



CHICAGO JOURNALS



Guías de práctica clínica para la infección por *Clostridium difficile* en adultos: actualización 2010 realizada por la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA) •

Author(s): Stuart H. Cohen , MD, Dale N. Gerding , MD, Stuart Johnson , MD, Ciaran P. Kelly , MD, Vivian G. Loo , MD, L. Clifford McDonald , MD, Jacques Pepin , MD, Mark H. Wilcox , MD

Source: *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Vol. 31, No. 5 (May 2010), pp. T1-T28

Published by: [The University of Chicago Press](#) on behalf of [The Society for Healthcare Epidemiology of America](#)

Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/10.1086/657453>

Accessed: 12/05/2011 12:28

Your use of the JSTOR archive indicates your acceptance of JSTOR's Terms and Conditions of Use, available at <http://www.jstor.org/page/info/about/policies/terms.jsp>. JSTOR's Terms and Conditions of Use provides, in part, that unless you have obtained prior permission, you may not download an entire issue of a journal or multiple copies of articles, and you may use content in the JSTOR archive only for your personal, non-commercial use.

Please contact the publisher regarding any further use of this work. Publisher contact information may be obtained at <http://www.jstor.org/action/showPublisher?publisherCode=ucpress>.

Each copy of any part of a JSTOR transmission must contain the same copyright notice that appears on the screen or printed page of such transmission.

JSTOR is a not-for-profit service that helps scholars, researchers, and students discover, use, and build upon a wide range of content in a trusted digital archive. We use information technology and tools to increase productivity and facilitate new forms of scholarship. For more information about JSTOR, please contact support@jstor.org.



The University of Chicago Press and The Society for Healthcare Epidemiology of America are collaborating with JSTOR to digitize, preserve and extend access to Infection Control and Hospital Epidemiology.

<http://www.jstor.org>

Guías de práctica clínica para la infección por *Clostridium difficile* en adultos: actualización 2010 realizada por la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA)

Stuart H. Cohen, MD; Dale N. Gerding, MD; Stuart Johnson, MD; Ciaran P. Kelly, MD; Vivian G. Loo, MD; L. Clifford McDonald, MD; Jacques Pepin, MD; Mark H. Wilcox, MD

Desde la publicación del documento de posición de la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica sobre la infección por *Clostridium difficile* en 1995, han habido importantes cambios en la epidemiología y tratamiento de esta infección. El *C. difficile* continúa siendo la causa más importante de diarrea asociada con el tratamiento médico y es cada vez más importante como patógeno en la comunidad. Se ha identificado una cepa más virulenta de *C. difficile* y ha sido responsable de casos más graves de la enfermedad en todo el mundo. Se han publicado datos que informan sobre la disminución de la eficacia de metronidazol en el tratamiento de la enfermedad severa por *C. difficile*. A pesar del aumento de cantidad de datos disponibles, aún existen áreas de controversia hoy en día. Esta guía actualiza las recomendaciones referentes a la epidemiología, el diagnóstico, el tratamiento, el control de la infección y el manejo ambiental.

Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(5):TI-T28

RESUMEN EJECUTIVO

Esta guía está diseñada para mejorar el diagnóstico y manejo de la infección por *Clostridium difficile* (CDI) en pacientes adultos. Un caso por CDI se define como la presencia de síntomas (generalmente diarrea) y ya sea: un análisis de materia fecal positivo para toxinas de *C. difficile* o *C. difficile* toxigénico, o hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que revelen colitis pseudomembranosa. Además del diagnóstico y el manejo, se presentan la metodología recomendada para el control de infección y manejo ambiental del patógeno. Las recomendaciones están basadas en las mejores prácticas y evidencias disponibles, según lo determinado por el Panel de Expertos designado por la la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA por sus siglas en inglés) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA por sus siglas en inglés) (el Panel de Expertos SHEA-

IDSA). El uso de esta guía puede ser afectado por el tamaño de la institución y de los recursos, tanto financieros como de laboratorio, disponibles en el entorno clínico.

I. Epidemiología: ¿Cuáles son los datos mínimos que deben recopilarse con fines de vigilancia epidemiológica y cómo deben reportarse estos datos?

1. Para aumentar la similitud entre los entornos clínicos, se debe de usar las definiciones de casos estándares disponibles para la vigilancia epidemiológica: (1) inicio de CDI en una instalación de salud (HCF por sus siglas en inglés), asociada a la HCF, (2) inicio de CDI en la comunidad, HCF asociado a CDI y (3) CDI asociada con la comunidad (Figura 1) (B-III).

2. Como mínimo, realice vigilancia epidemiológica para detectar el inicio de CDI en una HCF, y/o asociada con

Fuentes: Department of Internal Medicine, Division of Infectious and Immunologic Diseases, University of California Davis Medical Center, Sacramento, California (S.H.C.); Research Service, Edward Hines Jr. Veterans Affairs Hospital and Infectious Disease Division, Department of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois (D.N.G, S.J.); Division of Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts (C.P.K.); Department of Microbiology, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canadá (V.G.L.); Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Preparedness, Detection and Control of Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia (L.C.M.); Department of Microbiology and Infectious Diseases, University of Sherbrooke, Quebec, Canadá (J.P.); y Department of Microbiology, Leeds Teaching Hospitals National Health Service Trust and Institute of Molecular and Cellular Biology, University of Leeds, Leeds, United Kingdom (M.H.W.).

SHEA and the IDSA wish to express their gratitude to Dr Laila Woc-Coburn for her careful review of this translation.

La versión en inglés de las guías está disponible en vol. 31 en las páginas 431-455.

Manuscrito original recibido el 4 de febrero de 2010; aceptado el 5 de febrero de 2010; publicado en formato electrónico el 22 de marzo de 2010.

© 2010 por The Society for Healthcare Epidemiology of America. Todos los derechos reservados. 0899-823X/2010/3105-000X\$15.00. DOI: 10.1086/657453

una HCF en todas las instalaciones sanitarias que tengan pacientes internados para poder detectar brotes y supervisar la seguridad del paciente (B-III).

3. Expresar la tasa de CDI asociada con la atención médica como el número de casos por 10.000 paciente-días (B-III).

4. Si las tasas de CDI son altas en comparación con las de otros centros o si se nota un brote, estratifique las tasas por ubicación con el fin de encauzar las medidas de control (B-III).

II. Diagnóstico: ¿Cuál es la mejor prueba para diagnosticar la CDI en un laboratorio clínico y cuáles son las opciones aceptables?

5. La prueba para *C. difficile* o sus toxinas debe realizarse en heces de consistencia diarreicas (no sólidas) únicamente, al menos que se sospeche que exista un íleo debido a *C. difficile* (B-II).

6. Las pruebas realizadas en heces de pacientes asintomáticos no son útiles desde el punto de vista clínico, incluyendo el uso como evidencia de cura de CDI. No se recomienda su uso excepto para estudios epidemiológicos (B-III).

7. El cultivo de heces es la prueba más sensible y es esencial para los estudios epidemiológicos (A-II).

8. Aunque el cultivo de heces no es práctico desde el punto de vista clínico debido a la lentitud del tiempo de obtención de resultados, la sensibilidad y especificidad del cultivo de heces seguido por la identificación de una cepa aislada toxigénica (es decir, cultivo toxigénico), realizado por un laboratorio con experiencia, proporciona el estándar contra el cual deben compararse otros resultados de pruebas clínicas (B-III).

9. La prueba de inmunoestudio enzimático (EIA) para la toxina A y B de *C. difficile* es rápida pero menos sensible que el análisis de citotoxina celular y es por lo tanto un enfoque subóptimo alternativo para el diagnóstico (B-II).

10. La prueba de toxinas es la más importante clínicamente, pero la falta de sensibilidad lo obstaculiza como una prueba fiable. Una posible estrategia para solucionar este problema es el método de 2 pasos que usa la detección EIA del glutamato deshidrogenasa (GDH) como análisis inicial de tamizaje y luego usa el estudio de citotoxina celular o cultivo toxigénico como prueba confirmatoria sólo para las muestras de heces que son GDH positivas. Los resultados parecen diferir dependiendo del equipo GDH usado; por lo tanto, hasta que haya más datos disponibles sobre la sensibilidad de esta prueba este enfoque es sólo una recomendación temporal (B-II).

11. La prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) parece ser rápida, sensible y específica y en definitiva podría tratar las inquietudes sobre esta prueba. Es necesario obtener más datos sobre la utilidad de esta prueba antes de que se pueda recomendar como una metodología de rutina (B-II).

12. La repetición de pruebas durante el mismo episodio diarreico es de valor limitado y no se recomienda esta práctica (B-II).

III. Control y prevención de Infecciones: ¿Cuáles son las medidas de control de infección más importantes a poner en práctica en el hospital durante un brote de CDI?

A. Medidas para los trabajadores sanitarios, pacientes y visitantes

13. Los trabajadores sanitarios y visitantes deben usar guantes (A-I) y batas (B-III) al ingresar a la habitación de un paciente con CDI.

14. Hacer hincapié en el cumplimiento de la práctica de higiene de las manos (A-II).

15. En un entorno en el que hay un brote o una tasa mayor de CDI, instruir a los visitantes y a los trabajadores sanitarios que se laven las manos con jabón (o con jabón antimicrobiano) y agua luego de cuidar o tener contacto con pacientes con CDI (B-III).

16. Coloque a los pacientes con CDI en una habitación privada con precauciones de contacto (B-III). Si no hay habitaciones individuales disponibles, agrupe a los pacientes, proporcionando un inodoro para cada paciente (C-III).

17. Mantenga las precauciones de contacto mientras dure la diarrea (C-III).

18. No se recomienda la identificación de rutina de los portadores asintomáticos (pacientes o trabajadores sanitarios) por motivos de control de la infección (A-III) y el tratamiento de dichos pacientes no es eficaz (B-I).

B. Desinfección y limpieza ambiental

19. La identificación y eliminación de las fuentes ambientales de *C. difficile* incluyendo el reemplazo de los termómetros rectales electrónicos por otros desechables, puede reducir la incidencia de CDI (B-II).

20. Usar agentes de limpieza que contengan cloro u otros agentes esporicidas para tratar la contaminación ambiental en áreas asociadas con el aumento de tasas de CDI (B-II).

21. No se recomienda el análisis ambiental de rutina para *C. difficile* (C-III).

C. Restricciones en el uso de antimicrobianos

22. Para reducir el riesgo de CDI minimizar la frecuencia y la duración de la terapia antimicrobiana, y la cantidad de agentes antimicrobianos prescritos (A-II).

23. Implementar un programa de administración racional de antimicrobianos (A-II). Los antimicrobianos que se deben seleccionar deben estar basados en la epidemiología local y estar presentes en las cepas *C. difficile*, pero la restricción del uso de cefalosporinas y clindamicina (excepto por la profilaxis de antibióticos durante la cirugía) puede ser particularmente beneficioso (C-III).

D. Uso de probióticos

24. No se recomienda la administración de los probióticos disponibles actualmente para evitar la CDI primaria, ya que existen datos limitados para respaldar este enfoque y existe un posible riesgo de infección al torrente sanguíneo (C-III).

IV. Tratamiento: ¿Importa, la elección del medicamento para el tratamiento de CDI, y, si es así, quienes deberían ser tratados y con cuál medicamento?

25. Suspender la terapia de los agentes antimicrobianos estimuladores de CDI tan pronto como sea posible, ya que esto puede influenciar el riesgo de reaparición de la enfermedad (A-II).

26. Cuando se sospeche de una CDI severa o complicada, iniciar el tratamiento empírico tan pronto como se sospeche este diagnóstico (C-III).

27. Si el resultado del análisis de toxina en las heces es negativo, la decisión de iniciar, detener o continuar con el tratamiento debe ser individualizada (C-III).

28. Si es posible, evite el uso de agentes antiperistálticos, ya que pueden ocultar los síntomas y precipitar el megacolon tóxico (C-III).

29. El metronidazol es el fármaco de elección para el episodio inicial de la CDI leve a moderada. La dosis es de 500 mg por vía oral 3 veces por día durante 10 a 14 días (A-I).

30. La vancomicina es el fármaco de elección para un episodio inicial de CDI severa. La dosis es de 125 mg por vía oral 4 veces por día durante 10 a 14 días (B-I).

31. La vancomicina administrada oralmente (o a través del recto si existe íleo presente) con o sin metronidazol es el régimen elegido para el tratamiento de la CDI severa y complicada. La dosis de vancomicina es de 500 mg por vía oral 4 veces por día y 500 mg en aproximadamente 100 mL de solución salina normal por vía rectal cada 6 horas como enema de retención y la dosis de metronidazol es de 500 mg por vía intravenosa cada 8 horas (C-III).

32. Debe considerarse la colectomía para pacientes gravemente enfermos. El control del nivel sérico del ácido láctico y el recuento leucocitario en la sangre periférica puede ser de ayuda para tomar la decisión de operar. Debido a que el incremento del nivel sérico del ácido láctico a 5 mmol/L y del recuento leucocitario a 50.000 células/ μ L han sido asociados con un aumento importante en la mortalidad perioperatoria. Si es necesario el manejo quirúrgico, realice una colectomía subtotal con preservación del recto (B-II).

33. El tratamiento de la primera recurrencia de CDI es por lo general con el mismo régimen que el episodio inicial (A-II) pero debe estratificarse de acuerdo a la severidad de la enfermedad (leve a moderada, severa o severa complicada) como se recomendó para el tratamiento del episodio inicial de CDI (C-III).

34. No usar metronidazol más allá de la primera recurrencia de CDI o para una terapia crónica a largo plazo debido al potencial de neurotoxicidad acumulativa (B-II).

35. Se prefiere el tratamiento de la segunda recurrencia o una recurrencia posterior de CDI con el tratamiento de vancomicina usando un régimen de reducción gradual y/o de dosis interrumpidas como la siguiente estrategia (B-III).

36. No pueden hacerse recomendaciones con respecto a la prevención de la CDI recurrente en pacientes que necesitan una terapia antimicrobiana crónica y continua para la infección subyacente (C-III).

INTRODUCCIÓN

Definición breve de CDI

Un caso por CDI se define como la presencia de síntomas (generalmente diarrea) y ya sea: un análisis de materia fecal positivo para toxinas de *C. difficile* o *C. difficile* toxigénico, o hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que revelen colitis pseudomembranosa.

Definición de CDI

El diagnóstico de CDI debe estar basado en una combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio. Una definición de caso para la presentación usual de CDI incluye los siguientes hallazgos: (1) la presencia de diarrea, definida como 3 evacuaciones o más de heces no formadas en 24 horas consecutivas o menos¹⁻⁸; (2) una prueba de heces con resultado positivo para la presencia de *C. difficile* toxigénico o sus toxinas o hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que demuestren colitis pseudomembranosa. Deben de usarse los mismos criterios para diagnosticar la CDI recurrente. En la mayoría de los pacientes existen antecedentes de tratamiento con agentes antimicrobianos o antineoplásicos dentro de las previas 8 semanas.⁹ En la práctica clínica, el uso antimicrobiano se considera a menudo parte de la definición operativa de CDI, pero no se incluye aquí debido a informes ocasionales de CDI en la ausencia de uso antimicrobiano, generalmente en casos adquiridos en la comunidad.¹⁰ Una respuesta a la terapia específica para CDI sugiere su diagnóstico. Rara vez (en menos del 1% de los casos), un paciente sintomático presentará íleo y distensión de colon con poca diarrea o con ausencia de diarrea.¹¹ El diagnóstico en estos pacientes es difícil; la única muestra disponible puede ser una pequeña cantidad de heces formadas o una muestra fecal obtenida del recto o dentro del colon a través de una colonoscopia. En dichos casos, es importante comunicar al laboratorio la necesidad de realizar un análisis de toxinas o cultivo de *C. difficile* en la muestra de heces no diarreicas.

Antecedentes

La gran mayoría de las infecciones anaeróbicas surgen de unas fuentes endógenas. Sin embargo, varias infecciones clostri-

diales e intoxicaciones importantes son causadas por organismos adquiridos de fuentes exógenas. Es la capacidad de estos organismos de producir esporas lo que explica cómo *C. difficile*, un organismo fastidiosamente anaeróbico en su estado vegetativo, puede adquirirse en el medio ambiente. *C. difficile* se reconoce como el principal patógeno responsable de la colitis asociada a antibióticos y del 15% al 25% de los casos de diarrea nosocomial asociada con antibióticos.¹²⁻¹⁴

C. difficile puede ser detectada en las muestras de heces de un gran porcentaje de niños sanos menores de 1 año de edad^{15,16} y en un porcentaje bajo de adultos.^{17,18} Aunque estos datos respaldan la posibilidad de fuentes endógenas de infección humana, existen pruebas circunstanciales que sugieren que este patógeno podría ser contagioso y adquirido de fuentes externas. Estos casos a menudo aparecen en grupos y brotes dentro de instituciones.^{19,20} Los modelos de animales de la enfermedad también proporcionan evidencia de la capacidad de contagio de *C. difficile*.^{21,22} Posteriormente, muchos estudios epidemiológicos de CDI confirman la importancia de *C. difficile* como el patógeno transmisor en el nosocomio.^{1,9,23-25}

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la infección con cepas que producen toxinas de *C. difficile* varían desde los portadores asintomáticos, a diarrea leve a moderada, a colitis pseudomembranosa fulminante.^{13,14,26} Varios estudios han demostrado que el 50% o más de los pacientes hospitalizados colonizados por *C. difficile* son portadores asintomáticos, posiblemente reflejando una inmunidad natural.^{1,3,5,27} Olson et al²⁸ informaron que el 96% de los pacientes con infección de *C. difficile* sintomática habían recibido antimicrobianos dentro de los 14 días previos a la aparición de la diarrea y que todos recibieron un antimicrobiano dentro de los 3 meses anteriores a sus síntomas. Los síntomas de CDI por lo general comienzan poco después de la colonización, con un tiempo promedio de inicio de 2 a 3 días.^{1,5,23,27}

La diarrea por *C. difficile* puede ser asociada con la evacuación de mucosa o sangre oculta en las heces, pero la melena o la hematoquezia (sangre en las heces) son poco comunes. La fiebre, los calambres, las molestias abdominales y la leucocitosis periférica son comunes pero se encuentran en menos de la mitad de los pacientes.^{11,13,14,29} Las manifestaciones extraintestinales, como la artritis o la bacteremia, son muy poco comunes.³⁰⁻³³ La ileitis o reservoritis por *C. difficile* también ha sido reconocida rara vez en pacientes que se han sometido anteriormente a una colectomía total (por CDI complicada o alguna otra indicación).³⁴ Los médicos deben considerar la posibilidad de CDI en pacientes hospitalizados que tienen leucocitosis sin explicación y deberían solicitar que se envíe una muestra de heces para pruebas diagnósticas.^{35,36} Los pacientes con enfermedad severa pueden desarrollar un íleo del colon o una dilatación tóxica y presentar con dolor abdominal y distensión pero con diarrea

mínima o sin diarrea.^{11,13,14} Las complicaciones de colitis severa por *C. difficile* incluyen deshidratación, trastorno en los electrolitos, hipoalbuminemia, megacolon tóxico, perforación de los intestinos, hipotensión, insuficiencia renal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y muerte.^{11,24,25}

Preguntas clínicas para la actualización 2010

En 1995, la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA por sus siglas en inglés) publicó un documento de posición clínica sobre *C. difficile*, la enfermedad asociada y la colitis.³⁷ Para esta actualización de la epidemiología, del diagnóstico, de las medidas de control de la infección y de las indicaciones para el uso de los agentes de tratamiento este documento de posición de 1995 fue revisado por un Panel de Expertos conjunto designado por la SHEA y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA por sus siglas en inglés). El documento anterior es una fuente para una revisión más detallada de estudios anteriores.

El Panel de Expertos de SHEA-IDSA respondió a las siguientes preguntas clínicas en esta actualización:

I. ¿Cuáles son los datos mínimos que deben recopilarse con fines de vigilancia epidemiológica y cómo deben reportarse estos datos? ¿Han cambiados los factores de riesgo de CDI?

II. ¿Cuál es la mejor estrategia de prueba para diagnosticar la CDI en un laboratorio clínico y cuáles son las opciones aceptables?

III. ¿Cuáles son las medidas de control de infección más importantes a poner en práctica en un hospital durante un brote de CDI?

IV. Si la elección del fármaco para el tratamiento de CDI es importante, ¿qué pacientes deben ser tratados y con qué agente?

DEFINICIÓN DE LAS GUÍAS PARA LA PRÁCTICA

“Las guías de práctica son declaraciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los médicos y a los pacientes en la toma de decisiones sobre el cuidado de la salud adecuado para las circunstancias clínicas específicas.^{38(p8)} Los atributos para desarrollar buenas guías incluyen validez, confiabilidad, reproducibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, proceso multidisciplinario, revisión de pruebas y documentación.”^{38(p8)}

METODOLOGÍA DE LA ACTUALIZACIÓN

Composición del Panel de Expertos

La Junta directiva de SHEA y el Comité de estándares y guías de práctica de la IDSA reunió a un panel de expertos en epidemiología, diagnóstico, control de infecciones y manejo clínico de pacientes adultos con CDI para desarrollar estas guías para la práctica.

Revisión y Análisis de la Literatura

Para la actualización del 2010, el panel de expertos SHEA-IDSA completó la revisión y el análisis de los datos publicados desde 1994. Se realizaron búsquedas computarizadas de bibliografía usando PubMed. La búsqueda bibliográfica fue hecha en inglés y comprendió desde abril del 1994 hasta abril del 2009 utilizando los términos “*Clostridium difficile*,” “epidemiology” (epidemiología), “infection control” (control de infecciones), y “treatment” (tratamiento) enfocados en estudios hechos en humanos.

Resumen del Proceso

Para evaluar la evidencia referida al manejo de la CDI, el panel de expertos siguió un proceso utilizado en el desarrollo de otras guías de la SHEA-IDSA. El proceso incluyó una ponderación sistemática de la calidad de la evidencia y de la firmeza de cada recomendación (Tabla 1).³⁹

Guías y conflictos de interés

Todos los miembros del panel de expertos cumplieron con la norma de la SHEA y la IDSA sobre los conflictos de interés, que requiere la divulgación de todo interés, ya sea económico o de otro tipo, que pudiera interpretarse como un conflicto real, potencial o aparente. Los miembros del panel de expertos recibieron la declaración de divulgación de conflicto de intereses de la SHEA y la IDSA, y se les solicitó que identificaran vínculos con empresas que desarrollan productos que pudieran resultar afectados por la promulgación de las guías. Se solicitó la información sobre empleo, consultoría, posesión de acciones, honorarios, financiación de investigación, testimonio de expertos e integración de juntas asesoras o comités de las empresas. El panel de expertos tomó decisiones basándose en cada uno de los casos respecto a si debería limitarse el rol de una persona como resultado de un conflicto. No se identificó ningún conflicto limitante.

Fechas de revisiones

Con intervalos anuales, la SHEA y la IDSA determinarán la necesidad de la realización de revisiones a las guías basándose en un examen de la bibliografía actual y la probabilidad de que cualquier nuevo dato pueda tener un impacto en las recomendaciones. Si fuera necesario, se volverá a convocar a todo el panel de expertos para discutir los cambios potenciales. Cualquier revisión de las guías será presentada para su revisión y aprobación a los comités y juntas de la SHEA y la IDSA.

RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS PARA LA INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (CDI)

I. ¿CUÁLES SON LOS DATOS MÍNIMOS QUE DEBEN RECOPIARSE CON FINES DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y CÓMO DEBEN REPORTARSE ESTOS DATOS?

Recomendaciones

1. Para aumentar la similitud entre los entornos clínicos, se debe de usar las definiciones de casos estándares disponibles para la vigilancia epidemiológica: (1) inicio de CDI en una instalación de salud (HCF por sus siglas en inglés), asociada a la HCF, (2) inicio de CDI en la comunidad, HCF asociado a CDI y (3) CDI asociada con la comunidad (Figura 1) (B-III).
2. Como mínimo, realice vigilancia epidemiológica para detectar el inicio de CDI en una HCF, y/o asociada con una HCF en todas las instalaciones sanitarias que tengan pacientes internados para poder detectar brotes y supervisar la seguridad del paciente (B-III).
3. Expresar la tasa de CDI asociada con la atención médica como el número de casos por 10.000 paciente-días (B-III).

TABLA 1. Definiciones de la fuerza de las recomendaciones y la calidad de la evidencia que las respaldan

Categoría y grado	Definición
Fuerza de la recomendación	
A	Buena evidencia para sostener una recomendación a favor o en contra del uso
B	Evidencia moderada para sostener una recomendación a favor o en contra del uso
C	Poca evidencia para sostener una recomendación
Calidad de la evidencia	
I	Evidencia de al menos un estudio controlado, debidamente aleatorizado
II	Evidencia de al menos un estudio clínico bien diseñado, sin asignación aleatoria, de estudios analíticos con cohorte o controlados por caso (preferentemente de más de 1 centro), de series múltiples reiteradas o de resultados dramáticos de experimentos no controlados
III	Evidencia de opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

NOTA. Adaptado y reproducido a partir de la *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*,³⁹ con la autorización por parte del Minister of Public Works and Government Services de Canadá, 2009.



FIGURA 1. Línea de tiempo para definiciones de vigilancia de exposiciones a las infecciones asociadas a *Clostridium difficile* (CDI). Un paciente de caso con un inicio de síntomas durante la ventana de hospitalización marcada con un asterisco (*) se clasificaría como una enfermedad con inicio en la comunidad, asociada con una instalación sanitaria (CO-HCFA, por sus siglas en inglés), si el paciente había sido dado de alta de una instalación sanitaria dentro de las 4 semanas anteriores, se clasificaría como que tiene una enfermedad indeterminada, si el paciente había sido dado de alta de una instalación sanitaria dentro de las 4 a 12 semanas anteriores; o se le clasificaría como que tiene CDI asociada a la comunidad (CA-CDI, por sus siglas en inglés), si el paciente no había sido dado de alta de una instalación sanitaria en las 12 semanas anteriores. HO-HCFA, CDI con inicio en una instalación sanitaria, asociada con una instalación sanitaria.

4. Si las tasas de CDI son altas en comparación con las de otros centros o si se nota un brote, estratifique las tasas por ubicación con el fin de encauzar las medidas de control (B-III).

Resumen de evidencias

La prevalencia, la incidencia, la morbilidad y la mortalidad.

C. difficile representa del 20% al 30% de los casos de diarrea asociada a los antibióticos¹² y es la causa más frecuente reconocida de diarrea infecciosa en entornos a la atención médica. Debido a que la infección por *C. difficile* no es una afección de la que deba informarse en los Estados Unidos, existen pocos datos de vigilancia epidemiológica. Sin embargo, basándose en informes de hospitales canadienses llevados a cabo dentro 1997 y 2005, las tasas de incidencia van desde 3,8 a 9,5 casos por cada 10.000 paciente-días o 3,4 a 8,4 casos por cada 1.000 admisiones en hospitales de atención aguda.^{40,41}

Aunque no existen datos regionales ni nacionales de vigilancia de la CDI para centros de cuidados a largo plazo, los pacientes en estos entornos a menudo son adultos mayores y han estado expuestos a antimicrobianos, ambos siendo factores de riesgo importantes para la CDI, lo que sugiere que las tasas de la enfermedad y/o de colonización^{42,43} podrían ser potencialmente altas.⁴³ Un análisis reciente de los egresos de hospitales de cuidado agudo de los EE. UU. reveló que la cantidad de pacientes transferidos a un centro de cuidado a largo plazo con un diagnóstico de egreso de CDI se duplicó entre 2000 y 2003; en el 2003, cerca del 2% de los pacientes transferidos por egresos de un hospital de cuidados agudos a un centro de cuidados a largo plazo llevaban el diagnóstico de CDI. Históricamente, la mortalidad atribuible a la CDI ha sido baja, asociado con la muerte como resultado directo o indirecto de una infección que tuvo lugar en menos un 2% de los casos.^{28,40,44} Sin embargo, el exceso de costos atribuible a la CDI sugiere una carga sustancial sobre el sistema de salud. Desde 1999 a 2003 en Massachusetts, la carga al sistema de salud fue un total de 55,380 paciente hospitalizado-días y \$55,2 millones para la atención de la CDI. El exceso estimado anual en costos hospitalarios en EE. UU. es de \$3,2 mil millones por año para los años comprendidos del 2000–2002.⁴⁵

Cambio en la epidemiología. Recientemente, hubo un cambio dramático en la epidemiología de la CDI; se ha destacado un aumento en la incidencia general por brotes de la enfermedad más severa que las observadas previamente. Un examen de los datos de alta de los hospitales de cuidados agudos de EE. UU. reveló que, a partir del 2001, existió un aumento repentino en la cantidad y la proporción de los pacientes dados de alta del hospital con el diagnóstico de “infección intestinal por *Clostridium difficile*” (*International Classification of Diseases, Clinical Modification, 9th edition*, código 008.45).⁴⁶ Las tasas de alta aumentaron drásticamente entre las personas mayores de 65 años de edad y fueron 5 veces más altas en este grupo de edad que entre las personas de 45 a 64 años de edad.

A partir de la segunda mitad del 2002 y extendiéndose hasta el 2006, los brotes de CDI en los hospitales eran usualmente más severos²⁵ y recurrentes⁴⁷ se apreciaron en hospitales de una gran parte de Quebec, Canadá. Estos brotes fueron asociados, al igual que los brotes que aparecieron previamente en los Estados Unidos,⁴⁸ con el uso de fluoroquinolonas.²⁵ Una evaluación encontró que la mortalidad a los 30 días directamente atribuibles a CDI en los hospitales de Montreal durante este período fue del 6,9%, pero CDI fue pensado que contribuyó indirectamente a otro 7,5% de las muertes.²⁵ Los agentes etiológicos de los brotes tanto en Quebec como en por lo menos 8 hospitales de 6 estados de EE. UU. fueron cepas casi idénticas de *C. difficile*.^{24,12} Esta cepa se ha vuelto conocida de forma variada por su patrón de análisis de endonucleasas de restricción, BI²⁴; por su patrón de electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE por sus siglas en inglés), NAP1 (es decir PFGE tipo 1 de Norteamérica); o por su designación ribotipo PCR, 027; ahora se la designa comúnmente “NAP1/BI/027”. Esta cepa representó el 67% al 82% de las cepas aisladas en Quebec²⁵, lo cual implica que puede ser transmitida más eficazmente que las otras cepas. También posee, además de códigos de genes para toxinas A y B, una codificación de gen para la toxina binaria. Aunque no se ha establecido la importancia de la toxina binaria como factor de virulencia en *C. difficile*, estudios anteriores descubrieron que la toxina solo estaba presente en aproxima-

damente el 6% de las cepas aisladas.²⁴ Además, la cepa epidémica tiene una supresión de pares de 18 bases y aparentemente una nueva supresión de pares de base simple en *tdcC*,^{24,25} un regulador de putativos negativos de expresión de toxinas A y/o B que está ubicado en el locus de patogenicidad de secuencia abajo de los genes que codifican las toxinas A y B. Consecuentemente, con la presencia de uno o más de estos marcadores moleculares u otros factores aún no descubiertos son responsables por el aumento de la virulencia; los pacientes infectados con la cepa epidémica NAP1/BI/027 en Montreal demostraron tener una enfermedad más severa que los pacientes infectados con otras cepas.²⁵

El aumento de la virulencia no puede ser la única explicación por qué la cepa NAP1/BI/027 se ha vuelto recientemente altamente prevalente, ya que parece que esta misma cepa había sido una causa poco frecuente de la CDI en Norteamérica y en Europa desde la década de 1980.²⁴ Las cepas aisladas con anterioridad y las cepas más recientes de NAP1/BI/027 difieren en su nivel de resistencia a las fluoroquinolonas; las cepas aisladas más recientes son tienen mayor resistencia a estos fármacos.²⁴ Esto, unido al aumento del uso de fluoroquinolonas en hospitales de Norteamérica, probablemente produjo una diseminación de una cepa que solía ser poco común. A la fecha, la cepa NAP1/BI/027 se ha propagado por lo menos en 40 estados de EE. UU.^{24,49,7} provincias canadienses,⁵⁰ y ha causado brotes en Inglaterra,^{51,52} partes de Europa continental,^{53,54} y Asia.⁵⁵

CDI en poblaciones que previamente tenían bajo riesgo. En el contexto del cambio en epidemiología de CDI en los hospitales, la enfermedad está ocurriendo entre mujeres sanas durante el parto, que han tenido previamente un riesgo muy bajo de CDI.^{56,57} La incidencia también puede estar aumentando en personas que viven en la comunidad, incluyendo, entre otras, personas sanas sin contacto reciente con la atención médica.⁵⁸⁻⁶¹ Sin embargo, existen datos históricos limitados contra los cuales se pueden comparar la incidencia reciente.⁶²⁻⁶⁴

Vías de transmisión y la epidemiología de la colonización y la infección. El principal modo de contagio de *C. difficile* que provoca la enfermedad es el contagio de una persona a otra a través de la vía fecal-oral, principalmente dentro de las instalaciones hospitalarias con pacientes internados. Los estudios han descubierto que la prevalencia de la colonización asintomática con *C. difficile* es del 7% al 26% entre pacientes adultos internados en centros de cuidados agudos^{1,27} y es del 5% al 7% entre pacientes adultos mayores en centros de atención a largo plazo.^{42,65} Otros estudios, no obstante, indican que la prevalencia de una colonización sintomática puede estar más en el orden del 20% al 50% en centros donde la CDI es endémica.^{9,66,67} El riesgo de colonización aumenta a una tasa constante durante la hospitalización, sugiriendo un riesgo diario acumulativo a la exposición de las esporas de *C. difficile* en el entorno hospitalario.¹ Otros datos sugieren que la prevalencia de *C. difficile* en las heces entre adultos asintomáticos sin exposición reciente a centros de

atención médica es de menos del 2%.^{16,17} Los recién nacidos y los niños en el primer año de vida son los que tienen algunas de las tasas de colonización más altas.⁶⁸

El período normal de incubación desde la exposición hasta el comienzo de los síntomas de CDI no se conoce con certeza; sin embargo, en contraste con la situación de otros patógenos resistentes a múltiples fármacos que causan infecciones relacionadas con la atención médica, las personas que permanecen asintomáticas colonizadas con *C. difficile* durante largos períodos de tiempo parecen tener un riesgo menor, en lugar de un riesgo mayor para desarrollar CDI.^{1,3,5,69} La protección duradera lograda por la colonización puede ser mediada en parte por la estimulación de niveles de anticuerpos al suero contra las toxinas *C. difficile* A y B^{5,69}; sin embargo, esta protección también se observa, tanto en modelos de animales como en humanos, cuando ocurre la colonización con cepas no toxigénicas, lo cual sugiere la competencia por los nutrientes o por el acceso a la superficie mucosa.^{3,70}

El período entre la exposición a *C. difficile* y el desarrollo de CDI ha sido estimado en 3 estudios de un promedio de 2 a 3 días.^{1,22,27} Esto debe diferenciarse del aumento del riesgo de CDI que puede persistir durante muchas semanas luego de cesar la terapia antimicrobiana y que da como resultado el trastorno prolongado de la flora intestinal normal.⁷¹ Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que la CDI que resulta luego de la exposición a *C. difficile* en un centro de atención médica puede comenzar después de darse el alta médica.⁷²⁻⁷⁴ Las manos de los trabajadores sanitarios, contaminadas temporalmente con esporas de *C. difficile*, son probablemente los principales medios de propagación del organismo fuera de los períodos de brotes.^{1,66}

La contaminación ambiental también tiene un papel importante en la transmisión de *C. difficile* en entornos de la atención médica.⁷⁵⁻⁷⁸ También han existido brotes, en los cuales se compartieron entre los pacientes de alto riesgo de transmisión los termómetros rectales electrónicos o los inodoros o los orinales limpiados de forma inadecuada y se descubrió que contribuyeron al contagio.⁷⁹

Factores de riesgo para la enfermedad. La edad avanzada es uno de los factores de riesgo más importantes para la CDI, tal como lo evidencia el aumento de la tasa ajustada para la edad de CDI entre personas mayores de 64 años de edad.^{46,80} Además de la edad avanzada, la duración de la hospitalización es un factor de riesgo para la CDI, el aumento diario en el riesgo de contagio del *C. difficile* durante la hospitalización sugiere que la duración de la hospitalización es un indicador de la duración, si no el grado de exposición a los organismos a partir de otros pacientes con CDI.¹

El factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo de la CDI es la exposición a agentes antimicrobianos. Prácticamente todos los antimicrobianos han sido asociados con la CDI con el paso de los años. El riesgo relativo del tratamiento con un agente antimicrobiano dado y su asociación con la CDI depende de la prevalencia local de las

cepas que son altamente resistentes a ese agente antimicrobiano en particular.⁸¹

La administración de agentes antimicrobianos aumenta el riesgo de CDI debido a que suprime la flora intestinal normal, proporcionando por lo tanto un “nicho” para que florezca la *C. difficile*. Tanto una exposición más prolongada a los antimicrobianos, en comparación con una exposición más corta,⁴⁷ y la exposición a múltiples antimicrobianos, en comparación con la exposición a un solo agente, aumentan el riesgo de CDI.⁴⁷ Sin embargo, incluso una exposición muy limitada, como la profilaxis de un antibiótico quirúrgico de una sola dosis, aumenta el riesgo de un paciente tanto de la colonización de *C. difficile*⁸² como de la enfermedad sintomática.⁸³

La quimioterapia contra el cáncer es otro factor de riesgo para la CDI, es decir, por lo menos en parte, mediada por la actividad antimicrobiana de varios agentes quimioterapéuticos^{84,85} pero también podían estar relacionados con los esfuerzos inmunosupresores de la neutropenia.^{86,87} Las pruebas recientes sugieren que *C. difficile* se ha convertido en el patógeno más importante que causa diarrea bacteriana en pacientes de EE. UU. infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo que sugiere que estos pacientes corren un riesgo específico mayor debido a su inmunosupresión subyacente, exposición a agentes antimicrobianos, exposición a entornos de cuidado de la salud o alguna combinación de estos factores.⁸⁸ Otros factores de riesgo de la CDI incluyen: la cirugía gastrointestinal⁸⁹ o la manipulación del tracto gastrointestinal, incluyendo la alimentación por enteral o nasogástrico.⁹⁰ Otro factor de riesgo posible y de algún modo algo controversial, está relacionado con brechas del efecto protector del ácido estomacal que es el resultado del uso de medicamentos de supresión del ácido, como los bloqueadores de la histamina 2 y los inhibidores de bomba de protones. Aunque gran cantidad de estudios recientes han sugerido que existe una asociación epidemiológica entre el uso de medicamentos que suprimen el ácido estomacal, principalmente de los inhibidores de bomba de protones y CDI^{48,61,91-93} los resultados de otros estudios controlados han sugerido que esta asociación es el resultado de la confusión con la gravedad subyacente de la enfermedad y la duración de la estancia hospitalaria.^{25,47,94}

Vigilancia. Existen pocos datos sobre los que basar una decisión sobre la mejor manera para llevar a cabo la vigilancia epidemiológica de la CDI, ya sea en la asistencia sanitaria o en la comunidad. Sin embargo, han sido propuestas recomendaciones provisionales que, aunque no estaban basadas en evidencias, podían servir para hacer que las tasas fueran más comparables entre los diferentes centros y sistemas de atención médica.⁹⁵ Existe una necesidad actual de que todos los centros de atención médica que proporcionan atención de enfermería calificada realicen una vigilancia de la CDI y algunos sistemas locales o regionales pueden estar interesados en el seguimiento de la enfermedad emergente asociada con la comunidad, particularmente en vista de la epidemiología

cambiante de la CDI. Una definición de caso recomendada para la vigilancia epidemiológica exige (1) la presencia de diarrea o evidencia de megacolon y (2) ya sea un resultado positivo de una prueba de diagnóstico de laboratorio o la evidencia de pseudomembranas demostrada por endoscopia o por histopatología. Si un laboratorio, solo realiza pruebas de diagnóstico *C. difficile* en las heces de pacientes con diarrea, esta definición de caso debería involucrar el seguimiento de pacientes con un nuevo resultado de estudio primario positivo (es decir, aquellos sin resultado positivo en las previas 8 semanas) o un resultado de estudio positivo recurrente (es decir, aquellos con un resultado positivo dentro de las 2 a 8 semanas anteriores).

Parece que muchos, si no la mayoría, de los pacientes que presentan el inicio de los síntomas de CDI poco después de haber egresado de un centro de atención médica (es decir, dentro de un período de un mes) adquirieron *C. difficile* mientras estaban en el centro y que estos pacientes de caso pueden tener un impacto importante en las tasas generales. No obstante, no se sabe si es necesario el seguimiento de la CDI adquirida en un centro de atención médica y con inicio en la comunidad (es decir, casos posteriores al egreso) para la detección de brotes de los centros de atención médica o para hacer las comparaciones significativas entre los centros.⁹⁵ Lo que si está claro es que el seguimiento de los casos de CDI con inicio de síntomas por lo menos 48 horas luego de la admisión del paciente internado es la vigilancia mínima que se debe realizar en todos los centros de atención médica. Además, si se realizan comparaciones entre centros, las mismas deben realizarse únicamente usando definiciones de casos similares. Debido al riesgo de que la CDI aumente con la duración de la estancia hospitalaria, el denominador más adecuado para las tasas de CDI en un centro de atención médica es el número de paciente-días. Si un centro nota un aumento de la incidencia de CDI con respecto a la tasa inicial, o si la incidencia es mayor que en otras instituciones comparables, los datos de vigilancia se deben estratificar por ubicación del hospital para identificar pabellones o unidades particulares donde la transmisión ocurre con más frecuencia, de forma que se puedan dirigir medidas de control intensificadas. Además, deben considerarse medidas para el seguimiento de resultados severos como: la colectomía, la admisión a la unidad de cuidados intensivos, o la muerte, atribuible a la CDI. La comparación de las tasas de incidencia entre hospitales en un estado o región dados podría ser más significativa si las tasas se estandarizaran por edad (debido a que la distribución por edad de los pacientes internados puede variar en gran forma entre los centros) o si estuvieran limitadas a grupos de edad específicos.

Una definición actual de vigilancia para la CDI asociada a la comunidad es la siguiente: enfermedad en personas sin estancia nocturna en un centro de atención médica para pacientes internados en por lo menos las previas 12 semanas al inicio de los síntomas.^{10,95} Un denominador razonable para

la CDI asociada con la comunidad es la cantidad de personas-años para la población en riesgo.

Tipificación molecular. La tipificación molecular es una herramienta importante para entender la variedad de aspectos de la epidemiología de la CDI. La caracterización molecular de cepas aisladas es esencial para entender los modos de transmisión y los ambientes en que tiene lugar la transmisión. Como se describió anteriormente, la tipificación molecular de las cepas puede confirmar un cambio en la epidemiología de la CDI. Además, el seguimiento de ciertas cepas y la observación de su comportamiento clínico han asistido a los investigadores en la determinación de la importancia de la resistencia antimicrobiana y los factores de virulencia en brotes de CDI epidémica.

Las medidas de tipificación molecular actuales de *C. difficile* dependen del acceso que se tenga a las cepas aisladas tomadas de muestras de heces de los pacientes con CDI. Debido a la popularidad del uso de métodos sin cultivo para el diagnóstico de la infección por *C. difficile*, dichas cepas aisladas a menudo no están disponibles y esto puede dificultar nuestra comprensión más profunda de la epidemiología de la CDI. Es imperativo, por lo tanto, que se realice el cultivo de *C. difficile* para muestras de heces positivas para toxinas durante brotes en entornos en que la epidemiología y/o la severidad de la CDI está cambiando y no se explica a través de los resultados de investigaciones en entornos similares.⁹⁶ Los brotes de CDI en centros de atención médica son causados muy a menudo por la transmisión de una cepa predominante; el cese del brote por lo general está acompañado por una disminución de la relación de las cepas entre cepas aisladas de *C. difficile*. Debido a la capacidad de clonación de *C. difficile* en brotes y en entornos con altas tasas endémicas, puede ser difícil sacar conclusiones sobre algunos aspectos de la epidemiología de *C. difficile*. Por ejemplo, casos de enfermedad recurrente causados por una cepa que es predominante en un centro de atención médica dado puede que la misma forma represente a una nueva infección como a una recaída.

La *C. difficile* puede ser tipificada a través de una variedad de métodos. Los métodos genéticos actuales para la comparación de cepas incluyen métodos que examinan los polimorfismos luego de la digestión de endonucleasa de restricción de ADN cromosómico, métodos basados en PCR y métodos basados en secuencias. Los métodos basados en polimorfismo de ADN incluyen el análisis de endonucleasa de restricción⁹⁷, PFGE,⁹⁸ y métodos de tipificación de toxinas.⁹⁹ Los métodos basados en PCR incluyen PCR preparado arbitrariamente¹⁰⁰, PCR de secuencia de elemento repetitivo¹⁰¹ y ribotipificación PCR.¹⁰² Las técnicas basadas en secuencias consisten actualmente en tipificación por secuencia de multilocus¹⁰³ y análisis de número variable de repetición en tándem de multilocus.^{104,105} Un estudio internacional comparativo reciente de 7 métodos diferentes de tipificación (tipificación de secuencia de multilocus, análisis de número variable de repetición en tándem de multilocus, PFGE, análisis de endonucleasa de restricción, ribotipificación PCR, análisis de

polimorfismo amplificado de la longitud del fragmento y tipificación por secuencia de la capa superficial del gen de la proteína A) evaluó la capacidad de discriminación y tipificación de cada técnica, así como las coincidencias entre las técnicas en la agrupación de cepas aisladas de acuerdo con perfiles alelos definidos por toxinotipos, la presencia del gen de toxina binaria y la supresión en el gen *tcdC*.¹⁰⁶ Todas las técnicas pudieron distinguir la cepa epidémica actual de *C. difficile* (NAP1/BI/027) de las demás cepas. El análisis de endonucleasa de restricción, tipificación por secuencia de la capa superficial del gen de la proteína A, la tipificación por secuencia de multilocus y la ribotipificación PCR todos incluyeron cepas aisladas que eran toxinotipo III, positivos para la toxina binaria y positivos para la supresión del par de base 18 en *tcdC* (es decir, el perfil de la cepa epidémica actual) en un solo grupo que excluyó todos los otros perfiles alélicos.

II. ¿CUÁL ES LA MEJOR ESTRATEGIA DE PRUEBA PARA DIAGNOSTICAR LA CDI EN UN LABORATORIO CLÍNICO Y CUÁLES SON LAS OPCIONES ACEPTABLES?

Recomendaciones

5. La prueba para *C. difficile* o sus toxinas debe realizarse en heces de consistencia diarreicas (no sólidas) únicamente, al menos que se sospeche que exista un íleo debido a *C. difficile* (**B-II**).
6. Las pruebas realizadas en heces de pacientes asintomáticos no son útiles desde el punto de vista clínico, incluyendo el uso como evidencia de cura de CDI. No se recomienda su uso excepto para estudios epidemiológicos (**B-III**).
7. El cultivo de heces es la prueba más sensible y es esencial para los estudios epidemiológicos (**A-II**).
8. Aunque el cultivo de heces no es práctico desde el punto de vista clínico debido a la lentitud del tiempo de obtención de resultados, la sensibilidad y especificidad del cultivo de heces seguido por la identificación de una cepa aislada toxigénica (es decir, cultivo toxigénico), realizado por un laboratorio con experiencia, proporciona el estándar contra el cual deben compararse otros resultados de pruebas clínicas (**B-III**).
9. La prueba de inmunoestudio enzimático (EIA) para la toxina A y B de *C. difficile* es rápida pero menos sensible que el análisis de citotoxina celular y es por lo tanto un enfoque subóptimo alternativo para el diagnóstico (**B-II**).
10. La prueba de toxinas es la más importante clínicamente, pero la falta de sensibilidad lo obstaculiza como una prueba fiable. Una posible estrategia para solucionar este problema es el método de 2 pasos que usa la detección EIA del glutamato deshidrogenasa (GDH) como análisis inicial de tamizaje y luego usa el estudio de citotoxina celular o cultivo toxigénico como prueba confirmatoria sólo para las muestras de heces que son GDH positivas.

Los resultados parecen diferir dependiendo del equipo GDH usado; por lo tanto, hasta que haya más datos disponibles sobre la sensibilidad de esta prueba este enfoque es sólo una recomendación temporal (B-II).

11. La prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) parece ser rápida, sensible y específica y en definitiva podría tratar las inquietudes sobre esta prueba. Es necesario obtener más datos sobre la utilidad de esta prueba antes de que se pueda recomendar como una metodología de rutina (B-II).

12. La repetición de pruebas durante el mismo episodio diarréico es de valor limitado y no se recomienda esta práctica (B-II).

Resumen de evidencias

El diagnóstico preciso es crucial para el manejo general de esta infección de nosocomio. El tratamiento empírico sin pruebas de diagnóstico es inapropiado si existen pruebas de diagnóstico disponibles, debido a que incluso en un ambiente epidémico, solo aproximadamente el 30% de los pacientes hospitalizados que tienen diarrea asociada con antibióticos tendrán la CDI.¹³ La realización eficiente y eficaz del diagnóstico de CDI continúa siendo un desafío para los profesionales clínicos y los microbiólogos.

Desde las observaciones originales de las toxinas de *C. difficile* son responsables de la colitis asociada a los antibióticos, la mayoría de las pruebas de diagnóstico que se han desarrollado detectan la toxina B y/o la toxina A producida por *C. difficile*. A través del uso de un modelo animal y mutaciones isogénicas de *C. difficile*, quedó demostrado que la toxina B es la principal toxina responsable de la CDI.¹⁰⁷ Las pruebas iniciales se realizaron usando estudios de citotoxicidad de cultivos celulares para la toxina B. Las pruebas subsecuentes han usado detección de antígenos con EIA. Las pruebas que detectan el antígeno común de *C. difficile* (es decir, GDH) han sido mejoradas usando EIA, en comparación con los estudios de aglutinación de látex anteriores.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Debido al costo y al tiempo de obtención del resultado, las pruebas de diagnóstico se han concentrado en las pruebas basadas en los anticuerpos para identificar las toxinas. Estas pruebas también son más fáciles de realizar en el laboratorio clínico. La sensibilidad de estas pruebas es subóptima cuando se compara con metodologías más agresivas con respecto al tiempo de incubación. Además, las EIA de toxina tienen especificidad subóptima, lo que significa que, debido a que la gran mayoría de las muestras de diagnóstico no tendrán la toxina presente, el valor de predicción positivo de los resultados puede ser inaceptablemente bajo.^{111,112} El cultivo seguido por la detección de una cepa aislada toxigénica (es decir, cultivo toxigénico) es considerada la metodología más sensible, pero demora de 2 a 3 días y podría demorar hasta 9 días para un obtener resultado positivo.¹¹³⁻¹¹⁵ Por lo tanto la estrategia óptima para proporcionar resultados oportunos, económicos y precisos continúa siendo un tema de controversia.

Obtención y transporte de muestras. La muestra de laboratorio adecuada para el diagnóstico de la infección por

C. difficile es la materia fecal acuosa, líquida o no formada entregada rápidamente al laboratorio.^{116,117} Excepto en raras ocasiones en las que un paciente tiene íleo sin diarrea, las muestras en hisopo no son aceptables, debido a que la prueba de la toxina no puede realizarse de forma confiable. Debido a que el 10% o más de los pacientes hospitalizados puede ser colonizado con *C. difficile*,¹¹⁶ la evaluación de materia fecal formada para descubrir la presencia del organismo o sus toxinas puede disminuir la especificidad del diagnóstico de CDI. El procesamiento de una sola muestra de un paciente en el inicio de un episodio sintomático generalmente es suficiente. Debido al bajo aumento de producción y la posibilidad de resultados falsos positivos, las pruebas de rutina para varias muestras de heces no es respaldada como una práctica de diagnóstico económico.¹¹⁸

Detección por análisis de citotoxicidad celular. La detección de la actividad neutralizable de toxinas en las heces de pacientes con colitis asociada con antibióticos fue la observación inicial que llevó al descubrimiento de que *C. difficile* es el agente causante de esta infección.¹¹⁹ La presencia o ausencia del locus de patogenicidad (PaLoc), un área de 19 kilobase del genoma *C. difficile* que incluye los genes de las toxinas A y B y los genes reguladores que las rodean, da de hecho de que la mayoría de las cepas de *C. difficile* producen o ambas toxinas o ninguna de las dos, aunque se ha descubierto que ha habido un incremento en el número de cepas que no cuentan con la producción de la toxina A.¹²⁰ Numerosas líneas de células son satisfactorias para la detección de citotoxina, pero la mayoría de los laboratorios usan fibroblastos de prepucio humano, basándose en el hecho de que es la línea de células más sensibles para la detección de toxinas a bajas titulaciones (1 : 160 o menos).¹²¹

Usando una combinación de criterios clínicos y de laboratorio para establecer el diagnóstico de CDI, se informa que la sensibilidad de detección de la citotoxina como prueba única para el diagnóstico de laboratorio de esta enfermedad varía del 67% al 100%.^{2,9,122}

Detección por medio de EIA de toxina A o toxinas A y B. Se han introducido pruebas de EIA disponibles comercialmente que detectan ya sea la toxina A únicamente o detectan ambas toxinas A y B. En comparación con los criterios de diagnóstico que incluyen una definición clínica de la diarrea y análisis de laboratorio que incluyen citotoxina y cultivos, la sensibilidad de estos análisis es del 63% al 94%, con una especificidad del 75% al 100%. Estos análisis han sido adoptados por más del 90% de los laboratorios en los Estados Unidos debido a su facilidad de uso y a los bajos costos de mano de obra, en comparación con los estudios de citotoxina celular. Se prefiere el estudio de toxina A/B porque entre el 1% al 2% de las cepas en Estados Unidos son negativas para la toxina A.¹²³

Detección mediante cultivo. Junto con la detección de citotoxina, el cultivo ha sido un pilar en el diagnóstico de laboratorio de CDI y es esencial para el estudio epidemiológico de cepas aisladas. La descripción de un medio que contenga cicloserina, cefoxitina, y fructosa (medio CCFA)

proporcionó a los laboratorios un sistema de cultivo selectivo para la recuperación de *C. difficile*.¹²⁴ La adición de taurocolato o lisozima pueden mejorar la recuperación de *C. difficile*, probablemente debido a un aumento de la germinación de las esporas.¹²⁵ Los resultados óptimos requieren que las placas de cultivo se reduzcan en un ambiente anaeróbico antes de su uso. Las cepas producen colonias planas, amarillas, de aspecto vítreo esmerilado con una aureola amarilla rodeando el medio. Las colonias tienen un olor típico y muestran fluorescencia con lámpara de Wood.¹¹⁵ Además, una tinción Gram de estas colonias debe mostrar una morfología típica (bacilos gram-positivo o gram-variable) para *C. difficile*. Se requiere un cuidadoso control de calidad del laboratorio del medio selectivo para aislar a *C. difficile*, ya que se han producido variaciones en los índices de recuperación con medios preparados por diferentes fabricantes. Con experiencia, la inspección visual de las colonias bacterianas que demuestran una morfología típica en agar y confirmación mediante tinción de Gram generalmente es suficiente para una identificación presuntiva de *C. difficile*. Las cepas aisladas que no se adhieran a estos criterios pueden ser identificadas posteriormente por métodos bioquímicos o por cromatografía de gases.

Detección mediante pruebas para antígeno común de *C. difficile* (GDH). La prueba inicial desarrollada para detectar GDH fue una prueba de aglutinación por látex. Tenía una sensibilidad de tan sólo del 58% al 68% y una especificidad del 94% al 98%.^{2,122} La prueba de látex para el antígeno asociado a *C. difficile*, por lo tanto, no es suficientemente sensible para la detección de laboratorio de rutina de CDI, si bien es rápida, relativamente económica y específica. El uso de esta prueba no proporciona ninguna información con respecto a la toxigenicidad de la cepa aislada, ni tampoco proporciona la cepa aislada propiamente dicha, que podría ser útil para investigaciones epidemiológicas.

Se han desarrollado varios estudios para GDH utilizando la metodología EIA. Estos estudios más nuevos muestran una sensibilidad del 85% al 95% y una especificidad del 89% al 99%. Lo que es más importante, estas pruebas tienen un valor alto predictivo negativo, lo que las convierte en útiles para una detección rápida, si se combinan con otro método que detecte toxinas.^{126,127} Se han desarrollado varios algoritmos de dos pasos que se basan en el uso de esta prueba.^{110,115,126,128,129}

Todos ellos usan la prueba GDH para la detección en la cual una muestra de materia fecal con un resultado de estudio negativo se considera negativa para el patógeno pero un resultado de estudio positivo requiere un análisis posterior para determinar si la cepa de *C. difficile* es toxigénica. La prueba de confirmación ha sido principalmente un estudio de citotoxina celular.^{110,115,129} También es posible utilizar un EIA de toxina A/B o cultivo con prueba de citotoxina como prueba de confirmación, aunque la sensibilidad limitada del EIA de toxina es problemática. Uno de los estudios más recientes llevó a cabo una prueba de 2 pasos en 5.887 muestras en 2 hospitales diferentes. El resultado de la prueba de GDH fue positivo para el 16,2% de las muestras en un hospital y el 24,7% de las muestras en el otro. Por lo tanto, el 75% al

85% de las muestras no necesitaron que se realizara un estudio de citotoxina celular, lo que representó un ahorro en el costo entre \$5.700 y \$18.100 por mes.¹¹⁰ Otro estudio reciente analizó 439 muestras utilizando la detección GDH con un estudio de citotoxicidad celular para confirmación.¹³⁰ La prueba de comparación en este estudio fue un cultivo con un estudio de citotoxina celular. La prueba de GDH identificó todas las muestras que fueron positivas para el cultivo. La sensibilidad del algoritmo en dos pasos fue del 77% y la sensibilidad del cultivo fue del 87%. Otro estudio reciente que comparó EIA de GDH con cultivo, PCR, y EIA de toxina encontró que solo el 76% de las muestras resultaron positivas para el cultivo de *C. difficile* y únicamente el 32% de las muestras positivas para el cultivo en el cual se detectaron genes de toxinas que tuvieron un resultado positivo para la prueba de GDH utilizando un estudio de confirmación de insensibilidad a la toxina A.¹³⁰ Si bien la mayoría de los estudios han mostrado un alto valor predictivo negativo para el estudio GDH, algunos estudios han cuestionado su sensibilidad. Actualmente están disponibles comercialmente pruebas PCR de varios fabricantes para el *C. difficile* toxigénico en las muestras de heces, y esto podría ser un enfoque más sensible y más específico, pero se necesitan más datos sobre la utilidad antes de que esta metodología se pueda recomendar para pruebas de rutina. Actualmente no existe ninguna estrategia que sea óptimamente sensible y específica, y por lo tanto, es importante mantener la sospecha clínica y tener en cuenta los factores de riesgo para el paciente al tomar decisiones clínicas con respecto a quién tratar.

Otras metodologías de pruebas. La colitis pseudomembranosa se puede diagnosticar únicamente mediante visualización directa de las pseudomembranas en una endoscopia gastrointestinal inferior (ya sea sigmoidoscopia o colonoscopia) o mediante un examen histopatológico. Sin embargo, la visualización directa utilizando cualquiera de estas técnicas detectará las pseudomembranas en sólo el 51%–55% de los casos que se diagnostican CDI al combinar criterios clínicos y de laboratorio que incluyen tanto un cultivo positivo para *C. difficile* y una prueba de heces de citotoxina positiva.⁹ La colitis pseudomembranosa ha sido utilizada como un marcador de enfermedad severa, al igual que la exploración por tomografía computarizada. Una tomografía computarizada abdominal puede facilitar el diagnóstico de CDI pero esta metodología no es sensible ni específica.¹³

III. ¿CUÁLES SON LAS MEDIDAS DE CONTROL DE INFECCIÓN MÁS IMPORTANTES A PONER EN PRÁCTICA EN EL HOSPITAL DURANTE UN BROTE DE CDI?

A. Medidas para los trabajadores sanitarios, pacientes y visitantes

Recomendaciones

13. Los trabajadores sanitarios y visitantes deben usar

TABLA 2. Resumen de las medidas de control de infecciones para la prevención de transmisión horizontal de *Clostridium difficile*

Variable	Fuerza de la recomendación	Referencia(s)
Higiene de las manos	A-II	
Precauciones de contacto		
Uso de guantes	A-I	Johnson et al [150]
Batas	B-III	
Uso de habitaciones privadas o división en cohortes	C-III	
Limpieza ambiental, desinfección o uso de artículos desechables		
Desinfección de las habitaciones de los pacientes y las superficies ambientales	B-II	
Desinfección del equipo usado entre un paciente y otro	C-III	Brooks et al [179]
Eliminación del uso de termómetros rectales	B-II	Mayfield et al,[76], Wilcox et al [78]
Uso de hipoclorito (1000 ppm disponible de cloro) para desinfección	B-II	

guantes (A-I) y batas (B-III) al ingresar a la habitación de un paciente con CDI.

14. Hacer hincapié en el cumplimiento de la práctica de higiene de las manos (A-II).

15. En un entorno en el que hay un brote o una tasa mayor de CDI, instruir a los visitantes y a los trabajadores sanitarios que se laven las manos con jabón (o con jabón antimicrobiano) y agua luego de cuidar o tener contacto con pacientes con CDI (B-III).

16. Coloque a los pacientes con CDI en una habitación privada con precauciones de contacto (B-III). Si no hay habitaciones individuales disponibles, agrupe a los pacientes, proporcionando un inodoro para cada paciente (C-III).

17. Mantenga las precauciones de contacto mientras dure la diarrea (C-III).

18. No se recomienda la identificación de rutina de los portadores asintomáticos con fines de control de la infección (A-III) y el tratamiento de estos pacientes identificados no es eficaz (B-I).

Resumen de evidencias

La prevención del contagio de *C. difficile* se puede clasificar en dos estrategias: prevención del contagio horizontal, para minimizar la exposición; y disminución de los factores de riesgo para los pacientes que desarrollaron infección por *C. difficile*, si ha tenido lugar la exposición.¹³¹ Esta sección se concentrará en la prevención del contagio horizontal. Existen 3 maneras en las que los pacientes se pueden ver expuestos a *C. difficile* en el entorno de un hospital: (1) por contacto con un trabajador sanitario que tenga una colonización transitoria en sus manos, (2) por contacto con el medio ambiente contaminado, o (3) por contacto directo con un paciente con CDI. El índice de contagio durante la hospitalización aumenta en forma lineal con el tiempo y puede ser tan alta como un 40% después de estar hospitalizado por cuatro semanas.¹³² Es posible que no exista un método único que sea eficaz para minimizar la exposición a *C. difficile*, y generalmente se requiere un enfoque multifacético.¹³³⁻¹³⁶ Los diferentes métodos

pueden ser más o menos eficaces en instituciones diferentes, dependiendo de la epidemiología local y los recursos disponibles (Tabla 2).

Higiene de las manos. La higiene de las manos se considera como uno de los pilares en la prevención de la transmisión de *C. difficile* en los nosocomios, como lo es en la mayoría de las infecciones de nosocomios. Varios estudios han documentado la reducción de los índices de infecciones adquiridas en hospitales mediante la mejora en el cumplimiento del lavado de manos por parte de los trabajadores sanitarios entre episodios de contacto con los pacientes.¹³⁷ Desafortunadamente, muchos estudios también han documentado bajos índices de lavado de manos por parte de los trabajadores sanitarios.^{137,138} La llegada de los antisépticos para manos con base de alcohol fue recibida con un gran optimismo y como un avance para mejorar el cumplimiento de la higiene de las manos.^{139,140} Estos antisépticos con base de alcohol son muy populares debido a su eficacia para reducir el transporte de la mayoría de las bacterias vegetativas y de muchos virus en las manos, su facilidad de uso en el punto de atención, y la capacidad de superar la relativa falta de acceso a las instalaciones para lavado de manos en muchas instituciones.

Sin embargo, *C. difficile*, en su forma de espora, es también conocido por ser altamente resistente a la destrucción por el alcohol.¹⁴¹ De hecho, la exposición de muestras de materias fecales al etanol en el laboratorio facilita el aislamiento de *C. difficile* de estas muestras.¹⁴² Por lo tanto, los trabajadores sanitarios que se descontaminan las manos con productos a base de alcohol pueden simplemente desplazar las esporas sobre la superficie de la piel; en vez de eliminar físicamente las esporas de *C. difficile* por medios mecánicos mediante el lavado de manos con agua y jabón. Esto podría aumentar potencialmente el riesgo de transferencia de este organismo a pacientes bajo su cuidado. Varios estudios nos han demostrado una asociación entre el uso de productos de higiene para las manos a base de alcohol y un aumento en la incidencia de CDI. Gordin et al¹⁴³ evaluó el impacto de usar un producto para frotarse las manos a base de alcohol sobre los

índices de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Enterococcus* resistente a la vancomicina, y CDI durante 3 años antes y después de la implementación. Después de su implementación, se observó una reducción del 21% en el índice de infecciones de *S. aureus* resistente a la meticilina, y una disminución hasta el 41% en el índice de infecciones de *Enterococcus* resistente a la vancomicina. En cambio, la incidencia de CDI no cambió ni aumentó con la implementación de productos para frotarse las manos a base de alcohol.

Un estudio reciente comparó el uso de productos a base de alcohol con otros métodos de higiene para las manos.¹⁴⁴ Este estudio evaluó la eficacia de diferentes métodos para el lavado de manos para la eliminación de una cepa no toxigénica de *C. difficile*. Si bien existe un potencial teórico de que los productos de higiene para manos a base de alcohol aumentan la incidencia de CDI debido a su relativa ineficacia para eliminar las esporas de las manos, no se ha observado ninguna evidencia clínica para apoyar esto hasta el momento.

McFarland et al¹ sugirieron que un antiséptico con clorhexidina era más eficaz que el jabón común para eliminar *C. difficile* de las manos de los trabajadores sanitarios. Ellos encontraron que *C. difficile* persistía en las manos del 88% del personal (14 de 16) que se habían lavado con jabón común (según se determinó mediante cultivo). Al lavarse con gluconato de clorhexidina al 4% se redujo el índice al 14% (1 de cada 7 integrantes del personal). Otro estudio que implementó la aplicación experimental en las manos de *C. difficile* no mostró ninguna diferencia entre el jabón común y el gluconato de clorhexidina para eliminar *C. difficile* de las manos.¹⁴⁵

Precauciones de contacto. El uso de técnicas de aislamiento adicionales (precauciones de contacto, habitaciones privadas, y la agrupación de los pacientes con CDI activa) ha sido empleado para controlar brotes, con diferentes niveles de éxito.^{28,146-148} Las precauciones de contacto incluyen el uso de batas y guantes cuando se atiende a pacientes con CDI.¹⁴⁹ Estas medidas se basan en la premisa de que los pacientes con CDI activa son el principal reservorio para contagiar la enfermedad dentro de la institución. Existe amplia evidencia para la contaminación de las manos del personal con esporas de *C. difficile*.^{1,66} Por lo tanto, el uso de guantes conjuntamente con la higiene de manos debería disminuir la concentración de organismos de *C. difficile* en las manos del personal sanitario. Un estudio prospectivo controlado del uso de guantes de vinilo para manipular sustancias corporales mostró una disminución significativa en los índices de CDI de 7,7 casos por cada 1.000 altas antes de establecer el uso de guantes a 1,5 casos por cada 1.000 altas después de establecer el uso de guantes ($P = 0,015$).¹⁵⁰ Además, el uso de guantes se ha incentivado debido al potencial de ensuciarse y de contaminación de los uniformes del personal sanitario con *C. difficile*. También se ha detectado *C. difficile* en los uniformes del personal de enfermería, pero un estudio no encontró

evidencia de que los uniformes fueran una fuente de transmisión a los pacientes.¹⁵¹

Cartmill y colegas¹³⁶ alcanzaron una reducción en la cantidad de casos nuevos de *C. difficile* utilizando una política radical de incrementar la cantidad de heces de diarrea cultivadas para *C. difficile*, estableciendo precauciones de contacto en forma precoz, tratando a los pacientes con CDI con vancomicina enteral, y desinfectando las superficies del entorno con una solución de hipoclorito. Al concentrarse en las medidas de control de los pacientes clínicamente sintomáticos con CDI resultó exitoso en esta institución, lo que apoya la hipótesis de que los pacientes con diarrea, que se conoce que tienen la mayor cantidad de organismos en sus heces y en su entorno inmediato del hospital, son la fuente más probable de transmisión en el nosocomio.

Instalaciones. Mejorar la disposición del hospital puede mejorar la eficacia de las medidas de control de infección. En un estudio de cohorte de contagio de CDI en nosocomio, se observaron mayores índices de contagio en las habitaciones dobles que en las habitaciones simples (17% frente al 7%; $P = 0,08$) y un riesgo significativamente mayor de contagio después de la exposición a un compañero de habitación con un resultado del cultivo positivo.¹

En un estudio que comparó los índices de CDI en 2 hospitales noruegos se destacó la importancia de instalaciones hospitalarias adecuadas.¹⁵² Estos 2 hospitales eran comparables en su tamaño y tenían departamentos clínicos similares. Sin embargo, los hospitales diferían en su infraestructura física, índice de ocupación de camas, y patrón de utilización de antibióticos. El hospital más antiguo tenía menos habitaciones individuales y un mayor índice de ocupación de camas pero un menor índice de uso de antibióticos de amplio espectro, en comparación con el hospital moderno. La incidencia de CDI fue menor en el hospital moderno que en el hospital más antiguo. Sin embargo, este estudio estuvo limitado por una falta de descripción de las características demográficas de los pacientes y otros factores de riesgo que podrían afectar los índices de CDI. Además, es posible que hubiera un índice más alto de identificación de casos en la institución más antigua que en el hospital moderno, debido a que la incidencia de las pruebas en los pacientes fue regularmente mayor en el hospital más antiguo durante el período del estudio.

En una revisión sistemática de la arquitectura de las instalaciones hospitalarias y los índices de infección de nosocomio, hubo falta de pruebas convincentes de que una reducción de las infecciones de nosocomio podría ser atribuida a una mejora en las habitaciones de los pacientes del hospital.¹⁵³ En 8 estudios revisados, 3 estudios documentaron una disminución significativa desde el punto de vista estadístico en la incidencia de infecciones de nosocomio después de una intervención en la arquitectura, mientras que 5 estudios no mostraron diferencias.¹⁵³ Es difícil evaluar el efecto de las mejoras en el diseño y renovación del hospital sobre la incidencia de infecciones de nosocomio. Estos estudios son

con frecuencia estudios de cohortes históricos, no aleatorizados que examinan la incidencia de infecciones de nosocomio específicas antes y después de la intervención. El Instituto Americano de Arquitectura recomienda habitaciones individuales para los pacientes en nuevas construcciones así como también en las renovaciones de centros hospitalarios.¹⁵⁴

Trabajador sanitario portador. Se han reportado casos de contagio en nosocomios de *C. difficile* por parte de trabajadores sanitarios.^{155,156} Dos estudios prospectivos indican, sin embargo, que *C. difficile* representa poco riesgo para el trabajador sanitario. En un estudio prospectivo de control de casos de 1 año en el que se identificaron 149 pacientes con CDI, las muestras rectales de 68 integrantes del personal (54 enfermeras y 14 médicos) revelaron sólo un empleado (1,5%) colonizado con *C. difficile*.⁹ Se encontró un índice de colonización del 1,7% entre el personal médico domiciliario.¹⁵⁷ Por lo tanto, es poco común que los trabajadores sanitarios adquieran *C. difficile*; sin embargo pueden servir como transmisores principales de *C. difficile* por medio de la contaminación transitoria de las manos.

Identificación y tratamiento de pacientes asintomáticos portadores. En instituciones con altos índices de CDI (7,8 a 22,5 casos por cada 1.000 altas), se encontró que la cantidad de pacientes asintomáticos colonizados fue considerablemente mayor que la cantidad con CDI.^{1,150,158} Los motivos para identificar y tratar a estos pacientes asintomáticos es que sirven potencialmente como reservorios para el contagio horizontal de *C. difficile* a otros pacientes, ya sea por medio del entorno o por las manos del personal médico. Delmee et al¹⁵⁹ demostraron una reducción significativa en las nuevas infecciones con *C. difficile* en una unidad de leucemia después de la institución de un tratamiento con vancomicina oral (500 mg 4 veces al día durante 7 días) para pacientes asintomáticos colonizados, combinado con una amplia renovación y limpieza ambiental. En contraste, la terapia con metronidazol fue ineficaz en la reducción de la incidencia de CDI cuando se administró a todos los portadores de *C. difficile* en una instalación de cuidados crónicos, incluso cuando se utilizaron conjuntamente precauciones de contacto y restricción de antibióticos.¹⁶⁰

Un estudio prospectivo no mostró una reducción significativa en la incidencia de los portadores de *C. difficile* después de la terapia con metronidazol oral, en comparación con el placebo, donde 9 de 10 pacientes tratados con vancomicina oral se volvieron negativos para cultivos para *C. difficile* después del tratamiento.¹⁶¹ Sin embargo, en el día 70 del seguimiento, 4 de los 6 pacientes que presentaron inicialmente eliminación con el tratamiento con vancomicina oral resultaron positivos para *C. difficile* (incluyendo 1 paciente que desarrolló CDI), mientras sólo 1 de 9 de los pacientes tratados con placebo permaneció positivo para el patógeno ($P < 0,05$).

Por lo tanto, el tratamiento de portadores asintomáticos de *C. difficile* es eficaz cuando se usa vancomicina oral, pero los pacientes tratados con vancomicina oral pueden presentar un riesgo mayor de reinfección o de ser portadores durante

un largo tiempo después de detener el tratamiento. La eficacia de utilizar el tratamiento con vancomicina oral para portadores asintomáticos como medida de control para interrumpir el contagio en hospitales no se ha establecido. De un modo similar, se ha sugerido que la identificación de los portadores asintomáticos y el establecimiento de precauciones de barrera más estrictas puede ser útil para interrumpir un brote, pero no existen datos disponibles para apoyar dicha medida.

B. Desinfección y limpieza ambiental

Recomendaciones

19. La identificación y eliminación de las fuentes ambientales de *C. difficile* incluyendo el reemplazo de los termómetros rectales electrónicos por otros desechables, puede reducir la incidencia de CDI (B-II).

20. Usar agentes de limpieza que contengan cloro u otros agentes esporicidas para tratar la contaminación ambiental en áreas asociadas con el aumento de tasas de CDI (B-II).

21. No se recomienda el análisis ambiental de rutina para *C. difficile* (C-III).

Resumen de evidencias

El verdadero alcance de la contribución al medio ambiente sanitario con respecto a la transmisión de la infección continúa sigue siendo controversial. Sin embargo, para las bacterias que resisten la desecación, existe mucha evidencia de que el medio ambiente es una fuente importante de infección del nosocomio.¹⁶² Las esporas de *C. difficile* pueden sobrevivir en el medio ambiente durante meses o años y se pueden encontrar en múltiples superficies en el entorno sanitario.^{1,66,163,164} El índice de recuperación de *C. difficile* del medio ambiente aumenta si se usan los medios que incentivan la germinación de las esporas, por ejemplo, un medio que contenga lisosomas.¹²⁵ Como dato interesante, las cepas epidémicas de *C. difficile* tienen una mayor capacidad de producción de esporas in vitro que las cepas no epidémicas.¹⁶⁵ Los estudios han encontrado que el índice de contaminación ambiental por parte de *C. difficile* aumenta de acuerdo al estado del portador y los síntomas del paciente: fue menor en las habitaciones de pacientes que presentaron cultivos negativos (menos del 8% de las habitaciones), intermedio en las habitaciones de pacientes con colonización de *C. difficile* asintomática (del 8% al 30% de las habitaciones), y mayor en las habitaciones de pacientes con CDI (del 9% al 50% de las habitaciones).^{1,164} Además, un estudio encontró que la incidencia de infección con *C. difficile* se correlacionaba significativamente con la prevalencia ambiental de *C. difficile* en un ala hospitalaria ($r = 0,76$; $P < 0,05$) pero no en otra ($r = 0,26$; $P > 0,05$), posiblemente debido a factores confusos.⁷⁷ La contaminación ambiental ha sido vinculada con la propagación de *C. difficile* a través de inodoros,^{1,75,77} manguitos para tomar la presión arterial,¹⁶⁶ y termómetros orales y rectales contaminados.^{79,167,168} El reemplazo de termómetros

electrónicos por termómetros desechables de un solo uso se han asociado con reducciones significativas en la incidencia de CDI.^{79,167,168}

Hay pruebas que la prevalencia ambiental de *C. difficile* pueda afectar el riesgo de CDI, y que puede no reflejar simplemente la prevalencia de la enfermedad sintomática. Samore y colegas⁷⁵ mostraron que la prevalencia ambiental de *C. difficile* está correlacionada con el alcance de la contaminación de las manos de los trabajadores sanitarios por esta bacteria. Además, existen varios informes de que las intervenciones para reducir la contaminación ambiental por *C. difficile* ha disminuido la incidencia de infección.^{76,78} Kaatz y colegas¹⁶⁹ encontraron que el hipoclorito regulado con fosfato (1.600 ppm de cloro disponible; pH, 7,6) fue más eficaz que el hipoclorito no regulado (500 ppm de cloro disponible) para reducir los niveles ambientales de *C. difficile*. La introducción de limpieza con una solución con base de hipoclorito (5.000 ppm de cloro disponible) también se asoció con una menor incidencia de CDI en una unidad de trasplante de médula ósea donde había un índice de infección relativamente alto.⁷⁶ La incidencia de CDI aumentó casi hasta el nivel inicial después de volver a introducir el uso del compuesto de amonio cuaternario original como agente de limpieza. Sin embargo, la prevalencia ambiental de *C. difficile* no se midió en este estudio, y los resultados no fueron reproducibles con pacientes en otras unidades, posiblemente debido a la baja prevalencia de la infección. Wilcox et al⁷⁸ utilizaron un diseño de estudio cruzado de 2 años para demostrar una correlación significativa entre el uso de un agente de limpieza con contenido de cloro (dicloroisocianurato; 1.000 ppm de cloro disponible) y la reducción en la incidencia de CDI en 1 de las 2 pabellones del hospital que se examinaron. Aunque es probable que la concentración más alta de cloro disponible dentro del rango de 1000 a 5000 ppm son más fiables que un esporicida con concentraciones menores, las desventajas potenciales (por ejemplo, el efecto cáustico sobre las superficies, quejas del personal acerca del olor, y posible hipersensibilidad) debe ser equilibrado con respecto a las ventajas potenciales en los entornos específicos (por ejemplo, las intervenciones de limpieza ambiental podrían tener un mayor impacto en estos entornos con los índices iniciales más altos). Por lo tanto, dependiendo de este tipo de factores, la concentración de cloro disponible debe ser de al menos 1000 ppm y podría de un modo ideal ser 5000 ppm. Un informe reciente destacó el uso de peróxido de hidrógeno vaporizado para reducir el nivel de la contaminación ambiental por *C. difficile*. La prevalencia de *C. difficile* se redujo significativamente (a un nivel de recuperación de 0) después de usar peróxido de hidrógeno, aunque partiendo de un nivel bajo (5%), posiblemente debido a una limpieza anterior basada en hipoclorito; la incidencia de CDI disminuyó, aunque no significativamente.¹⁷⁰ Lamentablemente, las consideraciones prácticas (la necesidad de sellar habitaciones y tener acceso a equipo especializado) y el costo limitan la puesta en práctica de este enfoque de descontaminación ambiental.

Una amplia gama de desinfectantes adecuados para la descontaminación de instrumentos (por ejemplo, endoscopios) o del medio ambiente tienen actividad in vitro contra las esporas de *C. difficile*.^{141,165,171-173} Con las excepciones indicadas anteriormente, faltan datos comparativos de la eficacia en el sitio de estas opciones de desinfección. La eficacia de la limpieza es fundamental para el éxito de la descontaminación en general, y por lo tanto la aceptación por parte del usuario de los regímenes de desinfección representa un tema clave. No se han visto implicados los endoscopios en la transmisión de *C. difficile*, pero el contagio por medio de este mecanismo es evitable mediante una limpieza y desinfección cuidadosas con glutaraldehído alcalino al 2%.¹⁷¹ Los datos in vitro muestran una mayor actividad esporicida de *C. difficile* a medida que la concentración de cloro libre aumenta con blanqueador acidificado, pero asuntos prácticos podrían limitar el uso de estos productos para una limpieza de rutina. Un estudio encontró que las concentraciones de trabajo de 5 agentes de limpieza diferentes inhibieron el crecimiento de cultivos de *C. difficile* in vitro.¹⁶⁵ Sin embargo, únicamente los agentes de limpieza a base de cloro utilizados a las concentraciones de trabajo recomendadas fueron capaces de inactivar las esporas de *C. difficile*. Además, la exposición in vitro de cepas epidémicas de *C. difficile*, incluidas NAP1/BI/027, a concentraciones subinhibitorias de agentes de limpieza no basados en cloro (detergente o peróxido de hidrógeno) aumentaron significativamente la capacidad de esporulación; este efecto no se había observado generalmente con agentes de limpieza a base de cloro.^{125,167} Estas observaciones sugieren la posibilidad de que algunos agentes de limpieza, si se les permite entrar en contacto con *C. difficile* en concentraciones bajas, podrían promover la esporulación, y por lo tanto, la persistencia de la bacteria en el medio ambiente.

El uso de productos de limpieza que contienen cloro presenta preocupaciones de salud y seguridad, así como también desafíos de compatibilidad que necesitan ser evaluados por su riesgo. Sin embargo, la evidencia actual apoya el uso de agentes de limpieza que contengan cloro (con al menos 1000 ppm de cloro disponible), particularmente para tratar la contaminación ambiental en áreas asociadas con CDI endémica o epidémica. La supervisión bacteriológica de rutina del ambiente por lo general no es de ayuda, principalmente debido a que no ha sido posible establecer niveles de umbral asociados con el aumento del riesgo de infección clínica, pero podría ser útil para determinar si los estándares de limpieza están por debajo del nivel óptimo, particularmente en entornos que experimentan un brote o donde *C. difficile* es hiperendémico.

C. Restricciones de uso antimicrobianas

Recomendaciones

22. Para reducir el riesgo de CDI minimizar la frecuencia y la duración de la terapia antimicrobiana, y la cantidad de agentes antimicrobianos prescritos (A-II).

23. Implementar un programa de administración racional de antimicrobianos (A-II). Los antimicrobianos que se deben seleccionar deben estar basados en la epidemiología local y estar presentes en las cepas *C. difficile*, pero la restricción del uso de cefalosporinas y clindamicina (excepto por la profilaxis de antibióticos durante la cirugía) puede ser particularmente beneficioso (C-III).

Resumen de evidencias

La mayoría de los estudios han determinado que la gran mayoría de pacientes con CDI han tenido una exposición anterior a los agentes antimicrobianos. En un estudio reciente, el 85% de los pacientes con CDI había recibido terapias antibacterianas dentro de los 28 días anteriores a la presentación de los síntomas.¹⁷⁴ El uso generalizado de agentes antimicrobianos y la propensión al uso de múltiples medicamentos significa que la cuantificación exacta del riesgo de CDI asociado con antibióticos específicos es muy difícil. Una mayor cantidad de agentes antimicrobianos administrados, una mayor cantidad de dosis, y una mayor duración de la administración han sido asociados con un aumento del riesgo de CDI.^{9,89,158,175-177} Los estudios sobre riesgos de antibióticos y los estudios de intervención de prescripción frecuentemente no tienen en cuenta la exposición a *C. difficile* cuando se evalúan los resultados. Por lo tanto, los esfuerzos para demostrar los efectos de la limitación de antibióticos podrían confundirse por las intervenciones de control de infecciones que afectan el riesgo de adquirir *C. difficile*.

La limitación o la restricción del uso de agentes antimicrobianos que se encuentran que están asociados con mayores índices de CDI es un enfoque atractivo intuitivo para reducir los índices de infección. Sin embargo, existen pocos estudios importantes que claramente demuestren el éxito de la puesta en práctica de las intervenciones con prescripción de antibióticos, particularmente en términos de su efectividad para reducir la CDI. Una reciente revisión sistemática Cochrane realizada por Davey y colegas¹⁷⁸ examinó la eficacia de las intervenciones para mejorar las prácticas de prescripción de antibióticos para pacientes hospitalizados. Se analizaron estudios controlados aleatorizados y cuasi aleatorizados relevantes, estudios controlados antes y después, estudios de series de tiempo interrumpidas (con al menos 3 puntos de datos antes y después de la implementación de la intervención). De los 66 estudios de intervención identificados que contenían datos interpretables, 5 (todos de series de tiempo interrumpidas) reportaron datos de resultados con respecto a la ocurrencia de CDI.¹⁷⁹⁻¹⁸³ Tres de éstos estudios encontraron reducciones significativas en la incidencia de CDI,¹⁷⁹⁻¹⁸¹ y 2 series de tiempo interrumpidas mostraron evidencia débil o no significativa para una disminución en la incidencia.^{182,183}

Climo et al¹⁸⁰ observaron una disminución sostenida en la incidencia de CDI después de que se restringió la prescripción de clindamicina (11,5 casos por mes antes de la restricción, en comparación con 3,33 casos por mes después de la restricción; $P < 0,001$). Por contraste, la incidencia de CDI fue

aumentando en 2,9 casos por trimestre antes de la restricción del uso de clindamicina. De un modo similar, Pear y colegas¹⁷⁹ encontraron que, antes de la restricción de clindamicina, el índice de CDI estaba en aumento (incidencia media, 7,7 casos por mes; $P < 0,001$), y después de la restricción de la incidencia disminuyó repentinamente (incidencia media, 3,68 casos por mes ($P = 0,041$), y hubo una reducción sostenida promedio de 0,32 casos por mes ($P = 0,134$). Además, los análisis de regresión mostraron una relación significativa entre la cantidad de clindamicina prescrita por unidad de tiempo y la incidencia de CDI. Carling et al¹⁸¹ examinaron la eficacia de un equipo de administración antimicrobiano que se concentró en tres intervenciones para alterar los patrones de prescripción: 1) opción, 2) menor duración de la terapia con antibióticos (es decir, detener la terapia después de 2 a 3 días si no había un infección confirmada), y 3) cambiar de formulaciones intravenosas a orales. Se tomó como objetivo la prescripción de cefalosporinas de tercera generación (y aztreonam), y durante 6 años se disminuyó de 24,7 a 6,2 dosis diarias definidas por 1000 pacientes-días ($P < 0,0001$). El programa de administración de antibióticos multidisciplinario no tuvo ningún impacto en los índices de prevalencia de infecciones de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina o infecciones de *S. aureus* resistentes a la meticilina pero redujo significativamente los índices de CDI ($P = 0,002$) y las infecciones bacterianas gram negativas resistentes a los antibióticos ($P = 0,02$).

Sin embargo, es importante hacer hincapié en que, para que se logre una disminución significativa de la incidencia de CDI, es necesaria la reducción del uso de agentes antimicrobianos que están asociados con un alto riesgo de CDI, en oposición a simplemente poner a disposición agentes de más bajo riesgo en la lista de medicamentos. Un estudio encontró que la introducción de piperacilina-tazobactam en la lista de medicamentos para una unidad de medicina geriátrica grande no se asoció con una reducción significativa en el índice de CDI.¹⁸⁴ Sin embargo, una vez que se reemplazó la cefotaxima por piperacilina-tazobactam, los índices de CDI disminuyeron en 4 de los 5 pabellones y en general en un 52% ($P < 0,008$). Una restricción no intencional de piperacilina-tazobactam, debido a dificultades de fabricación, llevó a un aumento de cinco veces más en la prescripción de cefotaxima, y los índices de CDI aumentaron de 2,2 a 5,1 casos por cada 100 admisiones ($P < 0,01$). Observaciones similares de una escasez de piperacilina-tazobactam llevó a un aumento de la prescripción de cefalosporinas (ceftriaxona y cefotetan), y mayores índices de CDI también han sido reportados en otros lugares.¹⁸⁵

A medida que se acumulan los informes sobre un aumento en la incidencia y en la severidad de CDI asociada con la cepa altamente resistente a la fluoroquinolona NAP1/BI/027, varios investigadores han abordado el problema de la restricción antimicrobiana como un medio para controlar esta cepa. Una reducción en el uso de antimicrobianos en general ha cumplido una función en el control de al menos dos grandes

brotos institucionales causados por esta cepa.^{48,186} Sin embargo, otros brotes parecen estar bajo control únicamente a través de la aplicación de medidas de control de infecciones.²⁵ Los datos son limitados sobre si la restricción de una fluoroquinolona específica o una restricción de toda la clase, puede afectar favorablemente los mayores índices de CDI debidos a NAP1/BI/027. En un brote precoz en un único hospital causado por NAP1/BI/027 y reportado por Gaynes et al,¹⁸⁷ aparentemente un cambio de levofloxacina a gatifloxacina como el fármaco de la lista de medicamentos de elección precipitó el brote; cuando el fármaco de la lista de medicamentos de elección se volvió a cambiar a levofloxacina, el brote cesó. Más aún, un estudio de control de casos mostró una asociación entre CDI y la exposición a gatifloxacina, lo que llevó a los autores a proponer que la gatifloxacina es un antimicrobiano de mayor riesgo que la levofloxacina. Sin embargo, en un escenario similar en el cual ocurrió un brote después de un cambio en la lista de medicamentos de levofloxacina a moxifloxacina como el fármaco de elección, y luego se volvió a cambiar a levofloxacina no se asoció con una disminución en la CDI.¹⁸⁸ Dado que la cepa NAP1/BI/027 ha aumentado su resistencia a las fluoroquinolonas como clase, más que como un agente específico, es poco probable que restringir el uso de una fluoroquinolona específica reduciría los índices de CDI al mismo nivel que se podría lograr si se restringe el uso de todos los integrantes de la clase. De todas formas, actualmente no hay suficientes pruebas para recomendar la restricción del uso de una fluoroquinolona específica o de la clase de las fluoroquinolonas para el control de la CDI, más que como parte de una reducción en el uso antimicrobiano en general.¹⁸⁶

D. Uso de probióticos

Recomendación

24. No se recomienda la administración de los probióticos disponibles actualmente para evitar la CDI primaria, ya que existen datos limitados para respaldar este enfoque y existe un posible riesgo de infección del torrente sanguíneo (C-III).

Resumen de evidencias

Durante muchos años, la administración de probióticos ha sido defendida como una medida preventiva para pacientes que reciben antibióticos. Hasta hace poco, ningún estudio individual había mostrado que los probióticos fueran eficaces en la prevención de la CDI. Es dudoso, si los meta-análisis son aceptables, dada la diversidad de probióticos utilizados en diversos estudios. Algunos problemas adicionales son la falta de estandarización de dichos productos, las variaciones en los recuentos bacterianos en dichos productos de acuerdo a la duración de almacenamiento, y la posibilidad de inducir bacteremia o fungemia. Un estudio reciente aleatorizado mostró, por primera vez, que la ingestión de una marca específica de bebida de yogur que contenía *Lactobacillus casei*, *Lacto-*

bacillus bulgaricus, y *Streptococcus thermophilus* reducía el riesgo de CDI en pacientes de mayores de 50 años de edad a quienes se les prescribieron antibióticos y eran capaces de ingerir alimentos y bebidas en forma oral.¹⁸⁹ Sin embargo, esta conclusión se basó en una pequeña cantidad de pacientes en una población altamente seleccionada que excluía a pacientes que recibían antibióticos de alto riesgo. También tuvo lugar un índice extraordinariamente alto de CDI entre pacientes en el grupo del placebo, a quienes se les dio batido de leche en lugar de la bebida de yogur (9 de 53 pacientes en el grupo del placebo desarrollaron CDI, en comparación con 0 de 53 pacientes en el grupo de intervención). El panel de expertos considera que se requieren estudios clínicos de mayor tamaño antes de poder recomendar esta práctica.

IV. ¿IMPORTA, LA ELECCIÓN

DEL MEDICAMENTO PARA EL TRATAMIENTO DE CDI, Y SI ES ASÍ, QUIENES DEBERÍAN SER TRATADOS Y CON CUÁL MEDICAMENTO?

Recomendaciones

25. Suspender la terapia de los agentes antimicrobianos estimuladores de CDI tan pronto como sea posible, ya que esto puede influenciar el riesgo de reaparición de la enfermedad (A-II).

26. Cuando se sospeche de una CDI severa o complicada, iniciar el tratamiento empírico tan pronto como se sospeche este diagnóstico (C-III).

27. Si el resultado del análisis de toxina en las heces es negativo, la decisión de iniciar, detener o continuar con el tratamiento debe ser individualizada (C-III).

28. Si es posible, evite el uso de agentes antiperistálticos, ya que pueden ocultar los síntomas y precipitar el megacolon tóxico (C-III).

29. El metronidazol es el fármaco de elección para el episodio inicial de la CDI leve a moderada. La dosis es de 500 mg por vía oral 3 veces por día durante 10 a 14 días (A-I).

30. La vancomicina es el fármaco de elección para un episodio inicial de CDI severa. La dosis es de 125 mg por vía oral 4 veces por día durante 10 a 14 días (B-I).

31. La vancomicina administrada oralmente (o a través del recto si existe íleo presente) con o sin metronidazol es el régimen elegido para el tratamiento de la CDI severa y complicada. La dosis de vancomicina es de 500 mg por vía oral 4 veces por día y 500 mg en aproximadamente 100 ml de solución salina normal por vía rectal cada 6 horas como enema de retención y la dosis de metronidazol es de 500 mg por vía intravenosa cada 8 horas (C-III).

32. Debe considerarse la colectomía para pacientes gravemente enfermos. El control del nivel sérico del ácido láctico y el recuento leucocitario en la sangre periférica puede ser de ayuda para tomar la decisión de operar. Debido a que el incremento del nivel sérico del ácido láctico

a 5 mmol/L y del recuento leucocitario a 50.000 células/ μ L han sido asociados con un aumento importante en la mortalidad perioperatoria. Si es necesario el manejo quirúrgico, realice una colectomía subtotal con preservación del recto (**B-II**).

33. El tratamiento de la primera recurrencia de CDI es por lo general con el mismo régimen que el episodio inicial (**A-II**) pero debe estratificarse de acuerdo a la severidad de la enfermedad (leve a moderada, severa o severa complicada) como se recomendó para el tratamiento del episodio inicial de CDI (**C-III**).

34. No usar metronidazol más allá de la primera recurrencia de CDI o para una terapia crónica a largo plazo debido al potencial de neurotoxicidad acumulativa (**B-II**).

35. Se prefiere el tratamiento de la segunda recurrencia o una recurrencia posterior de CDI con el tratamiento de vancomicina usando un régimen de reducción gradual y/o de dosis interrumpidas como la siguiente estrategia (**B-III**).

36. No pueden hacerse recomendaciones con respecto a la prevención de la CDI recurrente en pacientes que necesitan una terapia antimicrobiana crónica y continua para la infección subyacente (**C-III**).

Resumen de evidencias

Durante 25 años, el metronidazol y la vancomicina oral han sido los principales agentes antimicrobianos utilizados en el tratamiento de CDI. Dos estudios aleatorizados controlados realizados en las décadas de 1980 y 1990 que compararon la terapia de metronidazol y la terapia de vancomicina oral no encontraron diferencias en los resultados pero incluyeron menos de 50 pacientes por grupo de estudio.^{190,191} El ácido fusídico o la bacitracina no han sido adoptados ampliamente para el tratamiento, en parte debido a los estudios comparativos que mostraron una tendencia a mayores frecuencias de recurrencia de CDI o menor eficacia.^{191,192} El tratamiento con teicoplanina probablemente no sea inferior al tratamiento con metronidazol o vancomicina, pero este fármaco continúa sin estar disponible en los Estados Unidos.¹⁹³ La vancomicina oral es el único agente con una indicación para CDI de la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés). El uso de vancomicina oral para el tratamiento inicial de CDI disminuyó considerablemente después de la recomendación de 1995 de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de reducir el uso de la vancomicina en hospitales, para disminuir la presión de selección por el surgimiento del enterococo resistente a la vancomicina.¹⁹⁴ Desde entonces, el metronidazol ha sido recomendado generalmente para el tratamiento de primera línea de CDI, con la vancomicina oral usada principalmente después del metronidazol si se encuentra que es ineficaz o está contraindicado o no es bien tolerado.^{13,14,195} Los estudios prospectivos de terapia de metronidazol (y vancomicina) no han comparado regímenes con tratamiento que duren más de 10 días. Sin embargo, se reconoce que algunos pacientes

pueden responder lentamente al tratamiento y podrían requerir una terapia más prolongada (p. ej., 14 días). La formulación oral de vancomicina es mucho más costosa que el metronidazol, y para reducir costos, algunos hospitales utilizan la formulación intravenosa genérica de vancomicina para administración oral. Algunos pacientes informan un sabor desagradable después de tomar esta formulación intravenosa por boca.

Informes recientes de Canadá y los Estados Unidos, en el contexto de la aparición de una cepa hipervirulenta de *C. difficile*, han llevado a una nueva evaluación de la eficacia comparativa de metronidazol y vancomicina, especialmente cuando se utiliza para tratar pacientes con CDI severo, principalmente sobre la base de estudios realizados con anterioridad a la aparición de la cepa epidémica. Cuando se administra oralmente, el metronidazol se absorbe rápidamente y casi por completo, con sólo el 6% al 15% del fármaco excretado en las heces. Las concentraciones fecales de metronidazol probablemente reflejen su secreción en el colon, y las concentraciones disminuyen rápidamente después de haber iniciado el tratamiento de CDI: la concentración promedio es 9,3 μ g/g en heces acuosas pero sólo de 1,2 μ g/g en heces formadas.¹⁹⁶ El metronidazol es indetectable en las heces de portadores asintomáticos de *C. difficile*.¹⁶¹ En consecuencia, hay pocos motivos para la administración de las terapias de metronidazol por más de 14 días, particularmente si la diarrea se ha resolucionado. Por el contrario, la vancomicina oral se absorbe mal, y las concentraciones fecales después de la administración oral (a una dosis de 125 mg 4 veces por día) alcanzan niveles muy altos: 64 a 760 μ g/g en el día 2 y 152 a 880 μ g/g en el día 4.¹⁹⁷ Al duplicar la dosis (250 mg 4 veces por día) podría provocar concentraciones fecales más altas en el día 2.¹⁹⁸ Los niveles de materia fecal de la vancomicina se mantienen durante toda la duración del tratamiento. Dada a su pobre absorción, la vancomicina administrada por vía oral no presenta prácticamente ninguna toxicidad sistémica.

Históricamente, la resistencia de *C. difficile* al metronidazol ha sido poco frecuente; concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) de prácticamente todas las cepas han sido menores o iguales a 2,0 mg/L.¹⁹⁹⁻²⁰³ En un informe reciente de España, la MIC₉₀ de 415 cepas aisladas fue de 4,0 mg/L, y 6,3% de cepas aisladas presentaron MIC de metronidazol de 32 mg/L o mayores.²⁰⁴ Estos niveles de resistencia no se han reportado en ninguna otra parte del mundo. En el Reino Unido, cepas aisladas recuperadas recientemente pertenecientes al ribotipo 001 presentaron MIC promedios geométricos de 5,94 μ g/mL, en comparación con 1,03 μ g/mL para cepas aisladas históricas (recuperadas antes de 2005) del mismo ribotipo.²⁰⁵ No existe evidencia de que la cepa epidémica NAP1/BI/027 sea más resistente al metronidazol que las cepas no epidémicas o cepas aisladas históricas.^{25,206} Sin embargo, dadas las concentraciones fecales relativamente bajas alcanzadas con metronidazol, incluso una pequeña disminución en la susceptibilidad podría ser relevante desde el punto de vista clínico, y será importante una supervisión

continua de la resistencia al metronidazol. El MIC₉₀ de la vancomicina contra *C. difficile* es de 1,0 a 2,0 µg/mL, y el MIC más alto reportado es de 16 µg/mL,^{200-203,207} pero teniendo en cuenta las altas concentraciones fecales alcanzadas con la vancomicina oral, el surgimiento de resistencia probablemente no sea algo de qué uno se deba preocuparse.

Se deberían tener en cuenta tres resultados principales cuando se evalúan fármacos utilizados en el tratamiento de CDI: tiempo hasta la resolución de los síntomas (o la proporción de pacientes que responden dentro de los primeros 7 a 10 días); recurrencias después de la resolución inicial de los síntomas; y la frecuencia de complicaciones importantes, como la muerte dentro de los 30 días desde el diagnóstico, el choque hipovolémico o séptico, el megacolon, la perforación del colon, la colectomía de emergencia, o la admisión a una unidad de cuidados intensivos.

Tratamiento de un primer episodio de CDI. Hay tres factores que pueden indicar un curso severo o complicado y se deberían tener en cuenta cuando se inicia el tratamiento: la edad, el recuento elevado de leucocitos (leucocitosis) y el nivel elevado de creatinina sérica.^{25,80} La influencia que ejerce de una edad mayor probablemente refleja una senectud de la respuesta inmunitaria contra el *C. difficile* y sus toxinas, y una mayor edad ha sido relacionada correlacionado con todos los resultados adversos de esta infección. Leucocitosis probablemente refleja la gravedad de la inflamación del colon, las complicaciones son más comunes entre los pacientes que presentaron leucocitosis con un recuento de glóbulos blancos de 15.000 células/µL o mayor que entre los pacientes con un recuento normal de glóbulos blancos, y el curso de la enfermedad es realmente catastrófico en los pacientes con un recuento de glóbulos blancos de 50.000 células/µL o superior.²⁰⁸ Un nivel elevado de creatinina sérica podría indicar una diarrea severa con una deshidratación posterior o un perfusión renal inadecuada.

El tiempo hasta la resolución de la diarrea podría ser menor con la terapia con vancomicina que con metronidazol.²⁰⁹ Un estudio de observación reciente demostró que los pacientes tratados con vancomicina entre los años 1991 al 2003 presentaron menos probabilidades de desarrollar complicaciones o morir dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico que los pacientes que fueron tratados con metronidazol.⁸⁰ Sin embargo, una extensión de esta serie de casos hasta el 2006 mostró que para los años del 2003 al 2006, cuando predominaba la infección con la cepa NAP1/BI/027 la vancomicina ya no era superior a la terapia con metronidazol.²¹⁰ Así, la superioridad potencial de la terapia de vancomicina para evitar complicaciones de CDI, especialmente entre pacientes infectados con la cepa NAP1/BI/027, requiere más estudio.

Un estudio reciente controlado y de asignación aleatoria mostró, por primera vez, que la vancomicina a una dosis de 125 mg 4 veces por día era superior al metronidazol a una dosis de 250 mg 4 veces por día en un subgrupo de pacientes con enfermedad severa, según su evaluación por una calificación de severidad que incorporó 6 variables clínicas.²¹¹ Los

pacientes fueron reclutados entre los años 1994 al 2002, probablemente antes del surgimiento de la cepa NAP1/BI/027 en los Estados Unidos. Un estudio más reciente llevado a cabo desde la aparición de la cepa NAP1/BI/027, informado como resumen, confirma la superioridad de la vancomicina sobre el metronidazol para el tratamiento de CDI grave.²¹² No hay evidencia para apoyar la administración de una terapia en combinación a los pacientes con CDI sin complicaciones. Un estudio reciente, aunque obstaculizado por su bajo poder estadístico, no mostró ninguna tendencia hacia la obtención de mejores resultados cuando se le agregó rifampicina al régimen de metronidazol. No hay evidencia que apoye el uso de una combinación de metronidazol oral y vancomicina oral.

Los criterios propuestos en la Tabla 3 para definir CDI severa o complicada se basan en opiniones de los expertos. Estos criterios podrían necesitar una revisión en el futuro, cuando salga la publicación de las puntuaciones de severidad validado de manera prospectiva para los pacientes con CDI.

Tratamiento de CDI severa, complicada. El íleo puede impedir la entrega al colon de la vancomicina administrada oralmente, pero el metronidazol administrado por vía intravenosa es probable que pueda dar como resultado unas concentraciones detectables en las heces y en un colon inflamado. A pesar de que no es claro si una cantidad suficiente del fármaco alcanza al colon derecho y transversal, la administración intracolónica de vancomicina parece ser útil en algunos casos.^{28,213} Si se demuestra una perforación de colon o que una colectomía es inminente, podría ser prudente interrumpir la terapia oral o rectal con cualquier agente antimicrobiano, pero más importante que estas complicaciones, es el énfasis que se debe poner en proporcionar una terapia eficaz al colon. A pesar de la falta de datos, parece prudente administrar vancomicina por vía oral y rectal en dosis más altas (p. ej. 500 mg) a pacientes con CDI complicada con íleo. El uso de altas dosis de vancomicina es seguro, pero se han observado altas concentraciones en suero con terapias prolongadas de 2 g por día, en pacientes con insuficiencia renal. Sería adecuado obtener concentraciones séricas en esta circunstancia. La inmunoterapia pasiva con inmunoglobulinas intravenosas (150–400 mg/kg) se ha utilizado para algunos pacientes que no respondieron a otras terapias,²¹⁴ pero no se han realizado estudios controlados.

La colectomía le puede salvar la vida a los pacientes seleccionados.²⁰⁸ La colectomía generalmente se ha realizado para pacientes con megacolon, perforación colónica o con abdomen agudo, pero el procedimiento ahora también se realiza en pacientes con choque séptico.^{208,215} Entre los pacientes con niveles de lactato mayores de 5 mmol/L, la mortalidad posoperatoria es del 75% o más, cuando la posible colectomía debería haberse realizado con anterioridad.²⁰⁸

Tratamiento de CDI recurrente. La frecuencia de episodios posteriores de CDI que necesitan un nuevo tratamiento continúa siendo una importante preocupación. Históricamente, del 6% al 25% de los pacientes tratados por CDI

TABLA 3. Recomendaciones para el tratamiento de la infección *Clostridium difficile* (CDI)

Definición clínica	Datos clínicos de apoyo	Tratamiento recomendado	Fuerza de la recomendación
Episodio inicial, leve o moderado	Leucocitosis con un recuento leucocitario de 15.000 células/ μ L o menos y un nivel de creatinina en suero <1,5 veces el nivel premórbido	Metronidazol, 500 mg 3 veces por día por boca durante 10 a 14 días	A-I
Episodio inicial, grave ^a	Leucocitosis con un recuento leucocitario de 15.000 células/ μ L o más y un nivel de creatinina en suero mayor o igual a 1,5 veces el nivel premórbido	Vancomicina, 125 mg 4 veces por día por boca durante 10 a 14 días	B-I
Episodio inicial, grave, complicado	Hipotensión o choque, íleo, megacolon	Vancomicina, 500 mg 4 veces por día por boca o por tubo nasogástrico, más metronidazol, 500 mg cada 8 horas por vía intravenosa. Si se trata de íleo completo, considere agregar una instilación rectal de vancomicina	C-III
Primera recurrencia	...	Igual que para el episodio inicial	A-II
Segunda recurrencia	...	Vancomicina con un régimen de reducción gradual y/o de dosis interrumpidas	B-III

^a Los criterios propuestos para definir CDI grave o complicada se basan en opiniones de expertos. Es posible que sea necesario revisarlos en el futuro, al momento de la publicación de puntajes de gravedad validados en forma prospectiva para pacientes con CDI.

han experimentado al menos un episodio adicional.^{28,216,217} Las recurrencias corresponden ya sea a una recidiva de la infección de la cepa original o una reinfección de los pacientes que permanecieron susceptibles y que son expuestos a nuevas cepas.^{218,219} En la práctica clínica, es imposible distinguir estos dos mecanismos. Informes recientes documentaron, un aumento en la frecuencia de las recurrencias después de la terapia con metronidazol, especialmente en pacientes mayores de 65 años de edad. Más de la mitad de los pacientes mayores de 65 años en un centro canadiense experimentaron al menos una recurrencia,²²⁰ mientras que en Tejas, la mitad de los pacientes tratados con metronidazol o bien no respondieron al fármaco o bien experimentaron una recurrencia.²⁰⁶ Otros factores de riesgo para una recurrencia son la administración de otros antimicrobianos durante o después del tratamiento inicial de la CDI, y una respuesta inmunitaria defectuosa contra la toxina A.^{69,221}

El uso de tratamientos con metronidazol o vancomicina para una primera recurrencia no altera la probabilidad de una segunda recurrencia,²²² pero el uso de vancomicina se recomienda para la primera recurrencia en pacientes con un recuento leucocitario mayor de 15.000 células/ μ L (o con un nivel sérico de creatinina en aumento), ya que éstos corren un riesgo mayor de desarrollar complicaciones.

Una proporción considerable de pacientes con una segunda recurrencia serán curados con un régimen de vancomicina oral de reducción gradual y/o de dosis interrumpidas. No se debe utilizar metronidazol después de la primera recurrencia ni para terapias a largo plazo debido al potencial de neurotoxicidad acumulativa.²²³ Se han utilizado diversos regímenes y son similares a éste: después de la dosis usual de 125 mg 4 veces por día durante 10–14 días, la vancomicina oral se

administra a dosis de 125 mg 2 veces por día durante una semana, 125 mg una vez por día durante una semana, y luego 125 mg cada 2 o 3 días durante 2–8 semanas, con la esperanza de que las formas vegetativas de *C. difficile* se mantengan controladas mientras se da tiempo para la restauración de la flora normal. La administración de los pacientes que no responden a este curso del tratamiento o experimentan posteriores recaídas representa un desafío. No existe evidencia que agregar colestiramina o rifampicina al régimen de tratamiento disminuya el riesgo de una recurrencia posterior.²²⁴ Cabe destacar que la colestiramina, el colestipol, y otras resinas de intercambio de aniones se unen a la vancomicina, lo que hace que éstas sean una contraindicación específica. Recientemente, un estudio de serie de casos sin control de pacientes con varias recurrencias de CDI documentó que la terapia oral de rifaximin (400 mg 2 veces por día durante 2 semanas) curó a 7 de 8 pacientes cuando se inició inmediatamente después del último curso de vancomicina y antes de que volvieran a aparecer los síntomas.²²⁵ Se recomienda tener precaución con el uso de rifaximin debido al potencial de que las cepas aisladas desarrollen un mayor MIC durante el tratamiento.^{225,226}

Los estudios realizados del probiótico *Saccharomyces boulardii* han sido inconclusos, pero un análisis del subconjunto de un estudio controlado de asignación aleatoria, la administración de *S. boulardii* en combinación con una dosis alta de vancomicina oral aparentemente disminuyó la cantidad de recurrencias. Sin embargo, la administración de *S. boulardii*, se ha asociado con fungemia en pacientes inmunocomprometidos y en pacientes con líneas intravenosas centrales, y se debería evitar en pacientes críticamente enfermos.²²⁷ No existen pruebas contundentes de que otros pro-

bióticos sean útiles en la prevención o el tratamiento de CDI recurrente.²²⁸

Teniendo en cuenta que la alteración de la flora fecal natural es probablemente un riesgo importante de infección con *C. difficile* y, particularmente, para infecciones recurrentes, se ha utilizado la instilación de heces de un donante sano con un alto grado de éxito en varias series de casos sin control.^{229,230} Sin embargo, la disponibilidad de este tratamiento es limitado. Si se considera el “trasplante fecal,” el donante debe ser evaluado para detectar agentes contagiosos, y se deben tener en cuenta asuntos logísticos, incluido el momento, la recolección y el procesamiento de la muestra del donante, la preparación del receptor, y la vía y medios de administración (es decir, por tubo nasogástrico o por enema).

Otras opciones potenciales para el tratamiento incluyen agentes antimicrobianos alternativos, como por ejemplo la nitazoxanida,⁷ o las inmunoglobulinas intravenosas (150 a 400 mg/kg).²³⁰⁻²³³

Prevención de CDI recurrente en pacientes que requieren terapia antimicrobiana. Algunos pacientes necesitan recibir otros antimicrobianos durante o poco después de finalizar la terapia para CDI, ya sea para completar el tratamiento de la infección para la cual habían estado recibiendo los antibióticos incitadores o para tratar una nueva infección incidental. Estos pacientes están en alto riesgo de recurrencia y sus complicaciones correspondientes.^{69,221} Muchos médicos prolongan la duración del tratamiento de CDI en tales casos, hasta después de que se hayan terminado los demás regímenes antimicrobianos. Se desconoce si esto reduce el riesgo de recurrencia de CDI, y el panel de expertos no ofrece ninguna recomendación específica, pero si la duración del tratamiento de CDI es prolongada, la vancomicina oral es el agente preferido, dada la ausencia de niveles terapéuticos del metronidazol en las heces de pacientes que ya no tienen colitis activa.

BRECHAS DE LA INVESTIGACIÓN

El paso inicial en el desarrollo de una agenda de investigación clínica racional es identificar las omisiones en la información. El proceso del desarrollo de guías, según lo practica la SHEA y la IDSA, sirve como un medio natural mediante el cual se identifican dichas omisiones. Por lo tanto, estas guías identifican importantes preguntas clínicas e identifican la calidad de las pruebas que apoyan dichas recomendaciones. Las preguntas clínicas identificadas por el Panel de Expertos de SHEA-IDSA y por los miembros del comité de investigación de IDSA que podrían informar una agenda de investigación de *C. difficile* se detallan a continuación.

Epidemiología

¿Cuál es la epidemiología de la CDI? ¿Cuál es el período de incubación de C. difficile? ¿Cuál es la dosis infecciosa de C. difficile? ¿Cómo se deberían ajustar los índices de los hos-

pitales de acuerdo al riesgo para realizar comparaciones adecuadas entre hospitales? Si la administración de inhibidores de bomba de protones aumenta el riesgo de CDI, ¿cuál es la magnitud del riesgo? ¿Cuáles son las fuentes de transmisión de C. difficile en la comunidad? ¿Se requiere la exposición a antimicrobianos (o agentes equivalentes, tales como fármacos de quimioterapia) para lograr una susceptibilidad a la CDI? ¿Cuál es la función de los portadores asintomáticos en la transmisión de C. difficile en el entorno sanitario? ¿Cuáles son los predictores clínicos validados de CDI severo? ¿A qué edad y hasta qué grado C. difficile es patógeno entre los niños pequeños?

Diagnóstico

¿La detección de GDH en las heces es suficientemente sensible como una prueba de detección para colitis por C. difficile? ¿Qué tan bien se correlaciona este método con los cultivos para C. difficile toxigénico y estudios de citotoxicidad de cultivos celulares? ¿Cuál de estos estudios de “estándar de oro” (cultivo para C. difficile toxigénico o estudio de citotoxicidad de cultivo celular) es óptimo como una prueba de referencia para el diagnóstico de CDI? ¿La evaluación mediante la prueba de GDH, junto con pruebas de confirmación para C. difficile toxigénico mediante estudio de citotoxicidad de cultivo celular o PCR en tiempo real para toxina B, es tan sensible como la prueba principal de heces utilizando PCR en tiempo real? ¿Cuál es el mejor método de diagnóstico para los laboratorios de los hospitales que no tienen disponible la tecnología PCR?

¿Qué estudios comerciales PCR para toxina B dan mejores resultados, en comparación con el cultivo para C. difficile toxigénico? ¿Las pruebas PCR para toxina B son demasiado sensibles para utilidad clínica? ¿De qué forma los estudios individuales de PCR derivados del laboratorio para C. difficile se comparan con los estudios PCR comerciales?

¿Hay algún motivo para repetir las pruebas de heces para C. difficile durante el mismo episodio de enfermedad?

¿Después del diagnóstico inicial de CDI, se deberían repetir las pruebas por algún motivo que no sea la recurrencia de síntomas después de un tratamiento exitoso?

Administración

Si se desarrolla una herramienta validada de la severidad de la enfermedad para CDI, ¿cómo se modificarían las recomendaciones de tratamiento para los casos de CDI primaria?

¿Cuál es el mejor tratamiento para la CDI recurrente? ¿Cuál es la mejor forma de restaurar la protección de colonización de la microbiota intestinal? ¿Cuál es la función del trasplante fecal? ¿Cuál es la función de la administración pasiva de anticuerpos (inmunoglobulinas o de anticuerpos monoclonales) o la inmunización activa (con vacunas)?

¿Cuál es el mejor enfoque de tratamiento para CDI fulminante? ¿Cuáles son los criterios para una colectomía en un paciente con CDI fulminante? ¿Cuál es la función del tra-

tamiento con vancomicina u otros antibióticos solos o en combinación en una infección fulminante? ¿Cuál es la función del tratamiento con anticuerpos pasivos (inmunoglobulina o terapia de anticuerpos monoclonales) en una infección fulminante?

Prevención

¿Cuáles son las medidas preventivas que se pueden tomar para reducir la incidencia de CDI? ¿Puede la administración de probióticos o agentes bioterapéuticos prevenir eficazmente la CDI? ¿Cuáles son las estrategias de administración antimicrobianas más eficaces para prevenir la CDI? ¿Cuáles son las estrategias de prevención de transmisión más eficaces (es decir, manejo del entorno y aislamiento) para prevenir CDI en entornos con pacientes internados? ¿Cuál es el impacto incremental de cada uno? ¿Puede la vacunación evitar eficazmente la CDI, y cuál sería la composición de la vacuna y la vía de administración? ¿Cuáles son los marcadores serológicos sistémicos o mucosos que predicen protección contra la CDI?

Investigación básica

¿Cuál es la biología de las esporas de *C. difficile* que lleva a una infección clínica? ¿Qué es lo que induce la germinación de esporas y dónde ocurre en el tracto gastrointestinal de los seres humanos? ¿De qué forma interactúan las esporas con el sistema inmunitario gastrointestinal de los seres humanos? ¿Cuáles son los activadores para la esporulación y germinación de *C. difficile* en el tracto gastrointestinal de los seres humanos? ¿Cuál es la función de la esporulación en la enfermedad *C. difficile* recurrente?

¿Cuál es la relación básica de *C. difficile* con la mucosa intestinal y el sistema inmunitario de los seres humanos? ¿En qué lugar de los intestinos residen los organismos de *C. difficile*? ¿Qué es lo que permite a *C. difficile* colonizar a los pacientes? ¿Existe alguna biopelícula de *C. difficile* en el tracto gastrointestinal? ¿Es necesaria la adherencia mucosa para el desarrollo de CDI? ¿Hay algún nicho nutricional que permita a *C. difficile* establecer una colonización? ¿Cuál es la función de la inmunidad mucosa y sistémica para prevenir la CDI clínica? ¿Qué es lo que hace que finalice la colonización de *C. difficile*? ¿Las toxinas de *C. difficile* ingresan a la circulación durante la infección?

MEDIDAS DE DESEMPEÑO

Las medidas de desempeño son herramientas para ayudar a guiar a los usuarios a medir tanto el alcance como los efectos de la puesta en práctica de las guías. Dichas herramientas o mediciones pueden ser indicadores del proceso mismo, los resultados, o ambos. Se esperan desviaciones de las recomendaciones en una proporción de casos, y generalmente es adecuado el cumplimiento en un 80% a 95% de los casos, dependiendo de la medición.

- Las prácticas de control de infección deben ser con-

stantes con recomendaciones de guías, incluyendo el cumplimiento con las precauciones de aislamiento recomendadas y la correcta limpieza del entorno. Existe información que apoya la conclusión de que el uso de estas medidas ha llevado a controlar los brotes de CDI.

- El tratamiento del episodio inicial de CDI debe ser coherente con las guías. En particular, los pacientes con CDI grave (identificados provisoriamente como leucocitosis con un recuento leucocitario mayor de 15.000 células/ μ L o un aumento en el nivel sérico de creatinina a 1,5 veces el nivel premórbido) deben ser tratados con vancomicina. La evidencia sugiere que el tratamiento con este agente tiene resultados significativamente mejores que el tratamiento con metronidazol.
- Las pruebas adecuadas para el diagnóstico de CDI incluyen presentar muestras únicamente de heces sin forma. Además, no se debe obtener más de una muestra de heces para pruebas de rutina durante un episodio de diarrea. Las heces no se deben enviar para una prueba de cura.

AGRADECIMIENTOS

El panel de expertos desea agradecerles a los Dres John G. Bartlett, Erik Dubberke y Mark Miller, por sus atentas revisiones de los borradores anteriores del manuscrito

El panel de expertos también agradece a las siguientes personas por su importante colaboración para identificar vacíos fundamentales en los que resulta necesario el financiamiento de investigaciones para lograr un avance en el tratamiento clínico y en la atención: Dr Edward N. Janoff y Dr Barth L. Reller (Comité de investigaciones de IDSA), Dr James M. Horton (Normas de IDSA y Comité de estándares y guías de prácticas de la IDSA) y Padma Natarajan (personal de IDSA).

Asistencia financiera. La Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA) brindaron apoyo para esta guía.

Conflictos de intereses potenciales. S.H.C. informa que ha oficiado como conferencista para ViroPharma y Wyeth Pharmaceuticals y que se ha desempeñado como consultante para Genzyme, Salix and Romark Laboratories. D.N.G. informa que se ha desempeñado como consultante para ViroPharma, Optimer, Genzyme, Cepheid, BD GeneOhm, Salix, Romark, Merck, Schering-Plough, Gojo, y TheraDoc; ha recibido apoyo de investigación de ViroPharma, Massachusetts Biological Laboratories, Optimer, Cepheid, Gojo, Merck, y Genzyme; y tiene patentes para la prevención y el tratamiento de la CDI con licencia de ViroPharma. S.J. informa que se ha desempeñado como consultante para Genzyme, Viropharma, Salix Pharmaceutical, Romark Laboratories, y Acambis. V.G.L. informa que se ha desempeñado como consultante para Genzyme. J.P. informa que ha participado en juntas asesoras para Pfizer y Novartis; se ha desempeñado como asesor para ViroPharma, Acambis, Wyeth Pharmaceuticals y Bayer; y como conferencista para Wyeth Pharmaceuticals. C.P.K. informa que se ha desempeñado como asesor científico y consultante para Actelion, Cubist Pharm, MicroBiotix, Salix Pharm, Sanofi-Pasteur, ViroPharma y Wyeth Pharm y que recibió apoyo para la investigación de parte de Actelion y MicroBiotix. M.H.W. y L.C.M. informan que no existen conflictos de relevancia con respecto a esta guía.

Las solicitudes para reimpresiones de esta guía deben dirigirse a Clinical Affairs, Infectious Diseases Society of America, 1300 Wilson Blvd, Suite 300, Arlington, VA 22209 (idsaguidelines@idsociety.org).

Es importante tener en cuenta que las guías no siempre pueden abordar las variaciones individuales entre pacientes. Éstas no pretenden reemplazar

el criterio médico con respecto a pacientes particulares o situaciones clínicas especiales. SHEA e IDSA consideran que el cumplimiento de estas guías es voluntario, teniendo en cuenta que la determinación final con respecto a su implementación la realizará el médico teniendo en cuenta las circunstancias específicas de cada paciente.

Los hallazgos y conclusiones del presente informe corresponden a los que realice el autor o autores que escriban en nombre de SHEA e IDSA, y no representan necesariamente las perspectivas de los Centers for Disease Control and Prevention o el United States Department of Veterans Affairs.

REFERENCIAS

- McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, et al. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320:204–210.
- Shanholtzer CJ, Willard KE, Holter JJ, et al. Comparison of the VIDAS *Clostridium difficile* toxin A immunoassay with *C. difficile* culture and cytotoxin and latex tests. *J Clin Microbiol* 1992;30:1837–1840.
- Shim JK, Johnson S, Samore MH, et al. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 1998;351:633–636.
- Walker RC, Ruane PJ, Rosenblatt JE, et al. Comparison of culture, cytotoxicity assays, and enzyme-linked immunosorbent assay for toxin A and toxin B in the diagnosis of *Clostridium difficile*-related enteric disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986;5:61–69.
- Kyne L, Warny M, Qamar A, et al. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342:390–397.
- Louie TJ, Peppe J, Watt CK, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2006;43:411–420.
- Musher DM, Logan N, Hamill RJ, et al. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:421–427.
- Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(Suppl 6):2–18.
- Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med* 1986;146:95–100.
- Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388–416.
- Kyne L, Merry C, O'Connell B, et al. Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. *Age Ageing* 1999;28:107–113.
- Bartlett JG. Antibiotic-associated colitis. *Dis Mon* 1984;30:1–54.
- Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334–349.
- Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994;330:257–262.
- Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants. *Am J Dis Child* 1935;49:390–402.
- Viscidi R, Willey S, Bartlett JG. Isolation rates and toxigenic potential of *Clostridium difficile* isolates from various patient populations. *Gastroenterology* 1981;81:5–9.
- Aronsson B, Mollby R, Nord CE. Antimicrobial agents and *Clostridium difficile* in acute enteric disease: epidemiological data from Sweden, 1980–1982. *J Infect Dis* 1985;151:476–481.
- Nakamura S, Mikawa M, Nakashio S, et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the feces and the antibody in sera of young and elderly adults. *Microbiol Immunol* 1981;25:345–351.
- Burdon DW. *Clostridium difficile*: the epidemiology and prevention of hospital-acquired infection. *Infection* 1982;10:203–204.
- Larson HE, Barclay FE, Honour P, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. *J Infect Dis* 1982;146:727–733.
- Larson HE, Price AB, Borriello SP. Epidemiology of experimental enterococci due to *Clostridium difficile*. *J Infect Dis* 1980;142:408–413.
- Toshniwal R, Silva J Jr, Fekety R, et al. Studies on the epidemiology of colitis due to *Clostridium difficile* in hamsters. *J Infect Dis* 1981;143:51–54.
- Johnson S, Clabots CR, Linn FV, et al. Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease. *Lancet* 1990;336:97–100.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433–2441.
- Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442–2449.
- Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:247–263.
- Samore MH, DeGirolami PC, Tluccko A, et al. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 1994;18:181–187.
- Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT Jr, et al. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982–1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:371–381.
- Triadafilopoulos G, Hallstone AE. Acute abdomen as the first presentation of pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1991;101:685–691.
- Wolf LE, Gorbach SL, Granowitz EV. Extraintestinal *Clostridium difficile*: 10 years' experience at a tertiary-care hospital. *Mayo Clin Proc* 1998;73:943–947.
- Pron B, Merckx J, Touzet P, et al. Chronic septic arthritis and osteomyelitis in a prosthetic knee joint due to *Clostridium difficile*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:599–601.
- Studemeister AE, Beilke MA, Kirmani N. Splenic abscess due to *Clostridium difficile* and *Pseudomonas paucimobilis*. *Am J Gastroenterol* 1987;82:389–390.
- Feldman RJ, Kallich M, Weinstein MP. Bacteremia due to *Clostridium difficile*: case report and review of extraintestinal *C. difficile* infections. *Clin Infect Dis* 1995;20:1560–1562.
- Freiler JF, Durning SJ, Ender PT. *Clostridium difficile* small bowel enteritis occurring after total colectomy. *Clin Infect Dis* 2001;33:1429–1431.
- Wanahita A, Goldsmith EA, Marino BJ, et al. *Clostridium difficile* infection in patients with unexplained leukocytosis. *Am J Med* 2003;115:543–546.
- Wanahita A, Goldsmith EA, Musher DM. Conditions associated with leukocytosis in a tertiary care hospital, with particular attention to the role of infection caused by *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002;34:1585–1592.
- Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:459–477.
- Field MJ, Lohr KN. *Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*. Washington, DC: Institute of Medicine; 1990.
- The periodic health examination. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Can Med Assoc J* 1979;121:1193–1254.
- Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, et al. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:137–140.
- Miller MA, Gravel D, Mulvey M, et al. Surveillance for nosocomial *Clostridium difficile* associated diarrhea (N-CDAD) within acute-care hospitals in Canada: results of the 2005 nosocomial infections surveillance program (CNISP) study shows escalating mortality. In: Proceedings of the 16th Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America; March 18–21, 2006; Chicago, IL.
- Walker KJ, Gilliland SS, Vance-Bryan K, et al. *Clostridium difficile* colonization in residents of long-term care facilities: prevalence and risk factors. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:940–946.

43. Simor AE, Bradley SF, Strausbaugh LJ, et al. *Clostridium difficile* in long-term-care facilities for the elderly. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:696–703.
44. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, et al. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002;34:346–353.
45. O'Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, et al. The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1219–1227.
46. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerg Infect Dis* 2006;12:409–415.
47. Pepin J, Alary ME, Valiquette L, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005;40:1591–1597.
48. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:273–280.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Data and statistics about *Clostridium difficile* infections Web page. http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/id_Cdiff_data.html. Accessed February 22, 2010.
50. Eggertson L. Quebec strain of *C. difficile* in 7 provinces. *Can Med Assoc J* 2006;174:607–608.
51. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005;366:1079–1084.
52. Health Protection Agency. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a hospital in southeast England. *CDR Weekly* 2005;15(24).
53. Kuijper EJ, Debast SB, Van Kregten E, et al. *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III in The Netherlands [in Dutch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2087–2089.
54. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, et al. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill* 2008;13(31):pii:18942.
55. Kato H, Ito Y, van den Berg RJ, et al. First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan. *Euro Surveill* 2007;12:E070111 3.
56. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk—four states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:1201–1205.
57. James AH, Katz VL, Dotters DJ, et al. *Clostridium difficile* infection in obstetric and gynecologic patients. *South Med J* 1997;90:889–892.
58. Kyne L, Merry C, O'Connell B, et al. Community-acquired *Clostridium difficile* infection. *J Infect* 1998;36:287–288.
59. Johal SS, Hammond J, Solomon K, et al. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2004;53:673–677.
60. Terhes G, Urban E, Soki J, et al. Community-acquired *Clostridium difficile* diarrhea caused by binary toxin, toxin A, and toxin B gene-positive isolates in Hungary. *J Clin Microbiol* 2004;42:4316–4318.
61. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989–2995.
62. Hirschhorn LR, Trnka Y, Onderdonk A, et al. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 1994;169:127–133.
63. Levy DG, Stergachis A, McFarland LV, et al. Antibiotics and *Clostridium difficile* diarrhea in the ambulatory care setting. *Clin Ther* 2000;22:91–102.
64. Frost F, Hurley JS, Petersen HV, et al. Estimated incidence of *Clostridium difficile* infection. *Emerg Infect Dis* 1999;5:303–304.
65. Rivera EV, Woods S. Prevalence of asymptomatic *Clostridium difficile* colonization in a nursing home population: a cross-sectional study. *J Genl Specif Med* 2003;6:27–30.
66. Fekety R, Kim KH, Brown D, et al. Epidemiology of antibiotic-associated colitis: isolation of *Clostridium difficile* from the hospital environment. *Am J Med* 1981;70:906–908.
67. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007;45:992–998.
68. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. Possible role of cross-transmission between neonates and mothers with recurrent *Clostridium difficile* infections. *Am J Infect Control* 1999;27:301–303.
69. Kyne L, Warny M, Qamar A, et al. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001;357:189–193.
70. Sambol SP, Tang JK, Merrigan MM, et al. Infection of hamsters with epidemiologically important strains of *Clostridium difficile*. *J Infect Dis* 2001;183:1760–1766.
71. Anand A, Bashey B, Mir T, et al. Epidemiology, clinical manifestations, and outcome of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1994;89:519–523.
72. Palmore TN, Sohn S, Malak SF, et al. Risk factors for acquisition of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among outpatients at a cancer hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:680–684.
73. Chang H, Parada J, Evans C, et al. Onset of symptoms and time to diagnosis of *Clostridium difficile* diarrhea among outpatients discharged from an acute care hospital [abstract]. In: Proceedings of The 16th Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America; March 18–21, 2006; Chicago, IL: 108–109.
74. Mayfield J, McMullen K, Dubberke E. Comparison of *Clostridium difficile*-associated disease rates using a traditional vs. expanded definition. In: Proceedings of The 16th Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America; March 18–21, 2006; Chicago, IL: 115.
75. Samore MH, Venkataraman L, DeGirolami PC, et al. Clinical and molecular epidemiology of sporadic and clustered cases of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Med* 1996;100:32–40.
76. Mayfield JL, Leet T, Miller J, et al. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2000;31:995–1000.
77. Fawley WN, Wilcox MH. Molecular epidemiology of endemic *Clostridium difficile* infection. *Epidemiol Infect* 2001;126:343–350.
78. Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N, et al. Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2003;54:109–114.
79. Brooks SE, Veal RO, Kramer M, et al. Reduction in the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in an acute care hospital and a skilled nursing facility following replacement of electronic thermometers with single-use disposables. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:98–103.
80. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004;171:466–472.
81. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med* 1999;341:1645–1651.
82. Privitera G, Scarpellini P, Ortesi G, et al. Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:208–210.
83. Yee J, Dixon CM, McLean AP, et al. *Clostridium difficile* disease in a department of surgery: the significance of prophylactic antibiotics. *Arch Surg* 1991;126:241–246.
84. Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis* 1993;17:109–113.
85. Morales Chamorro R, Serrano Blanch R, Mendez Vidal MJ, et al. Pseudomembranous colitis associated with chemotherapy with 5-fluorouracil. *Clin Transl Oncol* 2005;7:258–261.
86. Bilgrami S, Feingold JM, Dorsky D, et al. Incidence and outcome of

- Clostridium difficile* infection following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:1039–1042.
87. Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C, et al. *Clostridium difficile* infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:786–791.
 88. Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, et al. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992–2002. *Clin Infect Dis* 2005;41:1621–1627.
 89. Thibault A, Miller MA, Gaese C. Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea during a hospital outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:345–348.
 90. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med* 1998;129:1012–1019.
 91. Cunningham R, Dale B, Undy B, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect* 2003;54:243–245.
 92. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004;171:33–38.
 93. Al-Jumaili IJ, Shibley M, Lishman AH, et al. Incidence and origin of *Clostridium difficile* in neonates. *J Clin Microbiol* 1984;19:77–78.
 94. Shah S, Lewis A, Leopold D, et al. Gastric acid suppression does not promote clostridial diarrhoea in the elderly. *QJM* 2000;93:175–181.
 95. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, et al. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:140–145.
 96. Cohen SH, Tang YJ, Silva J Jr. Molecular typing methods for the epidemiological identification of *Clostridium difficile* strains. *Expert Rev Mol Diagn* 2001;1:61–70.
 97. Tang YJ, Houston ST, Gumerlock PH, et al. Comparison of arbitrarily primed PCR with restriction endonuclease and immunoblot analyses for typing *Clostridium difficile* isolates. *J Clin Microbiol* 1995;33:3169–3173.
 98. Gal M, Northey G, Brazier JS. A modified pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) protocol for subtyping previously non-PFGE typeable isolates of *Clostridium difficile* polymerase chain reaction ribotype 001. *J Hosp Infect* 2005;61:231–236.
 99. Rupnik M, Avesani V, Janc M, et al. A novel toxinotyping scheme and correlation of toxinotypes with serogroups of *Clostridium difficile* isolates. *J Clin Microbiol* 1998;36:2240–2247.
 100. Wullt M, Burman LG, Laurell MH, et al. Comparison of AP-PCR typing and PCR-ribotyping for estimation of nosocomial transmission of *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 2003;55:124–130.
 101. Northey G, Gal M, Rahmati A, et al. Subtyping of *Clostridium difficile* PCR ribotype 001 by REP-PCR and PFGE. *J Med Microbiol* 2005;54:543–547.
 102. Stubbs SL, Brazier JS, O'Neill GL, et al. PCR targeted to the 16S-23S rRNA gene intergenic spacer region of *Clostridium difficile* and construction of a library consisting of 116 different PCR ribotypes. *J Clin Microbiol* 1999;37:461–463.
 103. Lemece L, Bourgeois I, Ruffin E, et al. Multilocus sequence analysis and comparative evolution of virulence-associated genes and housekeeping genes of *Clostridium difficile*. *Microbiology* 2005;151:3171–3180.
 104. Marsh JW, O'Leary MM, Shutt KA, et al. Multilocus variable-number tandem-repeat analysis for investigation of *Clostridium difficile* transmission in hospitals. *J Clin Microbiol* 2006;44:2558–2566.
 105. van den Berg RJ, Schaap I, Templeton KE, et al. Typing and subtyping of *Clostridium difficile* isolates by using multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis. *J Clin Microbiol* 2007;45:1024–1028.
 106. Killgore G, Thompson A, Johnson S, et al. Comparison of seven techniques for typing international epidemic strains of *Clostridium difficile*: restriction endonuclease analysis, pulsed-field gel electrophoresis, PCR-ribotyping, multilocus sequence typing, multilocus variable-number tandem-repeat analysis, amplified fragment length polymorphism, and surface layer protein A gene sequence typing. *J Clin Microbiol* 2008;46:431–437.
 107. Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM, et al. Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*. *Nature* 2009;458:1176–1179.
 108. Alfa MJ, Swan B, VanDekerkhove B, et al. The diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: comparison of Triage *C. difficile* panel, EIA for Tox A/B and cytotoxin assays. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43:257–263.
 109. Fedorko DP, Engler HD, O'Shaughnessy EM, et al. Evaluation of two rapid assays for detection of *Clostridium difficile* toxin A in stool specimens. *J Clin Microbiol* 1999;37:3044–3047.
 110. Ticehurst JR, Aird DZ, Dam LM, et al. Effective detection of toxigenic *Clostridium difficile* by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin. *J Clin Microbiol* 2006;44:1145–1149.
 111. Planche T, Aghaizu A, Holliman R, et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2008;8:777–784.
 112. Wilcox MH, Eastwood KA. *Clostridium difficile* toxin detection assays. Evaluation report CEP08054. NHS Purchasing and Supplies Agency, Centre for Evidence Based Purchasing, 2009. <http://www.pasa.nhs.uk/pasa/Doc.aspx?Path=%5bMN%5d%5bSP%5d/NHSprocurement/CEP/CEP08054.pdf>. Accessed August 14, 2009.
 113. Bouza E, Munoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(Suppl 4):57–64.
 114. Kuijper EJ, van den Berg RJ, Debast S, et al. *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2006;12:827–830.
 115. Reller ME, Lema CA, Perl TM, et al. Yield of stool culture with isolate toxin testing versus a two-step algorithm including stool toxin testing for detection of toxigenic *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 2007;45:3601–3605.
 116. Gerding DN. Diagnosis of *Clostridium difficile*-associated disease: patient selection and test perfection. *Am J Med* 1996;100:485–486.
 117. Katz DA, Lynch ME, Littenberg B. Clinical prediction rules to optimize cytotoxin testing for *Clostridium difficile* in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Med* 1996;100:487–495.
 118. Aichinger E, Schleck CD, Harmsen WS, et al. Nonutility of repeat laboratory testing for detection of *Clostridium difficile* by use of PCR or enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol* 2008;46:3795–3797.
 119. Larson HE, Parry JV, Price AB, et al. Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. *Br Med J* 1977;1:1246–1248.
 120. Barbut F, Lalande V, Burghoffer B, et al. Prevalence and genetic characterization of toxin A variant strains of *Clostridium difficile* among adults and children with diarrhea in France. *J Clin Microbiol* 2002;40:2079–2083.
 121. Tichota-Lee J, Jaqua-Stewart MJ, Benfield D, et al. Effect of age on the sensitivity of cell cultures to *Clostridium difficile* toxin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1987;8:203–214.
 122. Peterson LR, Olson MM, Shanholtzer CJ, et al. Results of a prospective, 18-month clinical evaluation of culture, cytotoxin testing, and culturette brand (CDT) latex testing in the diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1988;10:85–91.
 123. Johnson S, Kent SA, O'Leary KJ, et al. Fatal pseudomembranous colitis associated with a variant *Clostridium difficile* strain not detected by toxin A immunoassay. *Ann Intern Med* 2001;135:434–438.
 124. George WL, Sutter VL, Citron D, et al. Selective and differential medium for isolation of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 1979;9:214–219.
 125. Wilcox MH, Fawley WN, Parnell P. Value of lysozyme agar incorporation and alkaline thioglycollate exposure for the environmental recovery of *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 2000;44:65–69.
 126. Snell H, Ramos M, Longo S, et al. Performance of the TechLab C. DIFF CHEK-60 enzyme immunoassay (EIA) in combination with the *C. difficile* Tox A/B II EIA kit, the Triage *C. difficile* panel immunoassay, and a cytotoxin assay for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2004;42:4863–4865.
 127. Zheng L, Keller SF, Lyerly DM, et al. Multicenter evaluation of a new screening test that detects *Clostridium difficile* in fecal specimens. *J Clin Microbiol* 2004;42:3837–3840.
 128. Barbut F, Lalande V, Daprey G, et al. Usefulness of simultaneous de-

- tection of toxin A and glutamate dehydrogenase for the diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:481–484.
129. Massey V, Gregson DB, Chagla AH, et al. Clinical usefulness of components of the Triage immunoassay, enzyme immunoassay for toxins A and B, and cytotoxin B tissue culture assay for the diagnosis of *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Clin Pathol* 2003;119:45–49.
 130. Sloan LM, Duresko BJ, Gustafson DR, et al. Comparison of real-time PCR for detection of the tcdC gene with four toxin immunoassays and culture in diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *J Clin Microbiol* 2008;46:1996–2001.
 131. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 5):2–20.
 132. Clabots CR, Johnson S, Olson MM, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. *J Infect Dis* 1992;166:561–567.
 133. Zafar AB, Gaydos LA, Furlong WB, et al. Effectiveness of infection control program in controlling nosocomial *Clostridium difficile*. *Am J Infect Control* 1998;26:588–593.
 134. Apisarnthanarak A, Zack JE, Mayfield JL, et al. Effectiveness of environmental and infection control programs to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2004;39:601–602.
 135. Stone SP, Beric V, Quick A, et al. The effect of an enhanced infection-control policy on the incidence of *Clostridium difficile* infection and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in acute elderly medical patients. *Age Ageing* 1998;27:561–568.
 136. Cartmill TD, Panigrahi H, Worsley MA, et al. Management and control of a large outbreak of diarrhoea due to *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect* 1994;27:1–15.
 137. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1–45.
 138. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV. Compliance with handwashing in a teaching hospital. Infection Control Program. *Ann Intern Med* 1999;130:126–130.
 139. Boyce JM. Using alcohol for hand antisepsis: dispelling old myths. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:438–441.
 140. Teare L, Cookson B, Stone S. Hand hygiene. *BMJ* 2001;323:411–412.
 141. Wullt M, Odenholt I, Walder M. Activity of three disinfectants and acidified nitrite against *Clostridium difficile* spores. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:765–768.
 142. Clabots CR, Gerding SJ, Olson MM, et al. Detection of asymptomatic *Clostridium difficile* carriage by an alcohol shock procedure. *J Clin Microbiol* 1989;27:2386–2387.
 143. Gordin FM, Schultz ME, Huber RA, et al. Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based handrub. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:650–653.
 144. Oughton M, Loo V, Fenn S, Lynch A, Libman M. Alcohol rub and antiseptic wipes are inferior to soap and water for removal of *Clostridium difficile* by handwashing. In: Proceedings of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007; Chicago, IL. Washington, DC: ASM Press; 2007.
 145. Bettin K, Clabots C, Mathie P, et al. Effectiveness of liquid soap vs. chlorhexidine gluconate for the removal of *Clostridium difficile* from bare hands and gloved hands. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:697–702.
 146. Struelens MJ, Maas A, Nonhoff C, et al. Control of nosocomial transmission of *Clostridium difficile* based on sporadic case surveillance. *Am J Med* 1991;91:1385–1445.
 147. Cartmill TD, Shrimpton SB, Panigrahi H, et al. Nosocomial diarrhoea due to a single strain of *Clostridium difficile*: a prolonged outbreak in elderly patients. *Age Ageing* 1992;21:245–249.
 148. Lai KK, Melvin ZS, Menard MJ, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:628–632.
 149. Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:53–80.
 150. Johnson S, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *Am J Med* 1990;88:137–140.
 151. Perry C, Marshall R, Jones E. Bacterial contamination of uniforms. *J Hosp Infect* 2001;48:238–241.
 152. Berild D, Smaabrekke L, Halvorsen DS, et al. *Clostridium difficile* infections related to antibiotic use and infection control facilities in two university hospitals. *J Hosp Infect* 2003;54:202–206.
 153. Dettenkofer M, Seegers S, Antes G, et al. Does the architecture of hospital facilities influence nosocomial infection rates? A systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:21–25.
 154. The American Institute of Architects Academy of Architecture for Health and the Facilities Guidelines Institute. Guidelines for design and construction of health care facilities. Washington, DC: American Institute of Architects Press, 2006.
 155. Strimling MO, Sacho H, Berkowitz I. *Clostridium difficile* infection in health-care workers. *Lancet* 1989;2:866–867.
 156. Arfons L, Ray AJ, Donskey CJ. *Clostridium difficile* infection among health care workers receiving antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:1384–1385.
 157. Cohen RS, DiMarino AJ Jr, Allen ML. Fecal *Clostridium difficile* carriage among medical housestaff. *N J Med* 1994;91:327–330.
 158. Brown E, Talbot GH, Axelrod P, et al. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:283–290.
 159. Delmee M, Vandercam B, Avesani V, et al. Epidemiology and prevention of *Clostridium difficile* infections in a leukemia unit. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:623–627.
 160. Bender BS, Bennett R, Laughon BE, et al. Is *Clostridium difficile* endemic in chronic-care facilities? *Lancet* 1986;2:11–13.
 161. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;117:297–302.
 162. Hota B. Contamination, disinfection, and cross-colonization: are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection? *Clin Infect Dis* 2004;39:1182–1189.
 163. O'Neill G, Adams JE, Bowman RA, et al. A molecular characterization of *Clostridium difficile* isolates from humans, animals and their environments. *Epidemiol Infect* 1993;111:257–264.
 164. Kim KH, Fekety R, Batts DH, et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis* 1981;143:42–50.
 165. Fawley WN, Underwood S, Freeman J, et al. Efficacy of hospital cleaning agents and germicides against epidemic *Clostridium difficile* strains. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:920–925.
 166. Manian FA, Meyer L, Jenne J. *Clostridium difficile* contamination of blood pressure cuffs: a call for a closer look at gloving practices in the era of universal precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:180–182.
 167. Brooks S, Khan A, Stoica D, et al. Reduction in vancomycin-resistant *Enterococcus* and *Clostridium difficile* infections following change to tympanic thermometers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:333–336.
 168. Jernigan JA, Siegman-Igra Y, Guerrant RC, et al. A randomized crossover study of disposable thermometers for prevention of *Clostridium difficile* and other nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:494–499.
 169. Kaatz GW, Gitlin SD, Schaberg DR, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* from the hospital environment. *Am J Epidemiol* 1988;127:1289–1294.

170. Boyce JM, Havill NL, Otter JA, et al. Impact of hydrogen peroxide vapor room decontamination on *Clostridium difficile* environmental contamination and transmission in a healthcare setting. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29:723–729.
171. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Inactivation of *Clostridium difficile* spores by disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993;14:36–39.
172. Block C. The effect of Perasafe and sodium dichloroisocyanurate (NaDCC) against spores of *Clostridium difficile* and *Bacillus atrophaeus* on stainless steel and polyvinyl chloride surfaces. *J Hosp Infect* 2004;57:144–148.
173. Perez J, Springthorpe VS, Sattar SA. Activity of selected oxidizing microbicides against the spores of *Clostridium difficile*: relevance to environmental control. *Am J Infect Control* 2005;33:320–325.
174. Chang HT, Krezolek D, Johnson S, et al. Onset of symptoms and time to diagnosis of *Clostridium difficile*-associated disease following discharge from an acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:926–931.
175. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis* 1990;162:678–684.
176. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:43–50.
177. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998;40:1–15.
178. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19:CD003543.
179. Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, et al. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann Intern Med* 1994;120:272–277.
180. Climo MW, Israel DS, Wong ES, et al. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998;128:989–995.
181. Carling P, Fung T, Killion A, et al. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:699–706.
182. McNulty C, Logan M, Donald IP, et al. Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:707–711.
183. Khan R, Cheesbrough J. Impact of changes in antibiotic policy on *Clostridium difficile*-associated diarrhoea (CDAD) over a five-year period in a district general hospital. *J Hosp Infect* 2003;54:104–108.
184. Wilcox MH, Freeman J, Fawley W, et al. Long-term surveillance of cefotaxime and piperacillin-tazobactam prescribing and incidence of *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:168–172.
185. Alston WK, Ahern JW. Increase in the rate of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea during shortages of piperacillin-tazobactam and piperacillin. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:549–550.
186. Valiquette L, Cossette B, Garant MP, et al. Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis* 2007;45(Suppl 2):S112–S121.
187. Gaynes R, Rimland D, Killum E, et al. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis* 2004;38:640–645.
188. Biller P, Shank B, Lind L, et al. Moxifloxacin therapy as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated disease during an outbreak: attempts to control a new epidemic strain. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:198–201.
189. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007;335:80.
190. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043–1046.
191. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996;22:813–818.
192. Wullt M, Odenholt I. A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:211–216.
193. Bricker E, Garg R, Nelson R, Loza A, Novak T, Hansen J. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD004610.
194. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 1995;44(RR-12):1–13.
195. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:739–750.
196. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut* 1986;27:1169–1172.
197. Keighley MR, Burdon DW, Arabi Y, et al. Randomised controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea. *BMJ* 1978;2:1667–1669.
198. Baird DR. Comparison of two oral formulations of vancomycin for treatment of diarrhoea associated with *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:167–169.
199. Olsson-Liljequist B, Nord CE. In vitro susceptibility of anaerobic bacteria to nitroimidazoles. *Scand J Infect Dis Suppl* 1981;26:42–45.
200. Wong SS, Woo PC, Luk WK, et al. Susceptibility testing of *Clostridium difficile* against metronidazole and vancomycin by disk diffusion and Etest. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34:1–6.
201. Freeman J, Stott J, Baines SD, et al. Surveillance for resistance to metronidazole and vancomycin in genotypically distinct and UK epidemic *Clostridium difficile* isolates in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:988–989.
202. Drummond LJ, McCoubrey J, Smith DG, et al. Changes in sensitivity patterns to selected antibiotics in *Clostridium difficile* in geriatric inpatients over an 18-month period. *J Med Microbiol* 2003;52:259–263.
203. Aspevall O, Lundberg A, Burman LG, et al. Antimicrobial susceptibility pattern of *Clostridium difficile* and its relation to PCR ribotypes in a Swedish university hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1890–1892.
204. Pelaez T, Alcalá L, Alonso R, et al. In vitro activity of ramoplanin against *Clostridium difficile*, including strains with reduced susceptibility to vancomycin or with resistance to metronidazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1157–1159.
205. Baines SD, O'Connor R, Freeman J, et al. Emergence of reduced susceptibility to metronidazole in *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1046–1052.
206. Musher DM, Aslam S, Logan N, et al. Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:1586–1590.
207. Bishara J, Bloch Y, Garty M, et al. Antimicrobial resistance of *Clostridium difficile* isolates in a tertiary medical center, Israel. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;54:141–144.
208. Lamontagne F, Labbe AC, Haeck O, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007;245:267–272.
209. Belmares J, Gerding DN, Parada JP, et al. Outcome of metronidazole therapy for *Clostridium difficile* disease and correlation with a scoring system. *J Infect* 2007;55:495–501.
210. Pepin J, Valiquette L, Gagnon S, et al. Outcomes of *Clostridium difficile*-associated disease treated with metronidazole or vancomycin before and after the emergence of NAP 1/027. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2781–2788.

211. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302–307.
212. Louie T, Gerson M, Grimard D, et al. Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD). In: Proceedings of the 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007; Chicago, IL. Washington, DC: ASM Press; 2007. Abstract K-425a.
213. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002;35:690–696.
214. McPherson S, Rees CJ, Ellis R, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of severe, refractory, and recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Dis Colon Rectum* 2006;49:640–645.
215. Longo WE, Mazuski JE, Virgo KS, et al. Outcome after colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1620–1626.
216. Bartlett JG. Treatment of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Rev Infect Dis* 1984;6(Suppl 1):S235–S241.
217. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992;15:573–581.
218. Barbut F, Richard A, Hamadi K, et al. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000;38:2386–2388.
219. Johnson S, Adelman A, Clabots CR, et al. Recurrences of *Clostridium difficile* diarrhea not caused by the original infecting organism. *J Infect Dis* 1989;159:340–33.
220. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005;41:1254–1260.
221. Nair S, Yadav D, Corpuz M, et al. *Clostridium difficile* colitis: factors influencing treatment failure and relapse—a prospective evaluation. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1873–1876.
222. Pepin J, Routhier S, Gagnon S, et al. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2006;42:758–764.
223. Kapoor K, Chandra M, Nag D, et al. Evaluation of metronidazole toxicity: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999;19:83–88.
224. Lagrotteria D, Holmes S, Smieja M, et al. Prospective, randomized inpatient study of oral metronidazole versus oral metronidazole and rifampin for treatment of primary episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2006;43:547–552.
225. Johnson S, Schriever C, Galang M, et al. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007;44:846–848.
226. Curry SR, Marsh JW, Shutt KA, et al. High frequency of rifampin resistance identified in an epidemic *Clostridium difficile* clone from a large teaching hospital. *Clin Infect Dis* 2009;48:425–429.
227. Enache-Angoulvant A, Hennequin C. Invasive *Saccharomyces* infection: a comprehensive review. *Clin Infect Dis* 2005;41:1559–1568.
228. Dendukuri N, Costa V, McGregor M, et al. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review. *CMAJ* 2005;173:167–170.
229. Gustafsson A, Lund-Tonnesen S, Berstad A, et al. Faecal short-chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:721–727.
230. Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003;36:580–585.
231. Giannasca PJ, Warny M. Active and passive immunization against *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Vaccine* 2004;22:848–856.
232. Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:882–884.
233. Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut* 1997;41:366–370.