



## REVISIÓN

## Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en el anciano: nuevas perspectivas



Teresa Pareja-Sierra

Sección de Geriatria, Hospital Universitario de Guadalajara, Sescam, Guadalajara, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 10 de febrero de 2014

Aceptado el 15 de febrero de 2014

On-line el 27 de marzo de 2014

*Palabras clave:*

Clostridium difficile

Diarrea

Anciano

*Keywords:*

Clostridium difficile

Diarrhea

Elderly

## RESUMEN

La infección por *Clostridium difficile* es actualmente la principal causa de enfermedad gastrointestinal de origen nosocomial. Su prevalencia en la población anciana es superior por reunirse en este grupo etario gran cantidad de factores de riesgo como son comorbilidad, frecuente exposición al medio sanitario o residencial, inmunosenescencia y mayor consumo de antibióticos y antiácidos. En los últimos años, las técnicas diagnósticas han mejorado notablemente, lo que podría implicar un incremento de diagnósticos. Las nuevas pautas de consenso de expertos proponen la estratificación de la situación clínica del paciente en el momento del diagnóstico para la elección del tratamiento óptimo. Recientemente se han incluido en las guías clínicas nuevas opciones terapéuticas como la flidaxomicina o el trasplante de materia fecal con resultados alentadores, sobre todo para el control de las frecuentes recurrencias.

© 2014 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Diarrhea associated with *Clostridium difficile* in the elderly: New perspectives

## ABSTRACT

Infection due to *Clostridium difficile* is currently the main cause of hospital acquired gastrointestinal disease. Its prevalence in the elderly population is higher due to there being many associated risk factors in this age group, such as comorbidity, frequent exposure to the healthcare or residential home setting, immunosenescence, greater consumption of antibiotics, and antiacids. The diagnostic techniques have notably improved in the last few years, which could also account for an increase in its diagnosis. The new expert consensus recommendations propose stratifying the clinical situation of the patient in order to choose the treatment option. Therapeutic options have recently been included in the new Clinical Guidelines, such as flidaxomicin or fecal transplants, with encouraging results, particularly for the control of frequent recurrences.

© 2014 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La infección por *Clostridium difficile* (*C. difficile*) es la principal causa de enfermedad gastrointestinal de origen nosocomial. Su prevalencia global en España no es muy elevada, aunque muy superior en ancianos. Su importancia radica en las consecuencias que implica en términos de complicaciones y prolongación de estancia hospitalaria-costes y en el hecho de que se trata de una infección que causa brotes epidémicos hospitalarios, relacionados habitualmente con la diseminación a través de personal o

material sanitario y por tanto potencialmente evitable. Su conocimiento es fundamental para el geriatra, que puede prevenir o tratar las condiciones que confieren a sus pacientes mayor sensibilidad y procurar un tratamiento precoz e individualizado que derive en una mínima diseminación, mediante un elevado índice de sospecha que permita un diagnóstico temprano. Recientemente nuevas técnicas microbiológicas han aumentado la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico, por lo que es previsible un incremento futuro de casos. Las actuales guías de consenso de expertos proponen modificaciones al tratamiento clásico, como su elección de forma individualizada en función de la situación clínica del paciente. Nuevas terapias no antibióticas y por lo tanto más respetuosas con la flora intestinal, tan implicada en este proceso, están dando resultados alentadores en el tratamiento de esta afección.

Correo electrónico: [tpareja@sescam.jccm.es](mailto:tpareja@sescam.jccm.es)

## Epidemiología

*C. difficile* es un bacilo grampositivo anaerobio productor de esporas muy resistentes y de transmisión fecal oral. La destrucción de la flora intestinal favorecida por antibióticos permite su sobrecrecimiento y la generación de toxinas lesivas para el epitelio intestinal. El espectro clínico de la infección es muy amplio, variando desde un episodio de diarrea leve hasta un cuadro de abdomen agudo fulminante. El reservorio fundamental son los pacientes colonizados o infectados y la transmisión entre pacientes y a través del personal sanitario es clara<sup>1</sup>. *C. difficile* es el responsable del 25% de los casos de diarrea por antibióticos. Tras el brote de la cepa hipervirulenta 027 que sucede en EE. UU. en los años 2000-2005 y que no ha afectado a nuestro país, la incidencia global de las cepas no 027 sigue aumentando y pone de manifiesto las debilidades del sistema sanitario, en términos de prevención de diseminación de infección hospitalaria a pacientes especialmente vulnerables y el fracaso de las medidas de control de empleo de antibióticos de amplio espectro<sup>2</sup>. El incremento de prevalencia se produce fundamentalmente en ancianos, y la alta tasa de infección en centros sanitarios es esperable en relación con la concentración de pacientes susceptibles y reservorios de la enfermedad<sup>3</sup>. Sin embargo, es destacable el reciente incremento de casos ambulatorios que aparecen en pacientes sin los clásicos factores de riesgo para su adquisición. Globalmente, la incidencia de los casos en la comunidad se ha multiplicado por 5 y la que tiene relación hospitalaria por 2, considerándose infraestimados los casos que tienen lugar después del alta y los que suceden en residencias geriátricas<sup>4-7</sup>. Se valora la posibilidad de que existan medios de diseminación alternativos desconocidos hasta ahora o quizá originados en otros focos diferentes de los pacientes afectados (animales, comida, agua, etc.)<sup>5,7,8</sup>.

En España se desconoce la prevalencia real de la diarrea asociada al *C. difficile* (DACD) por diferencias regionales de detección muy importantes. El índice de sospecha es aún insuficiente y se emplean test diagnósticos de sensibilidad variable, por lo que la prevalencia está probablemente infraestimada. Todas las instituciones deberían desarrollar una mínima vigilancia para reportar los nuevos casos que permita medir y comparar incidencias y reconocer brotes<sup>8</sup>. Un estudio europeo estimó una prevalencia de 4 casos por cada 10.000 ingresos hospitalarios, siendo posible extrapolar los datos a nuestro país. El 80% son de origen hospitalario, el 14% comunitarios y el 6% de origen indeterminado<sup>2,8-10</sup>. Analizando el conjunto mínimo básico de datos se detectan 41 casos por cada 100.000 altas hospitalarias en 1999 con un incremento anual del 10%, hasta 122 casos por cada 100.000 altas en 2007, siendo la tasa 2,5 veces superior en mayores de 65 años<sup>7</sup>. Dentro del hospital, las unidades más involucradas son las de cuidados intensivos con 3,3 casos por cada 1.000 pacientes y las de geriatría con hasta 24 casos por cada 1.000 pacientes<sup>11,12</sup>. El incremento de afectados en España puede atribuirse al envejecimiento de la población con su correspondiente comorbilidad y a la amplia difusión de los antibióticos de amplio espectro, si bien la prevalencia no puede considerarse un índice de calidad de política antibiótica<sup>2,8</sup>. Algunos trabajos recientes apuntan a una ligera estabilización del número de casos en EE. UU. y Reino Unido tras la epidemia del ribotipo hipervirulento 027 que supuso un incremento de la incidencia del 300% en estos países<sup>7</sup>.

La mortalidad asociada a diarrea por *C. difficile* es del 22% y hasta en el 40% de los casos está directamente implicado en el desenlace si bien no hay estudios controlados al respecto<sup>7</sup>.

El coste que supone esta afección nosocomial en España se estima sobre cifras de prevalencia poco fiables en torno a 32 millones de euros anuales. Cada episodio inicial supone unos 3.900 euros, 4.900 la primera recurrencia y 5.900 la segunda, con un coste total por recidivas de unos 10 millones de euros anuales. Del total de los gastos, el 96% se debe al incremento de la estancia hospitalaria

(8-16 días), el 2,8% a las cirugías, el 1% a las medidas de control de la infección y el 0,5% a tratamientos farmacológicos. La detección de un caso de DACD supone un coste extra de entre 2.000 y 5.000 dólares (30-50% más)<sup>13</sup>.

Son portadores asintomáticos de *C. difficile* el 15% de los adultos sanos, el 25% de los hospitalizados, el 80% de los recién nacidos y el 50% de los ancianos de residencia<sup>1,3</sup>. De los adultos colonizados, el 30% desarrollarán diarrea. La infección se produce al poco tiempo de adquirir *C. difficile* y en los portadores de larga evolución es menos probable. Son factores de riesgo reconocidos para ser portador tener heces blandas sin diarrea, hospitalización en los últimos 6 meses y uso de inmunosupresores o glucocorticoides, pero no hay una clara relación con los antibióticos. El hallazgo de un portador hospitalario implica su aislamiento entérico pero no su tratamiento y no se harán screening de rutina<sup>1,14,15</sup>.

## Factores de riesgo clínicos

La identificación de los factores de riesgo clínicos asociados a un episodio inicial de DACD y a la predisposición a recurrencias es determinante para la potencial prevención y el diagnóstico precoz<sup>3,7</sup>. Se han elaborado escalas de predicción en función de la asociación de varios parámetros de riesgo<sup>16</sup>. Se describen a continuación los más relacionados según la bibliografía:

- Exposición a antimicrobianos; es el factor más claramente implicado. Las terapias múltiples, simultáneas, seguidas o prolongadas aumentan el riesgo. A veces una sola dosis, como las profilaxis quirúrgicas, también puede desencadenarlo. Favorece la DACD en las primeras 2 semanas pero implica un aumento de riesgo hasta 3 meses tras su retirada. Es prioritario reforzar las políticas de control de antibióticos ya que, hasta en el 25% de los casos de DACD, los antibióticos desencadenantes no estaban justificados y podrían haberse evitado. Los antibióticos más relacionados son cefalosporinas de 3.<sup>a</sup> o 4.<sup>a</sup>, combinados con betalactamasas, carbapenémicos, clindamicina y agentes anti-SAMR (tigeciclina, linezolid y daptomicina). Es excepcional que anaerobicidas como aminoglucósidos intravenosos, bacitracina, metronidazol o vancomicina causen este tipo de diarrea<sup>17,18</sup>.
- Consumo de antiácidos; su implicación es cada vez más evidente por impedir la adecuada esterilización del tracto digestivo superior<sup>17</sup>, favoreciendo el crecimiento de *C. difficile* a este nivel y la generación de esporas. Esta asociación se mantiene tanto para inhibidores de la bomba de protones como para anti-H<sup>+</sup>, sobre todo con dosis altas y a largo plazo. La revisión de su indicación en los casos de DACD determinó que más del 60% de las prescripciones no eran correctas. La FDA ha hecho una comunicación sobre el riesgo de su uso combinado con antibióticos<sup>19</sup>.
- Otros fármacos como los antsecretorios, inmunosupresores, glucocorticoides, quimioterápicos y algunos antidepresivos también se han relacionado. Las estatinas podrían tener efecto protector<sup>20</sup>.
- La edad avanzada, por su relación con una respuesta inmune menor (IgG antitoxina A), comorbilidad, frecuente exposición a antibióticos y relación con el ambiente sanitario, es un factor de riesgo determinante. La presencia de deterioro funcional al ingreso se relaciona además con mayor gravedad<sup>21</sup>. La duración de la estancia hospitalaria<sup>22</sup>, el número de ingresos o el vivir en centros residenciales perpetúa la exposición a contactos e incrementa el riesgo<sup>8</sup>. Los cambios en la composición de la flora parecen determinantes y en los casos de más edad son superiores las secuelas, la mortalidad y las recidivas.
- Los procedimientos invasivos gastrointestinales como endoscopias, colocación de sonda nasogástrica o enemas son también predisponentes.
- Algunas enfermedades crónicas como insuficiencia renal, infección por VIH, enfermedad inflamatoria intestinal o trasplante

**Tabla 1**  
Estratificación de los síntomas de diarrea asociada a *Clostridium difficile* según severidad y tratamiento específico

	Síntomas	Tratamiento	
Enfermedad leve moderada	Diarrea únicamente o con signos o síntomas que no sugieren severidad/complicación	-Metronidazol: 500 mg/8 h VO 10 días -Vancomicina: 125 mg/6 h VO 10 días	Si no mejoría en 5-7 días, valorar cambio a vancomicina
Enfermedad severa	Diarrea con albúmina < 3 g/dl y leucocitos > 15.000 o distensión abdominal	-Vancomicina: 125 mg/6 h vo 10 días	Hacer TAC abdominal
Enfermedad complicada	Diarrea y: -Hipotensión arterial -Fiebre -Íleo o gran distensión abdominal -Delirium -Leucocitos > 35.000 o < 2.000 -Lactato > 2,2 -Fallo multiorgánico	-Vancomicina: 500 mg/6 h vo y - Metronidazol: 500 mg/8 h iv y -Vancomicina rectal: 500 mg/6 h	Solicitar valoración quirúrgica
Enfermedad recurrente	Reaparición de diarrea a las 6 semanas de concluir tratamiento	-Repetir pauta de antibiótico inicial -Dosis decrecientes de vancomicina (125 mg/6 h vo una semana y reducir una dosis diaria cada semana durante 4 semanas) -Flidaxomicina: 200 mg/12 h vo 10 días	Valorar trasplante fecal si > 3 recurrencias

Fuente: Surawicz et al.<sup>1</sup>.

suponen también incremento de riesgo. La malnutrición es un factor común para todas las infecciones nosocomiales, y en DACD los niveles bajos de albúmina se relacionan directamente con mayor mortalidad y número de recurrencias<sup>23</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de DACD se basa en la presencia de signos o síntomas compatibles y en la evidencia de *C. difficile* productor de toxina, o la demostración de pseudomembranas por colonoscopia<sup>14</sup>. Los test microbiológicos son la base del diagnóstico, siendo el cultivo el método más sensible (aunque crecen tanto cepas toxigénicas como no toxigénicas) y la demostración de la citotoxicidad de la toxina B el más específico, pero ambos exigen varios días para dar resultados. El mejor método diagnóstico está actualmente sin establecer y en la última década ha habido cambios importantes<sup>4</sup>. La detección de toxinas por ELISA era el método diagnóstico habitual, por su realización fácil e interpretación objetiva, si bien parece que la detección de glutamato deshidrogenasa (enzima producida por *C. difficile* en gran cantidad en relación con toxinas A y B) puede ofrecer una sensibilidad superior, con un VPN de hasta el 95%. En los positivos se realizará además PCR (detección de marcadores genéticos de toxinas A y B) como excelente test de confirmación. No se harán exámenes fecales de pacientes asintomáticos<sup>1,2,4</sup> y no se deben repetir los test diagnósticos ni hacer cultivo para valorar curación. La repetición da resultado positivo en menos de un 5% e incrementa los falsos positivos, sin evidencia de mejoría en sensibilidad. Tanto ELISA como el cultivo pueden ser positivos hasta 30 días después de la resolución de los síntomas.

La presencia de leucocitos o hematíes en heces puede darse en el 50% de los casos y no es útil para el diagnóstico por su gran inespecificidad. La endoscopia diagnóstica se debe posponer en casos graves por el alto riesgo de perforación<sup>6</sup>. El diagnóstico diferencial con la diarrea por antibióticos (DAA) puede orientarse según algunos parámetros clínicos como son la aparición precoz, la buena respuesta a la retirada del antibiótico, la ausencia de clínica extraintestinal y no casos epidémicos en la DAA.

## Tratamiento

En el momento del diagnóstico de DACD se debe retirar el antibiótico inicialmente relacionado. Solo con esta medida y una adecuada reposición hidroelectrolítica pueden mejorar hasta el 25% de los casos. De lo contrario, se prolonga la clínica y se incrementan las recidivas. Si no es posible prescindir del antibiótico,

es recomendable sustituirlo por otro menos lesivo para la flora intestinal, reevaluar la indicación de los inhibidores de la bomba de protones y evitar los agentes antiperistálticos. No hay evidencia del beneficio de usar metronidazol o vancomicina como prevención, y de hecho pueden incrementar riesgo. Cuando la sospecha diagnóstica es elevada se debe iniciar tratamiento empírico. Se recomienda la clasificación de los pacientes en función de la severidad de la enfermedad para seleccionar el tratamiento más adecuado<sup>1,14</sup>. La estratificación clínica y las pautas terapéuticas correspondientes se exponen en la [tabla 1](#)<sup>1,2,4,14</sup>.

Se define como respuesta al tratamiento la reducción de la frecuencia o el aumento de la consistencia de las deposiciones, sin aparición de datos clínicos de severidad, que se produce habitualmente en unos 3-5 días, aunque puede tardar semanas en recuperarse la normalidad. Algunos estudios aleatorizados recientes refieren superioridad de la vancomicina frente al metronidazol en diarrea severa con mayor número de curaciones<sup>24,25</sup>. Sin embargo, el metronidazol sigue siendo el preferido para casos leves a moderados por su gran eficacia y coste inferior. La mayoría de las farmacias preparan la forma intravenosa de vancomicina para su administración oral para abaratar su coste, pero su sabor es desagradable. Ambas opciones se han relacionado con el incremento de enterococo resistente a vancomicina. No se recomienda continuar el tratamiento si ha habido respuesta al décimo día ni la prescripción prolongada en los casos en los que se mantiene el antibiótico causante.

La ausencia de respuesta al tratamiento con metronidazol a los 4-7 días debe hacer reconsiderar su sustitución por vancomicina, aunque no está bien documentado en las guías cuándo se debe modificar un tratamiento ya comenzado<sup>26</sup>. El 50% de los tratamientos con metronidazol proporciona respuesta completa a los 9 días, el 28% respuesta inicial con recidiva posterior y el 22% no respuesta, precisando vancomicina a los 9 días o tratamiento extendido con metronidazol sin diferencia entre ellos para resolución final. Casi todos responden al séptimo día, por lo que parece razonable mantenerlo ese tiempo en casos leves moderados. Si se decide iniciar la administración de vancomicina por no respuesta, no hay evidencia para mantener metronidazol hasta completar el ciclo, sobre todo porque sus efectos secundarios gastrointestinales pueden confundirse con íleo (náuseas, vómitos, alteración del sabor). El uso de dosis altas de vancomicina (500 mg/6 h) no ofreció ventajas en términos de días de diarrea o recaídas.

Es recomendable mantener dieta oral o por sonda nasogástrica mientras sea posible, enriquecida con hidratos de carbono fermentables esenciales para la flora. En los casos en los que la medicación no pueda llegar bien al colon (Hartman, ileostomía...)

se pueden usar enemas de vancomicina. (500 mg en 100-500 ml de suero salino cada 6h) o administrarla mediante colonoscopia. El metronidazol oral no es adecuado en estos pacientes, pues se absorbe casi por completo en intestino delgado, excretándose el 5-15% en heces por lo que es preferible la vía intravenosa que llega bien a la mucosa inflamada que lo secreta. La respuesta al tratamiento deriva en la disminución de su concentración fecal, por lo que no hay motivo para prolongar 14 días la administración si ha mejorado la diarrea. No hay evidencia de que la terapia de combinación sea superior.

Algunos parámetros pueden ser predictores de mala evolución, como edad, leucocitosis, insuficiencia renal, gran comorbilidad, necesidad de continuar con antibiótico causal o antiácido, ingreso por motivo quirúrgico o hipoalbuminemia<sup>14,27,28</sup>. En pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, una gran elevación de PCR, un bajo IMC, el uso de quinolonas o el sexo masculino se relacionaron con peor pronóstico<sup>29</sup>.

Precisan valoración quirúrgica todos los casos complicados o con deterioro en 5 días de tratamiento médico. Dados los pobres resultados asociados a la colectomía cuando se procede a ella en situación de shock séptico, con mortalidad del 35-80%, se recomienda la valoración quirúrgica precoz que puede mejorar algo el pronóstico<sup>1,4,14,30</sup>.

#### Nuevas opciones terapéuticas

En el año 2011 se aprueba el empleo de la flidaxomicina para el tratamiento de la DACD no grave gracias a un trabajo de no inferioridad frente a la vancomicina para curación y tendencia a mayor prevención de recidivas (evaluadas solo las 4 semanas posteriores)<sup>31</sup>. La flidaxomicina es un macrólido bactericida con un efecto postantibiótico prolongado y un espectro de actividad menos amplio, efectivo frente a grampositivos y activo frente a enteroco y estafilococo. Se administra vía oral a dosis de 200 mg cada 12 h. Tiene actividad in vitro frente a *C. difficile* con CMI muy bajas y alcanza alta concentración fecal. Favorece la preservación de la flora y reduce la generación de citotoxinas y esporas. Su coste es muy superior al del metronidazol o la vancomicina, si bien puede ser beneficiosa en casos en los que se prevean recurrencias. Por su reducida disponibilidad no es preciso ajuste por insuficiencia renal o hepática, tiene escasas interacciones y efectos secundarios graves<sup>32</sup>. Su coste efectividad podría ser favorable para prevención de recurrencias en casos con pobre respuesta a tratamiento previo, eliminando los costes de tratamientos futuros y la diseminación. Dada la limitación de datos, su indicación se debe establecerse de forma individualizada<sup>33-35</sup>, si bien podría ser interesante en ancianos con múltiples comorbilidades en los que sea previsible la recidiva<sup>8</sup>. No tiene evidencia en cepas ribotipo O27<sup>32</sup>.

Otros agentes antibacterianos como teicoplanina, tigeciclina, ácido fusídico, colestiramina, rifampicina, rifaximina o bacitracina se han evaluado para el tratamiento de DACD, sin suficiente evidencia para establecer una recomendación. El empleo de inmunoglobulinas o la posibilidad de inmunización activa están aún en fase experimental<sup>2,4,36,37</sup>. El tolevamer es un polímero quelante de las toxinas de *C. difficile* que dio resultados de no inferioridad frente a la vancomicina en un estudio americano, cuya rama europea, en comparación con el metronidazol o la vancomicina no ha obtenido diferencias significativas, siendo posiblemente eficaz en prevención de recidivas, en relación con su respeto por la flora<sup>38,39</sup>.

#### Tratamiento de las recidivas

La recurrencia de la DACD es elevada; tras el primer episodio es del 10-20% y después del segundo del 40-65%. Suele producirse en los primeros 30 días aunque para algunos autores puede ocurrir hasta 8 semanas después de concluir el primer ciclo de

tratamiento<sup>14</sup>. El metronidazol y la vancomicina tienen el mismo índice de primeras recurrencias; para segundas o más, la vancomicina o la flidaxomicina tienen menos. En casos de terceras recidiva se recomienda valorar trasplante fecal<sup>1,3,14,40</sup>.

El tratamiento de la DACD recidivante mediante infusión duodenal de heces de donante o TMF ha sido objeto de publicaciones recientes con resultados muy favorables para recurrencia en trabajos con poco volumen de pacientes. Consiste en la administración terapéutica de heces de donante sano mediante sonda nasogástrica o colonoscopia<sup>41</sup>. El más significativo es un estudio aleatorizado que compara la eficacia de 3 tratamientos: vancomicina (500 mg/6 h durante 4 días), seguido de limpieza colónica e infusión de heces de donante mediante sonda nasoyeyunal, tratamiento estándar con vancomicina (500 mg/6 h durante 14 días) o tratamiento con vancomicina seguido de lavado intestinal. La limpieza colónica pretende reducir el contenido de patógenos y favorecer la colonización por la flora del donante sano. La elevada tasa de respuestas al TMF obligó a la interrupción precoz del estudio por la diferencia significativa en curación y recidiva, si bien la pobre respuesta a la vancomicina puede favorecer la sobrevaloración de los resultados<sup>42,43</sup>. Se excluyeron pacientes graves, inmunodeprimidos y los que continuaron con la antibioterapia de base. Los donantes son voluntarios sanos a los que se hace un screening de parásitos, *C. difficile* e enteropatógenos y serología de VIH, hepatitis, CMV, VEB y lúes. Las heces se recogen el mismo día del trasplante, son diluidas en suero y filtradas para obtener una solución uniforme que pueda administrarse por sonda. Los pacientes casi siempre habían tenido más de una recaída (probable rechazo a usar esta técnica terapéutica inicialmente). La FDA ha reconocido el trasplante fecal como agente terapéutico biológico y su uso debe regularse para asegurar la seguridad del paciente. Se han publicado pautas protocolizadas de donación y administración del TMF<sup>44,45</sup>. Es desconocido su efecto a medio-largo plazo y su potencial asociación con enfermedades autoinmunes<sup>46</sup>. Están en estudio actualmente mezclas artificiales de probióticos que puedan tener un efecto similar<sup>47</sup>. Un metaanálisis de publicación reciente sobre trabajos en pacientes mayores que habían sido tratados con metronidazol y terapias prolongadas de vancomicina concluye que el TMF es una terapia efectiva y segura en este grupo de edad, aun en pacientes con gran deterioro de calidad de vida<sup>41</sup>. Se debería valorar un posible trasplante fecal en todos los casos de 2 o más recidivas<sup>48,49</sup>.

#### Utilidad de los probióticos

El empleo de probióticos para la prevención de la DACD ha sido objeto de gran cantidad de estudios recientes con resultados prometedores, cuya variabilidad dificulta su comparación<sup>50</sup>. Se evalúan frente a placebo cuando se administran a pacientes con antibióticos y se valora la aparición de diarrea, siendo importante un seguimiento de 4-6 semanas después del cese del antibiótico. Se han analizado sobre todo *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*), *Lactobacillus casei*, *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* y *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*). Algunos estudios ofrecen resultados positivos, si bien su metodología, tamaño o tiempo de seguimiento son insuficientes para establecer la indicación de su empleo<sup>51</sup>. No se ha conseguido identificar las 40.000 cepas componentes de la flora normal cuya función es ser barrera frente a patógenos mediante competencia por receptores, nutrientes, generación de enzimas, regulación de respuesta inmune o estimulación de sistema nervioso entérico, ni saber cuáles son las ideales para elaborar una mezcla probiótica. Algunas cepas de bacterias que forman parte de la flora intestinal generan proteasas que degradan directamente las toxinas de *C. difficile* o pueden incrementar la respuesta inmune del huésped frente a él. Parece que *S. boulardii* y *L. rhamnosus* pueden ser los más útiles



en la DAA, pero para DACD no hay evidencias<sup>52</sup>. Otros trabajos dan resultados favorables no concluyentes empleando dosis altas simultáneamente con vancomicina o metronidazol; S. bouldarii ha demostrado beneficio en prevención de recurrencias, como coadyuvante del antibiótico en pequeños trabajos<sup>53</sup>. Un gran estudio prospectivo reciente evalúa el efecto de la administración de lactobacilos y bifidobacterias en ancianos en tratamiento antibiótico con seguimiento a 12 semanas sin demostrar beneficios estadísticamente significativos para la prevención de DAA o DACD<sup>54</sup>. Los efectos secundarios son escasos pero deben evitarse en pacientes inmunodeprimidos por riesgo de fungemia o bacteriemia y usar con cautela en portadores de vía central, alteraciones de la barrera intestinal, en casos de administración por yeyunostomía, enfermedad valvular cardíaca, etc.<sup>55</sup>. Ocasionalmente producen náuseas, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento. Aunque no se conoce bien la dosis, se deben administrar al menos 10<sup>10</sup> UFC al día, siempre separados de los antibióticos. Una gran desventaja de su empleo es la ausencia de regulación formal. Si bien los de farmacia son de elaboración más controlada, en la mayoría de los productos de supermercado no se aportan el número ni el tipo de bacterias indicadas en su etiqueta<sup>56</sup>.

#### Otras medidas preventivas

La prevención de la transmisión de *C. difficile* en el medio hospitalario es un problema epidemiológico de vital importancia. Es fundamental un diagnóstico precoz y certero, vigilancia específica y educación del personal<sup>1</sup>. Medidas como aislamiento entérico, lavado cuidadoso de manos con agua y jabón más clorhexidina, uso de guantes y termómetros desechables, desinfección de equipo médico y de las instalaciones con lejía son imprescindibles para el control de esta infección nosocomial en cuya transmisión el personal e instalaciones sanitarias tienen una responsabilidad evidente<sup>57,58</sup>.

#### Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

#### Bibliografía

1. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478-98.
2. Bouza E, Marín M, Peláez T, Alcalá L, Group for *Clostridium difficile* Infection of the Spanish Society for Chemotherapy. The situation and management of *Clostridium difficile* infection in Spain: An opinion document. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:261-86.
3. Keller JM, Surawicz C. *Clostridium difficile* Infection in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2014;30:79-93.
4. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly C, Loo V, McDonald NC. Guías de práctica clínica para la infección por *Clostridium difficile* en adultos: actualización 2010 realizada por la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:1-28.
5. Donskey CJ. *Clostridium difficile*—beyond the usual suspects. *N Engl J Med*. 2013;369:1263-4.
6. Honda H, Dubberke ER. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30:54-62.
7. Depestel DD, Aronoff DM. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract*. 2013;26:464-75.
8. Asensio A, Monge D. Epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:333-7.
9. Kuntz J, Johnson E, Raebel M, Petrik A, Yang X, Gleen K, et al. PS1-23: The incidence and epidemiology of inpatient and outpatient *Clostridium difficile* infections at Kaiser Permanente. *Clin Med Res*. 2011;9:181.
10. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al., ECDIS Study Group. *Clostridium difficile* infection in Europe: A hospital-based survey. *Lancet*. 2011;377:63-73.
11. Izaguirre L, Truchuelo A. Prevalencia de diarrea en las unidades de pacientes en estado crítico de España: estudio multicéntrico. *Enferm Intensiva*. 2011;22:65-73.

12. Fernández de la Puente E, Gómez Pavón J, Bermejo Boixareu C, Rodríguez Salazar J, Cortés Bohórquez R, Ruipérez Cantera I. Resultados de la aplicación del protocolo de prevención de la infección por *Clostridium difficile* en una unidad geriátrica de agudos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2008;43:125-6.
13. Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Coste de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2013;87:25-33.
14. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 2:1-26. doi: 10.1111/1469-0691.12418.
15. -Eyre DW, Griffiths D, Vaughan A, Golubchik T, Acharya M, O'Connor L, et al. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization and onward transmission. *PLoS One*. 2013;8:e78445. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078445>.
16. Chandra S, Thapa R, Marur S, Jani N. Validation of a clinical prediction scale for hospital onset *Clostridium difficile* infection. *J Clin Gastroenterol*. Oct 2013, Epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.000000000000012>.
17. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: Update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. En prensa 2013, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt477>.
18. Pakyz AL, Jawahar R, Wang Q, Harpe SE. Medication risk factors associated with healthcare-associated *Clostridium difficile* infection: A multilevel model case-control study among 64 US academic medical centres. *J Antimicrob Chemother*. En prensa 2013, 101093/jac/dkt486.
19. Corleto VD, Festa S, di Giulio E, Annibale B. Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm. *Cur Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21:3-8.
20. Lapane KL. *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med*. 2012;366:276-7.
21. Rao K, Micic D, Chenoweth E, Deng L, Galecki AT, Ring C, et al. Poor functional status as a risk factor for severe *Clostridium difficile* infection in hospitalized older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:1738-42.
22. Pareja T, Hornillos M. Factores epidemiológicos, clínicos y analíticos asociados a diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos hospitalizados. Estudio de casos y controles. *Rev Esp Ger Gerontol*. 2007;42:257-62.
23. Curtis L. More nutritional research needed to prevent and treat *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1813-4.
24. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007;45:302-7.
25. Al-Nassir WN, Sethi AK, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Jump RL, Donskey CJ. Comparison of clinical and microbiological response to treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with metronidazole and vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2008;47:56-62.
26. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1586-90.
27. Hensgens MP, Dekkers OM, Goorhuis A, Lecessie S, Kuijper EJ. Predicting a complicated course of *Clostridium difficile* infection at the bedside. *Clin Microbiol Infect*. 2013;12, doi: 10.1111/1469-0691.11239.
28. Rodríguez-Pardo D, Benito R, Bartolomé M, Pomar V, Mirelis B, Navarro F, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection and risk factors for unfavorable clinical outcomes: Results of a hospital-based study in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol*. 2013;51:1465-73.
29. Khanafer N, Touré A, Chambrier C, Cour M, Reverdy ME, Argaud L, et al. Predictors of *Clostridium difficile* infection severity in patients hospitalised in medical intensive care. *World J Gastroenterol*. 2013;19:8034-41.
30. Butala P, Divino CM. Surgical aspects of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Am J Surg*. 2010;200:131-5.
31. Louie TL, Miller MA, Mullane KM, Weiss k, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364:422-31.
32. Juang P, Hardesty JS. Role of fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract*. 2013;26:491-7.
33. DuPont HL. The search for effective treatment of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364:473-5.
34. Simon M. Cost effectiveness of fidaxomicin for *Clostridium difficile* treatment. *Clin Infect Dis*. 2014;58:603.
35. Crawford T, Huesgen E, Danziger L. Fidaxomicin: A novel macrocyclic antibiotic for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69:933-43.
36. Parks T, Gkrania-Klotsas E, Nicholl C. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med*. 2010;362:144.
37. Lowy I, Molrine DC. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med*. 2010;362:197-205.
38. Bouza E, Dryden M, Mohammed R, Peppe J, Chasan-Taber S, Donovan J, et al. Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in patients with *Clostridium difficile* associated diarrhea [comunicación oral]. En: 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008.
39. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G-ET AL. Tolevamer Study Investigator Group. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2006;43:411-20.
40. Leong C, Zelenitsky S. Treatment strategies for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66:361-8.

41. Burke KE, Lamont JT. Fecal transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in older adults: A review. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:1394–8.
42. Van Nood E, Vrieeze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal E, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2013;368:407–15.
43. Van Schooneveld TC, Gross A, Kalil AC. Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl Med.* 2013;368:2143.
44. Moore T, Rodriguez A, Bakken JS. Fecal microbiota transplantation: A practical update for the infectious disease specialist. *Clin Infect Dis.* 2014;58:541–5.
45. Owens C, Broussard E, Surawicz C. Fecal microbiota transplantation and donor standardization. *Trends Microbiol.* 2013;21:443–5.
46. Koenigsnecht MJ, Young BV. Faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29:628–32.
47. Van Nood E, Speelman P, Nieuwdorp M, Keller J. Fecal microbiota transplantation: Facts and controversies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30:34–9.
48. Lo Vecchio A, Cohen MB. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: Benefits and barriers. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30:47–53.
49. Borody TJ, Peattie D, Kapur A. Could fecal microbiota transplantation cure all *Clostridium difficile* infections? *Future Microbiol.* 2014;9:1–3.
50. Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Open Medicine.* 2013;7:e56.
51. Rainkie D, Kolber MR. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*. *Can Fam Physician.* 2013;59:957.
52. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *vaccine.* 2014;32:458–63.
53. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis.* 2012;16:786–92.
54. Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* diarrhea in older inpatients (PLACIDE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2013;382:1249–57.
55. Parkes G, Sanderson J, Whelan K. The mechanisms and efficacy of probiotics in the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:237–44.
56. McFarland LV. Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe.* 2009;15:274–80.
57. Wilcox M. Update guidance on the management and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Public Health England.* 2013.
58. Knight C, Surawicz C. *Clostridium difficile* infection. *Med Clin N Am.* 2013;97:523–36.