

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Presentación de un caso.

Diarrhea associated with *Clostridium difficile*. A case report.

Diarréia associada a *Clostridium difficile*. Relato de caso.

Carlos E. Valmaña Sánchez^I, Raisa Martínez Casanueva^{II}, Willian O. Savigne Gutiérrez^{III}, Abran A. Martínez Hernández^{IV} y José A. Barnes Domínguez^V

RESUMEN

Clostridium difficile (*C. difficile*) es un bacilo gram positivo esporulado que forma parte de la microbiota intestinal de entre el 1 al 3 % de los adultos sanos. En los últimos años ha habido un aumento considerable en la mortalidad e incidencia de la diarrea asociada a *C. difficile* en pacientes hospitalizados debido a la aparición de cepas hipervirulentas y al uso inapropiado de los antibióticos con brotes de colitis severa y recurrente. Se presenta una paciente con antecedentes de diabetes tipo II, e hipertensión arterial, con diagnóstico de pie diabético que llevo tratamiento con ceftriaxona y metronidazol y luego cefotaxima. Presentó diarreas acompañada de febrícula y se le administro metronidazol, continuando con las diarreas y fiebre de 38 °C y dolor abdominal, se suspende el metronidazol y se comienza con vancomicina continuando con diarreas líquidas, febrícula y molestias abdominales. Se le toma muestra siendo positiva la presencia de *C. difficile* en el cultivo de las heces, interpretándose como una primera recurrencia y se le administra metronidazol. Se evidenció que no se cuenta con el algoritmo adecuado para el diagnóstico de la diarrea y/o colitis pseudomembranosa asociada a *C. difficile* y que no se realiza el mejor uso de la política de antimicrobianos ni está definido un esquema para el tratamiento de esta entidad nosológica. Se sugiere el cumplimiento de un algoritmo efectivo para el mejor diagnóstico y un esquema de tratamiento para esta enfermedad en nuestro sistema de salud.

Palabras clave: Diarrea, diagnóstico, *Clostridium difficile*, vancomicina, metronidazol.

- ^I Especialista de segundo grado en Microbiología y MSc en Bacteriología-Micología. Laboratorio de Microbiología. Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Dr. Salvador Allende.
- ^{II} Especialista de primer grado en Microbiología. MSc en Infectología y Enfermedades Tropicales. Profesora auxiliar. Jefa del laboratorio de Microbiología. Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Dr. Salvador Allende.
- ^{III} Especialista de segundo grado en Angiología y Cirugía Vascular. Profesor auxiliar. Investigador auxiliar. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular.
- ^{IV} Especialista de primer grado en Angiología y Cirugía Vascular. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular.
- ^V Especialista de primer grado en Medicina General Integral y Medicina interna. Profesor auxiliar. Investigador auxiliar. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular.

Recibido: 13-julio-2022

Aprobado: 14-agosto-2022

*** Correspondencia:**

Carlos E. Valmaña Sánchez, correo electrónico: carlosdrchef@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Valmaña CE, Martínez R, et al. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Presentación de un caso. UO Medical Affairs. 2022;1(2): 109-116.

ABSTRACT

Clostridium difficile (*C. difficile*) is a sporulated gram-positive bacillus that is part of the intestinal microbiota of between 1 to 3 % of healthy adults. In recent years there has been a considerable increase in the mortality and incidence of diarrhea associated with *C. difficile* in hospitalized patients due to the appearance of hypervirulent strains and the inappropriate use of antibiotics with outbreaks of severe and recurrent colitis. A patient with a history of type II diabetes and arterial hypertension is presented, with a diagnosis of diabetic foot who was treated with ceftriaxone and metronidazole and then cefotaxime. He presented diarrhea accompanied by low-grade fever and metronidazole was administered, continuing with diarrhea and fever of 38 °C and abdominal pain. Metronidazole was discontinued and vancomycin was started, continuing with liquid diarrhea, low-grade fever and abdominal discomfort. A sample was taken and the presence of *C. difficile* was positive in the stool culture, interpreting it as a first recurrence, and metronidazole was administered. It was evidenced that there is no adequate algorithm for the diagnosis of diarrhea and/or pseudomembranous colitis associated with *C. difficile* and that the best use of the antimicrobial policy is not made, nor is a scheme defined for the treatment of this entity. nosological. An effective algorithm for the best diagnosis and a treatment scheme for this disease in our health system is proposed.

Key words: Diarrhea, diagnosis, *Clostridium difficile*, vancomycin, metronidazole

RESUMO

Clostridium difficile (*C. difficile*) é um bacilo gram-positivo esporulado que faz parte da microbiota intestinal de 1 a 3 % dos adultos saudáveis. Nos últimos anos houve um aumento considerável na mortalidade e incidência de diarreia associada ao *C. difficile* em pacientes hospitalizados devido ao aparecimento de cepas hipervirulentas e ao uso inadequado de antibióticos com surtos de colite grave e recorrente. Apresenta-se um paciente com histórico de diabetes tipo II e hipertensão arterial, com diagnóstico de pé diabético que foi tratado

com ceftriaxona e metronidazol e depois cefotaxima. Apresentou diarreia acompanhada de febre baixa e foi administrado metronidazol, continuando com diarreia e febre de 38 °C e dor abdominal, suspendeu-se metronidazol e iniciou-se vancomicina, continuando com diarreia líquida, febre baixa e desconforto abdominal. Uma amostra foi coletada e a presença de *C. difficile* foi positiva na cultura de fezes, interpretando-a como uma primeira recorrência, e foi administrado metronidazol. Evidenciouse que não existe um algoritmo adequado para o diagnóstico de diarreia e/ou colite pseudomembranosa associada ao *C. difficile* e que não se faz o melhor uso da política antimicrobiana, nem se define um esquema para o tratamento desta entidade. Um algoritmo eficaz para o melhor diagnóstico e um esquema de tratamento para esta doença em nosso sistema de saúde é proposto.

Palavras chave: Diarréia, diagnóstico, *Clostridium difficile*, vancomicina, metronidazol.

INTRODUCCIÓN

La diarrea asociada a *Clostridioides* (también conocido como *Clostridium difficile* (DACD) es una entidad frecuente asociada a la atención de salud en países desarrollados^{1,2}, por lo menos 30 % de los casos de diarrea nosocomial están asociados a *C. difficile* y de 50 % a 70 % cuando se consideran los casos de colitis asociada a antibióticos^{3,4}. *C. difficile* es una bacteria anaerobia productora de toxinas A y B con efecto enterotóxico y citotóxico a nivel del colon; y que ha ocasionado los brotes epidémicos en Canadá, los Estados Unidos de América (EUA) y Europa por la aparición de la cepa hipervirulenta ribotipo 027 productora de toxina binaria^{4,5}. El espectro clínico de la infección por *C. difficile* (ICD) puede incluir desde portadores y formas leves de diarrea, hasta las manifestaciones clínicas más graves como la colitis pseudomembranosa con complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente^{5,6}.

Clostridium difficile es un bacilo Gram positivo, formador de esporas, que forma parte de la microbiota intestinal normal del 1 a 3 % de los adultos sanos. La infección se transmite principal-

mente por vía fecal oral. Se adquiere por la ingestión de esporas resistentes al medio ambiente y al pH ácido del estómago. Una vez en el intestino delgado las esporas germinan a su estado vegetativo. Cualquier factor que altere la microbiota habitual del colon favorece la colonización por *C. difficile*, ya que no hay otras bacterias con las cuales competir por nutrientes, permitiendo así su crecimiento y multiplicación, y la producción de toxinas⁷⁻⁹.

Las principales toxinas producidas por esta bacteria son la toxina A, una enterotoxina (tcd A), y la toxina B, una citotoxina (tcd B), ambas proinflamatorias y responsables en gran parte de la virulencia asociada al cuadro de colitis pseudomembranosa. Algunas cepas pueden producir ambas toxinas. Ciertas cepas producen también una toxina binaria, la cual se piensa contribuye en algunos casos a la virulencia⁷⁻¹⁰.

El espectro clínico de esta enfermedad puede ir desde el estado de portador, a diarrea episódica hasta una colitis pseudomembranosa severa^{7,8}.

En un hospital Docente Clínico-Quirúrgico que atiende enfermedades de alta complejidad como el «Salvador Allende», y que se realiza diagnóstico microbiológico al Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular, los pacientes reciben tratamiento antibiótico de amplio espectro que es reconocido como el principal factor de riesgo de DACD^{6,11}.

Varios métodos de laboratorio pueden ser usados para el diagnóstico de esta bacteria, sus toxinas o el daño celular que ocasiona³⁻⁶. El ensayo de citotoxicidad celular inicialmente fue considerada el «estándar de oro» por su alta especificidad, pero estudios recientes han demostrado que el cultivo toxigénico tiene mayor sensibilidad convirtiéndose en el método de referencia; sin embargo, es una técnica de alto costo, baja disponibilidad y dependiente del tiempo^{3,5,6}. Actualmente no existe ninguna técnica que por sí sola pueda ser lo suficientemente costo-eficaz como para ser usada como método único en el diagnóstico de ICD, esto ha dado lugar al diseño de varios algoritmos diagnósticos que aprovechan lo mejor de cada una de las pruebas¹²⁻¹⁴.

PRESENTACIÓN DE CASO

Se ingresa paciente femenina de 55 años de edad en el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (INA) con antecedentes patológicos personales de diabetes tipo II e hipertensión arterial desde hace 17 años, con diagnóstico de pie diabético, presentando una lesión en el dedo pulgar y una ulcera plantar del pie izquierdo.

La paciente había sido hospitalizada en la provincia de Matanzas donde se le aisló un *Proteus mirabilis* de la ulcera plantar izquierda para lo cual le pusieron tratamiento antimicrobiano con ceftriaxona cada 12 horas por 21 días y metronidazol cada 8 horas por diez días. Al terminar el tratamiento y no mejorar es remitida al INA. Cuando es recibida en el INA es valorada por los especialistas tomándose muestra para cultivo microbiológico de la ulcera plantar y el dedo pulgar y deciden ponerle tratamiento antimicrobiano con cefotaxima por siete días en espera del resultado del cultivo microbiológico. La paciente mantiene buen estado general y signos vitales estables. A los cuatro días del tratamiento antimicrobiano comienza con diarreas líquidas amarillo verdosas, en poca cantidad, pero con una frecuencia de más de diez deposiciones al día, sin mucus ni sangre. Se acompañaban de febrícula (lo que correspondería con infección de leve a moderado^{15,16}) y se le administra tratamiento con metronidazol, una tableta de 500 mg cada 8 horas. Al segundo día cesan las diarreas y al tercer día de tratamiento comienzan nuevamente las diarreas líquidas, sin sangre pero con mucus conjuntamente con fiebre de 38 °C y dolor abdominal. En el leucograma aparece una leucocitosis con presencia de neutrófilos no segmentados (infección severa sin complicaciones). Se decide suspender el metronidazol y comenzar con tratamiento con vancomicina, un bulbo cada 8 horas por vía endovenosa, por siete días y al quinto día comenzar también por vía oral y acortar el horario del régimen endovenoso a cada 6 horas.

La paciente estuvo una semana sin diarreas y estas recomenzaron nuevamente de forma líquida, acompañadas de febrícula y molestias abdominales, lo que según la literatura revisada correspondería con una reinfección¹⁷⁻¹⁹. En ese momento se le tomó muestra para coprocultivo, cultivo de *C. difficile* y

examen parasitológico de las heces. Siendo negativo para enteropatógenos tipo *Salmonella* y *Shigella* y positivo para la presencia de *C. difficile*. El resultado del examen parasitológico no mostró presencia de huevos, larvas, (oo)quistes, trofozoítos de parásitos. Con estos resultados clínicos y microbiológicos se determinó que estamos en presencia de una diarrea asociada a *C. difficile* (infección de leve a moderada) y se le administró nuevamente tratamiento antimicrobiano con metronidazol en tabletas de 500 mg, cada 8 horas por diez, días interpretando esto como una primera recurrencia. Después de terminado el tratamiento, desaparecieron las diarreas y una evaluación al mes corroboró que había remitido totalmente la diarrea asociada a *C. difficile*.

DISCUSIÓN

La infección por *C. difficile* en la actualidad continúa siendo una complicación importante de la terapia antimicrobiana. Corresponde a un 20 % de las infecciones nosocomiales y se le atribuye una mortalidad de 6-15 % en pacientes hospitalizados y tratados con antibióticos para infecciones severas²⁰⁻²². El espectro clínico de esta enfermedad se encuentra influenciado por 2 factores: la virulencia de la cepa infectante y la respuesta inmune del hospedero. La mayoría de los antibióticos pueden inducir la infección por *C. difficile*; sin embargo, los más frecuentemente asociados han sido ampicilina, cefalosporinas, clindamicina, y fluoroquinolonas^{20,21}.

La presentación de este caso nos demuestra que no tenemos las condiciones creadas para el diagnóstico microbiológico de la infección asociada a *C. difficile* en nuestro Hospital ni en el sistema nacional de salud pública por no contar con los medios diagnósticos necesarios para hacerlo como son los cultivos toxigénicos (estándar de oro), estudios de citotoxicidad para detectar la presencia de las toxinas A y B y la técnica para la detección del antígeno común de *C. difficile* o GDH (Glutamato deshidrogenasa), ambos por métodos inmunoenzimáticos tipo ELISA. Además, sería conveniente el estudio de ácidos nucleídos y otros marcadores de epidemiología molecular útiles para diagnóstico y detección de cepas con mayor poder de patogenicidad y virulencia²³⁻²⁶.

También este caso nos muestra que en el hospital no se está haciendo un buen uso de la política antimicrobiana y que es necesario establecer pautas profilácticas y terapéuticas bien estructuradas para evitar futuras infecciones por *C. difficile* que permitan controlar y erradicar la infección nosocomial lo más rápido posible, acortando además la estadía hospitalaria, tema crucial para la evolución del paciente y el costo hospitalario.

Concluimos y proponemos que para el diagnóstico microbiológico de la ICD, ya sea la diarrea asociada o la colitis pseudomembranosa, el algoritmo debiera ser: 1- Cultivo de toxicidad (cultivo anaerobio convencional para aislar la cepa y determinar la presencia de toxinas); 2- Detección de toxina A y B en las heces; y 3- Detección del antígeno común de *C. difficile* (GDH), esto asociado al diagnóstico clínico y en los casos que los requiera también el diagnóstico endoscópico²⁷⁻³³.

Desde el punto de vista clínico terapéutico se debe establecer el siguiente algoritmo 1- Infección de leve a moderada (menos de 6 deposiciones al día y leucocitosis $< 15000/\text{mm}^3$); 2- Infección severa (diarrea profusa > 6 deposiciones al día, leucocitosis $> 15000/\text{mm}^3$, dolor abdominal (no abdomen agudo) y albumina $< 3 \text{ gr/dL}$); 3- Infección severa complicada (ingreso en unidad crítica, hipotensión con o sin DVA, fiebre de más de 38°C , íleo, compromiso de conciencia, leucocitosis $> 35000/\text{mm}$ o $< 2000/\text{mm}$, lactato $> 2 \text{ mmol/L}$ y fallo de algún órgano³⁴⁻⁴⁰).

Para organizar el tratamiento se propone: Primer episodio: 1- Infección de leve a moderada (metronidazol 500 mg, 3 veces al día, por vía oral, durante diez días); 2- Infección severa (vancomicina de 125-500 mg, 4 veces al día, por vía oral, por 14 días); 3- Infección severa complicada (vancomicina de 125-500 mg, 4 veces al día, por vía oral o por sonda nasointestinal o 500 mg en 500 mL de suero fisiológico, 4 veces al día, por vía rectal, como enema de retención en caso de íleo o distensión abdominal significativa junto con metronidazol 500 mg, 3 veces al día, por vía endovenosa, por 14 días. Primera recurrencia: El mismo esquema del primer episodio estratificando al paciente en base al cuadro clínico. Segunda recurrencia: Vancomicina 125 mg, 4 veces al día por vía oral du-

rante 14 días, seguido de 125 mg, dos veces al día por vía oral, durante siete días, seguido de 125 mg, cada 48 horas por vía oral, durante 7 días, seguido de 125 mg cada 72 horas, por vía oral, durante 14 días o vancomicina 125 mg, cuatro veces al día, por vía oral, durante 10 días, seguido de pulsos de vancomicina 125 mg cada tres días, por 10 veces. Tercera o más recurrencias: Trasplante de microbiota fecal⁴¹⁻⁵⁰.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 **Guh AY, Kutty PK.** Clostridioides difficile Infection. Ann Intern Med [Internet]. 2018; 169(7):ITC49- ITC64. Disponible en: <http://doi.10.7326/AITC201810020>
- 2 **Guery B, Galperine T, Barbut F.** Clostridioides difficile: diagnosis and treatments. BMJ [Internet]. 2019;366:I4609. Disponible en: <http://doi.10.1136/bmj.l4609>
- 3 **Álvarez DA, González AM, Gonzáles D, Franyuti GA, Díaz A, Vásquez R.** Perspectivas históricas y vigentes sobre la infección por Clostridium difficile. Rev Gastroenterol Mex [Internet]. 2018;83(1):41-50. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.rgmx.2017.03.004>
- 4 **Zea JW, Salazar CL.** Enfermedad asociada a Clostridium difficile: prevalencia y diagnóstico por laboratorio. Infectio. [Internet]. 2012;16(4):211-222. Disponible en: [http://doi.10.1016/S0123-9392\(12\)70016-4](http://doi.10.1016/S0123-9392(12)70016-4)
- 5 **Meyer SL, Espinoza AR, Quera PR.** Infección por Clostridium difficile: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. Rev. Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2014;25(3):473-484. Disponible en: [http://doi.10.1016/S0716-8640\(14\)70064-1](http://doi.10.1016/S0716-8640(14)70064-1)
- 6 **Pérez M, Hurtado AI, Couto I, et al.** Abordaje multidisciplinario de la infección por Clostridium difficile. Rev Chil Infectol [Internet]. 2013;30(2):165-185. Disponible en: <http://doi.10.4067/S0716-10182013000200008>
- 7 **Goudarzi M, Sadat S, Goudarzi H, Mehdizadeh E, Nazeri S.** Clostridium difficile Infection: epidemiology, pathogenesis, risk factors, and therapeutic options. Scientifica [Internet]. 2014; 2014(2):916826. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/916826>
- 8 **Mulherin DW, Hutchison AM, Thomas GJ, et al.** Concordance of the SHEA-IDSa severity classification for Clostridium difficile infection and the ATLAS bedside scoring system in hospitalized adult patients. Infection [Internet]. 2014;42(6): 999- 1005. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0671-8>
- 9 **Scaria J, Chen JW, Useh N, et al.** Comparative nutritional and chemical phenome of Clostridium difficile isolates determined using phenotype microarrays. Int J Infect Dis [Internet]. 2014;27:20-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.06.018>
- 10 **Planche T, Aghaizu A, Holliman R, et al.** Diagnosis of Clostridium difficile infection by Toxin Detection Kits: a systematic review. The Lancet Infectious Diseases [Internet]. 2008; 8(12):777-784. Disponible en: [http://doi.10.1016/S1473-3099\(08\)70233-0](http://doi.10.1016/S1473-3099(08)70233-0)
- 11 **Abreu AT, Velarde JA, Zavala MR, Remes JM, Carmona RI, Aldana JM, et al.** Consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por Clostridium difficile. Rev Gastroenterol Mex [Internet]. 2019;84(2):204-219. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.rgmx.2018.12.001>
- 12 **Guery B, Galperine T, Barbut F.** Clostridioides difficile: diagnosis and treatments. BMJ [Internet]. 2019;366:14609. Disponible en: <http://doi.10.1136/bmj.l4609>
- 13 **McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al.** Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. [Internet]. 2018;66(7):e1-e48. Disponible en: <http://doi.10.1093/cid/ciy149>
- 14 **Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al.** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2016;22(4): S63-81. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.cmi.2016.03.010>

- ¹⁵ **Kee VR.** Clostridium difficile infection in older adults: a review and update on its management. *Am J Geriatr Pharmacother* [Internet]. 2012;10(1):14-24. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.amjopharm.2011.12.004>
- ¹⁶ **Poutanen SM, Simor AE.** Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *CMAJ* [Internet]. 2004 Jul 6; 171(1):51-58. Disponible en: <http://doi.10.1503/cmaj.1031189>
- ¹⁷ **Bartlett JG.** Antibiotic-Associated Diarrhea. *N Engl J Med* [Internet]. 2002;346:334-339. Disponible en: <http://doi.10.1056/NEJMcp011603>
- ¹⁸ **Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al.** The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2010; 23(3):529-549. Disponible en: <http://doi.10.1128/CMR.00082-09>
- ¹⁹ **Sunenshine RH, McDonald LC.** Clostridium difficile-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2006;73(2):187-197. Disponible en: <http://doi.10.3949/ccjm.73.2.187>
- ²⁰ **Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S.** Clostridium difficile Infection: epidemiology, pathogenesis, risk factors, and therapeutic options. *Scientifica* [Internet]. 2014;2014: 916826. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/916826>
- ²¹ **Mulherin DW, Hutchison AM, Thomas GJ, Hansen RA, Childress DT.** Concordance of the SHEA-IDSA severity classification for Clostridium difficile infection and the ATLAS bedside scoring system in hospitalized adult patients. *Infection* [Internet]. 2014;42(6):999-1005. Disponible en: <http://doi.10.1007/s15010-014-0671-8>
- ²² **Scaria J, Chen JW, Useh N, He H, McDonough SP, Mao C, et al.** Comparative nutritional and chemical phenome of Clostridium difficile isolates determined using phenotype microarrays. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2014; 27:20-25. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.ijid.2014.06.018>
- ²³ **Tenover FC, Baron EJ, Peterson LR, Persing DH.** Laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection can molecular amplification methods move us out of uncertainty? *J Mol Diagn* [Internet]. 2011;13(6):573-582. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.jmoldx.2011.06.001>
- ²⁴ **Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al.** Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(4):478-498. Disponible en: <http://doi.10.1038/ajg.2013.4>
- ²⁵ **O'Horo JC, Jones A, Sternke M, Harper C, Safdar N.** Molecular techniques for diagnosis of Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2012;87(7):643-651. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.mayocp.2012.02.024>
- ²⁶ **Calderaro A, Buttrini M, Martinelli M, et al.** Comparative analysis of different methods to detect Clostridium difficile infection. *New Microbiol* [Internet]. 2013;36(1):57-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23435816/>
- ²⁷ **Clements A, Soares R, Tatem AJ, Paterson DL, Riley TV.** Clostridium difficile PCR ribotype 027: assessing the risks of further worldwide spread. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010;10(6):395-404. Disponible en: <https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473309910700803/fulltext>
- ²⁸ **Kufelnicka AM, Kirn TJ.** Effective Utilization of Evolving Methods for the Laboratory Diagnosis of Clostridium difficile Infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011;52(12):1451-1457. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/cir201>
- ²⁹ **Planche T, Aghaizu A, Holliman R, Riley P, Poloniecki J, Breathnach A, et al.** Diagnosis of Clostridium difficile infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2008;8(12):777-784. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70233-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70233-0)
- ³⁰ **Eastwood K, Else P, Charlett A, Wilcox M.** Comparison of nine commercially available Clostridium difficile toxin detection assays, a real-time PCR assay for *C. difficile* tcdB, and a glutamate dehydrogenase detection assay to cytotoxin testing and cytotoxic culture

- methods. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2009;47(10):3211–3217. Disponible en: <https://read.qxmd.com/read/19710274/comparison-of-nine-commercially-available-clostridium-difficile-toxin-detection-assays-a-real-time-pcr-assay-for-c-difficile-tcdb-and-a-glutamate-dehydrogenase-detection-assay-to-cytotoxin-testing-and-cytotoxigenic-culture-methods>
- 31 **Deshpande A, Pasupuleti V, Pant Ch, Hall G, Jain A.** Potential value of repeat stool testing for *Clostridium difficile* stool toxin using enzyme immunoassay. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2010;26(11):2635–2641. Disponible en: <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.522155>
- 32 **Shetty N, Wren MW, Coen PG.** The role of glutamate dehydrogenase for the detection of *Clostridium difficile* in faecal samples: a meta-analysis. *J Hosp Infect* [Internet]. 2011;77(1):1–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.07.024>
- 33 **Schmidt ML, Gilligan PH.** *Clostridium difficile* testing algorithms: what is practical and feasible? *Anaerobe* [Internet]. 2009;15(6):270–273. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2009.10.005>
- 34 **Hernández C, Naour S, Álvarez M, Paredes D.** Infecciones causadas por *Clostridium difficile*: una visión actualizada. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2012;29(4):434–445. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000400011>
- 35 **Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, 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* [Internet]. 2010;31(5):431–455. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/651706>
- 36 **Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach Sh, Onderdonk AB.** Antibiotic-Associated Pseudomembranous Colitis Due to Toxin-Producing *Clostridia*. *N Engl J Med* [Internet]. 1978;298:531–534. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM197803092981003>
- 37 **Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al.** Guidelines for Diagnosis, Treatment and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013;108(4):478–498. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/ajg.2013.4>
- 38 **García C, Samalvides F.** Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: características clínicas y epidemiológicas. *Acta Méd Peruana* [Internet]. 2008;25(2):74–76. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172008000200005&lng=es
- 39 **Predrag S.** Analysis of risk factors and clinical manifestations associated with *Clostridium difficile* disease in Serbian hospitalized patients. *Brazilian J Microbiol* [Internet]. 2016;47(4):902–910. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.07.011>
- 40 **Martínez AA, Estrada LO, Tomé P, Salazar J.** Diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. *Med Int Méx* [Internet]. 2018;34(1):9–18. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1921>
- 41 **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* [Internet]. 2007;45(3):302–307. Disponible en: <http://doi.org/10.1086/519265>
- 42 **Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora O, Retse P, Odeyemi I.** Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2014;69(11):2892–900. Disponible en: <http://doi.org/10.1093/jac/dku261>
- 43 **Debast SB, Bauer MP, Kuijper J.** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014;20(2):1–26. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/1469-0691.12418>
- 44 **Aljafel NA, Al-Shaikhy HH, Alnahdi MA, Thabit AK.** Incidence of *Clostridioides difficile* at a Saudi Tertiary Academic Medical Center and compliance with IDSA/SHEA,

ACG and ESCMID guidelines for treatment over a 10-year period. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020; 13(8):1156-1160. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.jiph.2020.03.007>

45 **Bauer MP, Kuijper EJ, Van JT.** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2009; 15(12):1067-1079. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x>

46 **Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, et al.** Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* [Internet]. 1983;2(8358):1043-1046. Disponible en: [http://doi.10.1016/s0140-6736\(83\)91036-x](http://doi.10.1016/s0140-6736(83)91036-x)

47 **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* [Internet]. 2007;45 (3):302-307. Disponible en: <http://doi.10.1086/519265>

48 **Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, et al.** Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011;9(12):1044-1049. Disponible en: <http://doi.10.1016/j.cgh.2011.08.014>

49 **Koenigsknecht MJ, Young VB.** Faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: current promise and future needs. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2013;29(6):628-632. Disponible en: <http://doi.10.1097/MOG.0b013e328365d326>

50 **Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al.** Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368:407-415. Disponible en: <http://doi.10.1056/NEJMoa1205037>

