencia. Entre 15 y 20% de los pacientes que han recibido un tratamiento adecuado experimentarán una recaída; este porcentaje asciende hasta en 50-60% en el caso de haber presentado una recaída previa^{45,50,55}.
- **Infección por *C. difficile* en pacientes con enfermedad inflamatoria:** la presencia de aumento en el número de deposiciones, diarrea, fiebre, náuseas, vómitos y dolor abdominal puede ser la forma de manifestación en este grupo de enfermos. En ocasiones puede tener manifestaciones atípicas como deposiciones con contenido hemático o la aparición en pacientes jóvenes sin ingresos hospitalarios previos. Es necesario un alto índice de sospecha; incluso en ausencia de diarrea, la presencia de síntomas constitucionales junto con leucocitosis hacen necesario descartarla. La ICD en estos pacientes empeora el pronóstico de su enfermedad, con mayor estancia hospitalaria, mayor necesidad de colectomía y mayor mortalidad³⁸.

Manifestaciones extra-colónicas

- **Afectación del intestino delgado:** se ha observado un aumento de la incidencia de inflamación por *C. difficile* en la mucosa ileal con formación de pseudomembranas en pacientes sometidos a colectomía^{1,51,52,54,56}.
- **Otras manifestaciones:** se han registrado casos de artritis reactiva en pacientes con enterocolitis documentada por *C. difficile*. Se produce afectación de rodillas y muñecas en 50% de los casos. La artritis comienza una media de 11 días tras el inicio de la diarrea y la resolución puede producirse dos meses más tarde. El mecanismo por el cual se produce no está aclarado. Otras manifestaciones registradas incluyen bacteriemia, celulitis, fascitis necrosante, osteomielitis, infecciones protésicas, abscesos intraabdominales, apendicitis, empiemas e infecciones localizadas de la piel^{1,51}.

Clasificación en función de la gravedad

En función de la gravedad, distinguimos tres grados que condicionarán el manejo terapéutico^{1,50,53,57}:

- **Colitis leve-moderada:** esta es la forma más frecuente. El número de deposiciones suele ser menos de 6 al día, puede existir discreta leucocitosis ($< 15.000/\text{mm}^3$) y afectación renal con elevación de la creatinemia menor de 1,5 veces el nivel basal, sin otros síntomas sistémicos.
- **Colitis grave:** la diarrea es profusa (más de 6 deposiciones al día) y es frecuente la presencia de dolor abdominal y fiebre. Se observan cifras más elevadas de leucocitos ($\geq 15.000/\text{mm}^3$), mayor afectación renal con cifras de creatinemia mayores de 1,5 veces el valor basal, pudiendo observarse disfunción de más órganos.
- **Colitis grave con complicaciones:** cuadros de diarrea grave acompañados de íleo paralítico, megacolon tóxico y peritonitis.

Técnicas microbiológicas

Se han desarrollado Guías para el Diagnóstico y Tratamiento del ICD: conjuntamente por la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (SHEA/IDSA)¹⁸ en los Estados Unidos de América y en Europa por la Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas (ESCMID)¹⁹.

Ambos grupos recomiendan:

- Se deben realizar los test únicamente en muestras de heces diarreicas (no formadas). Con excepción de los pacientes con íleo paralítico como resultado de una infección grave, en los cuales se aceptaran heces formadas y tómulas rectales. Sin embargo, son situaciones excepcionales que ocurren en menos de 1% de los casos²⁰.
- Sólo deben examinarse las muestras de pacientes mayores de un año²¹.



- No se deben testar las heces de los pacientes que son asintomáticos.
- No es necesario realizar pruebas microbiológicas para confirmar que el paciente se ha curado una vez remitidos los síntomas.
- La repetición de pruebas durante el mismo episodio diarreico es de valor limitado y no se recomienda esta práctica.

Además, se considera que las pruebas microbiológicas efectuadas en muestras de biopsias obtenidas por colonoscopia tienen escasa rentabilidad diagnóstica en comparación con el estudio de las heces.

Están disponibles varias técnicas de diagnóstico microbiológico, que podemos clasificar en:

- **Ensayos de citotoxicidad celular (CCNA):** basados en la observación del efecto citopático inducido por la presencia de toxinas de *C. difficile* y la neutralización de este efecto con antisueros. Es una técnica laboriosa que requiere cultivo celular con un tiempo de respuesta mayor a 48 h. Inicialmente el ensayo de citotoxicidad en cultivo celular (CCNA) se consideraba el *estándar de oro*²² pero actualmente, recientes estudios han demostrado que el cultivo toxigénico tiene una sensibilidad superior.
- **Métodos de cultivo para la detección de *Clostridium difficile*: cultivo toxigénico.** Requiere la inoculación de la muestra en un medio selectivo en anaerobiosis donde se recuperarán tanto cepas toxigénicas como no toxigénicas y otras especies de *Clostridium*, por lo que se puede utilizar un medio selectivo que además sea diferencial. Existe un medio comercial cromogénico en el que las cepas de *C. difficile* toxigénico y no toxigénico se vuelven de color negro. Tras el aislamiento debe realizarse la detección de la producción de toxinas. El cultivo toxigénico ha demostrado en estos últimos años ser la técnica de diagnóstico más sensible de las disponibles hasta el momento, incluso más que las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. Además, permite caracterizar el microorganismo aislado para estudios epidemiológicos, realizar el perfil de sensibilidad antimicrobiana y es muy útil para el manejo de pacientes complicados con enfermedad recurrente/refractaria. A pesar de ser el método más sensible, el cultivo toxigénico genera una demora de dos a tres días, y podría demorar hasta nueve días la obtención de un resultado positivo; además no está al alcance de todos los laboratorios clínicos.

*Técnicas que detectan productos de *Clostridium difficile*; GDH (glutamato deshidrogenasa) o toxinas A y B*

- *La glutamato deshidrogenasa (GDH)* es una enzima metabólica expresada en elevados niveles por todas

las cepas de *C. difficile*. La GDH está presente tanto en cepas toxigénicas como no toxigénicas, por lo que un resultado positivo debe completarse con un ensayo que detecte también toxinas. Actualmente se utiliza como técnica de tamizaje inicial debido a su alto valor predictor negativo.

- *Los enzimoimmunoensayos (EIAs) para detección de toxinas A y B* utilizan anticuerpos policlonales o monoclonales frente a TcdA sola o frente a ambas TcdA y TcdB. Debido a la emergencia de cepas virulentas TcdA negativo, TcdB positivo sólo tienen cabida en los laboratorios de microbiología clínica los test que detectan ambas toxinas.

Aunque continúan siendo los ensayos más frecuentemente utilizados, recientes estudios como el de Planché et al²³, concluyen que la detección de toxinas por EIA no debería utilizarse de rutina como prueba única para el diagnóstico de ICD ya que han demostrado presentar una baja sensibilidad²⁴⁻²⁵. De hecho, considerando su pobre sensibilidad y bajo valor predictor positivo en poblaciones con baja prevalencia, las guías americana y europea consideran los EIAs de detección de toxinas sub-óptimos como técnica única para el diagnóstico de ICD.

Métodos de amplificación de ácidos nucleicos (genes que codifican las toxinas)

Los métodos de amplificación de ácidos nucleicos tienen una implementación más reciente en los laboratorios clínicos para el diagnóstico de ICD. Actualmente se disponen de cuatro métodos comerciales, tres detectan secuencias conservadas del gen *tcdB* y otra, la más reciente, amplifica una región conservada del gen *tcdA* que existe incluso en las cepas no productoras de toxina A.

Todos estos métodos moleculares correlacionan bien con el cultivo toxigénico y son superiores a la detección de toxinas por EIAs y al CCNA. El inconveniente es el coste de estas técnicas.

Algoritmos diagnósticos aceptados por la comunidad científica

Debido a la baja sensibilidad de los EIAs para toxinas A/B y CCNA, y antes de disponer de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs), numerosos laboratorios han adoptado un algoritmo de dos pasos, que es, además, la aproximación actualmente recomendada tanto por la ESCMID como por la SHEA/IDSA.

Algoritmo de dos pasos:

- Técnica de cribado = detección de GDH: será un marcador de la presencia del microorganismo toxigénico o no toxigénico en las heces.
- Para las muestras GDH positivas: se realizará una técnica de detección de toxina (la que se disponga



en el laboratorio teniendo en cuenta que si se utilizan técnicas de detección de toxinas con una sensibilidad baja deberán confirmarse los resultados negativos mediante otra técnica más sensible, NAATs o cultivo toxigénico), aunque lo habitual, y lo más asequible para los laboratorios de Microbiología es la realización de detección de toxinas por EIA, de modo que a las muestras GDH+, EIA ToxA y ToxB- deberá realizarse una tercera prueba confirmatoria con NAAT o cultivo toxigénico²⁶.

En este documento se ha elaborado un algoritmo diagnóstico siguiendo las recomendaciones de la ESCMID¹⁹ y la SHEA/IDSA¹⁸ y la evidencia científica²³⁻²⁶ existente hasta el momento (Figura 1).

Endoscopia, anatomía patológica y técnicas de imagen

Desde que se realizan las pruebas microbiológicas para la detección de la toxina de *C. difficile* la endoscopia digestiva juega un papel menor en el diagnóstico. No debe realizarse de inicio ante una sospecha de infección, dado que el espectro de afectación de la mucosa colónica es muy amplio y la sensibilidad baja. Se recomienda su realización en los siguientes casos^{53,58}:

- Alta sospecha clínica y negatividad de los estudios microbiológicos.
- Falta de respuesta ante un tratamiento antimicrobiano.
- Presentación clínica atípica sin diarrea con imposibilidad de obtener muestras fecales para microbiología.
- Necesidad de un diagnóstico rápido ante un cuadro grave.
- Sospecha de presencia de otras enfermedades simultáneas, como pudiera ser una colitis isquémica, una enfermedad inflamatoria intestinal u otro tipo de infección, especialmente en pacientes inmunocomprometidos.

Puede existir infección por *C. difficile* con un aspecto endoscópico del colon normal, o bien, en casos con afectación leve, observarse un mínimo eritema, edema o erosiones inespecíficas. La lesión característica del colon por infección por *C. difficile* es en forma de una colitis pseudomembranosa, que se encuentra en 20 a 50% de los pacientes, si bien este porcentaje aumenta en casos de brote grave o fulminante^{58,59}. Identificaremos placas blanco-amarillentas de tamaño variable, de pocos milímetros a varios centímetros de diámetro. Se encuentran adheridas a la pared del colon y no se desprenden con el lavado. La mucosa intercalada puede ser normal, si bien en casos de afectación grave las lesiones pueden unirse de manera más extensa. También se puede presentar como una afectación nodular⁶⁰ o incluso con un aspecto similar a una pseudopoliposis difusa⁶¹. Esta presentación típica

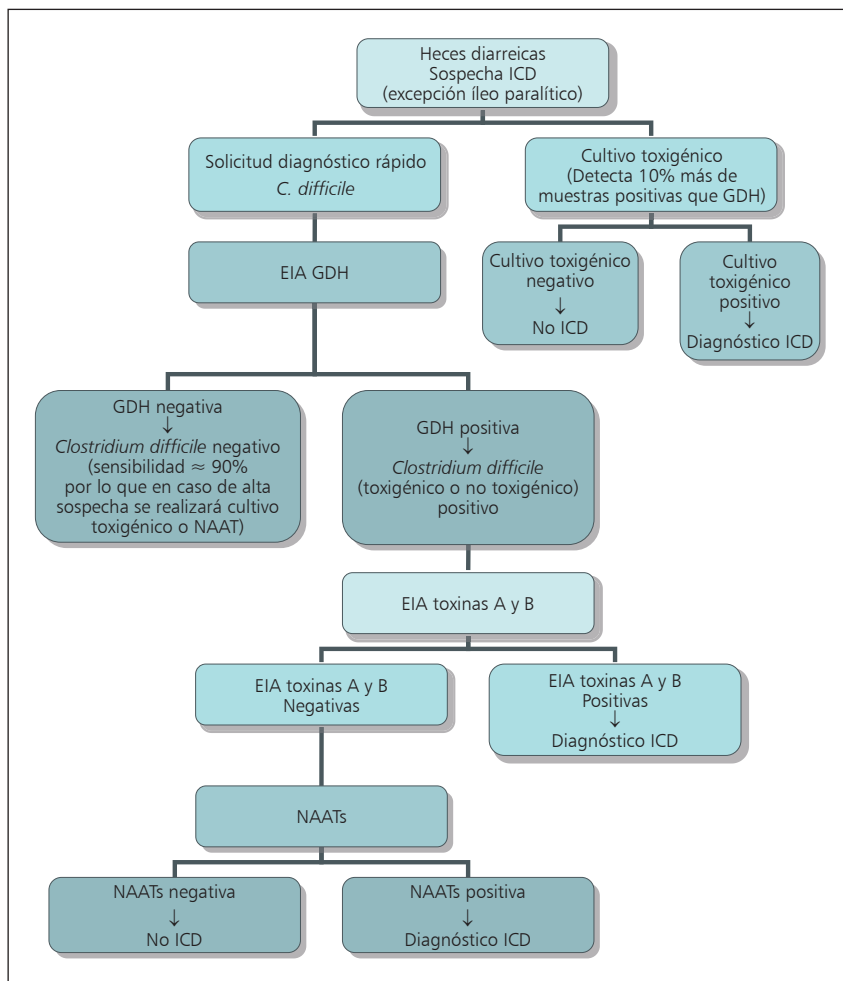


Figura 1. Algoritmo diagnóstico recomendado para confirmar diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile*. ICD: infección por *Clostridium difficile*. GDH: glutamato deshidrogenasa; EIA: enzimoimmunoanálisis. NAATs técnicas de amplificación de ácidos nucleicos.

en forma de pseudomembranas también se ha descrito en infecciones por *Klebsiella oxytoca*⁶², citomegalovirus⁶³, *Escherichia coli* O157:H7⁶⁴, *Shigella dysenteriae*⁶⁵ o incluso amebas⁶⁶. Hay que tener en cuenta que en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sólo encontraremos pseudomembranas en alrededor de 9% de los pacientes⁶⁷. En el caso de pacientes inmunocomprometidos, es excepcional la detección de pseudomembranas⁶⁸. En estos dos grupos cobra mayor importancia el diagnóstico microbiológico, dado que en muy pocos casos va a ayudar la endoscopia, salvo para descartar otro tipo de entidades o infecciones como citomegalovirus. La colitis pseudomembranosa afecta principalmente al recto y al sigmoides, pero en hasta 15 a 20% de los casos las lesiones se observan a nivel más proximal⁶⁹. Por este motivo, aunque el colon izquierdo sea normal en la endoscopia, y si existe una alta sospecha clínica de colitis



por *C. difficile*, debemos completar la exploración hasta el ciego^{59,70}. En el caso de encontrar lesiones características en el recto-sigmoides no será necesario continuar, salvo en los pacientes inmunocomprometidos, para descartar otras infecciones oportunistas. También se han descrito cuadros con afectación del intestino delgado, incluso en pacientes sin cirugía de resección colónica previa^{71,72}. La colonoscopia en este contexto no está exenta de riesgos debido a la posibilidad de una perforación, por lo que la realizaremos con una mínima insuflación de aire y evitando la formación de bucles con el colonoscopio, y ante la duda de poder producir una complicación, suspender la exploración, o incluso contraindicarla en los casos de colitis fulminante. Debemos tomar biopsias de las zonas afectadas, dado que los segmentos con mucosa normal pueden presentar un aspecto histológico normal o simplemente mostrar un infiltrado inflamatorio inespecífico.

En la colitis pseudomembranosa observaremos una necrosis difusa de la lámina propia superficial, con áreas de ulceración y un exudado de fibrina, moco, neutrófilos y detritus celulares a modo de volcán, que corresponden con la pseudomembrana (Figura 2)⁷³.

Las pruebas radiológicas aportan datos inespecíficos que pudieran corresponder con cualquier tipo de colitis, con lo que si bien no nos permiten diagnosticar la enfermedad, nos pueden orientar en el contexto clínico adecuado. Las plantearemos en caso de querer descartar otras patologías intra-abdominales o bien, si sospechamos alguna complicación. En la radiología simple podremos observar un engrosamiento de las haustras con signos de huellas dactilares sugestivos de edema submucoso o distensión del colon. También nos sirve para descartar complicaciones como un íleo, una perforación, la presencia de megacolon o incluso una pseudo-obstrucción aguda⁷⁴. En la tomografía computarizada también identificaremos una

pared del colon engrosada, y tras la inyección de contraste, el “signo de la diana”, en relación con anillos concéntricos con diferentes valores de atenuación debido a hiperemia mucosa y edema submucoso^{53,74}. En alguna ocasión se podrá observar alguna pseudomembrana desprendida o engrosamiento nodular. Otro hallazgo cuando se administra contraste oral es el “signo del acordeón”, en el que éste queda atrapado entre haustras engrosadas⁷⁵. En casos más graves observaremos ascitis. La distribución parcheada y sobre todo la afectación del recto-sigmoides nos puede orientar hacia el diagnóstico de infección por *C. difficile*.

Tratamiento

Médico

Medidas generales. Ante la confirmación clínica de infección por *C. difficile* la primera medida y la más eficaz para el control de dicha infección y la no progresión de la misma, es el retiro, en lo posible, de todo tratamiento antimicrobiano que tenga el paciente⁷⁶. Se ha demostrado en estudios que, aún administrando un tratamiento correcto con metronidazol, la enfermedad evoluciona a cuadros más graves en hasta 40% de los casos en presencia de otros antimicrobianos concomitantes⁷⁷.

Se deberán suspender las medicaciones prescindibles y que por su mecanismo de acción puedan incrementar el riesgo de desarrollo de ICD o propiciar fracasos de la terapia adecuada. Así, se deben evitar fármacos que incrementen el pH gástrico (inhibidores de la bomba de protones u otros antiácidos) y fármacos que enlentezcan el movimiento intestinal (opiáceos, loperamida).

Medidas de soporte y monitorización. Ante la evolución de la enfermedad a cuadros más graves se deberán instaurar las medidas de soporte necesarias, individualizando en cada caso. Es importante, en caso de inestabilidad hemodinámica, definir a qué tipo de cuadro se debe dicha situación. Para ello debemos realizar una monitorización adecuada de cada paciente donde se incluyan parámetros como:

- Cuantificación de diuresis horaria y balance hídrico diario.
- Medición de presión arterial de manera continua e invasora en pacientes con hipotensión arterial.
- Monitorización de parámetros que cuantifiquen la volemia y la respuesta a la administración del volumen: presión venosa central (PVC), variación de la presión de pulso (VPP), variación del volumen sistólico (VVS), ecocardiografía bidimensional con medición de diámetro de VCI y estimación de volemia intracardiaca, estimación del gasto cardíaco (GC), etc.

Una vez obtenidos estos datos debemos identificar ante qué tipo de *shock* nos encontramos:

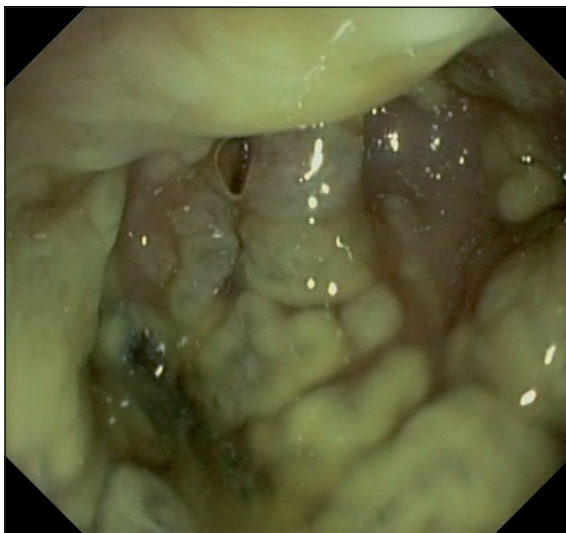


Figura 2. Pseudomembrana extensa adherida a la pared del colon en un paciente con infección por *C. difficile*.



- **Shock hipovolémico**, generalmente secundario a diarrea abundante y deshidratación grave secundaria. En esta situación la instauración de una sueroterapia agresiva en inicio resolvería la situación. Como consecuencia de la diarrea acuosa, en muchos casos se produce importante deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas que han de ir solventándose y es prioridad clínica adelantarse a situaciones de deshidratación grave para prevenir así el fracaso de órganos importantes, principalmente el desarrollo de insuficiencia renal pre-renal.
- **Shock distributivo**, en relación con cuadro séptico secundario a ICD. En esta situación debemos estimar volemia y resistencias vasculares sistémicas, ya que precisaría en su manejo de sueroterapia y uso de vasopresores.

En la evolución de cuadros más graves de ICD es frecuente el desarrollo de distensión abdominal en relación con megacolon tóxico, colitis o peritonitis. En estos pacientes la medición de la presión intra-abdominal (PIA) nos puede aportar datos de la gravedad del cuadro y ofrecer una guía en el manejo terapéutico y en la toma de decisiones. El aumento de presión en la cavidad abdominal puede comprometer seriamente la perfusión orgánica y conducir a cuadros de fracaso multiorgánico con alta tasa de mortalidad asociada. Son valores normales de PIA entre 5 y 7 mm Hg⁷⁸ y se considera hipertensión intraabdominal la presencia de cifras mantenidas ≥ 12 mm Hg y a partir de ahí existen diferentes grados que marcan la evolución del fracaso de órganos⁷⁹ (Grado I: PIA 12-15 mm Hg; Grado II: PIA 16-20 mm Hg; Grado III: PIA 21-25 mm Hg; Grado IV: PIA > 25 mm Hg).

Se recomienda la medición mediante sonda vesical por ser una técnica poco invasora y con pocas complicaciones. Además, la mayoría de los pacientes más graves ya son portadores de sonda urinaria para la cuantificación horaria de diuresis y no representa la colocación de un dispositivo a mayores. Ante la presencia de PIA > 20 mm Hg se recomienda descompresión abdominal^{80,81}.

Antimicrobiano

El tratamiento antimicrobiano de la ICD se basa en tres agentes clásicos, metronidazol, vancomicina y teicoplanina, y en la aportación de un agente de reciente incorporación: fidaxomicina (Tabla 1).

El planteamiento inicial para el manejo de la ICD es considerar la retirada del tratamiento antimicrobiano causal y, si no es posible, dar preferencia a los que menos se asocian a ICD como macrólidos, tetraciclina (incluyendo tigeciclina), aminoglucósidos, sulfamidas y glicopéptidos. En algunos casos, la diarrea se resuelve sin la administración de tratamiento específico al retirar el antimicrobiano y desplazar la microbiota comensal a

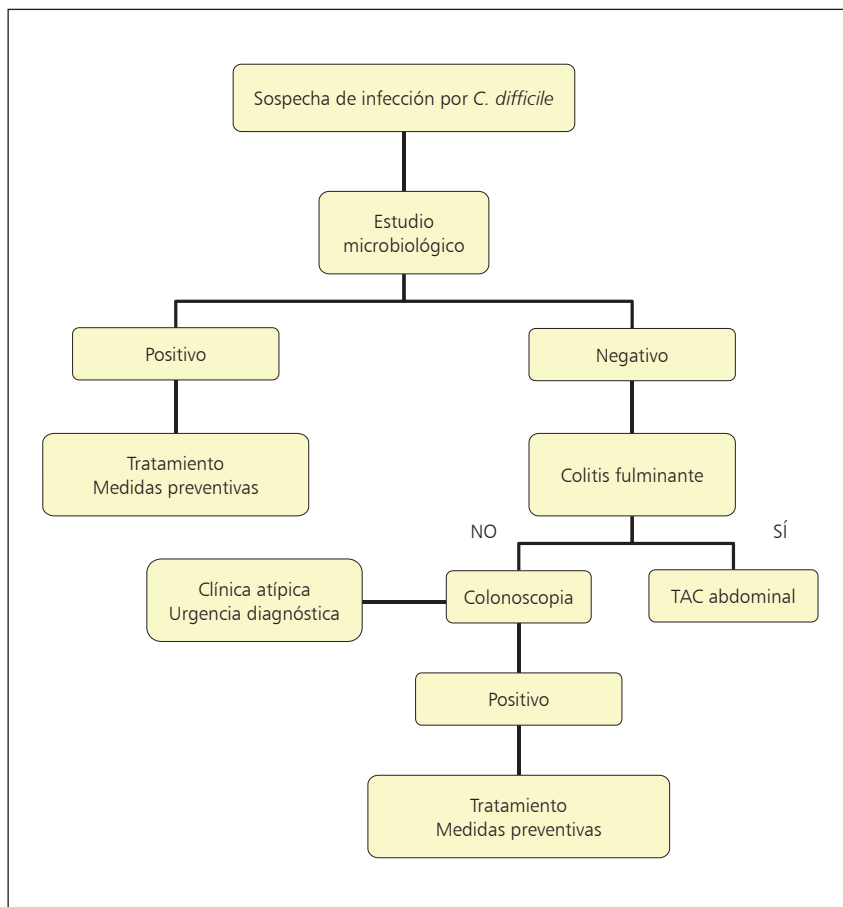


Figura 3. Algoritmo diagnóstico para el manejo del paciente con sospecha de infección por *C. difficile*.

Tabla 1. Esquema terapéutico de la infección por *Clostridium difficile*

<p>Infección leve-moderada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol 500 mg/8 h oral durante 10-14 días • Vancomicina 125 mg/6 h oral durante 10-14 días • Teicoplanina 100 mg/12 h oral durante 10-14 días
<p>Infección grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina 125 mg/6 h oral durante 10-14 días
<p>Si la evolución no es favorable:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina 500 mg/6 h oral asociado a metronidazol 500 mg/8 h iv • Fidaxomicina 200 mg/12 h oral durante 10 días, especialmente si no se ha podido retirar el tratamiento antimicrobiano asociado a la ICD
<p>En presencia de íleo o intolerancia a vía oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina en enema de retención 500 mg en 100 ml de solución salina fisiológica (NaCl 9‰) a intervalos de 6 h por vía rectal
<p>Primera recurrencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repetir el primer tratamiento <p>Segunda recurrencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento prolongado decreciente de vancomicina oral 125 mg/6 h 2 semanas, 125 mg/12 h 1 sem, 125 mg/24 h 1 sem, 125 mg/48 h 1 sem y 125 mg/72 h 2 sem • Fidaxomicina 200 mg/12 h oral durante 10 días



C. difficile, pero es difícil predecir qué pacientes desarrollarán manifestaciones graves de la enfermedad, y por tanto, el tratamiento dirigido está indicado cuando existen síntomas, al contrario que el portador asintomático, que no requiere tratamiento¹.

Metronidazol es un anaerobioicida con actividad frente a *C. difficile*, de rápida y casi completa absorción cuando se administra por vía oral. Como *C. difficile* está presente en la luz del colon, la actividad de metronidazol depende de la concentración que se alcance a este nivel. La excreción de metronidazol en heces es de 6 a 15% de la dosis administrada y se debe al proceso de secreción en colon. Este proceso está aumentado en el período inicial de los síntomas de la ICD, cuando existe inflamación de la mucosa colónica, y disminuye rápidamente cuando los síntomas se resuelven, al formarse las heces, siendo la concentración en heces indetectable en portadores asintomáticos de *C. difficile*⁸². En consecuencia, no parece apropiado prolongar la terapia con metronidazol durante un período superior a 14 días, particularmente si la diarrea se ha resuelto, y para evitar el potencial de neurotoxicidad acumulativa. Administrado por vía intravenosa la disposición de metronidazol en el colon es análoga a la vía oral y se alcanzan concentraciones suficientes para eliminar las formas vegetativas de *C. difficile*.

Vancomicina administrada por vía oral no es absorbida y alcanza concentraciones fecales elevadas, sin prácticamente toxicidad sistémica, aunque se han referido concentraciones plasmáticas elevadas en tratamientos prolongados en pacientes con inflamación colónica y/o fallo renal⁸³⁻⁸⁵. En España no existe comercializada una formulación oral de vancomicina y se emplea la formulación para administración iv por vía oral.

Los estudios clínicos existentes demuestran eficacia equivalente de metronidazol y vancomicina en la ICD leve a moderada^{86,87}. Estudios más recientes han obtenido tasas de curación mayores con vancomicina en enfermedad grave^{88,89}. Las guías clínicas han recomendado el uso de metronidazol sobre vancomicina en los casos de ICD leve a moderada atendiendo a criterios económicos y ecológicos^{1,90,91}; no obstante, la utilización de la formulación genérica iv de vancomicina ha reducido la diferencia de coste y tanto metronidazol como vancomicina incrementan de igual manera el riesgo de colonización por enterococo resistente a vancomicina. Las características farmacocinéticas probablemente hagan superior la terapia de vancomicina sobre metronidazol, aunque en infecciones leves a moderadas vancomicina no aporta ninguna ventaja frente a metronidazol; incluso no está claro si la simple retirada del antimicrobiano causal puede ser suficiente en infecciones leves.

Teicoplanina es un análogo de vancomicina que administrado por vía oral representa una opción de tratamiento de la ICD. Una revisión Cochrane concluye que

teicoplanina es significativamente superior a vancomicina en respuesta bacteriológica inicial (62% vancomicina y 87% teicoplanina) y cura bacteriológica (45% vancomicina y 87% teicoplanina) en el análisis de dos estudios que incluían un total de 110 pacientes. Estos resultados deben ser interpretados con cautela debido al pequeño tamaño de la muestra y la posibilidad de sesgo del análisis conjunto⁹². Por otra parte, teicoplanina es más cara que vancomicina (coste tratamiento/día vancomicina 125 mg/6h: 5 €, teicoplanina 100 mg/12 h: 28 €) pero dispone de un régimen posológico más cómodo.

Fidaxomicina es un antimicrobiano macrocíclico con actividad bactericida frente a *C. difficile* y un estrecho espectro de acción que preserva la microbiota colónica. Recientemente ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de ICD. Se administra por vía oral y su absorción intestinal es mínima, alcanzando altas concentraciones fecales.

Dos estudios de diseño idéntico han comparado la eficacia de fidaxomicina frente a vancomicina para el tratamiento de la ICD no grave^{93,94}. Entre ambos se incluyeron 1.164 pacientes; su análisis conjunto demuestra que en la población por intención de tratar fidaxomicina es equivalente a vancomicina en el objetivo principal, la curación al final del tratamiento (87,94 vs, 86,22%, $p = \text{NS}$) y superior a vancomicina en los objetivos secundarios, tasa de recurrencias (14,14 vs 26,02%, $p < 0,001$) y curación global (75,51 vs 63,78%, $p < 0,001$)⁹⁵. Los resultados del análisis combinados de ambos estudios, por subgrupos de población, muestran que fidaxomicina fue significativamente mejor que vancomicina (19,7 vs 35,5%, $p = 0,045$) para el tratamiento de la segunda recurrencia de ICD⁹⁶. Cuando se asoció tratamiento antimicrobiano para una infección concurrente durante la terapia frente a ICD o en el período de seguimiento, fidaxomicina obtuvo mejores tasas de curación (90 vs 79,4%, $p = 0,04$) y menores tasas de recurrencias (16,9 vs 29,2%, $p = 0,048$) comparado frente a vancomicina⁹⁷.

Fidaxomicina es segura y bien tolerada; los efectos adversos más frecuentes (< 3%) relacionados con el tratamiento son vómitos, náuseas y estreñimiento. La prácticamente nula absorción evita la manifestación de efectos adversos sistémicos.

Tres asuntos están pendientes de resolución en relación a fidaxomicina: La eficacia en infecciones por la cepa hipervirulenta BI/NAP1/027, pues no se obtuvieron tasas de recurrencia menores en este subgrupo de pacientes (el papel en infecciones graves), porque no se incluyeron suficientes pacientes de estas características en los estudios clínicos, y el análisis coste-efectividad, una vez que se conozca el precio y se evalúe si el coste del medicamento, que será muy superior a las otras alternativas, compensa el ahorro de otros costes sanitarios asociados a la terapia con fidaxomicina.



Otros tratamientos

Nitazoxanida. Es un antiparasitario indicado en el tratamiento de infección por *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium parvum*. Es efectivo en comparación con metronidazol y vancomicina^{98,99} aunque no muestra beneficios claros sobre otros fármacos. Parece ser una buena alternativa como terapia de rescate en pacientes que no respondan a metronidazol.

Hoy día es un fármaco que no está comercializado en España por lo que su uso requiere una petición especial como medicación extranjera, con todas las dificultades logísticas y económicas que ello conlleva.

Rifaximina. Es un antimicrobiano no absorbible derivado de rifamicina, y que, por tanto, alcanza altas concentraciones en heces. Utilizado a dosis de 400 mg cada 8 h durante 20 días, y en combinación con la terapia estándar, parece reducir la tasa de recurrencias¹⁰⁰. Se estudió su eficacia y seguridad como tratamiento inicial de la colitis por *C. difficile*¹⁰¹ observándose una alta tasa de curación (86%), similar a las tasas de curación registradas con vancomicina y metronidazol. Además se evidenció una disminución en la tasa de recurrencias sin efectos adversos significativos^{100,102}.

Como principal limitación en su uso, parece presentar una elevada tasa de desarrollo de resistencia¹⁰⁰. Son necesarios más estudios al respecto ya que por ahora todos los publicados poseen escaso tamaño de muestra.

Probióticos. El uso de probióticos tiene como objetivo el re-establecimiento de la microbiota. El agente probiótico más prometedor es *Saccharomyces boulardii*, aunque también se han evaluado especies de *Lactobacillus*. *Saccharomyces boulardii* parece efectivo en la disminución de recurrencias de infección por *C. difficile*^{103,104}. No se han demostrado beneficios en el tratamiento con probióticos de un episodio agudo de colitis por *C. difficile*. Además, el uso de microorganismos probióticos en pacientes graves podría estar relacionado con infecciones por los mismos. Se han descritos casos de fungemia por *S. boulardii* y *Lactobacillus* sp. en pacientes graves e inmunocomprometidos¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Un estudio¹⁰⁸ randomizado, doble ciego, placebo-control, encontró reducciones significativas en la incidencia de infección por *C. difficile* y de días de antibioterapia, en pacientes tratados con *Lactobacillus rhamnosus* como profilaxis primaria de neumonía asociada a ventilación mecánica comparado con placebo, sin evidenciar efectos adversos significativos. Se ha publicado recientemente otro estudio donde se demostró que la ingestión de yogures que contenían *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* reducían el riesgo de desarrollar infección por *C. difficile* en pacientes de más de 50 años de edad que precisaban tratamientos antimicrobianos por diferentes motivos¹⁰⁹.

Hoy en día no se recomienda su uso de manera sistemá-

tica y se podría valorar en casos refractarios con múltiples recurrencias y en combinación con vancomicina.

Trasplante fecal. Dado que la alteración de la microbiota gastrointestinal constituye uno de los principales factores predisponentes para el desarrollo de infección por *C. difficile*, se plantean medidas cuyo objetivo es restablecer cuánto antes dicha microbiota. En pacientes con infección recurrente el re-establecimiento de la microbiota colónica parece ser una terapia altamente efectiva, simple y de bajo coste. Se sabe que tras el trasplante de heces de donantes sanos se produce una modificación de la microbiota colónica, con desaparición de la diarrea en la mayoría de los casos de manera inmediata¹¹⁰. Dicha modificación permanece de manera duradera y además tiene efecto protector frente a la re-infección por *C. difficile*¹.

Se describen, en series de casos publicadas, diferentes formas de administración del inóculo bacteriano obtenido de heces de donantes sanos, ya sea a través de sonda nasogástrica, gastroscopia, sonda rectal o colonoscopia^{1,111-114}.

La repoblación de la microbiota intestinal, lo cual confiere esa protección frente a infección por *C. difficile*, no es un concepto nuevo aunque es recientemente cuando resurge el interés por este tratamiento y, en consecuencia, existen al día de hoy numerosas publicaciones al respecto¹¹⁵.

De todas formas la efectividad de la bacterioterapia en pacientes más graves que se encuentran a tratamiento con múltiples antimicrobianos está muy debatida, ya que los propios antimicrobianos pueden destruir todas aquellas bacterias susceptibles.

Parece que la forma más adecuada de administración del trasplante fecal es mediante colonoscopia ya que generalmente es un procedimiento bien tolerado y que permite a la vez realizar una inspección de la situación de la mucosa colónica, permitiendo así decidir la mejor localización para la instilación de dicho material fecaloideo¹¹⁴. Son necesarios a día de hoy estudios randomizados y controlados que evalúen la eficacia de esta terapia en comparación con la terapia estándar, y son asimismo necesarios estudios que evalúen dosis necesarias de inóculo bacteriano y método idóneo de administración¹¹⁵.

Inmunomodulación

Inmunoglobulina G. Se han detectado anticuerpos antitoxina A y B del tipo IgG, por eso su administración proveería, al menos en teoría, de inmunidad pasiva de cara a la neutralización de las toxinas de *C. difficile*. Además la IgG posee propiedades anti-inflamatorias que podrían interrumpir la cascada inflamatoria del proceso séptico. Parece que su beneficio depende del momento de su administración; en modelos animales se ha visto que cuanto antes se administre mayor supervivencia se observa¹¹⁶⁻¹¹⁸.

De todas formas no hay actualmente suficiente evi-



dencia clínica que apoye su uso de manera generalizada como terapia estándar por lo que la recomendación sería a aquellos pacientes con enfermedad fulminante o como terapia de rescate, donde se han observado disminución en la tasa de recurrencia de la enfermedad cuando se usan concomitantemente con vancomicina o metronidazol^{117, 119}. En estos casos la dosis recomendada sería de 200 a 500 mg/kg /día, durante 1 a 3 días.

Anticuerpos monoclonales frente a toxina A y B. Se ha observado en estudios clínicos una reducción de la tasa de recurrencias de 7% en el grupo de anticuerpos frente a 25% en el grupo placebo, añadido en ambos grupos al tratamiento convencional. Sin embargo, la gravedad y los días de hospitalización no fueron diferentes, aunque sí hubo diferencias a favor del grupo de anticuerpos monoclonales en la tasa de re-hospitalizaciones¹²⁰. Los datos sugieren asimismo que podría disminuir la tasa de ingresos en UCI¹²¹. Añadidos a la terapia estándar, los anticuerpos monoclonales reducen la tasa de recurrencias, aunque su uso está limitado por ahora a los ensayos clínicos^{32,122}.

Otros

Resinas de intercambio. Se han utilizado distintas combinaciones con colestiramina (4 g 3-4 veces al día), colestipol (5 g c/12 h) y otras resinas no hallando beneficio en su asociación al tratamiento estándar^{123,124}. Se han utilizado en series de casos para la colitis por *C. difficile* recurrente. Resultan inferiores a vancomicina y no han demostrado beneficios en comparación con placebo. Además pueden ligar parcialmente la vancomicina lo cual constituye una contraindicación relativa para su utilización¹²⁵.

Tolvamer. Constituye una solución de polímero aniónico capaz de ligar las toxinas A y B de *C. difficile*. Parece un tratamiento prometedor en estudios iniciales evaluando las tasas de recurrencia, aunque en comparación con metronidazol y vancomicina como tratamiento inicial ha demostrado ser inferior en la tasa de curación^{126,127}.

Ramoplanina. Es un antimicrobiano evaluado como tratamiento para *Enterococcus* sp. resistente a vancomicina. Se ha observado en ensayos clínicos que parece tan efectivo *in vitro* como vancomicina^{128,129}.

Quirúrgico

Se debe hacer un seguimiento estricto de los pacientes con criterios de gravedad ya que presentan mayor probabilidad de evolución hacia cuadros más graves con desarrollo de megacolon tóxico. Las guías de la IDSA recomiendan seguimiento mediante determinación de ácido láctico y recuento leucocitario. En pacientes más graves, con lactato por encima de 5 mmol/L, la colectomía urgente mejora la supervivencia de manera significativa¹³⁰.

Las indicaciones claras para cirugía urgente son la presencia de perforación intestinal, el desarrollo de co-

litis fulminante, el *shock* refractario y la peritonitis con sospecha clínica de perforación. Se plantea asimismo la cirugía de manera diferida, en 12-24 h en casos de ausencia de mejoría clínica de cuadros más graves, desarrollo de megacolon tóxico (> 6 cm de diámetro), la presencia de colitis grave en pacientes mayores de 65 años o la co-existencia de enfermedad inflamatoria intestinal¹³¹. De todas formas es muy importante un seguimiento estricto de estos pacientes ya que en muchos casos la indicación del momento de la cirugía no está clara y se llega a establecer cuando ya es tarde¹³².

La técnica quirúrgica de elección es la colectomía subtotal con preservación de recto^{54,130}. Se describen en la literatura científica algunas alternativas menos invasoras como la realización de lavados de colon (polietilenglicol o solución de electrolitos) de manera anterógrada mediante la realización de una ileostomía en asa. Parece que mediante esta técnica se consigue evitar la colectomía total y se describe una disminución significativa en la mortalidad, aunque la comparación se ha realizado con controles históricos y es una serie de casos de un único centro¹³³.

Prevención

A pesar de que en España la ICD no representa un problema de gran magnitud, a lo largo de los últimos años en diversos países se ha producido un incremento en la incidencia y mortalidad de dicha infección, atribuido a la aparición de cepas hipervirulentas^{134,135}.

Aunque cada vez con mayor frecuencia existen casos generados en la comunidad, incluso sin exposición previa a antimicrobianos⁹, la mayor parte de las ICD se encuentran asociadas a la asistencia sanitaria (tanto en hospitales de agudos como de larga estancia) y muchas de estas infecciones pueden prevenirse mediante programas multifactoriales bien estructurados. Ninguna medida de forma individualizada es suficiente en la prevención y control de la ICD en los centros sanitarios. Así, en 71 hospitales norteamericanos se ha reducido en 20% la incidencia de ICD mediante programas preventivos ejecutados durante aproximadamente 21 meses¹³⁶. En el Reino Unido se ha implementado una campaña de prevención y control en el año 2007, con énfasis en la restricción de antimicrobianos y políticas de control de la infección, alcanzando una reducción del 56% de incidencia de ICD durante el período 2008-2011¹³⁷.

Las principales recomendaciones de prevención de ICD incluyen el uso adecuado de antimicrobianos, la detección precoz de pacientes infectados, así como el cumplimiento de las diferentes medidas de prevención y control de la infección^{1,138}.

Uso adecuado de antimicrobianos. El principal factor de riesgo para la ICD es el tratamiento antimicrobiano



previo⁷, ya que incrementa el riesgo de ICD entre 7 y 10 veces mientras el paciente esté tomando dicho tratamiento e incluso un mes después de su finalización¹³⁶. Por este motivo, se hace necesario implementar programas de uso prudente de antimicrobianos, especialmente en áreas de atención a pacientes críticos.

La política restrictiva del uso de antimicrobianos debe basarse en:

- Directrices de prescripción antimicrobiana con eficacia probada.
- Educación y concienciación sobre los riesgos de aparición de ICD tras tratamiento con una clase específica de antimicrobianos.
- Monitorización del uso de antimicrobianos.

Actualmente en España se ha elaborado un Documento de Consenso para el establecimiento de programas de optimización del uso de antimicrobianos en los hospitales (PROA), con el objetivo de mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infección, minimizar los efectos adversos asociados al uso de antimicrobianos y garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces. Pero para alcanzar el éxito es necesario considerarlo como un programa institucional de los hospitales en los que se implemente, con actividades formativas y medidas no impositivas de ayuda a la prescripción¹³⁹.

Medidas de prevención y control para pacientes con ICD. Las diferentes medidas de prevención y control de la ICD van dirigidas a la interrupción del mecanismo de transmisión: *C. difficile* frecuentemente se transmite de paciente a paciente a través de las manos del personal sanitario contaminadas tras la atención sanitaria de paciente sintomático o a través de superficies/dispositivos médicos contaminados por esporas bacterianas^{1,2}.

El principal factor que dificulta el control de *C. difficile* es la alta capacidad de dicha bacteria de producir esporas altamente resistentes, así como la elevada supervivencia de las esporas en el ambiente (alcanzando en ocasiones varios meses)¹⁴⁰.

Detección precoz de los pacientes con ICD, para así poder instaurar las medidas de prevención y control lo antes posible.

La identificación rutinaria de portadores asintomáticos (pacientes o trabajadores sanitarios) no está recomendada, y el tratamiento de estos pacientes identificados no es efectivo¹.

Aislamiento de contacto de todo paciente con ICD, confirmado o sospechoso^{141,142}.

- Habitación individual. En caso de no ser posible, ubicar a estos pacientes en habitaciones (cohortes) con otros pacientes con ICD.
- Uso de guantes desechables durante la atención sanitaria, de forma racional y con cambio de dichos guantes

entre la atención de diferentes pacientes. Igualmente ha de utilizarse bata desechable.

- Higiene de manos con agua y jabón (o jabón antiséptico que contenga gluconato de clorhexidina al 4%). Las esporas son resistentes a numerosos desinfectantes, incluyendo el alcohol¹⁴³.

Las recomendaciones de la OMS para la higiene de manos es utilizar de elección las soluciones de base alcohólica mediante fricción, salvo que las manos estén visiblemente sucias o si se sospecha la exposición a algún microorganismo esporulado, donde la utilización del agua y jabón para el arrastre de las esporas es de elección¹⁴⁴.

A pesar de dichas recomendaciones, la SHEA/IDSA únicamente recomienda la higiene de manos con agua y jabón en situación de brote por *C. difficile*, ya que no existen estudios en los que se observe un incremento en la ICD con el uso de soluciones de base alcohólica o una disminución con el uso de agua y jabón¹.

- Equipos médicos de uso habitual específicos para el paciente con ICD: Termómetro. En caso de no ser posible, asegurar una correcta limpieza/desinfección tras cada uso.

Aunque el paciente continúa eliminando el microorganismo hasta siete días tras el cese de la diarrea, la evidencia científica no recomienda mantener dichas medidas de aislamiento de contacto más allá de la duración de la enfermedad (menor transmisibilidad tras cese de la diarrea). No son necesarios cultivos negativos para decidir no continuar con las medidas de aislamiento¹.

El aislamiento de contacto de pacientes sintomáticos es una de las principales medidas de control de brotes de ICD.

Limpieza y desinfección ambiental. La limpieza y desinfección de superficies y dispositivos médicos contaminados es una medida fundamental en el control de la ICD, ya que *C. difficile* presenta una relativa resistencia a un amplio rango de desinfectantes¹⁴⁰. Así se ha encontrado contaminación ambiental en cómodas, baños, suelos, y en dispositivos médicos utilizados en el paciente con ICD (termómetros rectales, manguitos de tensión), por lo que la limpieza ha de realizarse de forma periódica y exhaustiva, prestando especial atención a las superficies con mayor probabilidad de estar contaminadas con heces o esporas¹⁴⁵.

La desinfección ha de realizarse con agentes que contengan derivados clorados (como mínimo 1.000 ppm de cloruro libre, aunque los CDC recomiendan la utilización de hipoclorito sódico al 0,5% - 5.000 ppm de cloro libre) u otros agentes con actividad esporicida¹⁴⁶. Es muy importante la selección cuidadosa de estos agentes, ya que se ha observado *in vitro* que algunos desinfectantes no-clorados en concentraciones sub-óptimas pueden potenciar la capacidad de esporulación de las cepas.

Aunque no se ha implicado a los endoscopios en la



transmisión de *C. difficile*, es necesario prestar atención a la desinfección de dichos dispositivos, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante¹⁴⁷.

Un reciente estudio muestra que el uso de peróxido de hidrógeno en vapor reduce los niveles de contaminación ambiental por *C. difficile*, por lo que es considerado un buen agente esporicida^{1,148}. Sin embargo, presenta una serie de limitaciones que impide su uso rutinario, como la necesidad de aplicación del peróxido de hidrógeno en ausencia de pacientes y trabajadores, así como el elevado coste que presenta.

Vigilancia de infección por *Clostridium difficile*

Mientras que en E.U.A. existen datos fidedignos de incidencia de ICD, que muestran un incremento significativo en la hospitalización con diagnóstico al alta de ICD, en Europa está altamente subestimada, debido fundamentalmente a la falta de conocimiento clínico de estrategias estandarizadas y de programas de vigilancia de ICD. Recientemente se ha propuesto una definición estandarizada de ICD, en función de la experiencia publicada en E.U.A. y Canadá (ESGD)¹⁴⁹.

La vigilancia activa de los casos de ICD a nivel local, autonómico y nacional, proporciona información a los profesionales sanitarios de la situación epidemiológica (grupos de población afectados, cepas circulantes, efectos sobre la mortalidad y costes), detecta brotes y monitoriza la efectividad de las intervenciones implementadas. Actualmente no existe en España un programa de vigilancia que permita monitorizar con exactitud la carga de la enfermedad. En un estudio realizado en un hospital español se observa que tras la implementación de un programa para incrementar el diagnóstico de ICD, se duplicó la incidencia observada^{7,150}, lo que pone de manifiesto la necesidad de vigilancia activa de los pacientes con diarrea, y de esta forma evitar el infra-diagnóstico.

Prevención de la ICD fuera del ámbito hospitalario. Entre las ICD identificadas en el Programa de Enfermedades emergentes de E.U.A. durante el año 2010, 94% se asoció con la atención sanitaria, pero cerca de 75% de éstas se produjeron fuera del ámbito hospitalario y 52% de las ICD tratadas en los hospitales se encontraban presentes al ingreso¹³⁶. Todos estos datos hacen necesaria la aplicación de las medidas de prevención y control de la infección en todos los niveles de atención, no sólo en el ámbito hospitalario.

Aunque en el domicilio el riesgo de transmisión es mucho menor, algunos estudios sugieren que un factor de riesgo para la ICD adquirida en la comunidad es la

presencia en el hogar de un paciente con ICD, por lo que se considera oportuno la instauración de medidas preventivas, como la de no compartir baño hasta que la diarrea no se haya resuelto (en caso contrario asegurar una exhaustiva limpieza previa).

Vacunación

Un estudio realizado en el año 2005 muestra que la vacunación con toxina A y B de *C. difficile* inactivada induce respuesta inmunitaria en pacientes con múltiples episodios de ICD¹⁵¹. Además dicha administración se asocia con una resolución de los cuadros de diarrea. Sin embargo, dicho estudio presenta un escaso número de pacientes incluidos, por lo que la confirmación de dichos resultados necesita la puesta en marcha de nuevos ensayos clínicos. Actualmente existe un ensayo clínico, que incluye 600 hombres y mujeres, en Fase II, fase inicial centrada en la inmunogenicidad de la vacuna¹⁵².

Resumen

Clostridium difficile es la causa más común de diarrea infecciosa en instituciones sanitarias de adultos. Estudios recientes han mostrado un incremento en la incidencia, gravedad y recurrencia de la infección por *C. difficile* (ICD). Factores asociados al paciente y a la atención sanitaria contribuyen a establecer la colonización y en algunos casos la posterior progresión a enfermedad sintomática. La disponibilidad de nuevas técnicas microbiológicas ha contribuido en gran medida a mejorar el manejo de estos pacientes. Se muestra un algoritmo diagnóstico ante la sospecha de ICD basándose en la evidencia actual sobre la rentabilidad de métodos microbiológicos y radiológicos. Ante la confirmación clínica de ICD la primera medida y la más eficaz es la retirada del tratamiento antimicrobiano que tenga el paciente, si es posible. El tratamiento antimicrobiano de la ICD se basa en tres agentes clásicos, metronidazol, vancomicina y teicoplanina, y uno de reciente incorporación, fidaxomicina. En los cuadros graves se deberán instaurar medidas de soporte y monitorización adecuadas y pueden ser subsidiarios de tratamiento quirúrgico. Las estrategias de prevención y control de la infección permiten interrumpir el mecanismo de transmisión. Este manuscrito revisa la evidencia actual sobre el abordaje de esta entidad desde un punto de vista multidisciplinario.



Referencias bibliográficas

- 1.- Cohen S H, Gerding D N, Johnson S, Kelly C P, Loo V G, McDonald L C, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31 (5): 431-55. PubMed PMID: 20307191. eng.
- 2.- Monaghan T, Boswell T, Mahida Y R. Recent advances in *Clostridium difficile*-associated disease. *Postgrad Med J* 2009; 85 (1001): 152-62. PubMed PMID: 19351643. eng.
- 3.- McDonald L C, Owings M, Jernigan D B. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (3): 409-15. PubMed PMID: 16704777. Pubmed Central PMCID: PMC3291455. eng.
- 4.- Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (9): 887-9. PubMed PMID: 18681812. eng.
- 5.- Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero J J, López-Fernández F, Trilla-García A, et al. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill* 2008; 13 (31). PubMed PMID: 18761902. eng.
- 6.- Nogareda F, Soler P, LLácer A. Increases in *Clostridium difficile*-related mortality rates in Spain (1999-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27 (8): 484-5. PubMed PMID: 19406527. spa.
- 7.- Asensio A, Monge D. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; PubMed PMID: 22136747. SPA.
- 8.- Bignardi G E. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 1998 Sep; 40 (1): 1-15. PubMed PMID: 9777516. eng.
- 9.- Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33 Suppl 1: S42-5. PubMed PMID: 19303569. eng.
- 10.- Ananthkrishnan A N. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8 (1): 17-26. PubMed PMID: 21119612. eng.
- 11.- Bartlett J G, Gerding D N. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S12-8. PubMed PMID: 18177217. eng.
- 12.- Bartlett J G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346 (5): 334-9. PubMed PMID: 11821511. eng.
- 13.- Gerding D N, Johnson S, Peterson L R, Mulligan M E, Silva J. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16 (8): 459-77. PubMed PMID: 7594392. eng.
- 14.- Diggs N G, Surawicz C M. Evolving concepts in *Clostridium difficile* colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11 (5): 400-5. PubMed PMID: 19765368. eng.
- 15.- Chopra T, Chandrasekar P, Salimnia H, Heilbrun L K, Smith D, Alangaden G J. Recent epidemiology of *Clostridium difficile* infection during hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25 (1): E82-7. PubMed PMID: 20973823. eng.
- 16.- Auvray L, Lenfant F, Lenfant L, Paoli S, Goudet P, Sgro C, et al. Recurrent fatal pseudomembranous colitis. *Presse Med* 2001; 30 (28): 1399-400. PubMed PMID: 11688204. fre.
- 17.- Tsiouris A, Neale J A, Reickert C A, Times M. *Clostridium difficile* of the ileum following total abdominal colectomy, with or without proctectomy: who is at risk? *Dis Colon Rectum.* 2012; 55 (4): 424-8. PubMed PMID: 22426266. eng.
- 18.- Kyne L, Sougioultzis S, McFarland L V, Kelly C P. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23 (11): 653-9. PubMed PMID: 12452292. eng.
- 19.- Gerding D N, Muto C A, Owens R C. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S43-9. PubMed PMID: 18177221. eng.
- 20.- Pépin J, Saheb N, Coulombe M A, Alary M E, Corriveau M P, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (9): 1254-60. PubMed PMID: 16206099. eng.
- 21.- Barthram J D D F, Hill D, Hosein I K, Phippen C A R. *Clostridium difficile*: the association between antibiotic therapy and the incidence of infection in the elderly. *Pharmaceut J* 1995; 255: 276-8.
- 22.- NS A. The effects of single doses of antibiotics on faecal flora with reference to their mode of excretion. *J Drug Dev* 1989; 1: 233-41.
- 23.- Loo V G, Bourgault A M, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 2011; 365 (18): 1693-703. PubMed PMID: 22047560. eng.
- 24.- Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston D D, Jain A, Deshpande N, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10 (3): 225-33. PubMed PMID: 22019794. eng.
- 25.- Howell M D, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170 (9): 784-90. PubMed PMID: 20458086. eng.
- 26.- Janarthanan S, Ditah I, Adler D G, Ehrinpreis M N. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (7): 1001-10. PubMed PMID: 22710578. eng.
- 27.- Mora A L, Salazar M, Pablo-Caeiro J, Frost C P, Yadav Y, DuPont H L, et al. Moderate to high use of opioid analgesics are associated with an increased risk of *Clostridium difficile* infection. *Am J Med Sci* 2012; 343 (4): 277-80. PubMed PMID: 21934595. eng.
- 28.- McFarland L V. Renewed interest in a difficult disease: *Clostridium difficile* infections-epidemiology and current treatment strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25 (1): 24-35. PubMed PMID: 19114771. eng.
- 29.- Riggs M M, Sethi A K, Zabarsky T F, Eckstein E C, Jump R L, Donskey C J. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (8): 992-8. PubMed PMID: 17879913. eng.
- 30.- Debast S B, Vaessen N, Choudry A, Wieggers-Ligtvoet E A, van den Berg R J, Kuijper E J. Successful combat of an outbreak due to *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 and recognition of specific risk factors. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (5): 427-34. PubMed PMID: 19416295. eng.
- 31.- Bliss D Z, Johnson S, Savik K, Clabots C R, Willard K, Gerding D N. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med.* 1998; 129 (12): 1012-9. PubMed PMID: 9867755. eng.
- 32.- Leav B A, Blair B, Leney M, Knauber M, Reilly C, Lowy I, et al. Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI). *Vaccine* 2010; 28 (4): 965-9. PubMed PMID: 19941990. eng.
- 33.- Raines D L, López F A. *Clostridium difficile* infection in non-HIV-immunocompromised patients and in HIV-infected patients. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13 (4): 344-50. PubMed PMID: 21541693. eng.
- 34.- Poutanen S M, Simor A E. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Can Med Assoc J* 2004; 171 (1): 51-8. PubMed PMID: 15238498. Pubmed Central PMCID: PMC437686. eng.
- 35.- Riddle D J, Dubberke E R. *Clostridium difficile* infection in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13 (6): 592-600. PubMed PMID: 19060548. eng.



- 36.- Muñoz P, Giannella M, Alcalá L, Sarmiento E, Fernández Yáñez J, Palomo J, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in heart transplant recipients: is hypogammaglobulinemia the answer? *J Heart Lung Transplant* 2007; 26 (9): 907-14. PubMed PMID: 17845929. eng.
- 37.- Willems L, Porcher R, Lafaurie M, Casin I, Robin M, Xhaard A, et al. *Clostridium difficile* infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012 Feb. PubMed PMID: 22387347. ENG.
- 38.- Sinh P, Barrett TA, Yun L. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease: a review. *Gastroenterol Res Pract* 2011; 2011: 136064. PubMed PMID: 21915178. Pubmed Central PMCID: PMC3171158. eng.
- 39.- Musa S, Thomson S, Cowan M, Rahman T. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45 (3): 261-72. PubMed PMID: 20025557. eng.
- 40.- Schneeweiss S, Korzenik J, Solomon D H, Canning C, Lee J, Bressler B. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30 (3): 253-64. PubMed PMID: 19438424. eng.
- 41.- Nguyen G C, Kaplan G G, Harris M L, Brant S R. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (6): 1443-50. PubMed PMID: 18513271. eng.
- 42.- Greenstein A J, Byrn J C, Zhang L P, Swedish K A, Jahn A E, Divino C M. Risk factors for the development of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surgery* 2008; 143 (5): 623-9. PubMed PMID: 18436010. eng.
- 43.- Girotra M, Kumar V, Khan J M, Damsis P, Abraham R R, Aggarwal V, et al. Clinical predictors of fulminant colitis in patients with *Clostridium difficile* infection. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18 (2): 133-9. PubMed PMID: 22421720. Pubmed Central PMCID: 3326975. Epub 2012/03/17. eng.
- 44.- Jaber M R, Olafsson S, Fung W L, Reeves M E. Clinical review of the management of fulminant *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (12): 3195-203; quiz 204. PubMed PMID: 18853982. eng.
- 45.- Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2009; 58 (6): 403-10. PubMed PMID: 19394704. eng.
- 46.- Garey K W, Sethi S, Yadav Y, DuPont H L. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2008; 70 (4): 298-304. PubMed PMID: 18951661. eng.
- 47.- Hirschhorn L R, Trnka Y, Onderdonk A, Lee M L, Platt R. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 1994; 169 (1): 127-33. PubMed PMID: 8277174. eng.
- 48.- Wilcox M H, Mooney L, Bendall R, Settle C D, Fawley W N. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (2): 388-96. PubMed PMID: 18434341. eng.
- 49.- Moudgal V, Sobel J D. *Clostridium difficile* colitis: a review. *Hosp Pract (Minneapolis)* 2012; 40 (1): 139-48. PubMed PMID: 22406889. Epub 2012/03/13. eng.
- 50.- Riddle D J, Dubberke E R. *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23 (3): 727-43. PubMed PMID: 19665092. Pubmed Central PMCID: PMC2726831. eng.
- 51.- Vaishnavi C. *Clostridium difficile* infection: clinical spectrum and approach to management. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30 (6): 245-54. PubMed PMID: 22183580. Epub 2011/12/21. eng.
- 52.- Kachrimanidou M, Malisiovas N. *Clostridium difficile* infection: a comprehensive review. *Crit Rev Microbiol* 2011; 37 (3): 178-87. PubMed PMID: 21609252. eng.
- 53.- Pant C, Sferra T J, Deshpande A, Minocha A. Clinical approach to severe *Clostridium difficile* infection: update for the hospital practitioner. *Eur J Intern Med* 2011; 22 (6): 561-8. PubMed PMID: 22075280. Epub 2011/11/15. eng.
- 54.- Bobo L D, Dubberke E R, Kollef M. *Clostridium difficile* in the ICU: the struggle continues. *Chest* 2011; 140 (6): 1643-53. PubMed PMID: 22147824. Pubmed Central PMCID: 3231962. Epub 2011/12/08. eng.
- 55.- Verma P, Makharia G K. *Clostridium difficile* associated diarrhea: new rules for an old game. *Trop Gastroenterol* 2011; 32 (1): 15-24. PubMed PMID: 21922851. eng.
- 56.- Bouza E, Muñoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 Suppl 4: 57-64. PubMed PMID: 15997485. eng.
- 57.- van Nispen tot Pannerden C M, Verbon A, Kuipers E J. Recurrent *Clostridium difficile* infection: what are the treatment options? *Drugs* 2011; 71 (7): 853-68. PubMed PMID: 21568363. eng.
- 58.- Bujanda L, Cosme A. *Clostridium-difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jan; 32(1): 48-56. PubMed PMID: 19174100. Epub 2009/01/29.
- 59.- Burkart N E, Kwaan M R, Shepela C, Madoff R D, Wang Y, Rothenberger D A, et al. Indications and relative utility of lower endoscopy in the management of *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterol Res Pract*. 2011; 2011: 626582. PubMed PMID: 22028704. Pubmed Central PMCID: 3199093. Epub 2011/10/27. eng.
- 60.- Younus F, Steigbigel R T. Images in clinical medicine. Nodular *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 2004; 350 (10): e9. PubMed PMID: 14999125. Epub 2004/03/05. eng.
- 61.- Harmon G S, Dong M H. Education and imaging. Gastrointestinal: pseudomembranous colitis manifesting as diffuse polyposis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25 (6): 1176. PubMed PMID: 20594236. Epub 2010/07/03. eng.
- 62.- Sweetser S, Schroeder K W, Pardi D S. Pseudomembranous colitis secondary to *Klebsiella oxytoca*. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2366-8.
- 63.- Olofinlade O, Chiang C. Cytomegalovirus infection as a cause of pseudomembrane colitis: a report of four cases. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32 (1): 82-4. PubMed PMID: 11154179. eng.
- 64.- Kendrick J B, Risbano M, Groshong S D, Frankel S K. A rare presentation of ischemic pseudomembranous colitis due to *Escherichia coli* O157:H7. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (2): 217-9. PubMed PMID: 17578781. eng.
- 65.- Kelber M, Ament M E. *Shigella dysenteriae* I: a forgotten cause of pseudomembranous colitis. *J Pediatr* 1976; 89(4): 595-6. PubMed PMID: 784931. eng.
- 66.- Koo J S, Choi W S, Park D W. Fulminant amebic colitis mimicking pseudomembranous colitis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71(2): 400-1; discussion 1. PubMed PMID: 19863958. Epub 2009/10/30. eng.
- 67.- Goodhand J R, Alazawi W, Rampton D S. Systematic review: *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(4): 428-41. PubMed PMID: 21198703. Epub 2011/01/05. eng.
- 68.- Nomura K, Fujimoto Y, Yamashita M, Morimoto Y, Ohshiro M, Sato K, et al. Absence of pseudomembranes in *Clostridium difficile*-associated diarrhea in patients using immunosuppression agents. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44 (1): 74-8. PubMed PMID: 18781540. Epub 2008/09/11. eng.
- 69.- Tedesco F J, Corless J K, Brownstein R E. Rectal sparing in antibiotic-associated pseudomembranous colitis: a prospective study. *Gastroenterology* 1982; 83 (6): 1259-60. PubMed PMID: 7129030. eng.
- 70.- Johal S S, Hammond J, Solomon K, James P D, Mahida Y R. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2004; 53 (5): 673-7. PubMed PMID: 15082585. Pubmed Central PMCID: 1774022. Epub 2004/04/15. eng.
- 71.- Ramos Martínez A, Romero Pizarro Y, Martínez Arrieta F, Balandin Moreno B, Munez Rubio E, Cuinas Leon K, et al. *Clostridium*



- difficile* enteritis. Gastroenterol Hepatol 2011; 34 (8): 539-45. PubMed PMID: 21571399. Epub 2011/05/17. Enteritis por *Clostridium difficile*. spa.
- 72.- Wee B, Poels J A, McCafferty I J, Taniere P, Olliff J. A description of CT features of *Clostridium difficile* infection of the small bowel in four patients and a review of literature. Br J Radiol 2009; 82 (983): 890-5. PubMed PMID: 19620176. Epub 2009/07/22. eng.
- 73.- Abreu M T, Harpaz N. Diagnosis of colitis: making the initial diagnosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5 (3): 295-301. PubMed PMID: 17368227. Epub 2007/03/21. eng.
- 74.- Kawamoto S, Horton K M, Fishman E K. Pseudomembranous colitis: spectrum of imaging findings with clinical and pathologic correlation. Radiographics. 1999; 19 (4): 887-97. PubMed PMID: 10464797. eng.
- 75.- Bartlett J G, Gerding D N. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46 Suppl 1: S12-8. PubMed PMID: 18177217. Epub 2008/02/07. eng.
- 76.- Moudgal V, Sobel J D. *Clostridium difficile* colitis: a review. Hosp Pract (Minneapolis) 2012; 40 (1): 139-48. PubMed PMID: 22406889. eng.
- 77.- Modena S, Gollamudi S, Friedenberf F. Continuation of antibiotics is associated with failure of metronidazole for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. J Clin Gastroenterol 2006; 40 (1): 49-54. PubMed PMID: 16340634. eng.
- 78.- Sugrue M, Bauman A, Jones F, Bishop G, Flabouris A, Parr M, et al. Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. World J Surg 2002; 26 (12): 1428-31. PubMed PMID: 12297912. eng.
- 79.- Malbrain M L, Cheatham M L, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. Intensive Care Med 2006; 32 (11): 1722-32. PubMed PMID: 16967294. eng.
- 80.- Regueira T, Hasbun P, Rebolledo R, Galindo J, Aguirre M, Romero C, et al. Intraabdominal hypertension in patients with septic shock. Am Surg 2007; 73 (9): 865-70. PubMed PMID: 17939414. eng.
- 81.- An G, West M A. Abdominal compartment syndrome: a concise clinical review. Crit Care Med 2008; 36 (4): 1304-10. PubMed PMID: 18379259. eng.
- 82.- Johnson S, Homann S R, Bettin K M, Quick J N, Clabots C R, Peterson L R, et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1992; 117 (4): 297-302. PubMed PMID: 1322075. eng.
- 83.- Chihara S, Shimizu R, Furukata S, Hoshino K. Oral vancomycin may have significant absorption in patients with *Clostridium difficile* colitis. Scand J Infect Dis 2011; 43 (2): 149-50. PubMed PMID: 20831355. eng.
- 84.- Aradhyula S, Manian F A, Hafidh S A, Bhutto S S, Alpert M A. Significant absorption of oral vancomycin in a patient with *Clostridium difficile* colitis and normal renal function. South Med J 2006; 99 (5): 518-20. PubMed PMID: 16711316. eng.
- 85.- Matzke G R, Halstenson C E, Olson P L, Collins A J, Abraham P A. Systemic absorption of oral vancomycin in patients with renal insufficiency and antibiotic-associated colitis. Am J Kidney Dis 1987; 9 (5): 422-5. PubMed PMID: 3578270. eng.
- 86.- Teasley D G, Gerding D N, Olson M M, Peterson L R, Gebhard R L, Schwartz M J, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. Lancet 1983; 2 (8358): 1043-6. PubMed PMID: 6138597. eng.
- 87.- Wenisch C, Parschalk B, Hasenhüdl M, Hirschl A M, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996; 22 (5): 813-8. PubMed PMID: 8722937. eng.
- 88.- Zar F A, Bakkanagari S R, Moorthi K M, Davis M B. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007; 45 (3): 302-7. PubMed PMID: 17599306. eng.
- 89.- Gerdson M, Grimard D, et al. Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) [abstract K-425a]. In: Program and Abstract of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Chicago IL). Washington, DC: American Society for Microbiology 2007.
- 90.- Bauer T M, Lalvani A, Fehrenbach J, Steffen I, Aponte J J, Segovia R, et al. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults. JAMA 2001; 285 (3): 313-9. PubMed PMID: 11176841. eng.
- 91.- McCollum DL, Rodriguez JM. Detection, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10 (6): 581-92. PubMed PMID: 22433924. eng.
- 92.- Nelson R L, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011 (9): CD004610. PubMed PMID: 21901692. eng.
- 93.- Louie T J, Miller M A, Mullane K M, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2011; 364 (5): 422-31. PubMed PMID: 21288078. eng.
- 94.- Cornely O A, Crook D W, Esposito R, Poirier A, Somero M S, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012; 12(4): 281-9. PubMed PMID: 22321770. eng.
- 95.- Crook D, Miller M, Louie T, Cornely O, Shue Y, Gorbach S. Efficacy and safety of fidaxomicin (FDX) vs vancomycin in patients with *Clostridium difficile* infection (CDI) in 2 randomized controlled trials (RCT) with 1105 patients [abstract 1417]. Presented at the 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Vancouver, British Columbia, Canada, October 21-24, 2010.
- 96.- Cornely O A, Miller M A, Louie T J, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. Clin Infect Dis 2012; 55 Suppl 2: S154-61. doi: 10.1093/cid/cis462. eng.
- 97.- Mullane K M, Miller M A, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears P S, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis 2011; 53 (5): 440-7. PubMed PMID: 21844027. PubMed Central PMCID: PMC3156139. eng.
- 98.- Musher D M, Logan N, Hamill R J, Dupont H L, Lentnek A, Gupta A, et al. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. Clin Infect Dis 2006; 43 (4): 421-7. PubMed PMID: 16838229. eng.
- 99.- Musher D M, Logan N, Bressler A M, Johnson D P, Rossignol J F. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. Clin Infect Dis 2009; 48 (4): e41-6. PubMed PMID: 19133801. eng.
- 100.- Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly C P, Gerding D N. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Clin Infect Dis 2007; 44 (6): 846-8. PubMed PMID: 17304459. eng.
- 101.- Rubin D T, Sohi S, Glathar M, Thomas T, Yadron N, Surma B L. Rifaximin is effective for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: Results of an open-label pilot study. Gastroenterol Res Pract 2011; 2011: 106978. PubMed PMID: 22114587. PubMed Central PMCID: PMC3216319. eng.



- 102.- Garey K W, Ghantaji S S, Shah D N, Habib M, Arora V, Jiang Z D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (12): 2850-5. PubMed PMID: 21948965. eng.
- 103.- McFarland L V, Surawicz C M, Greenberg R N, Fekety R, Elmer G W, Moyer K A, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994 1994; 271(24): 1913-8. PubMed PMID: 8201735. eng.
- 104.- Surawicz C M, McFarland L V, Greenberg R N, Rubin M, Fekety R, Mulligan M E, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000; 31(4): 1012-7. PubMed PMID: 11049785. eng.
- 105.- Thygesen J B, Glerup H, Tarp B. *Saccharomyces boulardii* fungemia caused by treatment with a probiotic. *Br Med J Case Rep* 2012; PubMed PMID: 22605806. eng.
- 106.- Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros J M, Pérez M J, Sánchez-Somolinos M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (11): 1625-34. PubMed PMID: 15889360. eng.
- 107.- Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Safety of probiotics: comparison of two popular strains. *Br Med J* 2006; 333 (7576): 1006-8. PubMed PMID: 17095783. Pubmed Central PMCID: PMC1635619. eng.
- 108.- Morrow L E, Kollef M H, Casale T B. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (8): 1058-64. PubMed PMID: 20522788. Pubmed Central PMCID: PMC2970846. eng.
- 109.- Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011; 4 (3): 185-97. PubMed PMID: 21694803. Pubmed Central PMCID: PMC3105609. eng.
- 110.- Gough E, Shaikh H, Manges A R. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (10): 994-1002. PubMed PMID: 22002980. eng.
- 111.- Polák P, Freibergrová M, Juránková J, Kocourková H, Mikešová L, Svačina R, et al. First experiences with faecal bacteriotherapy in the treatment of relapsing pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile*. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2011; 17 (6): 214-7. PubMed PMID: 22247032. cze.
- 112.- MacConnachie A A, Fox R, Kennedy D R, Seaton R A. Faecal transplant for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a UK case series. *QJM*. 2009; 102 (11): 781-4. PubMed PMID: 19726581. eng.
- 113.- Rohlke F, Surawicz C M, Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (8): 567-70. PubMed PMID: 20485184. eng.
- 114.- Yoon S S, Brandt L J. Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (8): 562-6. PubMed PMID: 20463588. eng.
- 115.- Guo B, Harstall C, Louie T, Veldhuyzen van Zanten S, Dieleman L A. Systematic review: faecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35 (8): 865-75. PubMed PMID: 22360412. Epub 2012/03/01. eng.
- 116.- Giannasca P J, Warny M. Active and passive immunization against *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Vaccine* 2004; 22 (7): 848-56. PubMed PMID: 15040937. eng.
- 117.- Aboudola S, Kotloff K L, Kyne L, Warny M, Kelly E C, Sougioultzis S, et al. *Clostridium difficile* vaccine and serum immunoglobulin G antibody response to toxin A. *Infect Immun* 2003; 71 (3): 1608-10. PubMed PMID: 12595488. Pubmed Central PMCID: PMC148861. eng.
- 118.- Ghose C, Kalsy A, Sheikh A, Rollenhagen J, John M, Young J, et al. Transcutaneous immunization with *Clostridium difficile* toxoid A induces systemic and mucosal immune responses and toxin A-neutralizing antibodies in mice. *Infect Immun* 2007; 75 (6): 2826-32. PubMed PMID: 17371854. Pubmed Central PMCID: PMC1932889. eng.
- 119.- Abougergi M S, Kwon J H. Intravenous immunoglobulin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. *Dig Dis Sci* 2011; 56 (1):19-26. PubMed PMID: 20924675. eng.
- 120.- Savidge T C, Pan W H, Newman P, O'brien M, Anton P M, Pothoulakis C. *Clostridium difficile* toxin B is an inflammatory enterotoxin in human intestine. *Gastroenterology* 2003; 125 (2): 413-20. PubMed PMID: 12891543. eng.
- 121.- Curry S. *Clostridium difficile*. *Clin Lab Med* 2010; 30 (1): 329-42. PubMed PMID: 20513554. eng.
- 122.- Lowy I, Molrine D C, Leav B A, Blair B M, Baxter R, Gerding D N, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010; 362 (3): 197-205. PubMed PMID: 20089970. eng.
- 123.- Mogg G A, George R H, Youngs D, Johnson M, Thompson H, Burdon D W, et al. Randomized controlled trial of colestipol in antibiotic-associated colitis. *Br J Surg* 1982; 69 (3): 137-9. PubMed PMID: 7039758. eng.
- 124.- Taylor N S, Bartlett J G. Binding of *Clostridium difficile* cytotoxin and vancomycin by anion-exchange resins. *J Infect Dis* 1980; 141 (1): 92-7. PubMed PMID: 7365273. eng.
- 125.- Surowiec D, Kuyumjian A G, Wynd M A, Cicogna C E. Past, present, and future therapies for *Clostridium difficile*-associated disease. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (12): 2155-63. PubMed PMID: 17148650. eng.
- 126.- Weiss K. Toxin-binding treatment for *Clostridium difficile*: a review including reports of studies with tolevamer. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33 (1): 4-7. PubMed PMID: 18804351. eng.
- 127.- Louie T J, Peppe J, Watt C K, Johnson D, Mohammed R, Dow G, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (4): 411-20. PubMed PMID: 16838228. eng.
- 128.- Freeman J, Baines S D, Jabes D, Wilcox M H. Comparison of the efficacy of ramoplanin and vancomycin in both *in vitro* and *in vivo* models of clindamycin-induced *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56 (4): 717-25. PubMed PMID: 16143709. eng.
- 129.- Peláez T, Alcalá L, Alonso R, Martín-López A, García-Arias V, Marín M, et al. *In vitro* activity of ramoplanin against *Clostridium difficile*, including strains with reduced susceptibility to vancomycin or with resistance to metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49 (3): 1157-9. PubMed PMID: 15728918. Pubmed Central PMCID: PMC549223. eng.
- 130.- Lamontagne F, Labbé AC, Haeck O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007; 245 (2): 267-72. PubMed PMID: 17245181. Pubmed Central PMCID: PMC1876996. eng.
- 131.- Bobo L D, Dubberke E R, Kollef M. *Clostridium difficile* in the ICU: the struggle continues. *Chest* 2011; 140 (6): 1643-53. PubMed PMID: 22147824. Pubmed Central PMCID: PMC3231962. eng.
- 132.- Osman K A, Ahmed M H, Hamad M A, Mathur D. Emergency colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis: Striking the right balance. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46 (10): 1222-7. PubMed PMID: 21843039. eng.
- 133.- Neal M D, Alverdy J C, Hall D E, Simmons R L, Zuckerbraun B S. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy



- for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg* 2011; 254 (3): 423-7; discussion 7-9. PubMed PMID: 21865943. eng.
- 134.- McDonald L C, Killgore G E, Thompson A, Owens R C, Kazakova S V, Sambol S P, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; 353 (23): 2433-41. PubMed PMID: 16322603. eng.
- 135.- Valiente E, Dawson L F, Cairns M D, Stabler R A, Wren B W. Emergence of new PCR ribotypes from the hypervirulent *Clostridium difficile* 027 lineage. *J Med Microbiol* 2012; 61(Pt 1): 49-56. PubMed PMID: 21903827. eng.
- 136.- (CDC) CfDcAp. Vital signs: preventing *Clostridium difficile* infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61 (9): 157-62. PubMed PMID: 22398844. eng.
- 137.- Duerden B. Controlling healthcare-associated infections in the NHS. *Clin Med* 2008; 8 (2): 140-3. PubMed PMID: 18478854. eng.
- 138.- Dubberke E R, Gerding D N, Classen D, Arias K M, Podgorny K, Anderson D J, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 Suppl 1: S81-92. PubMed PMID: 18840091. eng.
- 139.- Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo J R, Álvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30 (1): 22.e1-.e3. PubMed PMID: 22178010. spa.
- 140.- Fawley W N, Underwood S, Freeman J, Baines S D, Saxton K, Stephenson K, et al. Efficacy of hospital cleaning agents and germicides against epidemic *Clostridium difficile* strains. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28 (8): 920-5. PubMed PMID: 17620238. eng.
- 141.- Siegel J D, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Committee HCICPA. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control* 2007; 35 (10 Suppl 2): S65-164. PubMed PMID: 18068815. eng.
- 142.- Siegel J D, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Committee HICPA. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007; 35 (10 Suppl 2): S165-93. PubMed PMID: 18068814. eng.
- 143.- Boyce J M, Pittet D, Committee HICPA, Force HSAIHHT. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/ Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002;51 (RR-16): 1-45, quiz CE1-4. PubMed PMID: 12418624. eng.
- 144.- Pittet D, Allegranzi B, Boyce J, Experts WHO/WaPSFG/SCCGo. The World Health Organization Guidelines on Hand Hygiene in Health Care and their consensus recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30 (7): 611-22. PubMed PMID: 19508124. eng.
- 145.- Weber D J, Rutala W A. The role of the environment in transmission of *Clostridium difficile* infection in healthcare facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32 (3): 207-9. PubMed PMID: 21460504. eng.
- 146.- Sehulster L, Chinn R Y, CDC, HICPAC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR-10): 1-42. PubMed PMID: 12836624. eng.
- 147.- Rutala W A, Gergen M F, Weber D J. Inactivation of *Clostridium difficile* spores by disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14 (1): 36-9. PubMed PMID: 8432966. eng.
- 148.- Boyce J M, Havill N L, Otter J A, McDonald L C, Adams N M, Cooper T, et al. Impact of hydrogen peroxide vapor room decontamination on *Clostridium difficile* environmental contamination and transmission in a healthcare setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(8): 723-9. PubMed PMID: 18636950. eng.
- 149.- Kuijper E J, Coignard B, Tüll P. ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU member States; European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 Suppl 6: 2-18. PubMed PMID: 16965399. eng.
- 150.- Guzmán A, Del Mar Portillo M, López-Cerero L, García-Ortega L, Lupión C, González C, et al. A comprehensive surveillance, control and management programme for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2010; 74 (1): 91-3. PubMed PMID: 19765860. eng.
- 151.- Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, Keates S, Maroo S, Pothoulakis C, et al. *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005; 128 (3): 764-70. PubMed PMID: 15765411. eng.
- 152.- Foglia G, Shah S, Luxemburger C, Pietrobon P J. *Clostridium difficile*: Development of a novel candidate vaccine. *Vaccine* 2012; 30 (29): 4307-9. PubMed PMID: 22682287. eng.