



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**Revisión de las infecciones por *Clostridium
difficile* y estudio de utilización de Fidaxomicina en
su tratamiento**

Autor: David Roman Ballesteros

Tutor: Francisco Moreno Ramos

Convocatoria:Febrero

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	4
Infecciones producidas por <i>Clostridium difficile</i> (ICD)	4
Manifestaciones clínicas	5
Diagnóstico.....	7
Tratamiento	9
OBJETIVOS	12
METODOLOGIA	13
RESULTADOS Y DISCUSION	13
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA	17

RESUMEN

Objetivo principal: describir la infección por *Clostridium difficile*, su diagnóstico su tratamiento y las características de utilización de fidaxomicina, evaluando la adecuación de su uso a ficha técnica y al protocolo de utilización del Hospital Universitario La Paz (HULP).

Material y métodos: estudio longitudinal retrospectivo desde abril de 2013 hasta agosto de 2017, en el que se revisan las historias de los pacientes con prescripciones de fidaxomicina, las pruebas de diagnóstico microbiológico y los tratamientos antibióticos en los tres meses previos y posteriores al ciclo antibiótico con fidaxomicina.

Resultados: Se recogen 32 casos en los que se ha prescrito fidaxomicina durante su estancia en el hospital a 27 pacientes, teniendo 5 casos en los que se ha prescrito 2 veces. La media de edad es de 76 años (22, 95). En 2 (6'2%) prescripciones se uso fidaxomicina en 1º línea de tratamiento, en 13 (40'6%) en 2º línea y en 17 (53'1%) en 3º línea de tratamiento.

Conclusiones: las prescripciones de fidaxomicina durante el periodo de estudio en el HULP presentan una alta adecuación a protocolo terapéutico.

ABSTRACT

Principal objective: to describe the infection by *Clostridium difficile*, as well as its diagnosis, its treatment and the characteristics of the use of Fidaxomicin, evaluating the adequacy of its use to the technical file and the protocol of use of the University Hospital La Paz (HULP).

Material and methods: retrospective longitudinal study from April 2013 to August 2017, in which patients' histories with fidaxomicin prescriptions, microbiological diagnostic tests and antibiotic treatments are reviewed in the three months before and after the antibiotic cycle with fidaxomicin.

Results: A total of 32 cases in which fidaxomicin was prescribed during the hospital stay were prescribed to 27 patients, with 5 cases in which it was prescribed twice. The mean age is 76 years (22, 95). In 2 (6'25%) prescriptions, fidaxomicin was used in the 1st line of treatment, in 13 (40.63%) in the 2nd line and in 17 (53.13%) in the 3rd line of treatment.

Conclusions: the prescriptions of fidaxomicina in HULP present a high adequacy to therapeutic protocol.

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

Infecciones producidas por *Clostridium difficile* (ICD)

C. difficile es una bacteria Gram-positiva, anaerobia estricta y no invasiva, con la capacidad de crear toxinas y esporas resistentes. Es una de las principales infecciones nosocomiales. Causa una infección en el colon que produce una diarrea habitualmente asociada a antibióticos. Es la principal causa de diarrea en pacientes adultos hospitalizados.(1)

La bacteria se transmite por la ruta fecal-oral, se puede encontrar en la flora fecal normal de un porcentaje reducido de la población (se estima que entre un 1-3% de ésta) y en un 20% de los pacientes hospitalizados llegando a porcentajes del 50% en pacientes crónicos. Dicha bacteria está presente en heces de pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos. El contagio se produce, en la mayoría de los casos, dentro del entorno hospitalario a partir de las esporas que se encuentran en el material sanitario habitual debido a que estas esporas son resistentes al calor, a los ácidos, a la mayoría de desinfectantes y a la mayoría de antibióticos.(2)

Los principales factores de riesgo de ICD son los siguientes(3):

- Tratamientos con antibióticos durante los 3-4 meses previos, ya que éstos alteran la flora intestinal lo que provoca una disminución de la resistencia a la colonización.

- Ingresos frecuentes o de larga duración en los hospitales, debido a que los hospitales son el principal lugar donde se produce la transmisión.

- Pacientes mayores de 65 años tienen mayor riesgo de desarrollar ICD y de presentar una evolución hacia una enfermedad severa. Además el riesgo aumenta en pacientes con múltiples comorbilidades.

- Otros factores de riesgo son: haber pasado por una cirugía digestiva, emplear sondas nasogástricas y el uso de agonistas de receptores de histamina e inhibidores de la bomba de protones, aunque con estos últimos hay estudios que no muestran una relación con el riesgo de ICD aun así la FDA puso una advertencia sobre su uso.(4)

En los últimos años se ha producido una alteración en la epidemiología de la ICD, aumentando la incidencia y gravedad, además del aumento de infecciones en poblaciones no consideradas de riesgo. Este incremento en la incidencia se atribuye a la aparición de nuevas cepas más virulentas relacionadas con brotes en Europa, Canadá y Estados Unidos, se identificaron 64 serotipos diferentes de los cuales los más comunes fueron 001, 078,

productoras de mayor cantidad de toxinas, además de la aparición de la cepa designada como NAP1, B1 o ribotipo 027 cuya mayor morbilidad se debe a un aumento en la producción de toxinas y a la producción de una tercera toxina binaria. La incidencia de ICD en España en el periodo 1999-2007 aumentó de 39 hasta los 122 casos por cada 100.000 pacientes hospitalizados. En el año 2013 la prevalencia fue de 6,5 casos cada 10.000 pacientes hospitalizados al día y de 22,3 por cada 100.000 habitantes en la comunidad. El primer brote descrito en España por ribotipo 027 se produjo en 2013, hasta este año el incremento de la incidencia de ICD no se había podido relacionar con este ribotipo, en 2013 el riboripo 027 fue el causante del 2,9% de todos los casos. (5)(6)(7)

La infección se produce por la ingesta de esporas de *C. difficile* toxigénico, estas esporas son resistentes a la acción del ácido gástrico, se activan en el intestino delgado y colonizan el colon. Pueden ser cepas no toxigénicas que no producen patogenicidad sucediendo entre el 10-30% de los casos. Después del contagio de cepas toxigénicas puede producirse una infección asintomática o comienza la producción de toxinas causantes de la patogenicidad que se liberan al medio. Las toxinas provocan la pérdida de la función de barrera de las células epiteliales y con ello la aparición de diarrea y formación de pseudomembranas.

Las toxinas son de dos tipos: la toxina tipo A enterotóxica y la toxina tipo B citotóxica que es 10 veces más potente. Las cepas más virulentas son productoras de una toxina binaria formada por dos subunidades que incrementa la adhesividad de *C. difficile* y en la célula produce una mayor pérdida de líquidos. Tras unirse a su receptor e introducirse en el enterocito por endocitosis, inactivan procesos reguladores, implicados en el mantenimiento de la barrera epitelial y las interacciones intercelulares como la formación del citoesqueleto. Debido a esto se produce una disminución de la resistencia transepitelial, la acumulación de líquido y se destruye el epitelio intestinal.

Como consecuencia de todo este proceso las células epiteliales se desestructuran y comienzan a separarse entre sí, llegando a la muerte celular. Se produce una migración de neutrófilos que contribuyen a la respuesta inflamatoria propia de colitis y con ello se produce la formación de pseudomembranas. Estas pseudomembranas aparecen como placas amarillo-blanquecinas de 1-2 mm que según evoluciona la enfermedad se van uniendo hasta confluir en toda la pared del colon.(8)

Manifestaciones clínicas

Podemos distinguir distintas situaciones:

- Portador asintomático: las personas que permanecen colonizadas y asintomáticas largos periodos de tiempo, estos tienen menor riesgo de desarrollar infección debido a la producción de anticuerpos.

- La enfermedad leve se caracteriza por diarrea y colitis inespecífica, la diarrea es el síntoma principal de la ICD. Las heces tienen una consistencia que va de blanda hasta acuosa o mucosa que casi nunca muestran sangre, y tienen una frecuencia de hasta 10-15 episodios cada 24h.

- Enfermedad moderada: aparece colitis pseudomembranosa, llega a ocurrir en al menos el 20% de los casos y reviste una mayor gravedad, debido a la presencia de pseudomembranas que pueden llegar a confluir. Normalmente en casos moderados y graves puede ir asociada a manifestaciones sistémicas como fiebre, dolor abdominal, leucocitosis, hipoalbuminemia, aumento de la creatinina y aumento de proteína C reactiva.

- En los episodios graves se produce colitis fulminante, se presenta en un número reducido de pacientes, pero es muy grave. Cursa con diarrea abundante además puede presentar dolor, dilatación colónica, fiebre, leucocitosis muy evidente en torno a 15×10^9 células/mm³, y cuadros de hipovolemia y shock. Se pueden presentar casos de íleo paralítico con ausencia de deposiciones por lo que no se sospecha de ICD. En los casos más extremos puede evolucionar hacia complicaciones más graves como megacolon tóxico o perforación intestinal, teniendo entonces una alta mortalidad.

- Se pueden producir recurrencias debido a la formación de esporas de *C. difficile*. La reaparición de una ICD puede ocurrir en el 15-30% de los casos, tras una primera recurrencia puede volver a ocurrir otra en el 33-60% de los pacientes. Puede ser una recidiva por una recaída de la misma cepa debido a la activación de esporas acantonadas. Normalmente aparecen tras 10-14 días de la finalización de tratamiento, pero pueden aparecer hasta más de 1 mes después. También se puede producir por una reinfección de una nueva cepa aunque estas suelen ser más tardías después de 1 a 4 meses tras finalizar el tratamiento. En la práctica no es posible distinguir entre una recidiva o una reinfección. La aparición de recurrencias es más frecuente en los pacientes que siguen hospitalizados, en mayores de 65 años, los que continúan la antibioterapia durante y después del episodio, pacientes con una alta gravedad del episodio inicial, pacientes con una respuesta inmune inadecuada, y pacientes con comorbilidades severas. Las recurrencias conllevan una prolongación de la estancia hospitalaria y una mayor morbi-mortalidad, además de aumentar los costes sanitarios.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza combinando criterios clínicos y datos de laboratorio, se debe realizar un diagnóstico diferencial de otras posibles causas de diarrea mediante pruebas microbiológicas, pero para dar un diagnóstico de ICD al menos dos pruebas deben ser positivas, debido a que las pruebas de laboratorio si se realiza solo una no se puede diferenciar entre colonización asintomático e infección clínica.(9)(10)

De entre los signos clínicos los más frecuentes son diarrea moderada o grave durante más de 24h, además de la presencia de fiebre y pruebas de leucocitosis con alto número de neutrófilos.

La demostración de pseudomembranas mediante una sigmoidoscopia o colonoscopia, se usa solo en algunas situaciones atípicas, como ante una sospecha de los resultados de laboratorio, o fracasos en el tratamiento. Una tomografía computerizada permite observar el adelgazamiento de la pared del colon pudiendo ver la extensión de la zona afectada, y aunque es poco sensible está indicada en casos de colitis grave o fulminante si es necesario un tratamiento quirúrgico.

El diagnóstico en el laboratorio de microbiología se realiza solo en los pacientes sintomáticos. Permite realizar un diagnóstico diferencial de otras patologías que puedan causar diarrea o colitis. La muestra de elección para el diagnóstico hospitalario son heces diarreicas acuosas sueltas, no sólidas. El envío de la muestra debe ser rápido para un procesado en menos de 2h o si no requiere refrigerar la muestra a -4°C. (9)

Hay una gran variedad de pruebas de laboratorio para el diagnóstico de ICD pero las técnicas rápidas son las más usadas ya que se pueden obtener resultados en minutos u horas

- Detección de Glutamato Deshidrogenasa (GDH) mediante técnicas de enzaimunoensayo. La glutamato deshidrogenasa es una enzima de la pared celular producida por todas las cepas de *C. difficile* y en más cantidad que las toxinas. Tiene una gran sensibilidad y un alto valor predictivo negativo y es una prueba rápida, por lo que es un buen método de cribado, pero no permite diferenciar entre las cepas que son o no toxigénicas.

- Detección de toxinas A y/o B mediante técnicas de inmunoensayo. Es una técnica sencilla de alta especificidad y rápida. Pero la toxina debe producirse en cantidad suficiente para que pueda ser detectada; además la mayoría de cepas producen ambas toxinas, aunque

algunas pueden producir solo una. Debido a esto el número de falsos negativos no se debe despreciar y esta técnica no se debe usar de forma aislada.

- Técnicas basadas en la detección de ácidos nucleicos mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR); esta técnica es capaz de detectar genes que codifican las toxinas de *C. difficile*. Es una prueba con alta sensibilidad y especificidad que permite el diagnóstico rápido. Tiene limitaciones debido a que es una técnica con un alto coste económico y su elevada sensibilidad puede detectar pacientes asintomáticos por lo que se debe combinar con otras pruebas de laboratorio.

Existen pruebas comercializadas de inmunocromatografía para la detección simultánea de antígeno GDH y las toxinas que permite obtener resultados al mismo tiempo.

Como ninguna prueba por si misma puede dar un diagnóstico suficientemente eficaz se han diseñado algoritmos diagnósticos que combinan varias pruebas para dar un diagnóstico preciso. El algoritmo propuesto por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) es un algoritmo diagnóstico multipaso con inmunoensayo que detectan simultáneamente glutamato deshidrogenasa y toxinas, en caso de que las dos pruebas sean positivas se prueba la presencia *C. difficile* toxigénico y si son negativas se descarta, en el caso de que las pruebas sean discrepantes entre si realizamos una técnica molecular de detección de gen de toxina A o B y si da positiva confirmamos el diagnóstico de *C. difficile* toxigénico. Este procedimiento tiene una alta especificidad y sensibilidad.

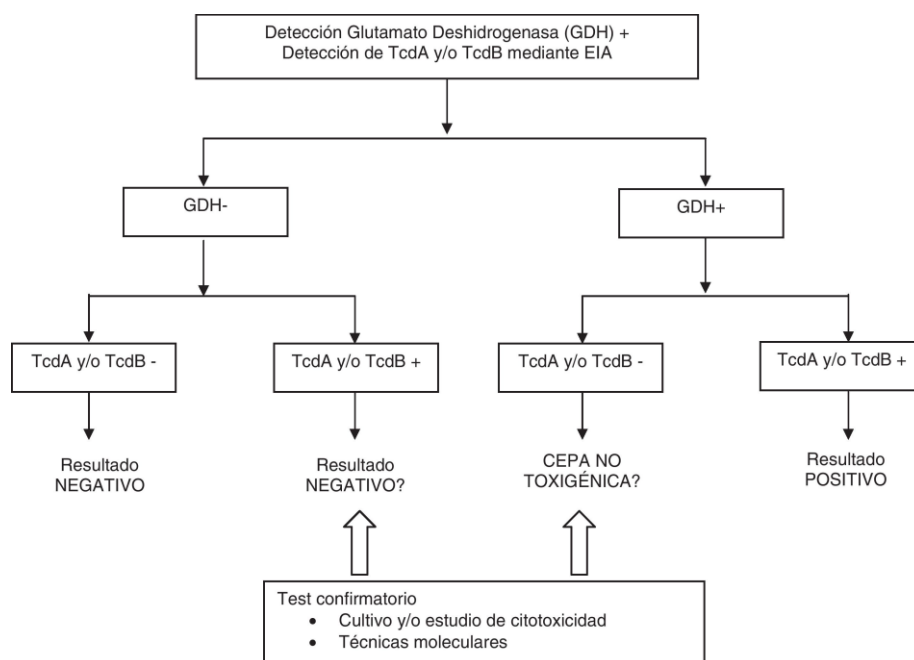


Figura 1 Algoritmo propuesto para el diagnóstico de la infección por *C. difficile*

Existen también otras técnicas de detección de *C. difficile* como el cultivo en medios selectivos y estudios de citotoxicidad en cultivos celulares que tradicionalmente ha sido el método de referencia para el diagnóstico de ICD, pero estas pruebas son muy lentas y tardan en dar resultados 48-72 horas, por lo que son poco utilizadas en la práctica clínica.

Tratamiento

Según la guía de tratamiento para ICD de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) se deben tomar medidas para evitar la propagación dentro del hospital como: realizar un aislamiento del paciente, utilización de equipos de protección por parte del personal sanitario, limpieza del ambiente y educación del personal sanitario. Se debe realizar una adecuada higiene de manos, utilizando agua y jabón ya que las esporas son resistentes a las soluciones hidroalcohólicas.(11)(12)

Las primeras medidas generales a tomar son: la rehidratación y el soporte electrolítico adecuado, interrumpir la terapia antimicrobiana innecesaria, evitar fármacos inhibidores de la motilidad digestiva y revisar el uso de inhibidores de la bomba de protones.(13)

Las principales terapias antimicrobianas usadas en el tratamiento de una diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) son metronidazol, vancomicina y fidaxomicina.(14)

El metronidazol es un antibiótico de la familia de los imidazoles. Tiene acción bactericida, actúa inhibiendo la síntesis de los ácidos nucleicos de la bacteria. Presenta un amplio espectro antimicrobiano por lo que puede producir alteraciones de la microbiota del colon. Alcanza niveles adecuados en el colon por que se incorpora a la circulación entero-hepática, además del aumento de la permeabilidad de la mucosa mientras dura la infección y se elimina mayoritariamente por excrección renal. Se pueden producir reacciones adversas como neurotoxicidad en tratamientos prolongados. Se puede usar por vía oral a dosis de 500 mg cada 8 horas teniendo una rápida absorción y por vía intravenosa a dosis de 500 mg cada 8 horas en caso de no ser posible la administración oral, la duración del tratamiento es de unos 10-14 días.

La vancomicina es un antibiótico de la familia de los glucopéptidos. Tiene acción bactericida y actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular. Está indicado por vía oral para el tratamiento de ICD, no tiene prácticamente absorción intestinal por lo que alcanzada altas concentraciones intracolónicas y tiene pocos efectos secundarios. En caso de que no sea posible la administración oral en casos graves se puede administrar por vía rectal. La dosis

habitual es de 125 mg cada 6 horas por vía oral y dosis de 500mg cada 6 horas en casos del íleo (rectal), con una duración del tratamiento de 10-14 días. Se puede utilizar vancomicina en pulsos en casos de múltiples reinfecciones administrando dosis de 125 mg cada 6 horas en pauta descendente. Ha demostrado ser más eficaz y producir menor número de recurrencias que el metronidazol.

La fidaxomicina es un antibiótico de la familia de los macrólidos. Tiene acción bactericida mediante un mecanismo de acción que inhibe la ARN polimerasa bacteriana, además actúa inhibiendo la esporulación y la producción de toxinas de *C. difficile*. No se absorbe por vía oral por lo que alcanza una alta concentración intracolónica. Tiene un bajo espectro de acción por lo que respeta la flora intestinal ya que presenta actividad específica contra anaerobios gram positivos. Fidaxomicina solo está indicado para infecciones producidas por *C. difficile* en adultos; la dosis habitual establecida en la guía terapéutica es de 200 mg cada 12 horas, no están establecidas sus pautas para uso pediátrico. (15)

En ensayos clínicos fidaxomicina ha demostrado que es al menos tan eficaz como vancomicina en las tasas de curación inicial y además tiene una tasa superior de la prevención de recurrencias. Su elevado coste comparándolo con sus alternativas supone una gran limitación como se observa en la figura 2. Siguiendo estudios de coste efectividad el sistema público de salud en España ha establecido las siguientes condiciones: “En relación con el medicamento fidaxomicina 200 mg comprimidos, la Comisión acuerda restringir la financiación del medicamento según indicación autorizada, reservando el tratamiento con el medicamento para una segunda recurrencia de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) después del uso de metronidazol y vancomicina, en tercera línea de tratamiento”.(16)(17)(18)

Comparación de costes del tratamiento en Hospital Universitario La Paz			
	Medicamento		
	Metronidazol 250 mg comprimidos	Vancomicina 500 mg vial	Fidaxomicina 200 mg comprimidos
Precio unitario (PVL+IVA)	0,034 €	0,988 €	72,15 €
Posología	500 mg c/8h	125 mg c/6h	200 mg c/12 h
Coste tratamiento completo (10 días)	2,04 €	9,88 €	1.443 €

Figura 2. Comparación del coste económico de los principales tratamientos de ICD

El tratamiento quirúrgico de una ICD se emplea en casos graves y complicados en los que se produce una falta de respuesta al tratamiento o se llega a una situación complicada como megacolon toxico o perforación intestinal. Los criterios para un tratamiento quirúrgico son: hipotensión que requiere terapia vasopresora, una elevada leucocitosis superior a 15×10^9 células/mm³, un aumento de la creatinina 1,5 veces su valor, lactato superior a 5 mmol/l. Se realiza una colectomía subtotal con ileostomía terminal, pero este procedimiento tiene una alta mortalidad postoperatoria por lo que este tratamiento solo se emplea en casos extremadamente graves.

Otros tratamientos de ICD

Resinas de intercambio iónico. Tolevamer es un polímero de alto peso molecular que neutraliza las toxinas de *C. difficile*. Su eficacia en el tratamiento de la infección leve es menor que la de vancomicina o metronidazol, pero puede ayudar a reducir las recurrencias utilizado junto al tratamiento habitual.(19)(20)

Anticuerpos monoclonales contra las toxinas de *C. difficile*. Recientemente ha sido comercializado Bezlotoxumab que es un anticuerpo monoclonal humano que se une con alta afinidad a la toxina B y neutraliza su actividad, está indicado para la prevención de las recurrencias de ICD habiendo demostrado su eficacia frente a placebo en ensayos clínicos, pero no modifica el episodio inicial por lo que se usa junto a el tratamiento antimicrobiano habitual. Se administra en perfusion intravenosa en una dosis única de 10 mg/kg. (21)

Vacunación frente a *C.difficile*. Se trata de conseguir una inmunización activa induciendo una respuesta funcional de anticuerpos capaz de neutralizar las dos principales toxinas A y B causantes de la enfermedad. Varias vacunas se encuentran en este momento en ensayos clínicos en los que han demostrado eficacia, pero se necesitan más investigaciones.(22)

Trasplante fecal. Consiste en la transferencia de microbiota fecal a partir de un donante sano en el tracto digestivo del paciente, para restaurar la flora intestinal. Ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de las recurrencias de ICD siendo superior a un tratamiento con vancomicina. Se puede administrar en forma enemas, por colonoscopia, por sonda nasogastrica. Es un proceso seguro y sin efectos adversos conocidos hasta ahora, existe un riesgo teórico de transmisión de agentes infecciosos desconocidos, para evitar este riesgo se realizan estudios al donante. Está indicado en pacientes con múltiples recurrencias.(23)(24)

El uso de probióticos para restaurar la flora intestinal en la prevención de *C. difficile* parece ser seguro y efectivo cuando se usa a la vez que los antibióticos en pacientes no inmunocomprometidos. Probióticos que contenían *Lactobacillus casei*, *L. bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* demostraron ser efectivos en pacientes mayores de 50 años. Debido a la gran heterogeneidad en los estudios y a los diferentes tipos de probióticos, son necesarias más investigaciones sobre que probióticos son más efectivos, que población se beneficia más, y las dosis óptimas.(25)

Las guías de tratamiento establecen distintos tratamientos según el nivel de la gravedad de la ICD y las recurrencias. El esquema de tratamiento para ICD propuesto por la Sociedad europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas (ESCMID) es el siguiente:

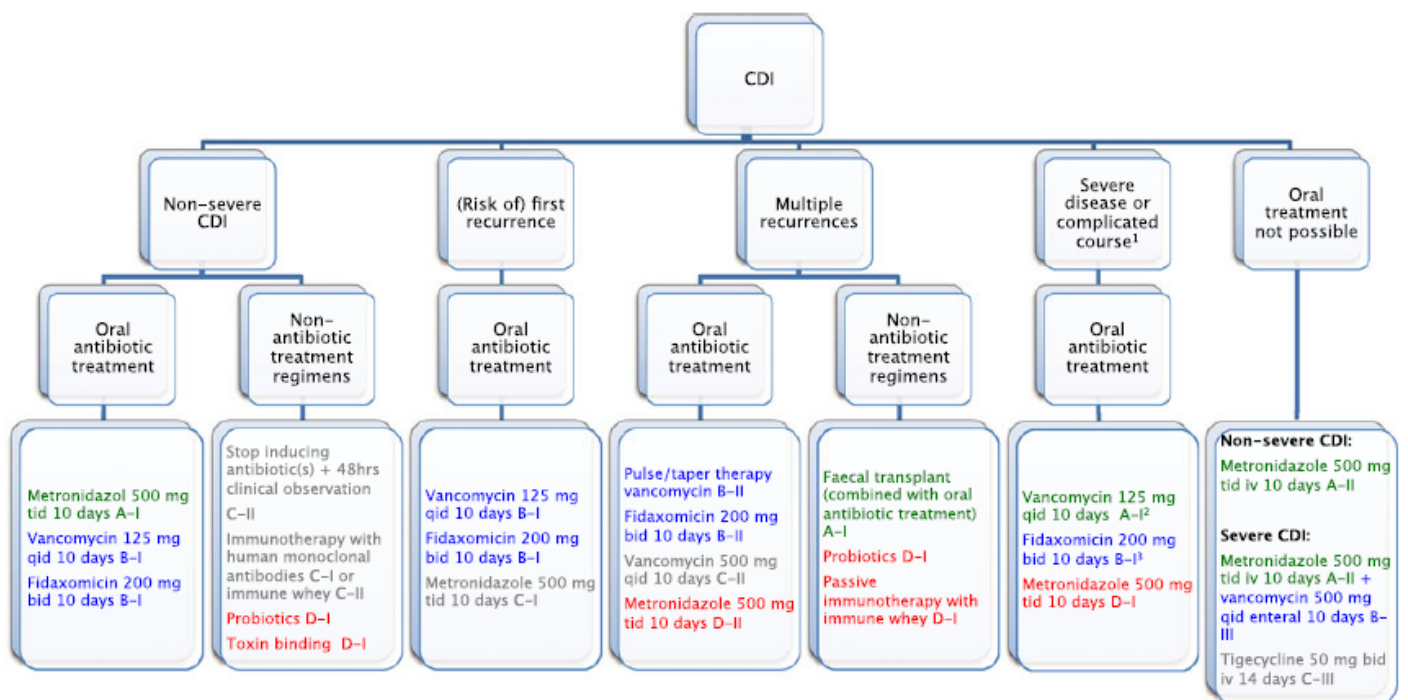


Figura 3. Esquema de tratamiento de ICD

OBJETIVOS

Obtener una visión general de la infección por *Clostridium difficile*, su método de diagnóstico y una revisión de su tratamiento actual.

Describir las características de utilización de fidaxomicina, evaluando la adecuación de su uso al protocolo del el hospital y a la ficha técnica del fármaco.

Por último caracterizar al paciente tratado con fidaxomicina y su evolución clínica.

METODOLOGIA

Se ha realizado un estudio longitudinal retrospectivo unicéntrico revisando los pacientes que han recibido tratamiento con fidaxomicina desde abril de 2013 hasta agosto de 2017.

La selección de pacientes se realizó desde el módulo de prescripción electrónica del programa Farmatools® desde donde se revisaron las prescripciones realizadas a los pacientes tres meses antes de la primera prescripción. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta tres meses después de la prescripción de fidaxomicina.

Se revisaron las pruebas de diagnóstico microbiológico para *C. difficile* realizadas a cada paciente en la Estación clínica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se recogieron 32 casos en los que se había prescrito fidaxomicina durante su estancia en el hospital a 27 pacientes, teniendo 5 pacientes a los que se les ha prescrito 2 veces. Los pacientes objeto de estudio fueron 27 con una media de edad de 76 años (22, 95). De ellos 11 eran hombres (40,74%) y 16 mujeres (59,26%). El 62,96% de los pacientes tenían una edad superior a los 65 años.

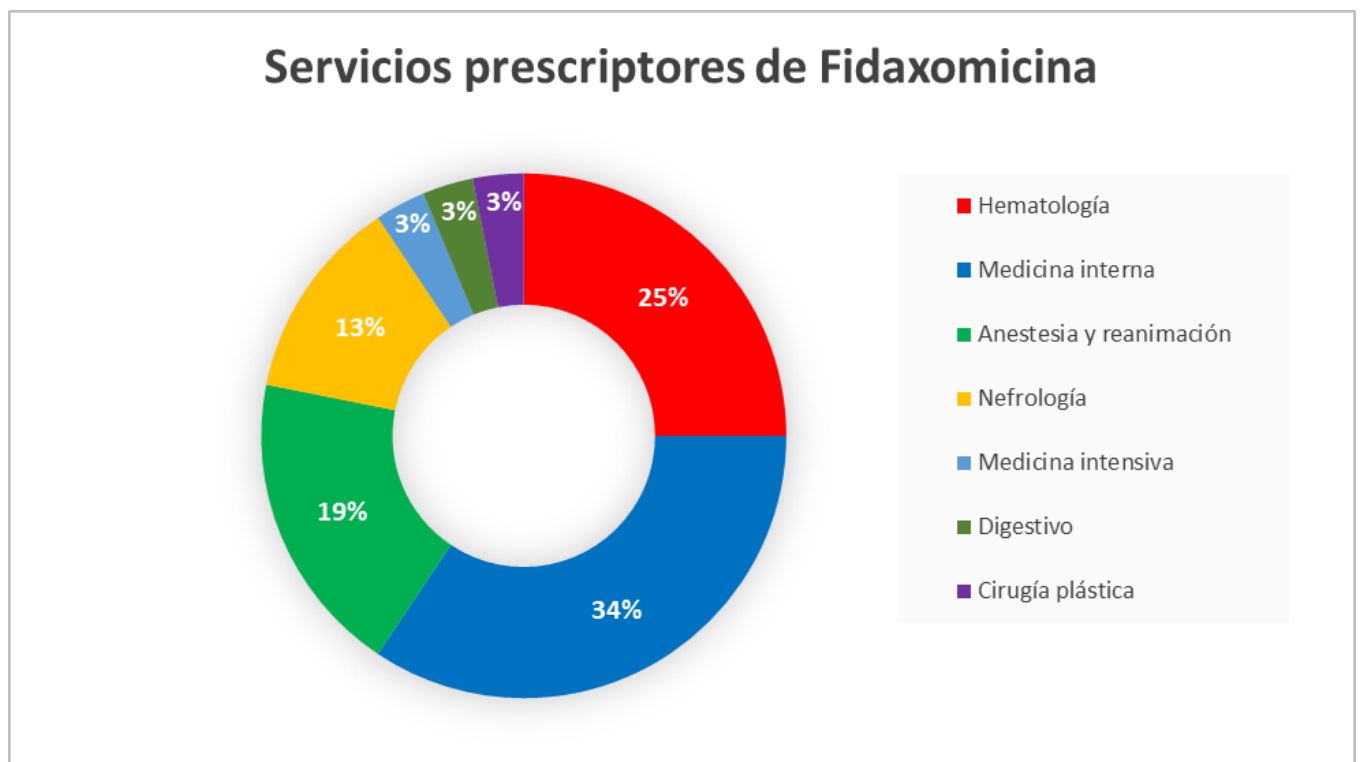


Figura 4. Servicios prescriptores en el estudio.

Los servicios clínicos en los que se prescribió fidaxomicina entre este grupo de pacientes en el Hospital Universitario La Paz fueron: medicina interna 11 prescripciones (34%), hematología 8 prescripciones (25%), anestesia y reanimación 6 prescripciones (19%), nefrología 4 prescripciones y los servicios de medicina intensiva, digestivo y cirugía plástica con una prescripción cada uno (3%, 3%, 3%)

De los casos seleccionados 27 (84,38%) tuvieron ingresos durante los tres meses anteriores a la prescripción de fidaxomicina. Además en 26 casos (81,25%) los pacientes habían estado tomando antibióticos distintos durante los 3 meses previos a la prescripción de fidaxomicina, entre ellos la media de antibióticos que habían estado tomando es de 4,84.

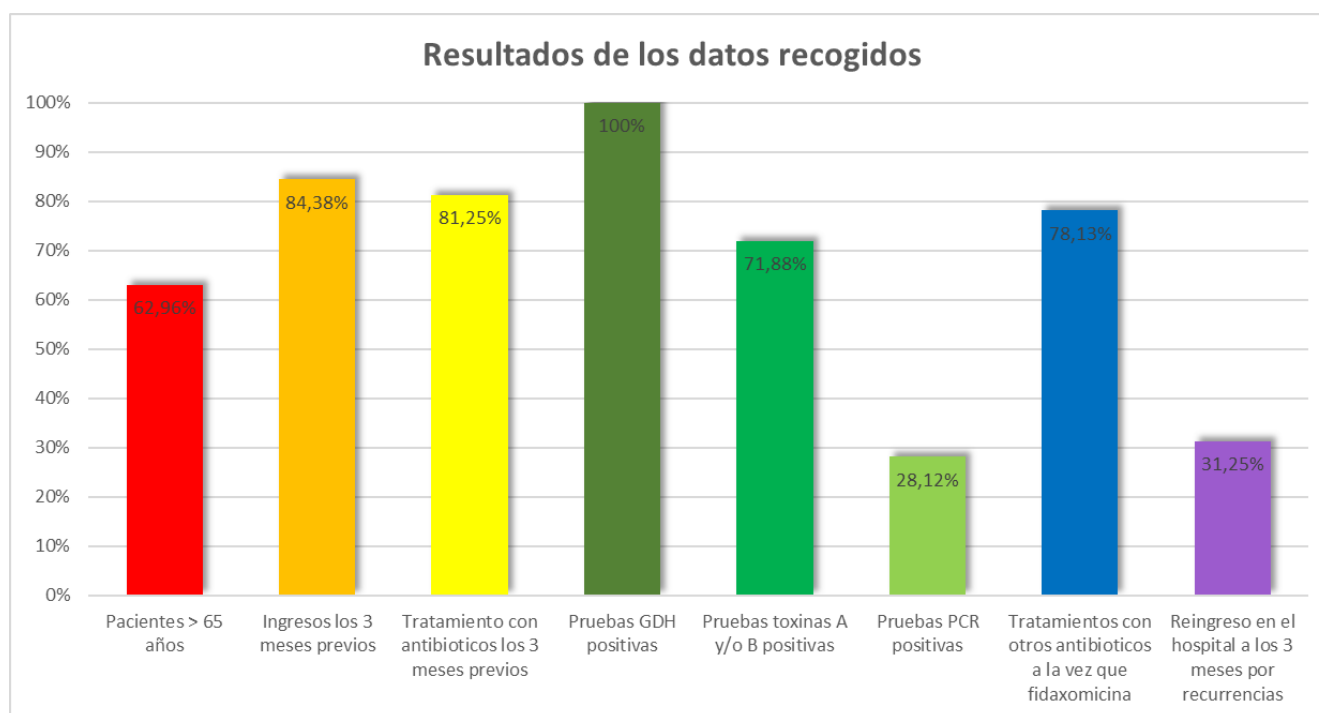


Figura 5. Porcentajes de los casos que cumplen las características observadas.

En este estudio se observan los principales factores de riesgo de padecer una ICD, hemos comprobado que el 62,96% de los pacientes tienen una media de edad superior a los 65 años, que el 84,38% tuvieron ingresos hospitalarios previos a la ICD y que un 81,25% habían consumido antibióticos. Entre los factores de riesgo que estudiamos comprobamos que en 15 casos (46,88%) se cumplen los tres factores a la vez, en 13 casos (40,63%) se cumplen 2 factores, en 3 casos (9,38%) solo se cumple un factor de riesgo y solo un caso (3,13%) no cumple ninguno.

En todos los pacientes se realizó un diagnóstico en el laboratorio microbiológico de *C. difficile*. Se realizó simultáneamente una prueba de detección de glutamato deshidrogenasa

(GDH) y de detección de toxinas A y/o B. En todos los casos (100%) la prueba de detección de GDH fue positiva, la prueba de detección de toxina A y/o B fue positiva en 23 casos (71,88%) por lo que se confirmó directamente el diagnóstico de *C. difficile* en estos casos. Fue necesario realizar una PCR de detección de genes que codifican las toxinas de *C. difficile* en 9 casos (28,12%) para poder realizar un diagnóstico. Las pruebas de PCR realizadas fueron todas positivas en los 9 casos en los que fue necesario realizarlas. En 2 de los casos las pruebas de PCR confirmaron que la ICD debía a la cepa del ribotipo 027.

Se confirmó el diagnóstico positivo de ICD en todos los pacientes que recibieron tratamiento con fidaxomicina, por lo que todos los tratamientos se realizaron de acuerdo a la indicación de la ficha técnica.

El tiempo medio de días de tratamiento con fidaxomicina entre los casos estudiados fue de 9,6 días y todos recibieron 400 mg repartidos en dos tomas cada 12 horas, por lo que hay una alta adecuación a la pauta posológica de la ficha técnica.

Mientras estaban en tratamiento con fidaxomicina en 25 casos (78,13%) los pacientes mantuvieron un tratamiento con otro antibiótico. Esto supone un factor de riesgo de padecer recurrencias.

Durante los tres meses posteriores a la prescripción de fidaxomicina en 15 casos (46,88%) los pacientes tuvieron que reingresar en el hospital. Hubo 5 pacientes que recibieron tratamiento con fidaxomicina 2 veces. En otros 5 pacientes se confirmó por análisis microbilógicos posteriores al tratamiento con fidaxomicina, que los reingresos se debieron a una recurrencia confirmada por diagnóstico microbiológico. En total podemos confirmar que en 10 casos (31,25%) el reingreso se debió a una recurrencia.

El protocolo del hospital recoge que queda reservando el tratamiento con el medicamento fidaxomicina para una segunda recurrencia de la infección por *C. difficile* (ICD) después del uso de metronidazol y vancomicina, en tercera línea de tratamiento.

En 2 casos (6,25%) se utilizó fidaxomicina en primera línea de tratamiento sin haber utilizado antes metronidazol o vancomicina, en 13 casos (40,63%) se utilizó en segunda línea de tratamiento tras haber probado solo una de las alternativas, en 17 casos (53,13%) se utilizó en tercera línea de tratamiento tras haber probado primero las dos alternativas disponibles.

En los casos de ICD graves se emplea directamente tratamiento con vancomicina y si fracasa se emplea fidaxomicina, en estos casos se utilizó en segunda línea de tratamiento pero

empleado antes la alternativa terapéutica por lo que consideramos que se adecúa al protocolo terapéutico.

En este estudio un 93,76% de los casos en los que se prescribió fidaxomicina se adecuó al protocolo terapéutico del hospital. Se ha encontrado un alto grado adecuación.

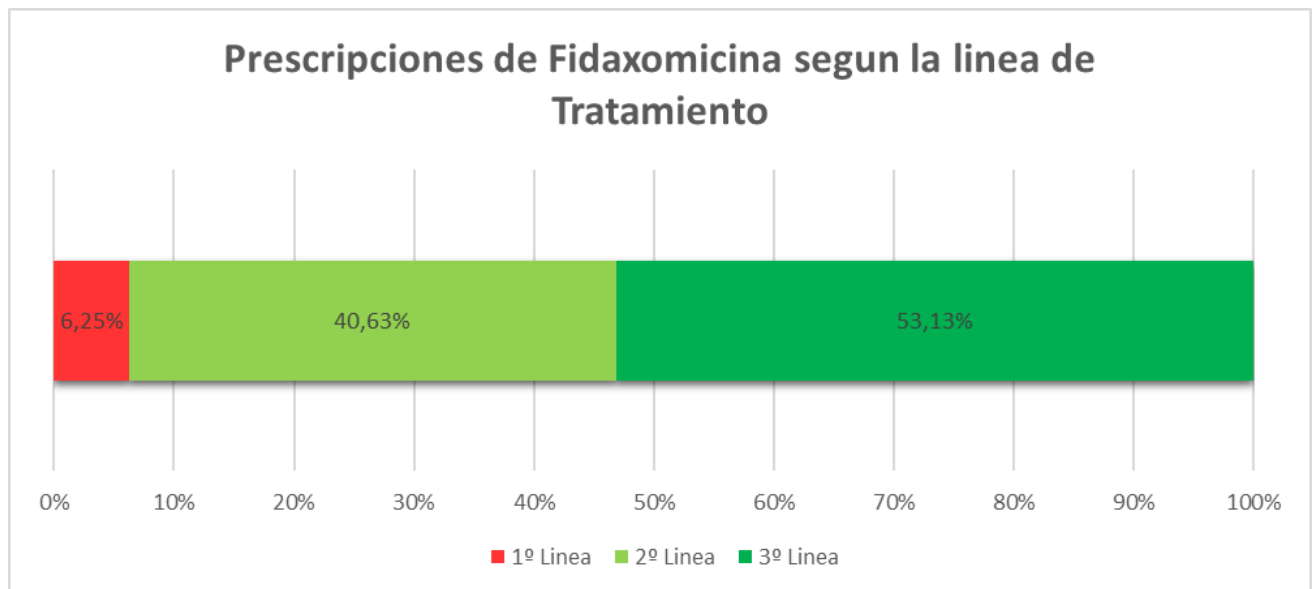


Figura 6. Porcentajes de las líneas de tratamiento de fidaxomicina

Un reciente estudio sobre el uso del tratamiento extendido de fidaxomicina en pulsos, demuestra que esta pauta posee una mayor tasa de curación clínica sostenida en comparación con la vancomicina estándar. En el estudio el régimen de tratamiento extendido reciben el mismo número de comprimidos que el protocolo ya autorizado para fidaxomicina pero durante un periodo de tiempo más prolongado, por lo que el precio del tratamiento no varía.(26)

Antes de revisar el protocolo de utilización de fidaxomicina, serian necesarios más estudios que confirmen que esta pauta es más eficaz que la ya autorizada debido a que este estudio no compara la pauta tradicional con la nueva. Es necesario una mejora de la curación clínica para poder evitar las complicaciones que se producen debido a las recurrencias y evita el coste económico ocasionado por los reingresos que suponen.

CONCLUSIONES

Las infecciones por *Clostridium difficile* están sufriendo un aumento de la incidencia en los últimos años en parte debido a la aparición de nuevas cepas más virulentas. Esto supone un aumento de las recurrencias y la mortalidad asociada a ICD.

Es necesario realizar una correcta educación sobre las medidas básicas de precaución, sobretodo de la higiene de las manos, y de las medidas específicas para limitar la diseminación de *C. difficile* en los centros sanitarios.

Las pruebas de laboratorio microbiológico diferencial de ICD han mejorado su sensibilidad y especificidad con el desarrollo de nuevas técnicas y su utilización de forma estructural para conseguir un diagnóstico preciso.

La fidaxomicina es un tratamiento eficaz para las ICD pero no superior a sus alternativas terapéuticas, su mayor ventaja es ser capaz de evitar un mayor número de recurrencias. La gran diferencia de precio comparándolo con sus alternativas supone la limitación más importante. Debido a esto su financiación está restringida para segundas o posteriores recurrencias de ICD después del uso de metronidazol y vancomicina.

La aparición de nuevas líneas de tratamiento de ICD demostradas eficaces como el trasplante fecal o Bezlotoxumab mejoran las perspectivas del abordaje terapéutico de esta enfermedad.

Las prescripciones de fidaxomicina en el Hospital Universitario La Paz presenta una alta adherencia al protocolo terapéutico aprobado, y cumplen todas las condiciones de indicación y posología de la ficha técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borrás-Pallé SS de MIHUDPV. Infecciones adquiridas en el nosocomio y/o relacionadas con la asistencia sanitaria. Uno de los grandes retos de seguridad del paciente. 2013.
2. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2013;31(4):254–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.12.010>
3. Fernandez A. Colitis por *Clostridium difficile*. Diarrea postantibiótica [Internet].

2015;19(1):9. Available from:

<http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/booktemplate/9788475927220/files/Capitulo19.pdf>

4. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: La diarrea asociada con *Clostridium difficile* puede estar relacionada con los medicamentos contra la acidez estomacal denominados inhibidores de la bomba de protones (PPIs por sus siglas en inglés) [Internet]. Center for Drug Evaluation and Research; [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm292419.htm>
5. Asensio A, Monge D. Epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2012;30(6):333–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X11003119>
6. Marín M, Martín A, Alcolea A, Iglesias C, Alcalá L, Peláez T, et al. First case of autochthonous *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 detected in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2014 Jun [cited 2018 Jan 5];32(6):355–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X13002103>
7. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-García A, et al. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill* [Internet]. 2008 Jul 31 [cited 2018 Jan 7];13(31). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18761902>
8. Rodríguez-pardo D, Almirante B. Infección por *Clostridium difficile*. *Gastroenterol y Hepatol Contin* [Internet]. 2011;10(3):140–2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1578155011700328>
9. Alcalá-Hernández L, Mena-Ribas A, Niubó-Bosh J, Marín-Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. Vol. 34, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2016. 595-602 p.
10. Alcal L, Infecciosas E, Hospital VIH, Universitario G, Mara G. Estrategia diagnóstica de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) Factores de virulencia. (Icd).
11. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical M, Infectious D. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*

- [Internet]. 2014;20 Suppl 2(March):1–26. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=24118601>
12. Bauer MP, van Dissel JT, Kuijper EJ. Clostridium difficile: controversies and approaches to management. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(6):517–24.
 13. Almirante B, Infecioses SM. Clostridium difficile Protección Diarrea.
 14. :: CIMA :: Centro de información de medicamentos [Internet]. [cited 2018 Jan 7]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
 15. D'Ostroph A, So T-Y. Treatment of pediatric Clostridium difficile infection: a review on treatment efficacy and economic value. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Jan 6];Volume 10:365–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29089778>
 16. 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):440–7.
 17. Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IAO. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in Clostridium difficile infections: A meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(11):2892–900.
 18. GENESIS-SEFH-AFinf. Fidaxomicina Tratamiento de la infección por Clostridium difficile y prevención de recaídas. 2012.
 19. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, et al. Tolevamier, a Novel Nonantibiotic Polymer, Compared with Vancomycin in the Treatment of Mild to Moderately Severe Clostridium difficile-Associated Diarrhea. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006 Aug 15 [cited 2018 Jan 25];43(4):411–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16838228>
 20. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, Metronidazole, or Tolevamier for Clostridium difficile Infection: Results From Two Multinational, Randomized, Controlled Trials. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2018 Jan 25];59(3):345–54. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799326>

21. Blendon RJ, Kim MK, Benson JM. Treatment with Monoclonal Antibodies against *Clostridium difficile* Toxins. *Perspective* [Internet]. 2010;363(1):1–3. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:New+engla+nd+journal#0>
22. Rees WD, Steiner TS. Adaptive immune response to *Clostridium difficile* infection: A perspective for prevention and therapy. *Eur J Immunol* [Internet]. 2017 Dec 22 [cited 2018 Jan 7]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29272036>
23. Brandt LJ. Fecal Microbiota Therapy with a Focus on *Clostridium difficile* Infection. *Psychosom Med*. 2017;79(8):868–73.
24. Kelly BJ, Tebas P. Clinical practice and infrastructure review of fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Chest* [Internet]. 2017;(October):1–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369217326946>
25. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK-F, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Dec 19 [cited 2018 Jan 5]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006095.pub4>
26. Guery B, Menichetti F, Anttila V-J, Adomakoh N, Aguado JM, Bisnauthsing K, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017 Dec 19 [cited 2018 Jan 5]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29273269>