

Nuevos desafíos en la colitis asociada a *Clostridium difficile*

Alberto Espino E.⁽¹⁾

NEW CHALLENGES CONCERNING *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* COLITIS

Introducción

En 1935, Hall y O'Toole aislaron una bacteria gram-positiva anaeróbica, formadora de esporas. La llamaron *Bacillus difficilis*, con el fin de reflejar la dificultad para lograr su aislamiento y cultivo; actualmente es ampliamente conocido como *Clostridium difficile* (CD) y es la principal causa de colitis asociada a uso de antibióticos. La infección por CD es una de las más frecuentes infecciones nosocomiales y una significativa causa de morbilidad y mortalidad de pacientes mayores hospitalizados. En este artículo, revisaremos los nuevos desafíos en la colitis asociada a CD (CCD) los que están dirigidos principalmente a comprender y manejar el rápido cambio en la última década en su incidencia, surgimiento de una cepa más virulenta y significativo aumento de las formas grave, refractaria y recurrente.

Epidemiología

Entre un 3-29% de los pacientes hospitalizados que reciben antibióticos desarrollan diarrea. El CD ha sido implicado como el agente causal entre un 10-25% de los pacientes que han presentado diarrea asociada a antibióticos; entre un 50-75% de las colitis asociadas a antibióticos; y entre 90-100% de las colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos. La mortalidad asociada a CCD oscila entre el 6-30% cuando está presente la colitis pseudomem-

branosa. La infección por CD es inhabitual en pacientes ambulatorios. Los primeros casos de CCD se atribuyeron al uso de clindamicina, pero posteriormente los antibióticos asociados con mayor frecuencia a ésta, son los derivados de las penicilinas. Durante la segunda mitad de la década de 1990, la incidencia de la infección en hospitales en los Estados Unidos se mantuvo entre 30-40 casos por 100.000 habitantes. En el 2001, aumentó a 50 casos por 100.000 y en el 2005 a 84 casos por 100.000. La tasa fue significativamente mayor en pacientes > 65 años (228 casos por 100.000). La portación de CD se ha detectado en el 25% de los adultos en los hospitales y centros de atención a largo plazo y en el 3% de portadores sanos. Aunque todos son capaces de diseminar el CD y servir como un reservorio a los demás pacientes hospitalizados. El CD sobrevive en el ambiente hospitalario mediante sus esporas, las que pueden ser ingeridas por los pacientes, es transmisible a través de fómites y pueden ser cultivados fácilmente de casi cualquier superficie, incluidos los artículos de las habitaciones de los pacientes, así como las manos, la ropa y estetoscopios de los trabajadores de la salud.

Factores de riesgo: El uso reciente de antibióticos (4-9 días después de iniciados o hasta 8 semanas post-suspensión) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de CCD. Destacan en mayor frecuencia: clindamicina, ampicilina, amoxicilina, lincomicina, cefalosporinas

⁽¹⁾ Instructor Adjunto. Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

y quinolonas. Los menos asociados son aminoglicósidos, metronidazol y vancomicina, sin embargo, cualquier tipo de antibiótico puede ser el causante del cuadro. Otros factores de riesgo establecidos incluyen: hospitalización > 72 horas, edad avanzada > 65 años y enfermedades graves. Posibles factores de riesgo incluyen: haber recibido procedimientos que alteren la flora comensal (sondas, enemas, alimentación enteral, lactulosa, cirugía del tracto digestivo, etc), supresión de ácido gástrico, quimioterapia y cáncer. Sin embargo, la CCD puede ocurrir en ausencia de factores de riesgo.

Patogenia

La congruencia de enfermedades debilitantes y la terapia antibiótica (a veces quimioterapia con actividad antimicrobiana) en pacientes hospitalizados altera la flora del colon, lo que crea condiciones que favorecen la adquisición y/o la proliferación de una cepa toxigénica de CD. La transmisión es fecal-oral, las esporas son resistentes a la acidez gástrica, luego germinan en el intestino delgado y avanzan hacia el intestino grueso. Las personas que adquieran CD pueden ser colonizadas o desarrollar la enfermedad, siendo el estado inmune del huésped un importante determinante de los resultados. En los pacientes en que se desarrolla la enfermedad la bacteria libera toxinas al lumen, las cuales se unen a receptores de las células intestinales generando inflamación, destrucción celular y diarrea. La patogenicidad de las cepas de CD se fundamenta en la producción de toxinas. La toxina A (enterotoxina), causa inflamación intestinal, secreción de fluidos, y es un quimioatrayente de neutrófilos *in vitro*. La toxina B actúa por daño celular (citotoxina). Las toxinas A y B, activan la liberación de citoquinas de monocitos. Estudios recientes han señalado que la enfermedad es más grave en pacientes con CCD cuya cepa produce toxina binaria. La expresión de los genes que codifican las toxinas A y B (*tcdA* y *tcdB*) pueden estar negativamente regulados por el gen *tcdC*, por lo que mutaciones en este gen son relevantes en el desarrollo de cepas más virulentas.

Cepa "hipervirulenta" (nap/027) emergente

Desde el 2003 se han reportado epidemias nosocomiales de CCD principalmente en (Quebec) Canadá y en los Estados Unidos, asociadas a tres veces más morbilidad, mortalidad, sobretodo en pacientes mayores y complicaciones (por ejemplo, colectomía), necesidad de cuidados intensivos y recaídas. Informes similares han emanado de Europa. Estos brotes estarían asociados con el desarrollo de una cepa más virulenta que se aisló en un 82% de los casos, llamada toxinotipo III, North American PFGE tipo 1, y PCR-ribotipo 027, conocida como la cepa "hipervirulenta" (NAP1/027), que produce 10 veces más toxina A y B. Esta cepa presenta una delección en la base del par 18 del gen *tcdC*, lo explicaría el aumento de los niveles de toxinas A y B, y la gravedad de la enfermedad.

Clínica

La presentación clínica de la CCD es variable. Algunos individuos que tienen cepas toxigénicas en heces permanecen asintomáticos. En los pacientes que tienen síntomas la enfermedad que puede ir desde diarrea acuosa, colitis sin pseudomembranas, colitis pseudomembranosa, hasta colitis fulminante.

CCD leve: Presenta diarrea acuosa asociada con dolor cólico abdominal inferior, pero puede tener ausencia de síntomas sistémicos o de hallazgos físicos.

CCD moderada a grave: Generalmente es un cuadro de diarrea profusa, distensión abdominal con dolor y en algunos casos, sangrado oculto de colon. Puede presentar síntomas sistémicos tales como fiebre, náuseas, anorexia y malestar general. Algunos pacientes tienen la enfermedad principalmente en ciego y colon derecho, con marcada leucocitosis y dolor abdominal, pero poco o nada de diarrea. Fiebre y marcada leucocitosis puede ocurrir en ausencia de síntomas clínicos. Los principales marcadores de infección grave incluyen colitis pseudomembranosa, marcada leucoci-

tos periférica, insuficiencia renal aguda e hipotensión. La colitis fulminante se ha informado entre un 1% al 3% de los pacientes, lo que lleva a íleo con una disminución paradójica de la diarrea, megacolon tóxico (dilatación colónica > 7 cm de diámetro y toxicidad sistémica grave), perforación y muerte.

Otras complicaciones: Incluyen diarrea crónica, hipoalbuminemia, anasarca, artritis poliarticular reactiva, y puede complicar una enfermedad inflamatoria intestinal preexistente.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa fundamentalmente en el cuadro clínico, exámenes de laboratorio, y en algunos casos, en los hallazgos colonoscópicos y/o tomografía axial de abdomen.

Sospecha clínica: Se debe sospechar en todo paciente hospitalizado que inicie un cuadro diarreico y que haya recibido recientemente antibióticos, sin embargo, también puede aparecer en pacientes que hayan recibido quimioterapia o inmunosupresión. En un estudio prospectivo Álvarez et al, determinaron las variables, estrictamente clínicas, que se asocian a una infección por CD y establecieron un modelo de predicción clínica. Los pacientes con demostrada infección por CD presentaron una mayor frecuencia de edad > 60 años, temperatura máxima en las últimas 24 h > 37,8 °C y presencia de mucus en las deposiciones. La combinación de estas variables constituye un modelo clínico que puede predecir correctamente en un 81,5% de los casos, la probabilidad de tener una diarrea con una prueba (+) para CD.

Laboratorio: Se puede encontrar anemia, leucocitosis, VHS y PCR elevadas. Los leucocitos fecales son positivos entre un 30-60% de los casos y 30% con sangre oculta en deposiciones. Las técnicas más útiles para el diagnóstico son las que buscan las toxinas en las deposiciones. Las más utilizadas en la actualidad son las técnicas de inmunoensayo enzimático. Existen ensayos que detectan sólo la toxina A y otros capaces de detectar ambas

toxinas, siendo esto segundo ideal. Su sensibilidad varía entre 65-95%, con una especificidad de 90-100%, 10-30% de falsos negativos. Si una primera muestra es negativa, una segunda muestra aumenta la sensibilidad en 5-10%. El "gold standar" es el ensayo de citotoxicidad de filtrado de deposiciones en cultivos celulares en fibroblastos, el que posee alta sensibilidad 94-100% y especificidad 99%. Es de alto costo y demanda mucho tiempo.

El cultivo de CD es muy difícil y con bajo valor predictivo, ya que existen portadores asintomáticos, y también, cepas no toxigénicas.

Endoscopia: Los hallazgos endoscópicos en el colon son variables. En la mayoría de los casos existe una colitis de aspecto inespecífico. Menos frecuente es la colitis pseudomembranosa, que si está presente, es altamente específica. La mucosa se presenta eritematosa, con placas elevadas amarillentas de tamaño variable 3-9 mm, en partes confluentes. Habitualmente existe compromiso rectosigmoideo, pero hasta en un tercio de los casos sólo presentan lesiones en el colon derecho. Se sugiere realizar exploración endoscópica, cuando existe una alta sospecha diagnóstica con estudio de laboratorio negativo, cuando existe íleo (ausencia deposiciones) o si se pretende descartar otro diagnóstico. Se debe tener siempre presente que la colonoscopia está contraindicada frente a la sospecha de megacolon tóxico.

Imágenes radiológicas: La tomografía axial computada (TAC), puede evidenciar engrosamiento parietal del colon, engrosamiento nodular mucoso, un "patrón de acordeón", edema pericólico y ascitis. Estos cambios tomográficos se correlacionan pobremente con la gravedad del cuadro. Hallazgos negativos no excluyen enfermedad. La TAC es muy importante para evidenciar complicaciones y en aquellos casos de compromiso predominante del colon derecho.

Diagnóstico diferencial

Existe un segundo grupo de diarreas asociada a antibióticos que se producen mediante mecanismos no del todo comprendidos, entre

los que destacan: alteraciones inducidas en el metabolismo luminal de carbohidratos y sales biliares como efecto de la alteración de la población bacteriana intestinal, efectos tóxicos y/o alérgicos sobre la mucosa intestinal, acciones farmacológicas sobre la motilidad del tubo digestivo y origen infeccioso en el que se ha involucrado a microorganismos tales como *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, especies de *Candida* y *Salmonella*. La mayoría de las veces este tipo de diarreas es leve a moderada, se presenta durante el curso de la terapia antibiótica, es de curso benigno y cede al discontinuar el medicamento.

Tratamiento

Principios generales: La medida más importante es discontinuar el antibiótico desenca-

denante tan pronto como sea posible. Las otras incluyen hidratación y reposición de electrolitos, aislamiento de contacto, adecuado lavado de manos entre la atención de pacientes con agua y jabón, ésta última medida está recomendado por sobre el uso de sanitizantes de manos con alcohol, debido a que las esporas son resistentes al alcohol.

Antibióticos: Actualmente tanto el metronidazol, como la vancomicina siguen siendo los tratamientos de elección para casi todos los pacientes (Tabla 1). Una revisión de ensayos controlados de la terapia para la infección por CD realizados antes del año 2000 indica que las tasas de fracaso para el tratamiento con metronidazol y vancomicina fueron casi idénticos (2,5% y 3,5%, respectivamente). Sin embargo, desde el 2000, se informaron mayores tasas de fracaso con metronidazol (18,2%).

Tabla 1. Recomendaciones terapéuticas de la colitis por *Clostridium difficile*

<p>Episodio inicial</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Leve a moderado</i> Metronidazol en una dosis de 500 mg v.o., 3 veces al día o 250 mg, 4 veces al día durante 10 a 14 días - <i>Infección grave o no respondedor o intolerancia al metronidazol</i> Vancomicina a una dosis de 125 mg v.o., 4 veces al día durante 10 a 14 días <p>Primera recurrencia</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Leve a moderado</i> Metronidazol en una dosis de 500 mg por vía oral, 3 veces al día durante 10 a 14 días - <i>Infección grave o no respondedor o intolerancia al metronidazol</i> Vancomicina a una dosis de 125 mg por vía oral, 4 veces al día durante 10 a 14 días <p>Segunda recurrencia</p> <p>Vancomicina en cursos decrecientes</p> <ul style="list-style-type: none"> - 125 mg 4 veces al día durante 14 días - 125 mg 2 veces al día durante 7 días - 125 mg una vez al día durante 7 días - 125 mg una vez cada 2 días durante 8 días (4 dosis) - 125 mg una vez cada 3 días durante 15 días (5 dosis) <p><i>Asociar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Saccharomyces boulardii</i> 500 mg v.o. dos veces al día las últimas 2 semanas del curso con vancomicina al menos durante 4 semanas (preferiblemente 8 semanas) o - Colestiramina 4 g v.o. diarios durante las últimas 2 semanas del régimen vancomicina <p>Tercera recurrencia o subsecuente</p> <p>Vancomicina a una dosis de 125 mg por vía oral, 4 veces al día durante 14 días, seguido de rifaximina a una dosis de 400 mg dos veces al día durante 14 días</p> <p>Otras opciones de infección recurrente</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inmunoglobulina intravenosa en una dosis de 400 mg/kilogramo de peso corporal cada 3 semanas por un total de 2 ó 3 dosis - La terapia con otros microorganismos, incluidos los "trasplantes fecales"

En el brote de infección por CD en Quebec, el 26% de los pacientes no respondió a metronidazol. Un estudio retrospectivo también informó que el tiempo de la resolución de la diarrea en pacientes que fueron tratados con metronidazol fue significativamente más larga que en aquellos tratados con vancomicina (4,6 vs 3,0 días, $p < 0,01$). Una serie de sociedades médicas son defensoras de la vancomicina como agente de primera línea para los pacientes con infección grave, ya que un pequeño incremento en la eficacia puede ser crítica en pacientes con enfermedad fulminante. Estas recomendaciones cuentan con el apoyo de un reciente estudio de Zar et al, prospectivo, aleatorizado, controlado que comparó metronidazol (250 mg cuatro veces al día) con vancomicina (125 mg cuatro veces al día) en 172 pacientes estratificados en función de la gravedad de la infección por CD. Los dos agentes mostraron una eficacia similar en infección leve, aunque la tasa de respuesta con vancomicina (98%) fue mayor que con metronidazol (90%, $p = 0,36$). En los pacientes con infección grave, la vancomicina fue significativamente más eficaz (97% vs 76%, $p = 0,02$). Así, el metronidazol sigue siendo el agente de primera línea para el tratamiento de infección leve, debido a su menor costo y las preocupaciones acerca de la proliferación de bacterias nosocomiales resistentes a la vancomicina. La vancomicina se recomienda como el agente de primera línea en pacientes con infección grave debido a una más rápida resolución de síntomas y a un riesgo significativamente menor de fracaso del tratamiento. A pesar de su demostrada superioridad, la vancomicina oral puede no ser adecuado para algunos pacientes con enfermedad grave o fulminante asociada a íleo o megacolon tóxico. El metronidazol por vía intravenosa (500 mg cuatro veces al día) se utiliza en esta situación y, si es posible, se completará con vancomicina administrados a través de una sonda nasogástrica o por enema (500 mg cuatro veces al día). La duración estándar de tratamiento antibiótico inicial es de 10 a 14 días. En los pacientes con una infección subyacente que requieran una duración prolongada de antibióticos, el tratamiento de la CCD debe continuar durante todo el cur-

so de antibióticos más una semana adicional después de su terminación. Repetir las toxinas en heces no se justifica después del tratamiento. El 50% de los pacientes presentan toxina positiva de las heces hasta seis semanas después de la finalización de la terapia.

Cirugía: En una revisión retrospectiva (Quebec), la colectomía fue más beneficiosa en los pacientes inmunocompetentes ≥ 65 años, leucocitos ≥ 20.000 células/microL y/o un lactato entre el 2,2-4,9 meq/L. Las indicaciones de cirugía (colectomía total e ileostomía) en pacientes con CCD grave son: íleo severo, signos peritoneales o megacolon tóxico.

Infeción recurrente

Las tasas de recurrencia después del tratamiento con metronidazol o vancomicina son similares 20,2% y 18,4%, respectivamente. El uso de cualquiera de estos dos agentes disminuye la resistencia a la colonización, lo que facilita la infección recurrente, que suele ocurrir dentro de las 4 semanas después de finalizado el tratamiento. La resistencia antimicrobiana a la vancomicina en pacientes con infección por CD no se ha informado y la resistencia a metronidazol es rara. La recurrencia es resultado de la reinfección con otra cepa de CD por persistencia de la cepa responsable del primer episodio. El riesgo de infección por CD se incrementa en pacientes que ya han tenido una recidiva, pasando de un 20% después de un primer episodio a un 40% después de una primera recurrencia y a más del 60% después de dos o más recurrencias. Esta dramática escalada en el riesgo de CD es probablemente causada en parte por la selección de los pacientes sin protección de inmunidad contra el CD, que los hace vulnerables a los repetidos ataques. El CD se desarrolla sólo en la mitad de los pacientes hospitalizados que se convierten en colonizados con CD toxigénica como una complicación de la terapia antimicrobiana, mientras que el resto son portadores asintomáticos. Después de la colonización, los portadores asintomáticos manifiestan un temprano aumento en el suero de anticuerpos IgG

contra toxina A, mientras que los pacientes en los que la infección por CD se desarrolla no tienen tal aumento de estos niveles. En un primer episodio de infección, algunos pacientes manifiestan una pronta respuesta primaria inmune con aumento de la IgM antitoxina A, seguida por un aumento de la IgG antitoxina. Los pacientes con más altos títulos de suero de IgG antitoxina al final de los antimicrobianos tuvieron una disminución en el riesgo para su posterior recurrencia en comparación con aquellos con menores títulos.

Manejo de la recurrencia

Consideraciones generales: En primer lugar, el objetivo del tratamiento es permitir la restauración de la microflora intestinal normal mediante la interrupción de todos los antibióticos. En segundo lugar, no todos los pacientes en los que se desarrolla diarrea recurrente después de discontinuar metronidazol o vancomicina son por CD. Otras condiciones, tales como colon irritable post-infeccioso, colitis microscópica y enfermedad inflamatoria intestinal, pueden ser responsables. En tercer lugar, un examen positivo de toxina en un paciente con mínimos síntomas o asintomático no requiere tratamiento. Repetidos exámenes de las heces no se recomiendan después del tratamiento, excepto en pacientes con diarrea moderada o grave. En cuarto lugar, en pacientes con diarrea persistente a pesar de varias semanas de tratamiento con metronidazol o vancomicina, deben buscarse otras causas, ya que el CD rara vez es resistente a metronidazol o vancomicina.

Antibióticos y probióticos: Una aproximación al manejo de infección recurrente por CD se presenta en la Tabla 1. Debido a que la resistencia a los antimicrobianos no es clínicamente un problema, una primera reaparición de la infección por CD puede ser tratada con el mismo agente utilizado para el tratamiento del episodio inicial. No existe una norma para las múltiples recidivas. Sin embargo, en un estudio de 163 pacientes con infección recurrente, esquemas que incorporaron la disminución

o cursos en la administración de vancomicina dio lugar a una cantidad significativamente menor de recurrencias, con tasas de 31,0% ($p = 0,01$) para la disminución y el 14,3% ($p = 0,02$) para la administración de cursos, en comparación con el porcentaje de todos los otros tratamientos combinados de metronidazol o vancomicina (49,6%). Los probióticos, tales como especies de *Lactobacillus* y *Saccharomyces boulardii*, han demostrado eficacia en la reducción de la incidencia de la diarrea leve asociada a antibióticos, pero su eficacia en la prevención de la infección por CD es inconsistente. Los probióticos no son eficaces como terapia única para la infección. Se han utilizado combinaciones de antibióticos para tratar la infección recurrente, incluido un reciente informe en 8 pacientes que habían presentado entre 4-8 episodios de CCD, se les administró un curso de 14 días de terapia con rifaximina (400 a 800 mg diarios en dos o tres dosis divididas) cuando fueron asintomáticas, inmediatamente después de terminar su último curso de la terapia con vancomicina. Siete de los 8 pacientes no presentaron recurrencia. Con estos resultados parece justificado realizar un ensayo controlado.

Inmunoterapia: La imposibilidad de montar una respuesta inmune protectora a CD y sus toxinas parece implicar susceptibilidad a la infección recurrente. En consecuencia, la inmunización pasiva o activa contra toxinas de CD se ha utilizado para el tratamiento de pacientes con múltiples recidivas. Más de la mitad de todos los adultos tienen anticuerpos circulantes contra toxinas de CD, y el normal pool de inmunoglobulinas puede neutralizar las toxinas A y B. Sobre esta base, se han utilizado por vía intravenosa inmunoglobulinas para tratar la infección recurrente. Aunque favorables resultados se han informado, no se dispone de datos de estudios controlados, randomizados. Menos consistentes son los resultados del uso de la inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de pacientes con una infección grave, infección refractaria que no había tenido una respuesta a la terapia estándar y para quienes se había considerado colectomía. Los datos publicados relacionados a la eficacia de

la inmunización activa contra CD son aún más escasos. La vacuna contra el CD contiene toxoides inactivados (A y B) y fue bien tolerada e inmunógena en voluntarios sanos. Tres pacientes con infección recurrente fueron vacunados y ninguno presentó una recaída posterior. Por lo tanto, la inmunización de infección recurrente parece prometedora.

Bacterioterapia: El CD recurrente es el resultado de una alteración de la microflora del colon iniciada por la terapia antibiótica y perpetuada por metronidazol o vancomicina. Algunos tratamientos imaginativos se han descrito para restablecer la resistencia a la colonización. En 1987, Seal et al, describió la administración de una cepa de CD no toxigénica con el objetivo de llenar el nicho ecológico necesario para la infección por cepas toxigénicas. Este enfoque fue eficaz en la protección contra la infección en animales y que actualmente se está desarrollando para la alimentación humana. Un filtrado de heces humanas, obtenida de un miembro de la familia, han sido administrado, ya sea a través de una sonda nasogástrica o en la colonoscopia. Varias series de casos describen la eficacia en la prevención de infecciones recurrentes, pero en la ausencia de ensayos controlados, el trasplante fecal sigue siendo impopular por razones estéticas.

Resinas de intercambio iónico: La colestiramina y colestipol han sido utilizados terapéuticamente para el tratamiento inicial y recurrencia de CD. Estos se unen en el lumen con las toxinas de CD y evitan su acceso a receptores de membrana en la superficie apical de los colonocitos. Se usan asociados a los esquemas antibióticos. Estos agentes tienen una ventaja sobre los antibióticos, no interfieren con la recuperación de la flora colónica.

Nuevos antibióticos: Aunque sigue siendo la vancomicina la única terapia para la infección por CD que se ha aprobado por la FDA, los investigadores están evaluando una variedad de otros agentes antimicrobianos, incluidos algunos (por ejemplo, nitazoxanida y rifaximina) que son aprobados para su uso en los

Estados Unidos para otras indicaciones y otros (por ejemplo, ramoplanin y difimicin) que no tienen una indicación aprobada. Tolevamer, es un polímero inerte de alto peso molecular, que se une a las toxinas A y B, y ha demostrado ser una promesa en un estudio clínico fase 2. Sin embargo, en dos ensayos fase 3, tolevamer era inferior a la vancomicina y al metronidazol para el tratamiento inicial. Tolevamer no tiene actividad antimicrobiana, una característica que podría facilitar la restauración de resistencia a la colonización. En consonancia con esta teoría, la infección recurrente era mucho menos común en sujetos que tenían una respuesta a tolevamer (3%), en comparación con la vancomicina y el metronidazol (23% y 27%, respectivamente, $p < 0,001$ para ambas comparaciones). Esta conclusión pone de manifiesto la intrínseca limitación del tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos con antibióticos y alienta a la búsqueda de alternativas eficaces no antibióticas tanto para el tratamiento y profilaxis.

Prevenición

Actualmente, las principales medidas preventivas de infección por CD son políticas de uso racional de antibióticos, el adecuado lavado de manos entre la atención de pacientes, aislamiento de contacto de los pacientes infectados (el uso de guantes, delantal plástico desechable e idealmente en pieza exclusiva), desinfección prolija de los elementos contaminados y educación continua del personal de salud.

Bibliografías

- 1.- Ciarán P K, LaMont J T. *Clostridium difficile*-More Difficult Than Ever. N Engl J Med 2008; 359: 1932-1940.
- 2.- LaMont J T MD. Epidemiology, microbiology, and pathophysiology of *Clostridium difficile* infection. www.uptodate.com versión online 17.1 (marzo 2009).
- 3.- Zar F A, Bakkanagari S R, Moorthi K M, Davis M B. A comparison of vancomycin and metronidazole

- for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007; 45: 302-307.
- 4.- Seema Maroo S, Lamont J T. Recurrent *Clostridium Difficile*. Gastroenterology 2006; 130: 1311-1316.
- 5.- Saima Aslam, Daniel M. Musher. An Update on Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile*-Associated Disease. Gastroenterol Clin N Am 2006; 35: 315-335.
- 6.- Álvarez M, González R, et al. Clinical diagnosis of *Clostridium difficile* diarrhea. Rev Méd Chile 2001; 129:

Correspondencia a:
Alberto Espino E.
E-mail: aespino@med.puc.cl