



**Universidad  
de La Laguna**

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

---

**Infecciones  
hospitalarias  
producidas por  
*Clostridium difficile***

---

**Melisa Cabrera Rodríguez**

Tutora: Dra. Ana María Rodríguez Pérez

Departamento de Bioquímica, Microbiología, Biología Celular y Genética.

Área de Microbiología.

## INDICE

Resumen.....	2
Abstract.....	2
1. Introducción.....	3
2. Objetivos.....	4
3. Epidemiología.....	4
4. Manifestaciones clínicas.....	5
5. Diagnóstico.....	5
6. Factores de virulencia y patogenia de la bacteria.....	7
7. Factores de riesgo.....	9
8. Opciones de tratamiento.....	11
8.1 Tratamiento con antibiótico.....	11
8.2 Tratamiento no antibiótico y quirúrgico.....	13
9. Prevención y control.....	13
10. Conclusión.....	15
11. Bibliografía.....	16

## Resumen

*Clostridium difficile* es un bacilo grampositivo, que requiere condiciones anaerobias estrictas y produce toxinas. Es causante de, aproximadamente, el 20% de los casos de diarreas infecciosas en pacientes hospitalizados, cuyos síntomas pueden variar desde leves a complicaciones mayores como es la colitis pseudomembranosa y el síndrome de megacolon tóxico. En los últimos años las infecciones por este microorganismo se han incrementado tanto en el número de casos como en la gravedad de los mismos, debido a las complicaciones que se están produciendo por la aparición de nuevas cepas hipervirulentas de la bacteria, como por ejemplo, la cepa B1/NAP1/027. El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar cuáles son los factores de virulencia de la bacteria, así como su patogenia, epidemiología, los factores de riesgo y las opciones de tratamiento que existen en la actualidad.

**Palabras claves:** *Clostridium difficile*, transplante de microbiota fecal, infecciones hospitalarias.

## Abstract

*Clostridium difficile* is a gram-positive bacillus, which requires strict anaerobic conditions and produces toxins. It is responsible for around 20% of cases of infectious diarrhea in hospitalized patients whose symptoms can vary from mild to major complications such as pseudomembranous colitis and toxic megacolon syndrome. In recent years, infections by this microorganism have increased both in number of cases and severity, due to the fact that complications are occurring as a result of new, hypervirulent strains of the bacterium, such as B1/NAP1/027. The objective of this bibliographical review is to analyze the virulence factors of the bacterium as well as its pathogenesis, epidemiology, risk factors and treatment options currently available.

**Keywords:** *Clostridium difficile*, fecal microbiota transplant, hospital infections.

## 1. Introducción

*Clostridium difficile* (CD), conocida inicialmente como *Bacillus difficile*<sup>1</sup>, es una bacteria grampositiva, anaerobia estricta, formadora de esporas altamente resistentes y de toxinas que son los principales factores de virulencia en las infecciones producidas por *Clostridium difficile* (ICD).<sup>2</sup>

Esta bacteria es la causa más común de diarreas infecciosas en pacientes hospitalizados que han sido tratados previamente con antibióticos y cuyo cuadro clínico va desde diarreas leves hasta casos más graves, como es la colitis fulminante con pseudomembranas y megacolon tóxico.<sup>1,3</sup>

En la última década, esta infección ha adquirido gran relevancia, puesto que la severidad y el número de casos se han incrementado notoriamente.<sup>4</sup> Este aumento se ha atribuido a la aparición y diseminación de cepas hipervirulentas, por ejemplo, la cepa B1/NAP1/027 del ribotipo 027, detectada por primera vez en Canadá a principios de este siglo.<sup>1</sup> La elevada virulencia de esta cepa se debe a una mayor producción de toxinas, lo que hace que sea causante de los casos más graves de la infección.<sup>5</sup>

Aunque la incidencia de ICD en pacientes hospitalizados y la tasa de mortalidad no son muy elevadas (entre 0,6 y 2,1% de los pacientes hospitalizados se ven afectados por la infección, con una mortalidad de 1-5%),<sup>6,7</sup> las recurrencias son relativamente frecuentes, observándose que el número de recurrencias se incrementa de forma proporcional al número de episodios anteriores de ICD que ha tenido el paciente.

## 2. Objetivos

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica de las infecciones hospitalarias producidas por *Clostridium difficile*, analizar cuáles son las causas del incremento observado en el número de casos de esta infección y estudiar las nuevas estrategias de tratamiento.

En particular, los puntos que se analizarán serán:

- Epidemiología.
- Manifestaciones clínicas.
- Diagnóstico.
- Factores de virulencia y patogenia de la bacteria.
- Factores de riesgo.
- Opciones de tratamiento.
- Prevención y control.

## 3. Epidemiología

Aunque *C. difficile* se puede encontrar en el intestino de la población sana (forma parte de la microbiota intestinal en el 1-3% de individuos de este grupo)<sup>4</sup>, la bacteria se encuentra con mayor frecuencia en la flora fecal de los pacientes hospitalizados (20-30%),<sup>1</sup> en los que también se manifiestan con mayor frecuencia los síntomas de la infección.

En estudios epidemiológicos realizados en los últimos años se ha observado que la incidencia de ICD ha aumentado mundialmente y que la susceptibilidad de la bacteria a los tratamientos antibióticos ha disminuido. Los datos epidemiológicos que se tienen de Europa son menos exhaustivos que en otros países, como Estados Unidos, debido a los diferentes sistemas de notificación que existen en la Unión Europea. Sin embargo, cuando se extrapolan los datos de nuevos casos de infección que se producen en el Reino Unido al resto de Europa se obtiene un elevado número de nuevas infecciones, estimándose que en toda la Unión Europea, se producen unos 172.000 casos anuales.<sup>8</sup>

Este incremento se ha atribuido a la aparición de una nueva cepa, B1/NAP1/027, la cual se ha identificado como responsable de casos graves y brotes intrahospitalarios de ICD, tanto en países europeos (por ejemplo; Holanda, Reino Unido, Alemania) como en Estados Unidos y Canadá, por lo que dicha cepa ha sido estudiada en profundidad. De estos estudios se concluye que la gran virulencia de B1/NAP1/027 se debe a una mutación en el gen *tcdC* que provoca una sobreproducción de toxinas A y B. Esta cepa produce, además, una toxina binaria (también implicada en la patogenia), y presenta una alta resistencia a la terapia antimicrobiana utilizada con anterioridad para combatir

la infección. Además, estos estudios indican que en Europa, dependiendo del país, existen otros ribotipos (001, 053, 106, 078) causantes de infección e igualmente importantes, debido a que presentan un mecanismo de hiperproducción de toxinas similar al descrito en B1/NAP1/027.<sup>3, 4, 9,10</sup>

## 4. Manifestaciones clínicas

Como ya se ha indicado, este patógeno afecta principalmente a personas que están bajo estancia hospitalaria y los signos y síntomas que se pueden dar (Tabla 1) dependerán principalmente del estado inmune del paciente y de la virulencia de la cepa que produce la infección.<sup>1,11</sup>

Tabla 1. <sup>1</sup> Manifestaciones clínicas producidas por ICD	
Manifestaciones clínicas	Comentarios
Diarrea leve	Deposiciones sueltas. La frecuencia con la que se pueden dar las mismas es considerada por los pacientes como muy alta.
Íleo	El paciente puede manifestar vómitos pero tener una ausencia de deposiciones. Se manifiestan signos radiológicos de distensión intestinal.
Megacolon tóxico	Se da una respuesta inflamatoria severa y signos radiológicos de distensión del colon.

## 5. Diagnóstico

Cuando se sospecha que un paciente puede sufrir una ICD es muy importante obtener un diagnóstico rápido y fiable con el objetivo de aplicar lo antes posible el tratamiento más adecuado.

El diagnóstico se basa en tres pilares fundamentales: la clínica del paciente, es decir, pacientes que tengan diarrea (3 o más deposiciones en 24 horas) no atribuible a otras causas; los resultados de pruebas de laboratorio que pongan de manifiesto la presencia de la bacteria y/o sus toxinas en las heces; y detectar la presencia de pseudomembranas en el colon mediante técnicas de colonoscopia, aunque esto solo es posible en aquellos casos más avanzados de la infección

Los métodos de diagnóstico de laboratorio (Tabla 2) varían entre sí en cuanto a sensibilidad, especificidad y tiempo de respuesta.

Tabla 2. Métodos de diagnóstico de ICD con indicación de su especificidad, sensibilidad y tiempo de respuesta. <sup>4</sup>				
Método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Tiempo de respuesta	Observaciones
Estudio de citotoxicidad	65-85	>97	2-3 días	Se necesita personal cualificado. No es un método definitivo. Tiempo de respuesta largo.
Cultivo	>90	80-90	2-3 días	No implica que la cepa sea toxigénica.
Detección de glutamato deshidrogenasa (inmunoensayo)	60-90	85-95	Minutos	Tiempo de respuesta más corto. Solo indica la presencia de <i>C. difficile</i> . Se necesita completar con otros estudios.
Detección de toxinas A y B (inmunoensayo)	50-85	90-95	Minutos	Tiempo de respuesta más corto. Baja sensibilidad, especialmente cuando solo se detecta la toxina A.
Detección de ácidos nucleicos	>90	>97	Horas	Son pruebas de elevado coste su uso está justificado en algunos casos por su alta sensibilidad y especificidad.

El método de referencia es el estudio de la citotoxicidad de las heces en cultivo celular, que consiste en filtrar las heces del paciente e inocular el filtrado en un cultivo celular. Si en las heces hay toxinas de *C. difficile*, al cabo de 48 a 72 horas se observa un efecto citopático en las células. Aunque este método no es totalmente específico, en la mayoría de los casos un resultado positivo se corresponde con ICD.

Por otra parte, el aislamiento de *C. difficile* es laborioso, se necesitan medios de cultivo específicos y, una vez aislada la bacteria, es necesario comprobar que se trata de una cepa toxigénica.<sup>4</sup>

Otros métodos utilizados son técnicas inmunoenzimáticas para detectar la presencia de toxinas en las heces. Estas técnicas presentan una baja sensibilidad debido a que algunas cepas del patógeno no sintetizan las toxinas A y B, sino solo la B por lo que se puede

obtener falsos negativos.<sup>4</sup> También se han desarrollado pruebas inmunológicas para detectar la glutamato deshidrogenasa, una enzima que *C. difficile* produce en grandes cantidades (más que las toxinas). Sin embargo, un resultado positivo solo indica la presencia de la bacteria, pero no implica que la cepa sea toxigénica.<sup>4</sup>

Las herramientas diagnósticas más recientes se basan en técnicas de detección de ácidos nucleicos, concretamente, de los genes que codifican las toxinas. La técnica es sensible y específica, aunque también presenta inconvenientes como su elevado coste. Además, la prueba no discrimina entre casos de ICD y portadores asintomáticos, ya que lo que se detecta es el gen y no la toxina.<sup>4</sup>

## 6. Factores de virulencia y patogenia de la bacteria

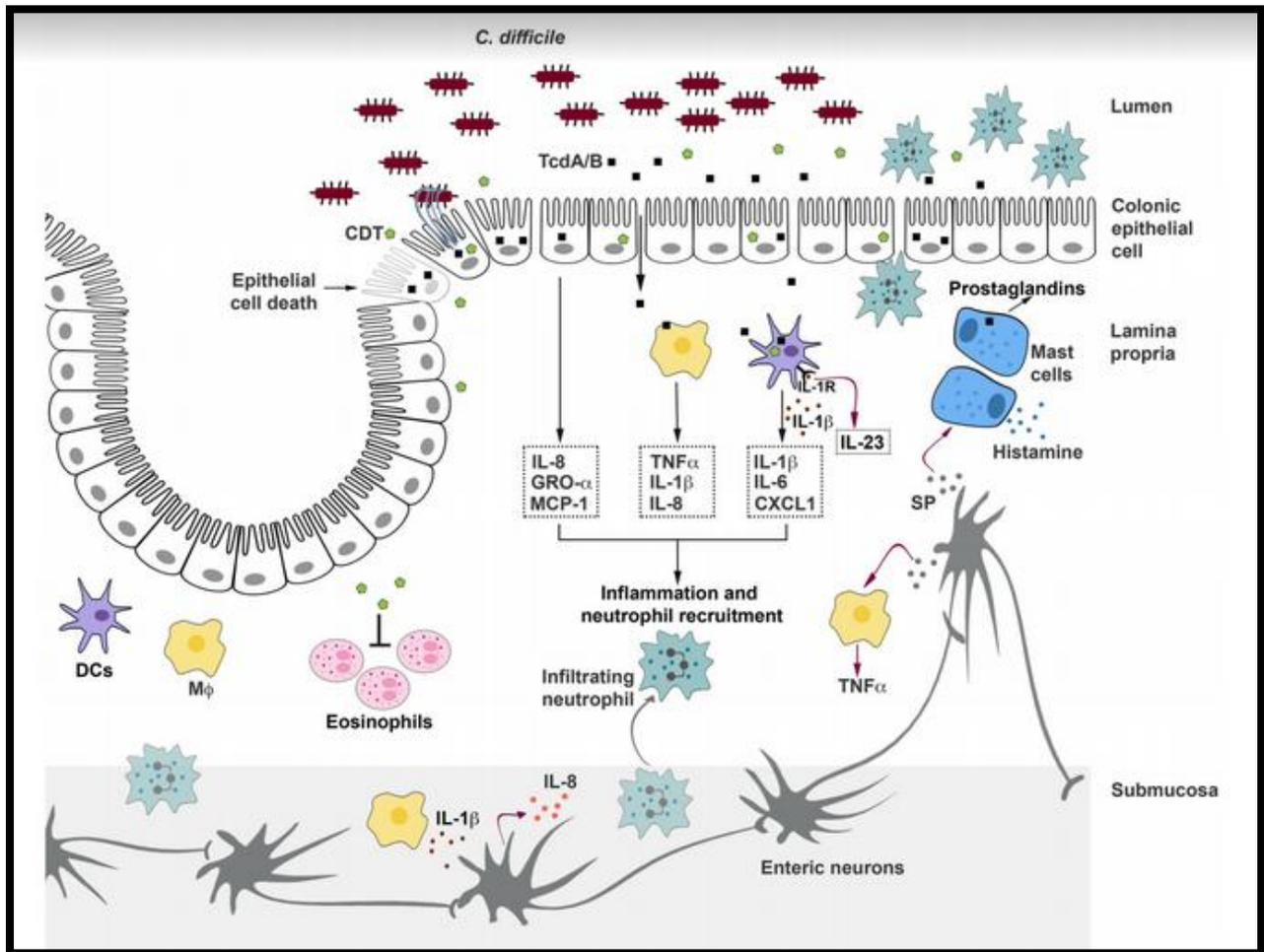
Los factores de virulencia más relevantes de *C. difficile* son las toxinas A y B. Esta última parece tener un papel más destacado en la ICD, ya que todas las cepas toxigénicas de *C. difficile* producen la toxina B, pero no todas producen la toxina A. Además, algunas cepas producen otra toxina, conocida como CDT, aunque su papel en la infección no se ha estudiado tan minuciosamente como las anteriores.<sup>11</sup>

La infección se produce cuando se ingieren las esporas de la bacteria, que son resistentes al ácido clorhídrico del estómago, y estas llegan al intestino delgado en el que germinan. Seguidamente, la bacteria coloniza el colon, donde sintetiza diferentes toxinas que provocan la pérdida de la función barrera de las células epiteliales. Las manifestaciones clínicas más comunes de la infección son las diarreas y, en casos más graves, una colitis pseudomembranosa, caracterizada por la inflamación de la mucosa intestinal y la formación de pseudomembranas. Estas últimas aparecen como placas amarillentas que pueden llegar a cubrir toda la pared del colon y están formadas por leucocitos, fibrina, mucina y restos celulares.<sup>4</sup>

La patogenicidad de *C. difficile* está condicionada por la presencia de un locus (PaLoc) formado por diferentes genes, entre los que destacan *tcdA*, *tcdB* y *tcdC*. Los dos primeros codifican las toxinas A y B, respectivamente, y el gen *tcdC* actúa como regulador negativo, evitando la expresión de todo el locus. Además de estas dos toxinas, algunas cepas producen una toxina binaria conocida como CDT, que está codificada en una región cromosómica distinta de PaLoc.<sup>11,12</sup>

En la Figura 1 se esquematiza el mecanismo de acción de estas toxinas.

Figura 1. Efectos celulares de las toxinas de *C. difficile*.<sup>12</sup>



Las toxinas actúan sobre las células epiteliales del colon y las células del sistema inmunológico para inducir inflamación y daño tisular. Las toxinas A y B producen una disgregación del citoesqueleto de las células epiteliales, lo que induce la muerte celular y con ello la pérdida de la función de barrera. Además, las toxinas estimulan a las células epiteliales para liberar mediadores inflamatorios que reclutan neutrófilos a la mucosa del colon.

Una vez que se ha perdido la función barrera de las células epiteliales, las toxinas A y B pueden atravesar la pared del colon hacia la lámina propia de la mucosa y, una vez allí, estimulan la respuesta inmunológica en los macrófagos, células dendríticas y mastocitos para reclutar neutrófilos y liberar más mediadores inflamatorios que contribuyen a incrementar la inflamación.

Por otra parte, también se produce la activación de las neuronas entéricas, con el consiguiente aumento de producción de la sustancia P que induce la desgranulación de los mastocitos y estimula los macrófagos de la submucosa para liberar citoquinas inflamatorias.

La inflamación intestinal prolongada aumenta el daño en el tejido y contribuye a que los neutrófilos lleguen al lumen, una característica clínica de la colitis pseudomembranosa. La toxina binaria CDT, solo expresada por algunas cepas de *C. difficile*, también tiene efectos citopáticos. Además, la CDT puede suprimir la respuesta de defensa en el paciente y actuar sinérgicamente con las toxinas A y B para aumentar la producción de citoquinas. Finalmente, la CDT también contribuye a la virulencia de *C. difficile* al inducir la formación de protuberancias en las células epiteliales que favorecen la adherencia de las bacterias.<sup>12</sup>

## 7. Factores de riesgo

Uno de los requisitos para llevar a cabo una terapia médica adecuada es conocer los factores de riesgo asociados a ICD, para así identificar y hacer un seguimiento de aquellos pacientes que tienen una mayor probabilidad de ser infectados por *C. difficile*. Los factores de riesgo a tener en cuenta para evitar, en la medida de lo posible, que la infección pueda llegar a tener mayor severidad en el paciente son<sup>13</sup>:

- Pacientes de edad avanzada, es decir, personas mayores de 65 años.
- Pacientes hospitalizados que han sido tratados con antimicrobianos por otras causas (Tabla 3).
- Pacientes con un periodo prolongado de hospitalización.
- Cuanto mayor sea la gravedad de la enfermedad base del paciente, mayor será el riesgo de contraer la infección.
- Pacientes con nutrición por vía enteral a través de sonda nasogástrica.
- Pacientes que ya tengan una enfermedad inflamatoria intestinal.
- Estar bajo tratamiento quimioterapéutico u otras terapias inmunosupresoras.
- Uso de inhibidores de las bombas de protones.
- Haber sufrido episodios anteriores de ICD.

**Tabla 3. Tipos de antibióticos y su asociación con infección por *C. difficile*.**<sup>9</sup>

Poco frecuente	Frecuencia media	Muy frecuente
Aminoglucósidos	Sulfonamidas	Clindamicina
Bacitracina	Trimetoprina	Ampicilina
Metronidazol	Sulfametoxazol	Cefalosporinas
Teicoplanina	Amoxicilina	Fluorquinolonas
Rifampicina	Macrólidos	
Cloranfenicol		
Tetraciclinas		
Carbapenémicos		
Daptomicina		

Tanto la severidad como las recurrencias que se puedan dar por *C. difficile* (Tabla 4) están directamente relacionados con episodios anteriores de la infección, es decir, aquellos pacientes que han tenido algún episodio de ICD tienen mayor probabilidad de sufrir otro, e incluso que este último sea más severo que el anterior.<sup>4,14,15</sup>

Tabla 4. Severidad de la ICD, signos clínicos y factores de riesgo asociados. <sup>16</sup>		
Severidad ICD	Signos clínicos	Factores de riesgo
Leve a moderada	Pacientes con diarrea sin signos sistémicos de la enfermedad.	Uso de antibióticos, prolongada estancia hospitalaria, uso de inhibidores de las bombas de protones, sonda de alimentación, quimioterapia.
Grave	Pacientes con signos sistémicos de ICD.	Edad avanzada, infección por cepas hipervirulentas.
Muy grave	Signos sistémicos de la enfermedad, incluyendo aquellos propios de infecciones más avanzadas.	Todos los ya citados <b>más</b> : cirugía reciente, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas.
Recurrencias	Recurrencia en las 8 semanas posteriores a haber completado correctamente el tratamiento para ICD.	Todos los citados en los casos leves y graves <b>más</b> : pacientes que tengan una alta carga del patógeno en las muestras de heces y mayor gravedad del episodio inicial.

## 8. Opciones de tratamiento

Una vez se obtenga un diagnóstico positivo de ICD, la primera medida que se debe de tomar es la suspensión de la terapia con antimicrobianos innecesarios y comenzar una adecuada reposición de líquidos y electrolitos, así como evitar fármacos inhibidores de la bomba de protones.<sup>14, 17</sup>

El protocolo de actuación se clasifica en:

### **8.1 Tratamiento con antibióticos:**

La primera opción de tratamiento en un paciente que presenta una ICD es la utilización de una terapia con antibióticos a los que se haya comprobado que el microorganismo es sensible. Dichos antibióticos deben cumplir los siguientes objetivos: eliminar las células vegetativas; impedir la formación de nuevas esporas; conservar y proteger la microbiota del intestino; y bloquear la acción y la producción de toxinas.<sup>18</sup>

Los antibióticos más utilizados como primera elección son la vancomicina (aprobado por la FDA) y el metronidazol (aprobado por la Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas) que han demostrado tener una buena respuesta en estudios in vitro. Por otra parte, las fluorquinolonas, a las que hasta hace un tiempo el microorganismo era sensible, están totalmente contraindicadas, debido a que *C. difficile* ha desarrollado resistencias por diferentes mecanismos y a la aparición de cepas hipervirulentas muy resistentes, como la cepa B1/NAP1/027 y otros ribotipos.<sup>4</sup>

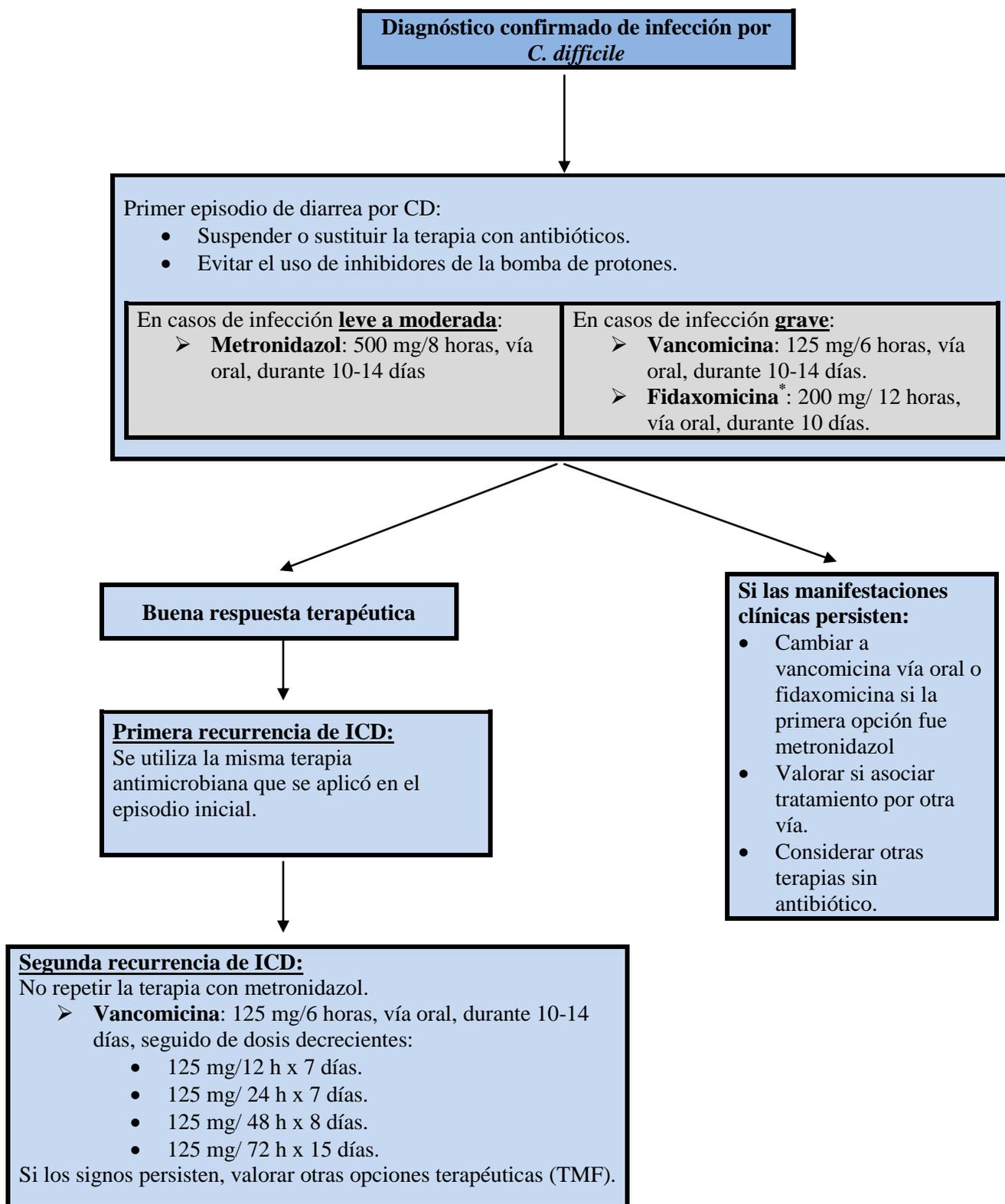
De acuerdo con numerosos estudios, a la hora de decidir qué antibiótico utilizar ante nuevos casos de infección es necesario valorar distintos aspectos. Debe tenerse en cuenta el coste del tratamiento, la resistencia desarrollada por otros patógenos frente al antibiótico y, obviamente, la respuesta clínica que han tenido los pacientes al tratamiento, especialmente en lo que refiere al número de recurrencias. No obstante, existen discrepancias a la hora de hacer una recomendación del antibiótico a utilizar.

Desde un punto de vista farmacocinético, tanto la vancomicina como el metronidazol se deben administrar por vía oral. Sin embargo, el metronidazol tiene una absorción más rápida que la vancomicina y, además, es excretado por la bilis, lo que compromete su actividad al eliminarse con las heces solo un pequeño porcentaje de la dosis administrada. Por otra parte, la vancocimica es mejor antimicrobiano ya que tiene acción bactericida, mientras que el metronidazol es bacteriostático. Entre las desventajas que presenta la vancomicina cabe señalar la aparición de cepas de *Enterococcus* spp. resistentes, así como un coste más elevado que el metronidazol<sup>11</sup>,

Como última actualización con respecto al abordaje terapéutico con antibióticos de la infección, se está administrando fidaxomicina, un antimicrobiano de bajo espectro que ha demostrado tener una buena eficacia frente a *C. difficile*.<sup>11</sup>

En la Tabla 5 se especifica el tratamiento indicado para la ICD, dependiendo de la gravedad inicial de la infección y de la existencia de recurrencias:

**Tabla 5: Tratamiento a seguir para pacientes con infección por CD.**<sup>4</sup>



\*Fidaxomicina: Recientemente aprobada en Europa para el tratamiento de ICD. Su uso está sujeto a las indicaciones establecidas en cada centro hospitalario.

## **8.2 Tratamiento no antibiótico y quirúrgico:**

Analizando la eficacia de la terapia con antibióticos en el tratamiento de ICD, se demostró que dicha terapia no era suficiente en pacientes que habían tenido recurrencias de la infección, en los que se necesitan nuevas estrategias para hacer frente al microorganismo.

El objetivo principal de estas terapias es recomponer la microbiota natural del intestino, por ejemplo, mediante la administración de probióticos (cepas de *Lactobacillus*, *Saccharomyces*) junto con los antibióticos, con lo que se ha obtenido una buena respuesta.<sup>8,19</sup> Sin embargo, el tratamiento más efectivo ha sido el trasplante de microbiota fecal (TMF), el cual consiste en restablecer la microbiota intestinal del paciente afectado mediante un trasplante de heces de un donante sano. Dado que es una técnica muy reciente, se desconoce si este tipo de tratamiento puede tener efectos negativos a largo plazo, aunque los resultados obtenidos hasta el momento han sido muy satisfactorios.<sup>8</sup>

## **9. Prevención y control**

Como en otras enfermedades infecciosas, para controlar la ICD y evitar en lo posible la diseminación del patógeno es necesario tomar una serie de medidas. La transmisión de *C. difficile* tiene lugar por vía fecal-oral, mediante esporas de la bacteria, y el contagio se puede producir por contacto con una persona infectada, con superficies y objetos contaminados, o a través del personal sanitario.

Las pautas a seguir para disminuir al máximo el número de nuevos casos de ICD incluyen: la formación del personal acerca de las buenas prácticas de limpieza y desinfección; un diagnóstico rápido y eficaz de la ICD; la vigilancia de casos de los que se tenga sospecha de una posible infección por la bacteria; cumplir adecuadamente las condiciones de aislamiento de los pacientes; el uso de bata y guantes; higiene de manos que incluya a todo el personal sanitario pero, en especial, de aquellas personas que tengan mayor contacto con el paciente; saneamiento ambiental; la correcta desinfección del material médico utilizado y la toma de medidas más específicas durante los brotes de la infección.<sup>20</sup>

A continuación se detallan las medidas más importantes para prevenir el contagio:

- **Limpieza del ambiente**

Las esporas de *C. difficile* son ubicuas y altamente resistentes a productos de limpieza y desinfección, llegando a permanecer en el ambiente durante varios años. Como consecuencia, el número de contagios puede aumentar debido a la presencia de esporas en el ambiente hospitalario, afectando especialmente a aquellos pacientes a los que se les atribuye uno o más factores de riesgo. Por tanto, es importante realizar una correcta

desinfección, tanto del ambiente (Figura 2) como del material médico utilizado en pacientes afectados por ICD.

**Figura 2. Puntos más contaminados por las esporas de *C. difficile*.**<sup>11</sup>



- **Higiene de manos:**

Tal y como se recoge en numerosos estudios, una de las principales medidas para evitar la transmisión del agente causante de una enfermedad infecciosa es el lavado de manos. En el caso de ICD es importante que todo el personal sanitario tenga una correcta higiene de manos con agua y jabón, evitando en este tipo de bacteria las soluciones alcohólicas, ya que no son eficaces para eliminar sus esporas.<sup>1,4,21</sup>

## 10. Conclusión

Debido al incremento que se ha producido en la última década de casos de ICD y su severidad, los estudios sobre el patógeno se han intensificado y han permitido identificar nuevas cepas hipervirulentas, como B1/NAP1/027, que están suponiendo un grave problema sanitario.

Como medidas de prevención frente a ICD, es importante que la infección sea diagnosticada lo antes posible, identificar aquellos pacientes que tienen uno o varios factores de riesgo de contraer la infección, así como aplicar protocolos que incluyan tanto a personas hospitalizadas como al personal sanitario y que permitan controlar la persistencia y diseminación de las esporas.

Por otra parte, se ha avanzado en técnicas de tratamiento, ya que los pacientes no son tratados con una terapia antimicrobiana generalizada, sino que se ha podido individualizar dicha terapia a cada paciente en función de la gravedad de la infección y, en aquellos que han tenido varias recurrencias de ICD se toman medidas más específicas como es el trasplante de microbiota fecal (TMF) una opción que hasta el momento ha tenido buena respuesta terapéutica.

## 11. Bibliografía

1. Alcalá Hernández L (coordinador). Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2015; 53: 6-25.
2. Pérez M, Hurtado AI, Couto I, Gutiérrez JM, Seoane L, Suárez JM, Galeiras R. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. Rev. chil. infectol. 2013; 30:165-185.
3. Barra Carrasco J, Hernández Rocha C, Ibáñez P, Guzmán Durán AM, Álvarez Lobos M, Paredes Sabja D. Esporas de *Clostridium difficile* y su relevancia en la persistencia y transmisión de la infección. Rev. chil. infectol. 2014; 31:694-703.
4. Rodríguez Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2013; 31:254-263.
5. Maccioni A, Cerda J, Terrazas C, Abarca K. Descripción clínica y epidemiológica de la infección por *Clostridium difficile* en población pediátrica. Rev. chil. infectol. 2015; 32:523-529.
6. Hernández Rocha C, Naour S, Álvarez Lobos M, Paredes Sabja D. Infecciones causadas por *Clostridium difficile*: una visión actualizada. Rev. chil. infectol. 2012; 29:434-445.
7. Price J, Cheek E, Lippett S, Cubbon M, Gerding DN, Sambol SP, Citron DM, Llewelyn M. Impact of an intervention to control *Clostridium difficile* infection on hospital- and community-onset disease; an interrupted time series analysis. Clin. Microbiol. Infect. 2010; 16:1297-1302.
8. Schäffler H, Breitrück A. *Clostridium difficile* –From Colonization to Infection. Front. Microbiol. 2018; 9:646
9. Sabah S. Diarrea asociada a antibióticos. Rev. Med. Clin. Condes. 2015; 26:687-695.
10. Quintanilla M. Contaminación de manos de personal de salud con *Clostridium difficile*. Rev. chil. infectol. 2014; 31:226-226.
11. Reigadas Ramírez E. Estudio de la infección por *Clostridium difficile*: Incidencia, Epidemiología, Características clínicas, Factores de riesgo de gravedad y Recurrencia. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina. 2015
12. Chandrasekaran R, Lacy B. The role of toxins in *Clostridium difficile* infection. Fems. Microbiol. Rev. 2017; 41:723-750.
13. Becerra MG, Ospina S, León Atehourtá S, Berbesi DY. Factores de riesgo para la infección por *Clostridium difficile*. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2011; 15:215-323.
14. Song JH, KimYS. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. Gut Liver. 2019; 13:16-24.
15. Planche T. *Clostridium difficile*. Medicine. 2013; 41:654-657.

16. Alcalá Hernández L, Mena Ribas A, Niubó Bosh J, Martín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2016; 34:595-602.
17. Hernández Rocha C, Pidal P, Ajenjo MC, Quera R, Quintanilla M, Lubascher J et al. Chilean consensus of prevention, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Rev. chil. infectol.* 2016; 33:
18. Salavert Lletí M. Elección del tratamiento en la diarrea asociada a *Clostridium difficile*: guías de práctica clínica o clasificaciones de riesgo. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2017; 35:613-616.
19. Dieterle MG, Rao K, Young VB. Novel therapies and preventative strategies for primary and recurrent *Clostridium difficile* infections. *Ann. NY Acad Sci.* 2019; 1435:110-138.
20. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tull P, Gastmeier P et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin. Microbio. Infect.* 2014; 5:2-20.
21. Bloomfield LE, Riley TV. Epidemiology and Risk Factors for Community-Associated *Clostridium difficile* Infection. *Infect. Dis. Ther.* 2016; 5:231-251.