

# Diagnóstico, tratamiento y control de la infección causada por *Clostridium difficile*

N. González-García<sup>a</sup>, J. Gómez-Pavón<sup>a</sup> y J.L. Martínez-Porras<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Geriatria. Hospital Central de Cruz Roja. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Central de Cruz Roja. Madrid. España.

## RESUMEN

La incidencia de la infección por *Clostridium difficile* ha ido aumentando progresivamente en las últimas décadas y en la actualidad se considera la primera causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados, con grandes dificultades para su erradicación en el medio hospitalario. Los pacientes ancianos se encuentran especialmente predispuestos por los cambios asociados a la edad del aparato digestivo, junto con las características propias del envejecimiento (comorbilidad, mayor uso de antibióticos, etc.), y esta población es la principal afectada (hasta un 80% de los casos). La infección por *C. difficile* conlleva un aumento del gasto sanitario en relación con el aumento de la estancia hospitalaria, con una mayor morbimortalidad, con todos los aspectos diagnósticos y terapéuticos que esto implica. Los hospitales deberían desarrollar estrategias para la prevención y el control de la infección por *C. difficile*, que deberían incluir un adecuado uso de los antibióticos. Se expone una actualización de la infección por *C. difficile* con especiales referencias a la población anciana, a la vez que se desarrollan guías prácticas para su abordaje clínico hospitalario.

### Palabras clave

*Clostridium difficile*. Anciano. Infección nosocomial.

## Diagnosis, treatment and control of *Clostridium difficile* infection

### ABSTRACT

In the last few decades, the incidence of *Clostridium difficile* infection has progressively increased. Currently, it is considered as the first cause of nosocomial diarrhoea in developed countries and its eradication in hospitals is extremely difficult. Elderly patients are especially predisposed because of age-related changes in the digestive system and the characteristics of ageing (comorbidity, frequent use of antibiotics, etc.) and they are the principal population group affected by this infection (up to 80% of cases). *C. difficile* infection increases health costs due to length of hospital stay and

causes increased morbidity and mortality, with all the diagnostic and therapeutic aspects that this entails. Hospitals should develop strategies for the prevention and control of *C. difficile* infection, which should include appropriate use of antibiotics. We present an update on *C. difficile* infection with special reference to the elderly, as well as practical guides for its clinical management in hospitals.

### Key words

*Clostridium difficile*. Elderly. Nosocomial infection.

## INTRODUCCIÓN

La diarrea secundaria a la administración de antibióticos es un problema frecuente que suele durar poco tiempo y no tiene gran trascendencia clínica, salvo la molestia que ocasiona al paciente. En la mayoría de los casos se producen episodios de diarreas no complicados, sin colitis, que se resuelven normalmente con rapidez al suspender el fármaco. Un pequeño porcentaje (15-20%) presenta un cuadro clínico más grave caracterizado por fiebre, dolor abdominal y diarrea que con frecuencia es debido a la colonización del colon por *Clostridium difficile*<sup>1</sup>. El cuadro puede comenzar durante el tratamiento antibiótico o hasta 8 semanas después de haberse suspendido<sup>1,2</sup>. En estos individuos suele observarse en la exploración endoscópica una mucosa inflamada que, en ocasiones, se asocia a la presencia de pseudomembranas (colitis pseudomembranosa).

*Clostridium difficile* es un bacilo anaerobio, grampositivo y esporulado descrito por primera vez en 1935, aunque la relación entre este germen y la diarrea asociada a antibióticos no se realizó hasta finales de la década de los setenta<sup>3</sup>. Desde entonces, la incidencia de infección por *C. difficile* ha ido aumentando y actualmente se considera la primera causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados, con grandes dificultades para su erradicación del medio hospitalario<sup>4-6</sup>.

## PATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

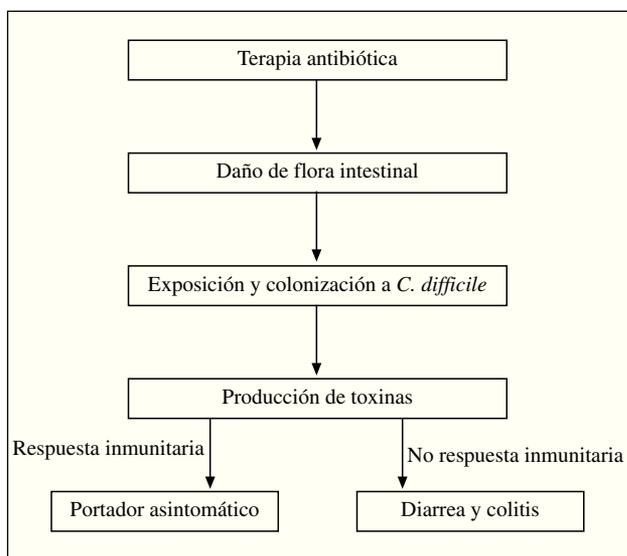
La secuencia para el desarrollo de diarrea por *C. difficile* es la siguiente: alteración de la flora intestinal, exposi-

Correspondencia: Dr. J. Gómez-Pavón.  
Servicio de Geriatria. Hospital Central de la Cruz Roja.  
Avda. Reina Victoria, 26. 28003 Madrid. España.  
Correo electrónico: javiergomezpavon@yac.com

Recibido el 24-03-04; aceptado el 4-04-05.

TABLA 1. Antibióticos que predisponen a la diarrea por *C. difficile*

<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>
Ampicilina Amoxicilina Clindamicina Cefalosporina	Tetraciclinas Sulfamidas Macrólidos Cloramfenicol Quinolonas	Aminoglucósidos parenterales Metrodinazol Vancomicina

Figura 1. Patogenia de diarrea por *C. difficile*.

ción y colonización por *C. difficile* y, finalmente, producción de toxinas que inducen reacción inflamatoria aguda. Dependiendo de los factores del portador, especialmente, de la respuesta inflamatoria, el resultado de la colonización va desde portador asintomático hasta el desarrollo de un amplio espectro de afecciones (desde diarrea hasta colitis pseudomembranosa) (fig. 1).

### Alteración de la flora normal intestinal

Es el principal factor predisponente para la infección por *C. difficile*<sup>2,7</sup>. Esta reducción de la flora intestinal está normalmente producida por los tratamientos antibióticos (este antecedente está presente en el 90% de los casos)<sup>8</sup>. Aunque la mayoría de los antibióticos se han relacionado con diarrea por *C. difficile*, los implicados con más frecuencia son la ampicilina y otras penicilinas, las cefalosporinas y la clindamicina<sup>1,9</sup> (tabla 1).

### Exposición y colonización

La mayoría de los casos de diarrea por *C. difficile* se producen en instituciones (hospitales, unidades de larga

estancia, residencias, etc.) y son poco frecuentes los casos ambulatorios (en Estados Unidos, 1 de cada 100 pacientes hospitalizados desarrolla diarrea por *C. difficile*, mientras que la incidencia en la comunidad es de 1 por cada 100.000)<sup>1,10</sup>. La tasa de portadores sanos en la población adulta es del 0 al 3%, mientras que alcanza el 15 o el 20% en los pacientes hospitalizados y tratados con antibiótico<sup>7,11-13</sup>. Las esporas de *C. difficile* se adquieren por transmisión fecal-oral. Las fuentes principales de contagio en el medio hospitalario son los pacientes infectados, las superficies ambientales, los objetos y las manos del personal sanitario<sup>10,14</sup>.

Aproximadamente un tercio de los pacientes colonizados presenta diarrea por *C. difficile*<sup>15,16</sup>. Los principales factores de riesgo de contraer una diarrea por *C. difficile* son, además del tratamiento con antibióticos, la edad avanzada, la enfermedad grave subyacente (pacientes oncológicos, la inmunodepresión, la desnutrición, la hemodiálisis, la colitis ulcerosa) una mayor estancia hospitalaria, y el empleo de antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, enemas o sonda nasogástrica<sup>2,7,17-19</sup>.

La diarrea por *C. difficile* tiene una alta incidencia en la población anciana, y un 80% de los casos corresponde a pacientes mayores de 65 años<sup>8</sup>. En un estudio sueco realizado a lo largo de 1 año en 21 hospitales del país, la incidencia de diarrea por *C. difficile* era 10 veces superior en sujetos de 60-90 años que en los adultos más jóvenes<sup>20</sup>. Este hecho se relaciona con las características específicas de los pacientes ancianos (comorbilidad, inmunosenescencia, alto consumo de antibióticos, polifarmacia y mayor frecuentación hospitalaria con mayor estancia media)<sup>8,21</sup>. Según algunos autores, *C. difficile* afecta de forma especial a los ancianos por los cambios fisiológicos asociados a la edad en el aparato digestivo (disminución de la acidez gástrica, predominio de flora aerobia en el tubo digestivo, y alteración con menor respuesta humoral y celular frente a este germen)<sup>22,23</sup>.

### Actividad de las toxinas de *C. difficile*

Una vez colonizado el colon, estos microorganismos producen 2 toxinas, A y B (tabla 2), que resultan nocivas para la mucosa intestinal, induciendo una reacción inflamatoria aguda y estimulando la secreción intestinal y la aparición de la diarrea<sup>24,25</sup>.

TABLA 2. Actividad biológica de las toxinas de *C. difficile*

Efectos	Toxina A (enterotóxica)	Toxina B (citotóxica)
Citotóxica en cultivos tisulares	±	++++
Entero-inflamatoria	++++	±
Secreción intestinal	++++	±

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por *C. difficile* puede producir un amplio abanico de manifestaciones clínicas, desde portadores asintomáticos hasta diarrea leve-moderada, colitis pseudomembranosa e incluso megacolon tóxico<sup>1,2</sup>. El período de incubación de la enfermedad tras la colonización no está claro, pero se estima en menos de 1 semana<sup>7</sup>. La existencia de portadores asintomáticos es frecuente entre los pacientes hospitalizados (hasta un 10-16% de éstos)<sup>15,11,12</sup>. El estado de portador garantiza la supervivencia del organismo y su dispersión. Se ha postulado que el estado de portador es debido a la presencia de anticuerpos séricos IgG frente a la toxina A, evitando de esta manera la diarrea y la colitis<sup>11</sup>. El tratamiento de portadores sanos es ineficaz en la erradicación del microorganismo y no está recomendado<sup>24</sup>.

Las principales manifestaciones clínicas de la infección son diarrea, fiebre y dolor abdominal. La diarrea es el síntoma cardinal, suele ser acuosa, con moco, verdosa y maloliente. Sólo rara vez aparece francamente sanguinolenta. En la mayoría de los casos se observa un gran número de leucocitos polimorfonucleares en el frotis fecal<sup>1</sup>. La fiebre también es frecuente y aparece en un 80% de los casos<sup>2</sup>, generalmente de poca intensidad. El dolor abdominal se presenta en un 70% de los pacientes y puede oscilar entre leves retortijones a un dolor intenso similar al del abdomen agudo. La leucocitosis es frecuente y, en ocasiones, pueden observarse reacciones leucemoides con recuentos leucocitarios totales del orden de 20.000-40.000/<sup>l</sup><sup>26,27</sup>.

En el 50% de los casos se observan claras pseudomembranas en la sigmoidoscopia. Excepcionalmente aparecen manifestaciones extraintestinales, como artritis sépticas, abscesos esplénicos o bacteriemias<sup>7,28-30</sup>.

Las complicaciones de la diarrea por *C. difficile* son poco frecuentes pero deben tenerse en cuenta, pues precisan de un tratamiento rápido para evitar su alta mortalidad, de un 65%, sobre todo en la población anciana. Entre ellas se incluyen la deshidratación, las alteraciones hidroelectrolíticas, la acidosis, la hipotensión, el shock séptico, la anasarca hipoalbuminémica grave, el megacolon tóxico y la perforación de colon<sup>1</sup>. Esta última complicación precisa tratamiento quirúrgico urgente. Los casos de megacolon tóxico también suelen requerir cirugía con colectomía<sup>3,10</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Hay que tener presente el diagnóstico de diarrea por *C. difficile* en cualquier paciente que haya recibido tratamiento antibiótico durante los 3 meses previos o en aquellos en los que la diarrea aparece 72 h después de ser hospitalizados.

El diagnóstico definitivo se obtiene con la demostración de la presencia de citotoxinas de *C. difficile* en las muestras de heces (tabla 3). El método de referencia es el test de citotoxicidad de la toxina B en cultivos celulares («patrón oro»), que es capaz de detectar una pequeña cantidad de toxina (10 pg) en las heces, con una sensibilidad (94-100%) y una especificidad (99%) elevadas<sup>24,31</sup>. Los principales inconvenientes son la necesidad de cultivos celulares no disponibles en todos los laboratorios de microbiología y que precisa un período de incubación de 48-72 h. Por rapidez (de 2-6 h) y por motivos económicos, el método más utilizado en la clínica es el enzimoimmunoanálisis (ELISA) para la toxina A o B, que tiene una sensibilidad de 71-94% (detecta cantidades de toxina superiores a 100-1.000 pg) y una especificidad de 92-98%<sup>32-34</sup>. Ante un paciente con diarrea y sospecha de *C. difficile* se realiza el diagnóstico con sólo una muestra fecal positiva y

TABLA 3. Tests diagnósticos para el diagnóstico de infección por *C. difficile*

Test	Antígeno detectado	Ventajas	Limitaciones
Enzimoimmunoanálisis (ELISA)	Toxina A o B	Rápido (2-6 h). Fácil de realizar. Específico	Menos sensible que cultivo (80%)
Cultivo tisular	Toxina B	Más sensible y específico («patrón oro»)	Más complejo. Lento (48-72 h)
Aglutinación en látex	Enzima bacteriana (glutamato deshidrogenasa)	Rápido. Fácil de realizar	Escasa sensibilidad y especificidad (no recomendado)
PCR	Genes de toxina A o B	Alta sensibilidad y especificidad	Más complejo

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

se descarta su presencia con, al menos, 3 muestras negativas. Entre el 5 y el 20% de los pacientes pueden requerir más de una muestra para detectar la toxina, por lo que en situaciones con elevado grado de sospecha clínica debe repetirse la prueba y comenzar tratamiento empírico<sup>8,27</sup>. Si la sospecha clínica sigue siendo alta y la detección de toxina en heces (al menos 3) sigue siendo negativa, es necesario proseguir el diagnóstico con la realización de una colonoscopia.

El test de aglutinación de látex tiene una sensibilidad insuficiente (48-59%) para el diagnóstico de diarrea por *C. difficile*<sup>31</sup>. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aunque con una sensibilidad (100%) y una especificidad (96,7-100%) elevadas, es una técnica muy compleja y con un alto coste, por lo que su utilización no está recomendada para el diagnóstico de *C. difficile* de forma sistemática<sup>7,35</sup>.

Johals et al<sup>36</sup>, en un estudio prospectivo realizado en el hospital de Nottingham, en 136 pacientes con diarrea asociada a *C. difficile*, concluyen que el diagnóstico endoscópico (sigmoidoscopia flexible) es superior al diagnóstico por toxina en las heces (el 86,8 frente al 57,1%;  $p < 0,001$ ). No obstante, el diagnóstico endoscópico debe reservarse para situaciones clínicas en que existen dudas diagnósticas (clínica compatible y 3 resultados negativos de toxina en heces) o bien para cuadros clínicos graves que requieran de un diagnóstico rápido<sup>1,31,36</sup>. Los hallazgos endoscópicos varían desde una forma muy leve, caracterizada por eritema, edema y friabilidad, hasta una forma difusa, ulcerativa y grave, asociada a membranas adherentes. Además, en un tercio de los casos no se encuentran pseudomembranas visibles en la sigmoidoscopia; no obstante, si se realiza una colonoscopia, en la mayoría de los pacientes se observan pseudomembranas en zonas más proximales del colon. Por tanto, la ausencia de pseudomembranas en la sigmoidoscopia no debe excluir el diagnóstico de colitis pseudomembranosa<sup>2,7,35,36</sup>.

Las técnicas de imagen tampoco están indicadas de forma sistemática. La tomografía computarizada (TC) de abdomen puede ayudar al diagnóstico y detectar posibles complicaciones (megacolon, perforación). El enema bariado no está recomendado, dado el riesgo de originar perforaciones o la posibilidad de desencadenar un megacolon tóxico<sup>37,38</sup>. En la tabla 4 se muestra una guía práctica para el diagnóstico de diarrea por *C. difficile*.

## TRATAMIENTO

El primer paso en el tratamiento de diarrea por *C. difficile* es interrumpir, si es posible, el antibiótico precipitante<sup>1,31</sup>. Si no es posible, por infección activa, se intentará cambiar a otro grupo antibiótico con menor probabilidad de empeorar la diarrea por *C. difficile* (tabla 1)<sup>39</sup>. Es importante, especialmente en los ancianos, una adecuada hidratación y la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas.

TABLA 4. Guía práctica para el diagnóstico de diarrea por *C. difficile*

Sospecha en cualquier paciente que haya recibido antibiótico previo (incluso 2-3 meses) o comience 72 h después de hospitalización
Ante la sospecha enviar muestra de heces al laboratorio para detectar la presencia de toxinas de <i>C. difficile</i>
Si los resultados de los tests son negativos y persiste la diarrea enviar nuevas muestras al laboratorio (al menos 3)
La sigmoidoscopia se reserva para situaciones especiales (alta sospecha clínica con muestras de heces negativas, cuadros clínicos graves con necesidad de diagnóstico rápido)
Tomografía computarizada abdominal para diagnóstico de complicaciones graves (perforación, megacolon tóxico)

Deben evitarse el uso de agentes antiperistálticos y opioides, ya que favorecen la permanencia de las esporas en la luz del colon<sup>1,40</sup>.

## Terapia antimicrobiana

Las indicaciones para el tratamiento incluyen los casos leves-moderados (diarrea importante, fiebre, leucocitosis), los cuadros graves (cualquier complicación asociada a diarrea por *C. difficile*: sepsis, shock hipovolémico, íleo paralítico, megacolon tóxico, etc.); la diarrea persistente a pesar de la eliminación del agente implicado, o la necesidad de continuar tratando la infección original (osteomielitis, endocarditis)<sup>8,24,35</sup>.

Los fármacos de primera línea para el tratamiento del *C. difficile* son el metronidazol y la vancomicina. Tienen similar grado de eficacia, con tasas de respuesta en torno al 90-97%<sup>35,41-44</sup>, y se recomienda su administración oral, ya que el *C. difficile* está restringido a la luz del colon.

Hay 2 estudios<sup>41,42</sup> que comparan el tratamiento inicial con metronidazol (500 mg 3 veces al día o 250 mg 4 veces al día) y con vancomicina oral (500 mg 4 veces al día) durante 10 días. En el primer estudio<sup>41</sup>, 101 pacientes con diarrea por *C. difficile* recibieron tratamiento con metronidazol 250 mg 4 veces al día o vancomicina 500 mg 4 veces al día. En los resultados se hallaron fracaso del tratamiento en 2 de los 42 pacientes tratados con metronidazol frente 0 de 52 pacientes que recibieron vancomicina (no significativo [NS]) y recaídas en 2 de los 42 pacientes tratados con metronidazol frente a 6 de 52 pacientes que recibieron vancomicina (NS). El coste del tratamiento fue de 43 veces superior con vancomicina que con metronidazol (520 frente a 12 dólares). En el segundo estudio<sup>42</sup>, realizado en Viena, se comparaba el uso de metronidazol oral, 500 mg 3 veces al día, vancomicina oral, 500 mg 3 veces al día, ácido fusídico, 500 mg 3 veces al día, y teicoplanina, 400 mg 2 veces al día, para el tratamiento de diarrea por *C. difficile*. Se realizó una endoscopia en 72% de los pacientes y se hallaron signos de

colitis pseudomembranosa en más del 80% de los sujetos en cada una de las ramas del estudio. Se evaluó a 119 pacientes con una tasa de curación del 93-96% en cada régimen de tratamiento. La curación clínica se evidenció en el 94% de los pacientes tratados con metronidazol y vancomicina, en el 93% del grupo de ácido fusídico y en el 96% del grupo tratado con teicoplanina (NS). La tasa de recaídas fue del 16, 16, 28 y 7%, respectivamente, y se encuentran sólo diferencias significativas ( $p = 0,042$ ) entre el ácido fusídico y la teicoplanina. Los autores concluyen que, dado que el metronidazol es mucho menos costoso, debería considerarse el tratamiento de elección, como primera línea de tratamiento, aunque los estudios que comparan vancomicina con metronidazol contienen un número relativamente pequeño de pacientes y podrían tener poca potencia para detectar pequeñas diferencias en su efectividad. La revisión Cochrane<sup>43</sup> sobre la eficacia curativa del tratamiento antibiótico en la diarrea asociada a *C. difficile* concluye, ante los estudios aleatorizados revisados entre 1996 y 2003, que en términos de eficacia de curación sintomática el metronidazol, como el ácido fusídico o la bacitracina, no son menos efectivos que la vancomicina. Por otro lado, la teicoplanina sería ligeramente más efectiva que la vancomicina, con un riesgo relativo de 1,21 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,00-1,46) y un valor de  $p = 0,06$ .

El tratamiento oral con metronidazol suele ser bien tolerado, aunque pueden aparecer efectos sistémicos. En un estudio realizado en un medio institucional durante un período de 10 años, más de 600 pacientes con diarrea por *C. difficile* fueron tratados con metronidazol y sólo un 1% presentó efectos adversos significativos<sup>45</sup>. Entre los efectos adversos pueden aparecer náuseas, sabor metálico, reacción disulfiram-like con alcohol se puede potenciar el efecto de anticoagulantes. Cabe recordar, igualmente, aunque no es el caso que nos atañe en esta revisión, que no debe utilizarse en pacientes menores de 10 años ni en mujeres embarazadas.

Ante estos datos, el metronidazol es el primer fármaco de elección para el tratamiento antibiótico de la diarrea por *C. difficile*, tanto en términos de eficacia de curación sintomática como de coste de tratamiento. Se recomiendan dosis orales (boca-sonda nasogástrica) entre 250 mg 4 veces al día o 500 mg 3 veces al día durante 10-14 días<sup>46</sup>. La vancomicina es actualmente considerada la segunda línea de tratamiento. Puede administrarse por vía oral, incluida la sonda nasogástrica, en dosis de 125 mg 4 veces al día o 500 mg 3 veces al día, o por vía rectal en enemas (disolución 1 g en 1 l de agua destilada, administrando 250 ml cada 6 h reteniéndolo durante 3 h); no es útil la vía intravenosa, ya que sólo se producen moderadas concentraciones en el colon<sup>8,35</sup>. En un estudio<sup>47</sup> se comparó la administración de vancomicina 125 mg 4 veces al día con 500 mg 4 veces al día en 46 pacientes hospitalizados que presentaban diarrea por *C. difficile*. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de respuestas o recaídas entre los 2 regímenes de tratamientos.

Después de 1 semana de tratamiento, la respuesta en el grupo de 125 mg fue del 87,5% y en el grupo que recibió 500 mg del 95,4%. Todos respondieron a los 12 días. Se produjeron 5 recaídas en el grupo de menor dosis y 4 en el otro grupo de mayor dosis. El tratamiento con vancomicina, como ya se ha expuesto antes, incluso a dosis bajas es más costoso que con metronidazol. Los efectos sistémicos de la vancomicina oral son raros. Los principales inconvenientes son su elevado coste, el riesgo de desarrollo de enterococos resistentes<sup>48</sup> y la falta de actividad terapéutica para el *C. difficile* cuando se administra por vía intravenosa<sup>8</sup>.

Los casos de infección grave, con colitis pseudomembranosa graves, ocurren sólo en el 3-5% de los pacientes con diarrea por *C. difficile*, pero presentan una alta mortalidad, del 65%<sup>7,49,50</sup>. Aunque no existen datos publicados que indiquen que la vancomicina sea superior al metronidazol para el tratamiento de la diarrea por *C. difficile* grave, se recomienda la vancomicina como fármaco de primera línea en los pacientes críticos, al presentar unos valores altos predecibles en el colon<sup>1,35</sup>. Esta recomendación está basada en experiencias clínicas donde los pacientes parecen responder más rápidamente con la vancomicina que con el metronidazol. El metronidazol intravenoso en dosis de 500 mg cada 8 h, debido a que al excretarse por vía biliar alcanza valores terapéuticos en el colon, se reserva para los pacientes, críticos o no, en lo que no es posible la vía oral<sup>1,7,51</sup>.

La duración del tratamiento antibiótico (metronidazol o vancomicina) recomendada en la diarrea por *C. difficile* es de 10-14 días, tanto en el tratamiento inicial como en las recaídas<sup>8,35</sup>. En los pacientes en los que no es posible suspender el antibiótico precipitante de la diarrea por *C. difficile*, se recomienda asociar metronidazol o vancomicina y mantenerlos hasta una semana después de suspender el mismo, aunque no hay datos concluyentes en la bibliografía<sup>35</sup>. Las pruebas para la detección de la toxina de *C. difficile* son normalmente innecesarias inmediatamente después de la finalización del tratamiento y los resultados pueden resultar contradictorios y confusos, ya que aproximadamente un tercio de los pacientes cuya terapia ha sido eficaz tiene resultados positivos<sup>8</sup>. La falta de respuesta clínica al tratamiento refleja habitualmente un mal cumplimiento terapéutico, un diagnóstico erróneo o la presencia de otras causas de diarrea, ya que hasta la fecha no se han publicado resistencias del *C. difficile* frente a metronidazol o vancomicina. La respuesta clínica es el principal marcador para establecer el alta hospitalaria, aunque no hay estudios al respecto, pudiendo continuar el tratamiento antibiótico en el domicilio, excepto si en el entorno familiar cuidador hay familiares inmunodeprimidos.

Por último, determinados pacientes con diarrea por *C. difficile* desarrollan una diarrea intensa con signos de toxicidad sistémica importante a pesar de recibir el tratamiento específico con metronidazol. En estos casos es necesario descartar la presencia de megacolon tóxico,

suspender la anterior pauta antimicrobiana e iniciar la terapia con la vancomicina en dosis de 125 mg cada 6 h por vía oral, y aumentarla cada 48 h hasta 500 mg cada 6 h si la situación persiste. Los pacientes que no responden a la vancomicina oral podrían beneficiarse del metronidazol intravenoso<sup>51</sup> o de la teicoplanina intravenosa<sup>42,43</sup>. En estos pacientes es precisa la valoración clínica continua junto con la cirugía, debido a la gravedad y al alto riesgo de perforación.

## Otras terapias

### Antibióticos alternativos

La administración oral de bacitracina para el tratamiento de la diarrea por *C. difficile* parece tener una eficacia similar que la vancomicina para la resolución de los síntomas, pero es menos efectiva para la erradicación de las toxinas, por lo que no se recomienda su uso, reservándose sólo para situaciones donde esté contraindicado el uso de metronidazol y vancomicina<sup>35</sup>.

La rifampicina se ha estudiado en el tratamiento de las recidivas de diarrea por *C. difficile* asociada a la vancomicina. Existen varios estudios<sup>52-54</sup> donde se demuestra su efectividad en la resolución de los síntomas, pero todos los pacientes volvieron a presentar cultivos de heces positivos para *C. difficile* en un período menor de 1 mes. Por este motivo, y dado que estos estudios carecen de datos suficientes, no se recomienda el uso de rifampicina<sup>35</sup>.

El ácido fusídico no es menos efectivo que el metronidazol o la vancomicina, pero se asocia con mayor porcentaje de recurrencia (aproximadamente el 28%)<sup>42,43</sup>. La teicoplanina, como se ha expuesto previamente<sup>43</sup>, tiene una eficacia ligeramente superior a la vancomicina, pero su coste es aún más elevado<sup>42</sup>.

### Resinas de intercambio aniónico (colestipol y colestiramina)

Estos agentes se unen a la toxina de *C. difficile* y la absorben. En general, se utilizan como coadyuvante en el tratamiento de las recurrencias<sup>1,7,35</sup>. En una serie de 11 pacientes con diarrea por *C. difficile* recurrente se administró colestipol junto con vancomicina; la resolución de los síntomas se mantuvo al menos durante 6 semanas<sup>55</sup>. Como pueden unirse tanto a la vancomicina como a las toxinas y los ácidos biliares, deben administrarse con un intervalo de al menos 3 h antes de la toma del antibiótico y de 2 a 3 h después de las comidas. Entre los efectos adversos destacan el mal sabor de boca y el estreñimiento.

### Terapias biológicas (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus*)

Estas terapias están basadas en la restauración de la flora intestinal. Suelen utilizarse para el tratamiento de las recurrencias de diarrea por *C. difficile*. *Saccharomyces*

*boulardii* es una levadura no patógena utilizada para reducir la incidencia de diarrea asociada a antibióticos<sup>56,57</sup>. Un estudio doble ciego y aleatorizado valoró la eficacia de *S. boulardii* (500 mg 2 veces al día durante 4 semanas) asociado a metronidazol o vancomicina, en 124 pacientes con diarrea por *C. difficile*<sup>58</sup>. *S. boulardii* redujo significativamente, comparado con placebo, las recurrencias en los pacientes con múltiples episodios de diarrea por *C. difficile* (tasa de recurrencia del 35 frente al 65%;  $p = 0,04$ ), pero esto no sucedía en el primer episodio de diarrea por *C. difficile* (tasa de recurrencia del 19 frente al 24%;  $p = 0,86$ )<sup>59</sup>. En varios estudios posteriores, se ha evidenciado también que el uso de agentes probióticos (*S. boulardii* y *Lactobacillus GG*) en el tratamiento de diarrea por *C. difficile* disminuye el número de recurrencias y se produce mejoría sintomática más precozmente<sup>59,60</sup>.

## Cirugía

Entre el 0,45 y el 3% de los pacientes con diarrea por *C. difficile* requieren tratamiento quirúrgico. Las indicaciones quirúrgicas son peritonitis, riesgo inminente de perforación, íleo con megacolon o sepsis refractaria al tratamiento conservador<sup>61-63</sup>. Los pacientes que con mayor probabilidad pueden requerir tratamiento quirúrgico son los enfermos oncológicos, en tratamiento inmunodepresor, con insuficiencia renal o los que hayan recibido tratamiento con agentes antiperistálticos. La colectomía subtotal con ileostomía, con mantenimiento de la porción distal del recto, y la realización posterior de una anastomosis ileo-rectal tras la desaparición del proceso infeccioso, es la técnica más comúnmente empleada<sup>64</sup>.

## TRATAMIENTO DE LAS RECURRENCIAS DE DIARREA POR *C. DIFFICILE*

La recurrencia de la diarrea por *C. difficile* se define como la aparición de síntomas, signos y tests diagnósticos positivos para *C. difficile* a las pocas semanas o meses de haber recibido un tratamiento eficaz para la infección. Se produce en un 20% de los pacientes, independientemente de que hayan sido tratados con metronidazol o vancomicina<sup>46,59</sup>. Aunque no está claramente definida la causa de la recurrencia, se cree que es debida a reinfecciones con cepas de la misma o distinta estirpe de *C. difficile*, más que a la permanencia de esporas en la luz intestinal o a resistencia al tratamiento antibiótico<sup>17</sup>. Por ello, la medida fundamental para evitar la recurrencia es la adecuada prevención y las medidas de control de la diarrea por *C. difficile*.

Los factores asociados a un riesgo mayor de recurrencia son el número previo de episodios de diarrea por *C. difficile*, el sexo femenino, mayor edad, el antecedente de cirugía abdominal reciente y el uso de antibióticos asociados para el tratamiento de otras infecciones<sup>65</sup>. El cambio de un antibiótico a otro para el tratamiento y/o el empleo de ciclos prolongados de estos fármacos no parecen in-

TABLA 5. Guía práctica para el manejo de las recurrencias de diarrea por *C. difficile*

Confirmar el diagnóstico
Interrumpir los fármacos que puedan favorecer la diarrea
Repetir mismo ciclo antibiótico del primer episodio (10-14 días)
Si es posible, evitar el uso de antibióticos en los 2 meses siguientes
Cuando se producen múltiples recurrencias, elegir una de las siguientes opciones:
Vancomicina de forma prolongada con pauta descendente:
Primera semana: 125 mg/6 h
Segunda semana: 125 mg/12 h
Tercera semana: 125 mg/24 h
Cuarta semana: 125 mg/48 h
Quinta y sexta semanas: 125 mg/ 72 h
Asociar <i>S. boulardii</i> (500 mg/12 h) al tratamiento con vancomicina o metronidazol durante 1 mes
Asociar <i>Lactobacillus</i> al tratamiento con vancomicina o metronidazol durante un mes
Vancomicina asociada a colestiramina (4 g 3 h después de la dosis de vancomicina y a la vez 2 h después de cada comida: desayuno, comida y cena)
Inmunoglobulinas intravenosas

fluir en la frecuencia de las recidivas. En un estudio<sup>66</sup> se realizó el seguimiento de 33 pacientes que habían sido tratados de un primer episodio de diarrea por *C. difficile* con vancomicina o metronidazol y se observó que 8 de los 33 pacientes (24%) tuvieron una recaída. La *odds ratio* de recurrencia se incrementaba en 1,6 para cada episodio que el paciente presentaba.

El tratamiento del primer episodio de recurrencia es repetir un segundo ciclo del mismo antibiótico utilizado en el episodio inicial (metronidazol o vancomicina). En este punto parecen coincidir todos los estudios y autores. En lo que no existe clara evidencia es en qué hacer cuando se producen múltiples recurrencias. La mayoría de las recidivas responden a otro ciclo de antibiótico a dosis estándar durante 10-14 días, pero un 3-5% de los pacientes tiene más de 6 recaídas<sup>67</sup>. En el caso de recidivas repetidas hay diferentes pautas de actuación, pero no existe todavía nada concluyente a favor de una de ellas (tabla 5). Se ha propuesto un tratamiento durante un tiempo más prolongado (4-6 semanas) para controlar la infección por *C. difficile*, hasta que la flora vuelva a normalizarse. Algunas alternativas a este tratamiento prolongado son el empleo de dosis pulsadas de vancomicina<sup>67,68</sup>, la administración de resinas de intercambio iónico para absorber las toxinas de *C. difficile* o el uso de agentes recolonizadores, como *S. boulardii* o *Lactobacillus*<sup>8</sup>. Otros autores proponen la utilización de inmunoglobulinas intra-

venosas, basándose en los datos que demuestran que los pacientes con recidivas tienen menos concentraciones de IgG frente a la toxina A<sup>69</sup>.

## PREVENCIÓN Y MEDIDAS DE CONTROL

Para prevenir el problema de forma eficaz es importante incidir en que los pacientes no mantengan los factores de riesgo más allá de lo necesario y que los hospitales no favorezcan el establecimiento de la infección.

Es imprescindible que los hospitales cuenten con una clara política de antibióticos, que debe incluir reglas para su utilización, un informe apropiado de las sensibilidades antimicrobianas desde el laboratorio de microbiología, programas de formación continuada para el personal facultativo, fechas de finalización de tratamientos automáticas, necesidad de consulta al microbiólogo en situaciones especiales, evitar el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro cuando sea posible, y revisar con regularidad la prescripción para asegurar la suspensión del tratamiento lo más rápidamente posible.

Otro factor importante es el lavado de manos por el personal hospitalario. La ausencia del lavado de manos o su realización con baja frecuencia desempeña un papel importante en la dispersión de la infección en los hospitales. El lavado con agua y jabón parece reducir de forma significativa la carga microbiana de las manos; sin embargo, la utilización de sustancias como la clorhexidina o soluciones alcohólicas aumenta la eficacia de la descontaminación<sup>70</sup>. El uso de guantes es eficaz para reducir la incidencia de la diarrea por *C. difficile*, siempre y cuando sean recambiados con cada paciente.

Es obligada la recomendación de aplicar medidas de aislamiento para los pacientes infectados, así la higiene meticulosa del medio ambiente hospitalario del paciente. Se ha aislado con frecuencia *C. difficile* en diferentes superficies de la habitación o incluso del instrumental médico (termómetros, estetoscopios)<sup>68,71,72</sup>. La desinfección de las habitaciones y del material utilizado con los pacientes es fundamental. Es muy importante, para el control de la enfermedad, la información y la educación, tanto del personal sanitario como de los pacientes y sus familias, de la enfermedad y de sus mecanismos de transmisión. En la figura 2 se exponen las medidas generales de precauciones universales de contacto.

## CONCLUSIONES

*C. difficile* es una de las principales causas de infección nosocomial y conlleva un incremento del gasto sanitario en relación con el aumento de la estancia hospitalaria, con todos los aspectos diagnósticos y terapéuticos que esto implica. Los hospitales deberían desarrollar estrate-

Lavado de manos	<ol style="list-style-type: none"> <li>Las manos deben lavarse siempre: Después del contacto con sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones y objetos contaminados, independientemente de si hemos usado guantes. Inmediatamente después de quitarse los guantes. Antes y después de atender a cada paciente. En algunas ocasiones cuando se realizan procedimientos en el mismo paciente en diferentes zonas para evitar la transmisión cruzada.</li> <li>Técnica del lavado de manos: Requiere 20 s de fricción con agua y jabón antiséptico (con clorhexidina al 4% jabonosa) bajo el chorro de agua; tras el lavado de manos se secarán las manos con toallas de papel desechables. Se cerrará el grifo con la toalla desechable.</li> </ol>
Guantes	<ol style="list-style-type: none"> <li>Se deben utilizar guantes de látex de un solo uso, no estériles, para entrar en la habitación.</li> <li>Cuando se está atendiendo al paciente, cambiarse los guantes si han tocado material infectivo muy contaminado, como heces o drenajes de heridas</li> <li>Quitarse los guantes después de ser usados, antes de tocar objetos o superficies no contaminadas, y lavarse inmediatamente las manos con un jabón antiséptico o una solución alcohólica.</li> <li>Si durante su empleo se perforasen, es preciso quitárselos, lavarse inmediatamente las manos y ponerse un nuevo par.</li> </ol>
Mascarillas y protección ocular	Deben utilizarse para proteger la mucosa oral, nasal y la conjuntiva en los procedimientos o actividades en las que es posible que se generen salpicaduras de sangre o fluidos corporales (endoscopia, aspiración de secreciones, inducción de esputos, manipulación del equipo de fisioterapia respiratoria, procedimientos invasivos asociados a la producción de aerosoles como autopsias, intubaciones, asistencia en hemorragias vasculares importantes, odontoestomatología, etc.)
Batas	<ol style="list-style-type: none"> <li>Se recomienda el uso de batas no estériles para proteger la piel o el uniforme, cuando se prevea que se generen salpicaduras de sangre o fluidos corporales (asistencia a un parto, asistencia a politraumatizados en urgencias, realización de curas de gran extensión), y también si el paciente tiene diarrea o un drenaje de herida no contenida en el apósito.</li> <li>En circunstancias especiales puede obtenerse una protección adicional con el empleo de delantales impermeables bajo la bata.</li> <li>Hay que quitarse la bata sucia antes de salir de la habitación, lavarse las manos inmediatamente y asegurarse de que la ropa no contacta con superficies contaminadas.</li> </ol>
Equipo de cuidados	<ol style="list-style-type: none"> <li>En lo posible dedicar el material no crítico para usar en un solo paciente o grupo de pacientes con la misma infección o colonización.</li> <li>Todos los objetos que vayan a ser desinfectados o esterilizados deben ser sometidos a una limpieza previa que elimine la sangre u otras sustancias de su superficie. Tras su limpieza los objetos deben ser aclarados antes de ser desinfectados o esterilizados. Estos procedimientos se deben realizar con guantes resistentes.</li> <li>Asegurarse de que el material no reutilizable se desecha correctamente.</li> </ol>
Lencería	El manejo, transporte y procesamiento de la ropa manchada con sangre, líquidos corporales, secreciones y excreciones debe hacerse de una forma que prevenga la exposición de la piel y las membranas mucosas, la contaminación del uniforme y la transferencia de microorganismos a otros pacientes y medios.
Ubicación del paciente	Ubicar al paciente en habitación individual. Si no es posible, situarlo con otro con la misma enfermedad por el mismo microorganismo y sin otras infecciones. Si esto tampoco es posible consultar con medicina preventiva.
Transporte del paciente	Limitar los movimientos y el transporte de pacientes desde la habitación a los estrictamente necesarios y, si es inevitable que salgan, asegurarse de que se mantienen las precauciones.
Manejo de objetos cortantes y/o punzantes	Se utilizaron las precauciones estándar

**Figura 2.** Precauciones universales de contacto.

TABLA 6. Guía práctica de manejo hospitalario de la diarrea por *C. difficile*

Sospecha de diarrea por <i>C. difficile</i> en todos los casos de diarrea asociada a antibiótico
Medidas de prevención en instituciones, especialmente hospitalarias
Limitar el uso de antibióticos
Lavado de manos entre el contacto con los pacientes
Aislamiento de contacto de los pacientes con diarrea por <i>C. difficile</i>
Uso de guantes cuando exista contacto con pacientes con diarrea por <i>C. difficile</i> o con su entorno, desinfectar los objetos contaminados con <i>C. difficile</i> con hipoclorito sódico o óxido de etileno
Información a todo el personal sanitario de la enfermedad y su epidemiología
Si es posible, interrumpir el antibiótico causante de la diarrea o cambiarlo por otro de menor riesgo de asociación a diarrea por <i>C. difficile</i> . Si no es posible, continuar con el tratamiento antibiótico
Evitar fármacos antiperistálticos y opioides
Test para detección de toxina A o B: al menos 1 test positivo para el diagnóstico y 3 muestras negativas deben ser necesarias para descartar infección
En los casos de diarrea modera-grave con alta sospecha clínica, obtener muestra de heces e iniciar tratamiento de <i>C. difficile</i> . Con 3 muestras negativas realizar colonoscopia diagnóstica
El tratamiento inicial de elección es el metronidazol oral (250 mg/6 h o 500 mg/8 h) durante 10-14 días
La vancomicina oral (250-500 mg/6 h) durante 10-14 días debe ser considerada como tratamiento de segunda elección excepto cuando:
No se tolera el metronidazol o existe alergia a éste
No hay respuesta clínica al tratamiento con metronidazol
Pacientes con infección por <i>C. difficile</i> grave, con gran toxicidad
Si hay intolerancia oral o infección severa sin respuesta clínica a vancomicina utilizar metronidazol intravenoso (500 mg/8 h)
La primera recaída de <i>C. difficile</i> debe ser tratada con otro ciclo de metronidazol o vancomicina oral durante 10-15 días
Las opciones para el tratamiento de múltiples recaídas incluyen diferentes pautas: repetir nuevo ciclo, asociar vancomicina con <i>S. boulardii</i> , <i>Lactobacillus</i> , o colestiramina. No hay una clara evidencia científica

gias para la prevención y el control de la infección por *C. difficile*, que deberían incluir un adecuado uso de los antibióticos. En la tabla 6 se expone una guía práctica final de manejo de la diarrea por *C. difficile*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:739-50.
2. Giannella RA. Diarrea asociada al uso de antibióticos y colitis por *Clostridium difficile*: una actualización. *Rev Esp Enferm Dig.* 2001;93:535-9.
3. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridium. *N Engl J Med.* 1978;298:531-4.
4. Knobel H, Salvado M, Pals E. Brote epidémico nosocomial de diarrea por *Clostridium difficile*. Estudio comparativo con la diarrea asociada al uso de antibióticos. *Med Clin (Barc).* 1994;102:165-8.
5. Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, Crane J. Diarrhea in develop and developing countries: Magnitude, special setting, and etiologies. *Rev Infect Dis.* 1990;12 Suppl 1:41-50.
6. McFarland LV. Epidemiology of infectious and iatrogenic nosocomial diarrhea in a cohort of general medicine patients. *Am J Infect Control.* 1995;23:295-305.
7. Kyne L, Farrell RJ, Kelly CP. *Clostridium difficile*. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001;30:753-77.
8. Alonso R, Pelaez T, Bouza E. Diagnóstico, tratamiento y control de la infección causada por *Clostridium difficile*. En: Bouza E, Picazo JJ, editors. *Infección 2003*. Bilbao: Servisistem 2000; 2003. p. 199-221.
9. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 1998;40:1-15.
10. Hirschhorn LR, Trinko JR, Onderdonk A. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* diarrhea. *J Infect Dis.* 1994;169:127-33.
11. Kyne L, Warrny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med.* 2000;342:390-7.
12. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 1998;320:204-10.
13. Samore MH, DeGirolami PC, Tluczo A, Lichtenberg DA, Melvin ZA, Karcher AW. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis.* 1994;18:181-7.
14. Kim K, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J Jr, et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-induced colitis. *J Infect Dis.* 1981;143:42-50.
15. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 1989;320:204-10.
16. Johnson S, Clabots CR, Linn FV, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Nosocomial *Clostridium difficile* colonization and disease. *Lancet.* 1990;336:97-100.
17. Johnson S, Gerding D. *Clostridium difficile* associated Diarrhea. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1027-36.
18. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhea. *J Hosp Infect.* 2003;54:243-5.
19. Wilcox M. Cleaning up *Clostridium difficile* infection. *Lancet.* 1996;348:767-8.
20. Karlström O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG. The Swedish *C. Difficile* Study Group. A prospective nationwide study of *Clostridium difficile* associated diarrhea in Sweden. *Clin Infect Dis.* 1998;26:141-5.
21. Selva O'Callaghan A, Yuste M, Armadans L, Almirante B, San Jose A, Vilarde M. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos. Estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc).* 2002;115:499-500.
22. Bennet RG, Greenough WB. Diarrhea in the elderly. En: Hazzard WR, Blas JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG, editors. *Principles of geriatric medicine and gerontology*. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 1507-17.
23. Ratnaike RN, Jones TE. Mechanisms of drugs induced diarrhea in the elderly. *Drugs Aging.* 1998;13:245-53.
24. Kelly CP, La Mont JT. *Clostridium difficile* infection. *Ann Rev Med.* 1998;49:375-90.
25. Pothoulakis C, Lamont JT. The integrated response of the intestine to *Clostridium difficile* toxins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280:G178-83.
26. Bulusu M, Narayan S, Shetler K, Triadafilopoulos G. Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3137-41.
27. Manabe YC, Vinetz JM, Moore RD, Merz C. *Clostridium difficile* colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Intern Med.* 1995;123:835-40.

28. Feldman RJ, Kallich M, Weinstein MP. Bacteremia due to *Clostridium difficile*: case report and review of extraintestinal *C. difficile* infections. *Clin Infect Dis*. 1995;20:1560-2.
29. Pron B, Merckx J, Touret P, Ferroni A, Poyart C, Berche P, Gaillard JL. Chronic septic arthritis and osteomyelitis in a prosthetic knee joint due to *Clostridium difficile*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:599-601.
30. Wolf LE, Gorbah SL, Granowitz EV. Extraintestinal *Clostridium difficile*: 10 years' experience at a tertiary-care hospital. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:943-7.
31. Kelly CP, Pothoulakis C, La Mont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med*. 1994;330:257-62.
32. Laughon BE, Viscidi RP, Gdovin SL, Yolken RH, Bartlett JG. Enzyme immunoassays for detection of *Clostridium difficile* toxins A and B in fecal specimens. *J Infect Dis*. 1984;149:781-8.
33. Lozniewski A, Rabaud C, Dotto E, Weber M, Mary F. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: usefulness of Premier Cytoclon A+B enzyme immunoassays for combined detection of stool toxins and toxigenic *C. difficile* strains. *J Clin Microbiol*. 2001;39:1996-8.
34. Jacobs J, Rudensky B, Dresner J, Berman A, Sonnenblick M, Van Dijk Y, et al. Comparison of four laboratory tests for diagnosis *Clostridium difficile* diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;5:561-6.
35. Mainick S, Zimhony O. Treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Ann Pharmacol*. 2002;36:1767-75.
36. Jhal SS, Hammond J, Solomon K, James PD, Mahida YR. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patient onset in the community and hospital an role of flexible sigmoidoscopy. *Gut*. 2004;53:673-7.
37. Boland GW, Lee MJ, Cats AN, Mueller PR. Pseudomembranous colitis. Diagnostic sensitivity of the abdominal plain radiograph. *Clin Radiol*. 1994;49:473-5.
38. Boland GW, Lee MJ, Cats AN, Ferraro MJ, Matthia AR, Mueller PR. *Clostridium difficile* colitis: correlation of CT findings with severity of clinical disease. *Clin Radiol*. 1995;50:153-6.
39. Spencer RC. The role of antimicrobial agents in the etiology of *Clostridium difficile*-associated disease. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41 Suppl C:21-7.
40. Waley T, Milson D. Loperamide related toxic megacolon in *Clostridium difficile* colitis. *Postgrad Med J*. 1990;66:582.
41. Teasly DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Lancet*. 1983;2:1043-6.
42. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundt M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, metronidazol and fusidic acid for the treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1996;22:813-8.
43. Bricker E, Garg R, Nelson R, Loza A, Novak T, Hansen J. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD004610.
44. Kelly CP, La Mont JT. Treatment *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. En: Wolfe MM, editor. Therapy of digestive disorders. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 513-22.
45. Olson MM, Shanholzer CJ, Lee JT, Gerding DN. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at Minneapolis VA Medical Center. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15:371-81.
46. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Arch Intern Med*. 2001;161:525-33.
47. Fekety R, Silva J, Kaulman C, Buggy B, Deery HG. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am J Med*. 1989;86:15-9.
48. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;31:346:334-9.
49. Jobe BA, Grasley A, Deveney KE, Deveney CW, Sheppard BC. *Clostridium difficile* colitis: an increasing hospital-acquired illness. *Am J Surg*. 1994;169:480-3.
50. Kyne L, Merry C, O'Connell B, Kelly A, Keane C, O'Neill D. Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. *Age Ageing*. 1999;28:107-13.
51. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut*. 1986;27:1169-72.
52. Buggy BP, Fekety R, Silva J. Therapy of relapsing *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis with combination of vancomycin and rifampin. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9:155-9.
53. Fekety R, O'Connor R, Silva J. Rifampin and pseudomembranous colitis. *Rev Infect Dis*. 1983;5 Suppl 3:8254-8.
54. Tedesco FJ, Gordon D. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol*. 1985;80:867-8.
55. Tedesco FJ. Treatment of recurrent antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol*. 1982;77:220-1.
56. Surawicz CM, Elmer GW, Sperlman P, McFarland LV, Chinn J, Van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology*. 1989;96:981-8.
57. Fisher A, Morley JE. Antiaging Medicine: the good, the bad and the ugly. *J Gerontol Med Sci*. 2002;57A 10:M636-9.
58. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Bowen KE, Melcher SA, Mulligan ME. A randomised placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA*. 1994;271:1913-8.
59. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, 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;31:1012-7.
60. Pochapin M. The effect of probiotics on *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2000;95 Suppl:S11-3.
61. Lipsett PA, Samantaray DK, Tam ML, Bartlett JG, Lillemo KD. Pseudomembranous colitis: a surgical disease? *Surgery*. 1994;116:535-9.
62. Synnott K, Mealy K, Merry C, Kyne L, Keane C, Quill R. Timing of surgery for fulminant pseudomembranous colitis. *Br J Surg*. 1998;85:229-31.
63. Bradbury AW, Barrett S. Surgical aspects of *Clostridium difficile* colitis. *Br J Surg*. 1997;84:150-9.
64. Morris JB, Zollinger RM, Stellato TA. Role of surgery in antibiotic-induced pseudomembranous colitis. *Am J Surg*. 1990;160:535-9.
65. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomised, double-blinded trial. *Clin Infect Dis*. 1997;24:324-33.
66. McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, Fekety R, Elmer GW, Greenberg RN. Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20:43-50.
67. Mogg GA, Arabi A, Younes D, Johnson M, Bentley S, Burdon DW, et al. Therapeutic trials of antibiotic associated colitis. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1980;Suppl 22:41-5.
68. Nath SK, Thornley JH, Kelly M, Kucera B. A sustained outbreak of *C. difficile* in a general hospital: persistence of a toxigenic clone in four units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15:382-9.
69. Kyne L, Wany M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Lancet*. 2001;357:189-93.
70. Bettin K, Clabots C, Mathie P, Gerding DN. Effectiveness of liquid soap vs chlorhexidine gluconate for removal of *C. difficile* from bare hands and gloved hands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15:697-702.
71. Brooks SE, Yeal RO, Kramer M, Dore L, Schupf N. Reduction of incidence of *C. difficile* associated diarrhea in an acute care hospital and skilled nursing facility following replacement of electronic thermometers with single-used disposables. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13:98-103.
72. Marienela MA, Pierson C, Chenoweth C. The stethoscope. A potential source of nosocomial infection? *Arch Intern Med*. 1997;157:786-90.