Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 24, núm. 8. 2013.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

Olivia Ferrández, Santiago Grau
Servicio de Farmacia.
Hospital del Mar (Barcelona)

Resumen

Actualmente, la infección por *Clostridium difficile* constituye la causa más frecuente de diarrea en el mundo industrializado. Concretamente en Catalunya la tasa media de infección por C. *difficile* en el 2011 fue de 2,19 por 10.000 estancias en un estudio llevado a cabo en 29 centros. La mayor gravedad asociada a la infección por C. *difficile* durante estos últimos años podría justificarse, en parte, por la emergencia de cepas hipervirulentas como NAP1/BI/027, aunque la detección de esta cepa en España ha sido anecdótica.

Metronidazol, vancomicina por vía oral y recientemente fidaxomicina son los agentes antimicrobianos utilizados mayoritariamente en la infección por C. *difficile*. La efectividad del tratamiento con vancomicina es similar a la reportada con metronidazol. La única evidencia de la superioridad del glucopéptido se ha dado en pacientes con infección de gravedad elevada. Por otro lado, fidaxomicina ha resultado no inferior a vancomicina en dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III. El tratamiento con fidaxomicina se ha mostrado superior a vancomicina en pacientes con cáncer y/o enfermedad hematológica y en pacientes en tratamiento concomitante con antibióticos. Adicionalmente, una de las ventajas de fidaxomicina es su asociación a una menor tasa de recurrencias.

La clasificación inicial de la gravedad de la infección y la condición clínica de base determinarán le elección de una u otra opción de tratamiento. La diferencia en el coste de los diferentes agentes se considerará en aquellas situaciones en las que todos los agentes antimicrobianos han mostrado igual efectividad.

Actualmente se están desarrollando otras alternativas terapéuticas, principalmente en el área de la inmunoterapia, que podrían suponer un avance en el tratamiento frente la infección por C. *difficile*.

Palabras clave: *Clostridium difficile*; tratamiento; epidemiología; factores de riesgo.

Introducción

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) se define por la presencia de diarrea (más de dos deposiciones diarreicas al día durante más de 2 días) con o sin síntomas o signos como fiebre (> 38ºC), dolor abdominal o vómitos, sin otra causa de diarrea identificada y test positivo en heces para la toxina A o B de C. *difficile* (CD), cultivo de heces positivo para CD o signos de colitis pseudomembranosa en una colonoscopia.[1]

Durante la última década se ha observado un aumento en la incidencia y gravedad de la ICD.[2] Actualmente, la ICD constituye la causa más frecuente de diarrea en el mundo industrializado.[3] En un estudio llevado a cabo en hospitales de 34 países europeos en el 2008, se encontró una incidencia media de 4,1 por 10.000 pacientes/día.[4] A pesar de esto, se observó una amplia variabilidad entre los diferentes hospitales (rango: 0,0-36,3 por 10.000 pacientes/día). En España, la tasa de prevalencia de ICD aumentó desde 3,9 por 10.000 pacientes hospitalizados el 1999 hasta 12,2 por 10.000 pacientes hospitalizados el 2007.[5] Concretamente en Catalunya la tasa media de ICD el 2011 fue de 2,19 per 10.000 estancias en un estudio llevado a cabo en 29 centros.[6]

Aunque la ICD se ha considerado como una infección de adquisición nosocomial, el número de casos de adquisición en la comunidad ha ido en aumento.[3]

La mayor gravedad asociada a la ICD durante estos últimos años podría justificarse en parte por la emergencia de cepas hipervirulentas como NAP1/BI/027,[7-9] aunque esta asociación no se ha observado en otros estudios.[10,11] En muchos países de Europa se está observando una reducción de la prevalencia de esta

cepa[4] y concretamente en España su detección ha sido anecdótica.[5] La determinación del ribotipo se limita habitualmente al ámbito de estudios de epidemiología molecular.

El principal factor de riesgo de ICD es la exposición a antibióticos, tanto prolongada como múltiple.[12] Prácticamente todas las familias de antibióticos se han asociado a la ICD. La administración de estos fármacos elimina la flora gastrointestinal normal y favorece la implantación de CD. Otros factores de riesgo son la edad del paciente, estancia hospitalaria, le administración de quimioterapia, cirugía gastrointestinal e insuficiencia renal.

Tratamiento de la ICD

Una de las recomendaciones generales es suspender el agente antimicrobiano desencadenante tan pronto como sea posible, ya que éste puede aumentar el riesgo de recurrencia de infección por CD (A-II).[12] La aplicación de esta recomendación dependerá de la situación clínica del paciente.

Además, parece razonable evitar los fármacos opiáceos y antiperistálticos, ya que pueden enmascarar los síntomas de la infección y desencadenar megacolon tóxico (C-III)[12] (B-II)[13].

Existe cierta controversia en la asociación del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la infección por CD.[14,15] De acuerdo con un metanálisis y revisión reciente, la evidencia que da soporte a esta asociación es limitada.[16] Sin embargo, es aconsejable la utilización prudente de los IBP en pacientes con riesgo elevado de ICD que presenten una indicación clínicamente justificada para el tratamiento con estos fármacos.

Metronidazol y vancomicina –este último sólo por vía oral- han sido los agentes antimicrobianos utilizados mayoritariamente en la ICD. La concentración alcanzada en heces de los antimicrobianos utilizados en la ICD refleja probablemente su secreción en colon y, por tanto, su actividad en esta infección.

De esta forma, la excreción en heces de metronidazol está limitada y oscila entre el 6 y el 15%.[17] Sin embargo, se ha observado que la concentración del nitroimidazol es inferior en heces formada que en heces acuosa (1,23 ± 2,8 mcg/g frente a 9,3 ± 7,5 mcg/g; $p < 0,002$),[18] dato que podría justificar su actividad en la ICD. La biodisponibilidad de metronidazol por vía oral es prácticamente del 100%, por lo que la administración por esta vía constituye una de las opciones de tratamiento.[17] Por otro lado, la absorción de vancomicina por vía oral es prácticamente despreciable y la administración por esta vía conduce a una elevada concentración del antibiótico en heces.[19] De esta forma, ésta fue superior a los 100 mg/kg después de la administración de 250 mg cada 8 horas a voluntarios sanos (7 dosis) y a los 3.100 mg/kg después de la administración de 2 gramos diarios a sujetos con diarrea por CD.[19] De forma paralela, la administración de 125 mg cada 6 h de vancomicina por vía oral obtuvo una concentración media en heces de 351 ± 154 mg/L (rango: 64-760 mg/L) y de 399 ± 132 mg/L (rango: 152-880 mg/L) en el segundo y cuarto día de tratamiento, respectivamente.[20]

De forma contraria a la vía enteral, la administración de vancomicina por vía endovenosa no alcanza una concentración suficiente en colon, por lo que no presenta utilidad en la ICD.

Fidaxomicina, un antibiótico macrocíclico, es la última molécula incorporada en la arsenal terapéutico frente a la ICD.

Este antibiótico presenta una absorción sistémica mínima y la administración de una dosis única de 200 mg y 300 mg por vía oral en adultos sanos condujo a la recuperación en heces de más del 92% de la dosis en forma de fidaxomicina y de su metabolito principal OP-1118, el cual también presenta actividad.[21]

De forma paralela, la administración de fidaxomicina a pacientes con ICD alcanzó una concentración media en heces de 1.396 ± 1.019 mcg/g, y de 834 ± 617 mcg/g para su metabolito OP-1118.[22] Estos valores superaron 5.000 veces el valor de la CMI_{90} frente a CD. Adicionalmente, tanto fidaxomicina como su metabolito OP-1118 presentan un efecto postantibiótico más prolongada que vancomicina (5,5-10 h y 3 h frente de 0-1,5 h)[23] y actividad bactericida frente de actividad bacteriostática del glucopéptido, propiedades que contribuyen a su eficacia.

Prácticamente la totalidad de las cepas de CD analizadas hasta ahora muestran sensibilidad frente de fidaxomicina, metronidazol y vancomicina.[24-26]

A pesar de esto, un estudio español de 8 años de duración encontró que el 6,3% de 415 cepas de CD fueron resistentes frente del nitroimidazol (CMI ≥ 32 mcg/mL).[27]

La reducida concentración en heces de metronidazol junto al aislamiento de cepas de CD con sensibilidad reducida frente del antibiótico podría limitar en un futuro su actividad en el tratamiento de la ICD.[28]

Por otro lado, ninguna de las cepas de CD incluidas en el estudio anterior mostró resistencia frente de vancomicina (CMI ≥ 32 mcg/mL), aunque el 3,1% de estas mostró una sensibilidad intermedia frente del glucopéptido (CMI 4-16 mcg/mL). En estudios posteriores no se observó el desarrollo de resistencia frente de vancomicina o fidaxomicina. Sin embargo, se aisló una cepa de CD con una CMI de 16 mcg/mL frente de fidaxomicina en un paciente que presentó recurrencia

de la infección. Dada la elevada concentración que alcanzan los dos antibióticos en heces, muy superior a la CMI frente de CD, la emergencia de resistencias frente vancomicina o fidaxomicina no parece constituir un problema. A pesar de la elevada actividad de metronidazol, vancomicina y fidaxomicina, se han observado diferencias en la sensibilidad frente a estos antibióticos en función del ribotipo de la cepa de CD determinado por PCR,24 lo que conduce a la necesidad de una vigilancia epidemiológica continua para conocer la potencial repercusión clínica de este descubrimiento.

Otros antibióticos que se han utilizado en la ICD son bacitracina, ácido fusídico, rifaximina, nitazoxanida, tigeciclina y teicoplanina; esta última presenta un espectro de actividad similar a vancomicina.[29] No obstante, un coste superior y una menor experiencia en el tratamiento de la ICD asociadas con teicoplanina limitan el uso.

En la actualidad, se está llevando a cabo un ensayo clínico fase II que evalúa la eficacia y la seguridad de LFF571, un tiopéptido natural, frente de vancomicina, en pacientes que presentan un primer episodio o primera recaída de ICD de gravedad moderada.[30]

Evidencia disponible de los antibióticos utilizados en el tratamiento de la ICD

Existen diferentes trabajos que han comparado la actividad de los antibióticos disponibles para la ICD. Algunos de los más relevantes se muestran en las tablas 1 y 2.

En general el tratamiento con vancomicina se ha asociado a una efectividad similar a la descrita para metronidazol. La única evidencia de la superioridad del glucopéptido procede de un estudio que evaluó la tasa de curación en pacientes con infección de gravedad elevada (metronidazol 76% frente de vancomicina 98%; p = 0,02).[34] No obstante, el análisis estricto por intención de tratar no resultó en diferencias estadísticamente significativas entre los dos antibióticos.[36]

El tratamiento con fidaxomicina se ha comparado frente al de vancomicina en dos ensayos clínicos aleatorizados fase III de no-inferioridad.[11,38] De acuerdo con los resultados de los dos estudios, fidaxomicina no resultó inferior a vancomicina en el análisis por intención de tratar modificado y por protocolo. No obstante, una de las diferencias relevantes entre los dos antibióticos es la menor tasa de recurrencia asociada al tratamiento con fidaxomicina.[11,38,39,41] Las propiedades microbiológicas que justifican una menor tasa de recurrencia asociada al tratamiento con fidaxomicina son la inhibición de las formas vegetativas y/o esporuladas de CD y el menor impacte de este antibiótico en la flora gastrointestinal humana.[42] Aunque fidaxomicina se ha mostrado no inferior a vancomicina en los dos estudios principales que han comparado estos antimicrobianos, la administración del antibiótico macrocíclico sí se ha mostrado superior a

Tabla 1. Estudios que han evaluado el tratamiento con metronidazol frente a vancomicina.

Referencia	Tipo de estudio	Variable		Metronidazol	Vancomicina	p
Teasley et al.[31]	Estudio prospectivo aleatorizado (101 pacientes)	Fracaso terapéutico		2/42 (4,8%)	0/52 (0%)	0,20
		Recurrencia		2/39 (5,1%)	6/51 (11,8%)	0,17
Wenisch et al.[32]	Estudio prospectivo, aleatorizado (119 pacientes)	Curación clínica		29/31 (94%)	29/31 (94%)	> 0,8
		Recurrencia		5/31 (16%)	5/31 (16%)	> 0,8
Al-Nassir et al.[33]	Estudio prospectivo observacional (52 pacientes)	Fracaso terapéutico		4/34 (12%)	1/18 (6%)	0,648
Zar et al.[34]	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (150 pacientes)	Curación	Infección leve	37/41 (90,2%)	39/40 (97,5%)	0,36
			Infección de gravedad elevada	29/38 (76,3%)	30/31 (96,8%)	0,02*
		Recurrencia		9/66 (13,6%)	5/69 (7,2%)	0,27
Bouza et al. [35]	Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (528 pacientes)	Resolución de la diarrea y ausencia de dolor abdominal grave (intención de tratar)		99/135 (73,3%)	101/125 (80,8%)	0,153
Drekonja et al.[36]	Revisión sistemática (11 ACA)	Curación inicial (3 ACA)		73-94%	84-94%	NS
Drekonja et al.[36]	Revisión sistemática (11 ACA)	Curación inicial en infección grave (1 ACA; análisis ITT estándar estricto)		66%	79%	0,22
		Recurrencia (3 ACA)		5-21%	7-17%	NS
Vardakas et al.[1]	Revisión sistemática (39 estudis)	Fracaso terapéutico (16 estudios con Metronidazol y 8 con vancomicina)		22,4%	14,2%	0,002*
		Recurrencia (18 estudios con metronidazol y 8 con vancomicina)		27,1%	24%	0,26
Nelson et al.[37]	Revisión sistemática (15 ACA)	Curación sintomática (3 ACA)		71%	79%	0,14

ACA: ensayos clínicos aleatorizados; NS: no significativo.
*valor significativo

Tabla 2. Estudios que han evaluado el tratamiento con fidaxomicina frente a vancomicina.

Referencia	Tipo de estudio	Variable		Fidaxomicina	Vancomicina	p
Louie et al.[11]	Ensayo clínico aleatorizado fase IIIa (596 pacientes por intención de tratar modificada y 548 pacientes por protocolo)	Curación clínica (intención de tratar modificada)		253/287 (88,2%)	265/309 (85,8%)	NS
		Curación clínica (por protocolo)		244/265 (92,1%)	254/283 (89,8%)	NS
		Recurrencia (intención de tratar modificada)		39/253 (15,4%)	67/265 (25,3%)	0,005*
		Recurrencia (por protocolo)		28/211 (13,3%)	53/221 (24,0%)	0,004*
		Curación clínica cepa NAP1/BI/027 (por protocolo)		56/65 (86,2%)	61/72 (84,7%)	NS
		Curación clínica cepa no NAP1/BI/027 (por protocolo)		115/119 (96,6%)	119/126 (94,4%)	NS
		Recurrencia cepa NAP1/BI/027 (por protocolo)		11/45 (24,4%)	13/55 (23,6%)	0,93
		Recurrencia cepa no NAP1/BI/027 (por protocolo) 253/287 (88,2%)		8/103 (7,8%)	27/106 (25,5%)	<0,001*
Cornely et al.[38]	Ensayo clínico aleatorizado fase IIIa (509 pacientes por intención de tratar modificada y 451 pacientes por protocolo)	Curación clínica (intención de tratar modificada)		221/252 (87,7%)	223/257 (86,8%)	0,754
		Curación clínica (por protocolo)		198/216 (91,7%)	213/235 (90,6%)	NS
		Recurrencia		28/221 (12,7%)	60/223 (26,9%)	0,0002*
		Curación clínica en pacientes con antibióticos concomitantes (intención de tratar modificada)		46/51 (90,2%)	33/45 (73,3%)	0,031*
Mullane et al.[39]	Análisis *post hoc* (2 ACA: 1.164 pacientes)	Curación clínica	Sin antibiótico concomitante	361/391 (92,33%)	386/416 (92,79%)	0,80
			Con antibiótico concomitante	81/90 (90,0%)	81/102 (79,41%)	0,04*
		Recurrencia	Sin antibiótico concomitante	36/302 (11,92%)	71/307 (23,13%)	<0,001*
			Con antibiótico concomitante	15/89 (16,85%)	28/96 (29,17%)	0,048*
Cornely et al.[40]	Análisis *post hoc* (2 ACA: 1.105 pacientes) (análisis por intención de tratar modificada)	Curación clínica	Con cáncer y/o enfermedad hematológica	74/87 (85,1%)	71/96 (74,0%)	0,065
			Sin cáncer	400/452 (88,5%)	417/470 (88,7%)	0,913
		Recurrencia	Con cáncer y/o enfermedad hematológica	10/74 (13,5%)	21/71 (29,6%)	0,018*
			Sin cáncer	57/400 (14,3%)	106/417 (25,4%)	<0,001*
		Respuesta sostenida	Con cáncer y/o enfermedad hematológica	64/87 (73,6%)	50/96 (52,1%)	0,003*
			Sin cáncer	343/452 (75,9%)	311/470 (66,2%)	0,001*
Crook et al.[41]	Metanálisis (2 ACA: 1.164 pacientes)	Diarrea persistente, recurrencia o mortalidad en el día 40 (intención de tratar)		110/572 (19,2%)	189/592 (31,9%)	<0,001*
		Diarrea persistente, recurrencia o mortalidad en el día 12 (intención de tratar)		29/572 (5,1%)	48/592 (8,1%)	0,037*

ACA: ensayos clínicos aleatorizados; NS: no significativo.
aestudio de no-inferioridad de fidaxomicina frente a vancomicina
*valor significativo

vancomicina en determinados grupos de pacientes. Per un lado, en un estudio reciente en pacientes que presentaban cáncer y/o enfermedad hematológica, el tratamiento con fidaxomicina frente a vancomicina se asoció a una tasa de curación clínica dos veces superior (85,1% frente a 74,0%; OR: 2,0; IC 95%: 0,95-4,22; p = 0,067) y a una media de tiempo hasta la resolución de la diarrea más corta (74 h [IC 95%: 54-103] frente a 123 h [IC 95%: 78-142]; log-rank p = 0,045).[40] Estas diferencias se mantuvieron en los pacientes que no presentaron cáncer. Por otro lado, la tasa de recurrencia fue de aproximadamente el doble en los pacientes tratados con vancomicina frente a fidaxomicina, de forma independiente al hecho que presentasen cáncer o no (OR: 0,37; IC 95%: 0,16-0,86; p = 0,021, OR: 0,49; IC 95%: 0,34-0,70; p < 0,001, respectivamente). Como consecuencia, la tasa de respuesta sostenida a los 28 días en los pacientes con cáncer y/o enfermedad hematológica fue de 2,5 veces superior en aquellos que recibieron tratamiento con fidaxomicina frente a vancomicina (OR: 2,56; IC 95%: 1,37-4,77; p = 0,003).

Adicionalmente, el análisis multivariante identificó el tratamiento con fidaxomicina como factor asociado a la respuesta sostenida (OR: 1,86; p < 0,001) e inversamente asociado a la recurrencia (OR: 0,45; p < 0,001).

Asímismo, fidaxomicina se ha asociado a una mayor tasa de curación clínica frente a vancomicina en pacientes que reciben tratamiento concomitante con antibióticos.[38,39] Tal como se ha mencionado, una de las medidas iniciales de mayor relevancia es la suspensión del antibiótico desencadenante de la ICD.[12] No obstante, esta medida no siempre es factible.

Recomendaciones de tratamiento de la ICD

Es fundamental considerar la gravedad de la infección en el momento de iniciar el tratamiento. No obstante, las variables a tener en cuenta vienen determinadas por opiniones de expertos y, por tanto, pueden variar en función de la fuente consultada. De acuerdo con las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA),[12] se tiene que considerar la edad, el recuento de leucocitos y el nivel de creatinina sérica. Por otro lado, una revisión española (tabla 3)[43] o las guías de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)[44] incluyen un mayor número de variables.

En la tabla 4 se muestren las recomendaciones de tratamiento de la ICD, tanto del episodio inicial como de las recidivas.

En España, se ha estimado un costo por episodio de diarrea asociada a CD de 3.901 € si se trata de una infección inicial, de 4.875 € si se trata de una primera recurrencia y de 5.916 € si se trata de una segunda recurrencia.[45] Por otro lado, el coste del tratamiento con fidaxomicina es de 1.500 €, aproximadamente entre 30 y 40 veces superior al de vancomicina y metronidazol por vía endovenosa y entre 300 y 450 veces superior al de metronidazol por vía oral (tabla 5).

Tabla 3. Criterios de gravedad de la ICD.[43]

Requerimiento de ingreso en una unidad de cuidados intensivos

La presencia de como mínimo 2 de los factores siguientes:

-Edad > 70 años

-Leucocitosis > 15.000 células/mm3

-Desviación a la izquierda marcada (neutrófilos > 20% del recuento de leucocitos)

-Aumento de la creatinina > 1,5 veces el valor basal

-Lactato sérico > 2,5 mmol/L

-Temperatura > 38,5 ºC

-Más de 10 deposiciones diarreicas diarias

-Presencia de íleo paralítico o signos de peritonitis

-Albúmina < 2,5 mg/dL

-Evidencia de colitis en el examen mediante tomografía computerizada

Tabla 4. Manejo de la ICD.[12,43,44]

Entidad clínica	Tratamiento
Episodio inicial no grave	Metronidazol 500 mg/8 h OR 10-14 días (A-I)
	Vancomicina 125 mg/6 h OR 10 días (B-I)
	Fidaxomicina 200 mg/12 h OR 10 días (B-I)
	Vía OR no posible: metronidazol 500 mg/8 h EV 10-14 días (A-II)
Episodio inicial grave	Vancomicina* 125 mg/6 h OR 10-14 días (B-I)[12], (A-I)[44]
	Fidaxomicina 200 mg/12 h OR 10 días (B-I)a
	Metronidazol 500 mg/8 h OR 10-14 días (D-I)
	Vía OR no posible: metronidazol 500 mg/8 h EV 10-14 días (B-II) + vancomicina 500 mg/6 h intracolónica** y/o vancomicina 500 mg/6 h OR o SNG (B-III)
Primera recurrencia	Vancomicina 125 mg/6 h OR 10 días (B-I)
	Fidaxomicina 200 mg/12 h OR 10 días (B-I)
	Metronidazole 500 mg/8 h OR 10 días (C-I)
Segunda recurrencia (evitar metronidazol por riesgo de neurotoxicidad acumulativa)	Vancomicina* 125 mg/6 h OR 10-14 días (B-II) y considerar régimen decrecinete y/o pulsado (B-II)44, (B-III)[12]
	Fidaxomicina 200 mg/12 h OR 10-14 días (B-II)
	Metronidazol 500 mg/8 h OR 10 días (D-II)

EV: endovenosa; OR: oral; SNG: sonda nasogástrica.
aNo hay evidencia para el tratamiento con fidaxomicina en ICD de compromiso vital (D-III)
*vancomicina puede substituirse por teicoplanina 100 mg/12 h por vía oral
**enema de vancomicina 500 mg en 100 mL de suero fisiológico

Otras alternativas terapéuticas de la ICD

En diferentes estudios se han avaluado otras alternativas terapéuticas en el tratamiento de la ICD.

La administración de probióticos podría ocupar un papel en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos o asociada a CD,[46-49] mientras que en el tratamiento de la infección su efectividad es muy limitada. A pesar de esto, de acuerdo con las guías clínicas,[12,44] actualmente no se recomienda la administración de probióticos para prevenir la ICD primaria, ya que le evidencia es limitada y existe riesgo potencial de fungemia o bacteriemia (C-III)[12] (D-1).[44]

El transplante de la microbiota fecal ha sido utilizado de forma efectiva como estrategia terapéutica en pacientes con recurrencia de ICD.[50]

Otras opciones terapéuticas que se han estudiado como coadyuvantes del tratamiento de la ICD son los agentes adsorbentes de toxinas de CD, como las resinas de intercambio iónico y tolevamer, aunque los resultados de los estudios que han evaluado su efectividad no son contundentes.[51]

Por último, la inmunoterapia es actualmente un área de gran interés como consecuencia de la emergencia de cepas hipervirulentas de CD.[51]

Conclusiones

De acuerdo con la evidencia disponible, metronidazol y vancomicina han mostrado una efectividad similar, por lo que las dos opciones se consideran de elección en un primer episodio de ICD. A pesar de esto, en pacientes con ICD grave vancomicina se ha mostrado superior a metronidazol. Si bien fidaxomicina ha mostrado una menor tasa de recurrencias de ICD a 30 días, la principal limitación para la recomendación de este antibiótico en primera línea o primera recurrencia radica en la falta de evidencia suficiente procedente de los ensayos clínicos en que se ha estudiado esta molécula y en su coste superior.

En pacientes con una segunda recurrencia de ICD se recomienda la utilización de fidaxomicina, dado su asociación a una menor tasa de recurrencias en los estudios disponibles.

Dado que, en la evaluación de subgrupos, la fidoxamicina ha mostrado superioridad a vancomicina en los pacientes onco-hematológicos, algunos autores la recomiendan en este tipo de enfermos.

Bibliografía

1. Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K, Rafailidis PI, Samonis G, Falagas ME. Treatment failure and recurrence of Clostridium difficile infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. Int J Antimicrob Agents 2012;40(1):1-8.

2. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. Clin Microbiol Rev 2010;23(3):529-549.

3. Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH. Clostridium difficile: a European perspective. J Infect 2013;66(2):115-128.

4. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet 2011;377(9759):63-73.

5. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, Lopez-Fernandez F, Trilla-Garcia A, et al. Increasing rates in Clostridium difficile infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. Euro Surveill 2008;13(31).

6. Epidemiología de Clostridium difficile en Catalunya. Datos del Programa VINCat. Disponible en: http://www.acmcb.es/files/425-3894-DOCUMENT/Freixas23-20oct12.pdf [Acceso: 4 de noviembre de 2013].

7. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005;353(23):2442-2449.

8. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of Clostridium difficile. N Engl J Med 2005;353(23):2433-2441.

9. Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A, et al. Health care-associated Clostridium difficile infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. Clin Infect Dis 2010;50(2):194-201.

10. Sirard S, Valiquette L, Fortier LC. Lack of association between clinical outcome of Clostridium difficile infections, strain type, and virulence-associated phenotypes. J Clin Microbiol 2011;49(12):4040-4046.

11. Louie TJ, 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(5):422-431.

12. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31(5):431-455.

13. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clinical microbiology and infection : the official publication of the European

Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2009;15(12):1067-1079.

14. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107(7):1011-1019.

15. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107(7):1001-1010.

16. Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, Alasmari FA, Garbati MA, AlGhamdi M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and Clostridium difficile infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. PLoS One 2012;7(12):e50836.

17. Flagyl® (metronidazole tablets). 2010. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/012623s061lbl.pdf [Acceso: 4 de noviembre de 2013].

18. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to Clostridium difficile. Gut 1986;27(10):1169-1172.

19. Vancocin® (vancomycin hydrochloride capsules). 2011. Disponible a: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/050606s028lbl.pdf [Acceso: 4 de noviembre de 2013].

20. Keighley MR, Burdon DW, Arabi Y, Williams JA, Thompson H, Youngs D, et al. Randomised controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea. Br Med J 1978;2(6153):1667-1669.

21. Dificid® (fidaxomicin tablets). 2013. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/201699s004lbl.pdf [Acceso: 4 de noviembre de 2013].

Tabla 5. Coste del tratamiento de los antibióticos prescritos en la ICD.

Antibiótico	Pauta posológica	Coste (€)
Metronidazol	500 mg/8 h OR 10-14 días	3,2-4,5
	500 mg/8 h EV 10-14 días	36,5-51,1
Vancomicina	125 mg/6 h OR 10-14 días	34,5-48,3
Fidaxomicina	200 mg/12 h OR 10 días	1.500

22. Sears P, Crook DW, Louie TJ, Miller MA, Weiss K. Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients

with Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2012;55 Suppl 2:S116-120.

23. Babakhani F, Gomez A, Robert N, Sears P. Postantibiotic effect of fidaxomicin and its major metabolite, OP-1118, against Clostridium difficile. Antimicrob Agents Chemother 2011;55(9):4427-4429.

24. Debast SB, Bauer MP, Sanders IM, Wilcox MH, Kuijper EJ. Antimicrobial activity of LFF571 and three treatment agents against Clostridium difficile isolates collected for a pan-European survey in 2008: clinical and therapeutic implications. J Antimicrob Chemother 2013;68(6):1305-1311.

25. Brazier JS, Raybould R, Patel B, et al. Distribution and antimicrobial susceptibility patterns of Clostridium difficile PCR ribotypes in English hospitals, 2007-08. Euro Surveill 2008;13(41).

26. Aspevall O, Lundberg A, Burman LG, Akerlund T, Svenungsson B. Antimicrobial susceptibility pattern of Clostridium difficile and its relation to PCR ribotypes in a Swedish university hospital. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(5):1890-1892.

27. Pelaez T, Alcala L, Alonso R, Rodriguez-Creixems M, Garcia-Lechuz JM, Bouza E. Reassessment of Clostridium difficile susceptibility to metronidazole and vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(6):1647-1650.

28. Wong SS, Woo PC, Luk WK, Yuen KY. Susceptibility testing of Clostridium difficile against metronidazole and vancomycin by disk diffusion and Etest. Diagn Microbiol Infect Dis 1999;34(1):1-6.

29. Venugopal AA, Johnson S. Current state of Clostridium difficile treatment options. Clin Infect Dis 2012;55 Suppl 2:S71-76.

30. Safety and efficacy of multiple daily dosing of oral LFF571 in patients with moderate Clostridium difficile infections. Disponible a: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01232595?term=clostridium+difficile&rank=8. NCT01232595 [Acceso: 4 de noviembre de 2013].

31. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridiumdifficile-associated diarrhoea and colitis. Lancet 1983;2(8358):1043-1046.

32. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996;22(5):813-818.

33. 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(1):56-62.

34. 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(3):302-307.

35. 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 diarrhoea. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Barcelona, Spain, 19-22 April 2008 (abstract).

36. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice GA, Rector TS, et al. Comparative effectiveness of Clostridium difficile treatments: a systematic review. Ann Intern Med 2011;155(12):839-847.

37. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011(9):CD004610.

38. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis

2012;12(4):281-289.

39. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis 2011;53(5):440-447.

40. Cornely OA, Miller MA, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Resolution of Clostridium difficile-associated diarrhea in patients with cancer treated with fidaxomicin or vancomycin. J Clin Oncol 2013;31(19):2493-2499.

41. Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2012;55 Suppl 2:S93-103.

42. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M, et al. Fidaxomicin preserves

the intestinal microbiome during and after treatment of Clostridium difficile infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. Clin Infect Dis 2012;55 Suppl 2:S132-142.

43. Rodriguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infections caused by Clostridium difficile. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013;31(4):254-263.

44. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, The C. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2013.

45. Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodriguez D, Rubio-Terres C. Cost of Clostridium difficile associated diarrhea in Spain. Rev Esp Salud Publica 2013;87(1):25-33.

46. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol 2006;101(4):812-822.

47. Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of Clostridium difficile infection possible with specific probiotics? Int J Infect Dis 2012;16(11):e786-792.

48. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157(12):878-888.

49. Floch MH, Walker WA, Madsen K, Sanders ME, Macfarlane GT, Flint HJ, et al. Recommendations for probiotic use-2011 update. J Clin Gastroenterol 2011;45 Suppl:S168-171.

50. Postigo R, Kim JH. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of Clostridium difficile infection: a review and pooled analysis. Infection 2012;40(6):643-648.

51. Musgrave CR, Bookstaver PB, Sutton SS, Miller AD. Use of alternative or adjuvant pharmacologic treatment strategies in the prevention and treatment of Clostridium difficile infection. Int J Infect Dis 2011;15(7):e438-448.

Fecha de redacción: **Septiembre 2013**

En el próximo número: **Revisión de la medicación en pacientes crónicos complejos**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Dirección: Francesc Brosa Llinares
Subdirección: Antoni Gilabert i Perramon
Coordinación editorial: Xavier Bonafont i Pujol
Coordinación de la Comisión de Información Terapéutica: Pilar López Calahorra

Comité científico: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Núria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Mª José Gaspar, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria técnica: Rosa Rebordosa Masip
Soporte técnico: CedimCat
ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:
http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnextfmt=default

El Butlletí d'Informació Terapèutica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS