Tratamiento de diarrea asociada a *Clostridium difficile*, según gravedad de la enfermedad.

A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. Zar A F, Bakkanagari R S, Moorthi K M L S T, et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 302-7.

Clostridium difficile es la etiología infecciosa más común de las diarreas nosocomiales en adultos, pese a lo cual existe poca evidencia que compare los dos antimicrobianos más frecuentemente empleados para su tratamiento. El objetivo de los autores fue comparar la eficacia de metronidazol vs vancomicina en el tratamiento de la diarrea asociada a *C. difficile* (DACD), estratificando según su gravedad.

Métodos: El estudio se realizó en Saint Francis Hospital, Evanston, Illinois. Se enrolaron, prospectivamente, entre 1994 y 2002, aquellos pacientes con diarrea (definida como ≥ 3 deposiciones no formadas al día) y toxina A de *C. difficile* demostrada en deposiciones o, colitis pseudomembranosa en colonoscopia. Se excluyeron los pacientes con complicaciones intra-abdominales con riesgo vital, mujeres embarazadas, antecedente de fracaso de tratamiento previo de DACD, alergia a alguna de los medicamentos en estudio y uso de vancomicina *per os* (p.o.) o metronidazol ev/p.o. en los 14 días previos. Los pacientes elegidos se estratificaron por gravedad de la enfermedad, en *leve* y *grave*, según puntaje asociado a edad, fiebre, hipoalbuminemia, leucocitosis, colitis pseudomembranosa y requerimiento de ingreso a UCI. Luego, se randomizaron en forma ciega a tratamiento por 10 días con metronidazol p.o. (250 mg 4 veces/d) o vancomicina p.o. (125 mg 4 veces/d) + placebos respectivos. Se consideraron como *outcomes* primarios: *curación* (resolución de la diarrea a los 6 días y negativización de la toxina a los días 6 y 10), *fracaso* (persistencia de la diarrea o toxina tras 6 días de tratamiento, necesidad de colectomía o muerte después de 5 días de tratamiento) y *recaída* (recurrencia de toxina positiva a los 21 días, después de una cura inicial).

Resultados: Se randomizaron 172 pacientes, de los cuales 22 (9 con enfermedad leve y 13 con enfermedad grave) abandonaron el estudio previo a completar los 10 días de tratamiento. De los 150 pacientes que completaron el estudio, 81 tenían enfermedad leve y 69 enfermedad grave. No hubo diferencias significativas en las características basales entre los pacientes de cada grupo de tratamiento. La tasa global de cura fue de 84% (66/79 pacientes) en el grupo metronidazol y 97% (69/71 pacientes) en el grupo vancomicina ($p = 0,006$). Entre los pacientes con enfermedad leve, la curación se logró en 90% (37/41) del grupo metronidazol y en 98% (39/41) del grupo vancomicina ($p = 0,36$). Por su parte, entre los pacientes con enfermedad grave, el tratamiento produjo cura clínica en 76% (29/38) del grupo metronidazol y en 97% (30/31) del grupo vancomicina ($p = 0,02$). Respecto a las recaídas, no hubo diferencias estadísticamente significativas en grupo metronidazol vs vancomicina: 8 vs 5% respectivamente, para enfermedad leve ($p = 0,67$), y 21 vs 10%, respectivamente, para enfermedad grave ($p = 0,3$). Tampoco hubo diferencias en la incidencia de reacciones adversas en ambos grupos, sólo hubo un cambio de tratamiento por náuseas y/o vómitos.

Comentario: Este trabajo es el primer estudio pros-

pectivo, randomizado, doble ciego, que compara los dos principales antimicrobianos disponibles para el tratamiento de la DACD, revelando una superioridad de vancomicina sobre metronidazol para el tratamiento de los cuadros graves, sin evidenciar diferencias respecto a la ocurrencia de recaídas y reacciones adversas, con uno u otro tratamiento. Metodológicamente, se trata de un estudio bien diseñado: con una secuencia de randomización oculta; buen manejo del ciego respecto de los pacientes y tratantes, aunque no se explicita si también lo eran los adjudicadores de evento, lo que podría introducir sesgo; con criterios de inclusión y exclusión claros y grupos de características similares al inicio del estudio. En desmedro de la validez interna del trabajo están el que el análisis no se haya hecho por intención de tratar, sumado a la pérdida inicial de 22 pacientes que no fueron incluidos en el análisis posterior. Otro punto importante que no fue considerado en este estudio es el eventual riesgo de desarrollo de *Enterococcus* resistente a vancomicina secundario al uso de vancomicina oral. Al respecto, la literatura disponible no ha logrado establecer una relación causal entre estos dos hechos: los reportes iniciales sugerían causalidad^{1,2}, pero esto ha cambiado en los últimos años, con trabajos publicados más recientemente que no han logrado confirmar esta asociación³⁻⁵. De todas formas, no se puede considerar un tema zanjado y hay que tenerlo presente a la hora de pensar indicar el uso de vancomicina v.o. Pese a lo anterior, y a la luz de los hallazgos de este estudio, parece interesante considerar el tratamiento con vancomicina de entrada en todos aquellos pacientes que se presenten con una DACD grave.

Referencias

- 1.- Van der Auwera P, Pensart N, Korten, Murray B, Leclercq R. Influence of oral glycopeptide on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. J Infect Dis 1996; 173: 1129-36.
- 2.- Lubner AD, Jacobs R A, Jordan M, Guglielmo B J. Relative importance of oral vs intravenous vancomycin exposure to the development of vancomycin-resistant enterococci. J Infect Dis 1996; 173: 1292-3.
- 3.- Salgado C, Giannetta E, Farr B. Failure to develop vancomycin-resistant *Enterococcus* with oral vancomycin treatment. Infect Control & Hosp Epidemiol 2004; 25: 413-7.
- 4.- Carmeli Y, Eliopoulos G, Samore M. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus*. Emerg Infect Dis 2002; 8: 802-7.
- 5.- Ghanem G, Hachem R, Jiang Y, Chemaly R F, Raad I. Outcomes for and risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in cancer patients. Infect Control & Hosp Epidemiol 2007; 28: 1054-9.

Inés Cerón A.