

Vancomicina contra metronidazol en infección por *Clostridioides difficile* leve-moderada de manejo ambulatorio

Vancomycin or metronidazole in the outpatient treatment of mild-moderate *Clostridioides difficile* infection

Patricio Ross¹ Sebastián Oksenberg², Oscar Corsi³, Eduardo Cárcamo⁴, Brandon Pereira⁴, Ana María Guzmán⁵ y Manuel Álvarez³

¹Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago de Chile.

²Departamento de Medicina Interna. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago de Chile.

³Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago de Chile.

⁴Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago de Chile.

⁵Departamento de Laboratorio Clínico. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago de Chile.

³Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica, Santiago de Chile.

Sin financiamiento que declarar.

Sin conflictos de interés que declarar.

Recibido: 22 de septiembre de 2023 / Aceptado: 18 de febrero de 2024

Resumen

Introducción: En la diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (DACD) leve-moderada se recomienda tratar con vancomicina por sobre metronidazol, a pesar de su difícil acceso y poca evidencia en el medio ambulatorio. **Objetivo:** Comparar la tasa de cura clínica y recurrencia entre vancomicina y metronidazol en adultos chilenos con primer episodio leve-moderado de DACD de manejo ambulatorio. **Métodos:** Cohorte retrospectiva entre enero 2015 y diciembre 2020 en centros de una red de salud universitaria de pacientes de ≥ 18 años con DACD tratados ambulatoriamente. **Resultados:** Se obtuvieron 161 pacientes, 59% mujeres, edad promedio de 53 años (entre 18 y 94 años). De ellos, 109 (67,7%) usaron metronidazol y 52 (32,3%) vancomicina. En el análisis multivariado ajustado por edad y comorbilidades se obtuvo un OR 3,00 (IC 95% 1,12-9,59) para cura clínica y 0,27 (IC 95% 0,06-0,88) para recurrencia a ocho semanas, ambos a favor de vancomicina, sin diferencias en recurrencia a 12 meses, necesidad de hospitalización o mortalidad. **Conclusión:** La terapia con vancomicina comparada contra metronidazol en el tratamiento ambulatorio de la infección leve-moderada por *C. difficile* se asocia a mayor cura clínica y menor tasa de recurrencia a corto plazo, sin diferencias en desenlaces a largo plazo.

Palabras clave: *Clostridioides difficile*; vancomicina; metronidazol; ambulatorio.

Abstract

Background: Recommended treatment against mild cases of *Clostridioides difficile* associated diarrhea is vancomycin despite the difficulties of access compared to metronidazole. **Aim:** To compare the effectiveness of vancomycin and metronidazole in Chilean adults with first mild-moderate episode of *Clostridioides difficile* infection (CDI). **Methods:** Retrospective cohort of patients with CDI between January 2015 and December 2020 treated in centers of a university health network. The patients were adults treated for *C. difficile* infection on an outpatient basis. Recurrent and severe cases were excluded. Outcomes included clinical cure and recurrence rate. **Results:** Data from 161 patients was recovered. Fifty-nine percent were women and average age was 53 (18-94). One hundred and nine patients were treated with metronidazole (67.7%) and 52 (32.3%) used vancomycin. Multivariate analysis adjusted by age and comorbidities showed an Odds Ratio of 3.00 (IC 95% 1.12-9.59) for clinical cure and 0.27 (IC 95% 0.06-0.88) for 8-week recurrence rate, both in favor of vancomycin, without differences in 12-month recurrence rate, hospitalization rate nor mortality. **Conclusions:** Vancomycin is associated with better short-term outcomes in the treatment of outpatient mild-moderate first episode *C. difficile* infection, without differences in long term recurrence or mortality when compared with metronidazole.

Keywords: *Clostridioides difficile*; vancomycin; metronidazole; ambulatory care; outpatients.

Correspondencia a:

Manuel Álvarez Lobos
manalvarezl@gmail.com

Introducción

La incidencia de infección por *Clostridioides difficile* ha aumentado y se asocia a un importante gasto en salud¹⁻³, y la proporción de casos de inicio comunitario va en alza^{4,5}.

Desde 2018, las guías de manejo internacionales recomiendan vancomicina como terapia de primera línea en todos los casos de diarrea asociada a *C. difficile* (DACD), en reemplazo de metronidazol⁶. La evidencia a favor de vancomicina se sustenta en tres estudios observacionales⁷⁻⁹ y dos estudios randomizados controlados^{10,11}, que demostraron una mayor tasa de cura clínica y menor recurrencia a ocho semanas comparado con metronidazol. Sin embargo, al analizar subgrupos en base a gravedad, el beneficio en casos leves-moderado no ha sido consistentemente demostrado.

La discusión sobre los esquemas de tratamiento empírico debe considerar la efectividad y el acceso a los antimicrobianos involucrados, incluyendo su costo relacionado. El uso de metronidazol es una alternativa atractiva en Chile para el manejo de un primer episodio de DACD leve-moderado de manejo ambulatorio gracias a la ausencia de resistencia de *C. difficile* a metronidazol en nuestro país¹² y el aumento de la DACD de inicio comunitario. Por otra parte, los comprimidos de vancomicina son de alto costo, mientras que las ampollas orales son poco disponibles fuera de ambientes hospitalarios y su fraccionamiento es complejo.

El objetivo del presente estudio es comparar las tasas de cura clínica, complicaciones y recurrencia de vancomicina y metronidazol para pacientes con primer episodio de DACD leve-moderada.

Pacientes y Métodos

Tipo de estudio y descripción de la muestra

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Para ello, se reclutaron pacientes atendidos en la Red de Salud UC-CHRISTUS cursando un primer episodio leve a moderado de DACD en ambulatorio y/o hospitalizados que se fuesen de alta con indicación de completar tratamiento. Los criterios de inclusión consideran: edad > 18 años, diagnóstico de diarrea asociada a *C. difficile*, primer episodio, categoría leve-moderado por criterios IDSA/SHEA (leucocitos < 15.000 céls/mL y creatinina sérica < 1,5 mg/dL)⁶. Los criterios de exclusión comprendieron: uso de metronidazol endovenoso, terapia combinada o secuencial con vancomicina y metronidazol, duración de tratamiento con metronidazol o vancomicina menor de 72 horas, curso de antibioterapia intrahospitalaria mayor de 72 horas e hipersensibilidad a vancomicina o metronidazol. El diagnóstico microbiológico de infección por *C.*

difficile se realizó por reacción de polimerasa en cadena (RPC, o PCR por sus siglas en inglés) en deposiciones¹³. El diagnóstico clínico, la dosis y duración del tratamiento fueron a criterio del médico tratante.

Desenlaces

Los desenlaces a estudiar fueron la tasa de cura clínica al final del tratamiento (resolución de diarrea al día 10) y la tasa de recurrencia a ocho semanas (definida como curación clínica seguida de reaparición de síntomas en menos de ocho semanas posteriores a la cura clínica, asociada a la positividad de algún test microbiológico). Adicionalmente, se caracterizó la presencia de desenlaces a largo plazo (12 meses), incluyendo recurrencia, complicaciones (íleo, megacolon, necesidad de cirugía), necesidad de hospitalización y mortalidad.

Recolección de los datos

Se tamizó la elegibilidad de todos los pacientes con resultados de RPC positiva para *C. difficile* solicitada en unidades de toma de muestra ambulatoria o servicio de urgencia de la Red de Salud UC-CHRISTUS entre enero 2015 y diciembre 2020.

Desde la ficha clínica se obtuvieron los datos de los pacientes reclutados, incluyendo antecedentes demográficos, comorbilidades y tratamiento utilizado. Se categorizaron los grupos según lugar de inicio del cuadro (ambulatorio u hospitalizado). La evaluación de desenlaces se realizó a través de los datos consignados en la ficha clínica, incluyendo consultas ambulatorias programadas o de urgencia, epicrisis y exámenes. En los casos en que no se logró determinar un desenlace a través de la ficha clínica electrónica se contactó vía telefónica al paciente, previo consentimiento informado. Dichos datos fueron anonimizados, accesibles sólo a los médicos miembros del equipo y tabulados mediante Microsoft Word Excel®.

Tamaño muestral

A partir de un nivel de confianza de 95%, precisión absoluta de 10% y una prevalencia del factor de interés estimado de 50%, se calculó un tamaño muestral de 161 pacientes.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo usando medianas con rangos intercuartiles para variables continuas, y frecuencias relativas para variables dicotómicas. En el análisis univariado se realizó la comparación de los grupos mediante χ^2 o Test de Fisher según correspondiera. El análisis multivariado por regresión logística para cura clínica y recurrencia consideró ajuste por edad, comorbilidades y sitio de inicio de tratamiento. Para ello se utilizó el software IBM SPSS®.

Aspectos éticos

El diseño y consentimiento informado telefónico fueron aprobados por el Comité de Ética Clínica (CEC UC), sin necesidad de consentimiento informado para rescatar información desde la ficha clínica, dada la ausencia de riesgos para el paciente.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 161 pacientes cuyas características se detallan en la Tabla 1. La media de edad fue 55 años (rango 18-94 años). Un 34% de la muestra tenía >65 años y 70% tenía una o más comorbilidades. El 100% de los pacientes se diagnosticó mediante RPC. El 76% de los pacientes inició su cuadro de forma ambulatoria.

El 79% de los pacientes usó antimicrobianos en los tres meses previos, especialmente β -lactámicos. Si bien se pudo objetivar uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) en 22% de la muestra, en 64% de los pacientes no se logró determinar si estaba usando IBP al momento del diagnóstico. El 50% de los pacientes tuvo una hospitaliza-

ción en los 12 meses previos, de los cuales 68,7% estuvo hospitalizado en las últimas 4 semanas.

La tasa de cura clínica fue de 87,6% mientras que 18% de los pacientes tuvo una recurrencia a ocho semanas. El 16,1% de los pacientes requirió hospitalización luego de iniciado el episodio. La ocurrencia de complicaciones y mortalidad a 12 meses fue escasa (5 y 4 pacientes, respectivamente).

Del total de la muestra, 109 pacientes usaron metronidazol (67,7%) y 52 usaron vancomicina (32,3%). Se encontró una mayor frecuencia de comorbilidades (84,6 vs 62,3%, $p = 0,004$) e inicio hospitalario del cuadro (57,3 vs 7,3%, $p < 0,001$) en pacientes tratados con vancomicina (Tabla 2). En el análisis no ajustado no hubo diferencias en la tasa de cura clínica (84,4 vs 94,2%, $p = 0,123$) ni de recurrencia a 8 semanas (22,0 vs 9,6%, $p = 0,055$). Si bien se observa una tendencia no significativa a mayor tasa de recurrencia en el grupo tratado con metronidazol (22 vs 9,6%, $p = 0,055$), se destaca que dicha diferencia disminuye al evaluar recurrencias a 12 meses (22 vs 19,2%, $p = 0,99$).

En el análisis multivariado ajustado por edad y presen-

Tabla 1. Características demográficas de la muestra. Comparación de metronidazol y vancomicina en el tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Variable	Total n = 161 (%)	Metronidazol n = 109 (67,7%)	Vancomicina n = 52 (32,3%)
Mediana de edad (rango intercuartil)	53 (30-70)	50 (62-69)	61 (46-71)
Adultos mayores	55 (34,2%)	36 (33%)	19 (36,5%)
Sexo femenino	95 (59%)	73 (67%)	22 (42%)
N° Comorbilidades			
0	49 (30,4%)	41 (37,6%)	8 (15,4%)
1	44 (28%)	31 (28,4%)	14 (26,9%)
2	28 (17,4%)	15 (13,8%)	13 (25,0%)
3	15 (9,3%)	8 (7,3%)	7 (13,5%)
4	11 (6,8%)	8 (7,3%)	3 (5,8%)
5 o más	13 (8,1%)	6 (5,5%)	7 (13,5%)
Uso de antimicrobianos	128 (79%)	82 (75,2%)	43 (82,6%)
- β -lactámicos	71 (44%)	51 (46,8%)	20 (38,5%)
- Quinolonas	18 (11,2%)	10 (9,2%)	8 (15,4%)
- Clindamicina	2 (1,2%)	2 (1,8%)	2 (3,8%)
- Otros	6 (3,7%)	4 (3,7%)	9 (17,3%)
- Combinación	24 (14,9%)	15 (13,8%)	4 (7,7%)
Uso concomitante de IBP	36 (22%)	21 (19,3%)	15 (28,8%)
- No sabe/no recuerda	104 (64%)	72 (66,1%)	32 (61,5%)
Hospitalización previa	81 (50,3%)	51 (46,8%)	29 (55,8%)
Tratamiento de inicio ambulatorio	123 (76,4%)	101 (92,7%)	22 (42,3%)

IBP: inhibidores de bomba de protones.

Tabla 2. Análisis univariado entre metronidazol y vancomicina en el tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Variable	Total n = 161 (%)	Metronidazol n = 109 (67,7%)	Vancomicina n = 52 (32,3%)	p-value
Comorbilidades	112 (69,5%)	68 (62,3%)	44 (84,6%)	0,00415
Inicio ambulatorio	123 (76,4%)	101 (92,7%)	22 (42,3%)	< 0,001
Cura clínica	141 (87,6%)	92 (84,4%)	49 (94,2%)	0,123
Recurrencia a ocho semanas	29 (18%)	24 (22,0%)	5 (9,6%)	0,055
Hospitalización	26 (16,1%)	16 (14,6%)	10 (19,2%)	0,463
Complicaciones	5 (3,1%)	4 (3,6%)	1 (1,9%)	1,0
Recurrencia a 12 meses	31 (19,3%)	24 (22,0%)	10 (19,2%)	0,99
Muerte a 12 meses	4 (2,5%)	1 (0,9%)	3 (5,7%)	0,09

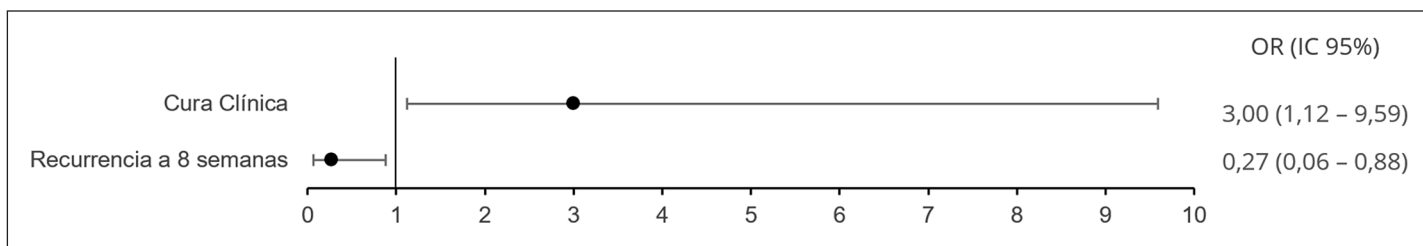


Figura 1. Análisis multivariado por regresión logística. Odds Ratio (OR) de vancomicina contra metronidazol para cura clínica y recurrencia a ocho semanas.

cia de comorbilidad se encontraron diferencias a favor de vancomicina: OR = 3,00 (IC 95% 1,12-9,59) para cura clínica y OR = 0,27 (IC 95% 0,06-0,88) para recurrencia (Figura 1). No se ajustó según sitio de inicio de tratamiento (hospitalario vs ambulatorio) debido al riesgo de sobreajuste considerando la asociación que existía entre esta variable con edad y comorbilidad.

Discusión

Nuestro estudio muestra que el tratamiento con vancomicina tiene una tasa de cura clínica significativamente mayor y riesgo de recurrencia a ocho semanas significativamente menor que el tratamiento con metronidazol en episodios leves-moderados de DACD ajustado por edad y presencia de comorbilidades. Este resultado es concordante con recomendaciones internacionales, particularmente lo propuesto por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) desde 2018, donde se recomienda el uso de vancomicina como primera línea en DACD en este escenario⁶. Durante la realización de este trabajo se actualizaron las recomendaciones IDSA donde se sugiere fidaxomicina incluso en casos leves, no disponible en nuestro país, por lo que su aplicabilidad está entredicha¹⁴.

La literatura científica sobre DACD en población chilena es escasa. Comparado con la cohorte más grande publicada en nuestro país, que incluyó 86 pacientes de la Red de Salud UC-CHRISTUS tanto hospitalarios como comunitarios¹⁵, la media de edad de nuestra muestra es menor (53 contra 62 años) y presentamos una mayor frecuencia de hospitalización reciente (50 contra 30%). La frecuencia de sexo femenino, uso de antimicrobianos e IBP fue similar.

A nuestro conocer, este trabajo es de los pocos reportados en la literatura médica focalizado en el tratamiento de los casos ambulatorios de DACD. Los estudios interвенionales que han comparado esquemas terapéuticos han realizado análisis de subgrupos basados en gravedad, en los cuales de forma inconsistente se ha reportado mayor cura clínica con vancomicina, aunque sin diferencias significativas en recurrencia^{10,11}. Sin embargo, un reciente estudio retrospectivo de más de 3.000 pacientes con infección leve por *C. difficile* estudió factores predictores de éxito terapéutico con metronidazol, observando que en pacientes menores de 65 años no había diferencias entre vancomicina y metronidazol para mortalidad o recurrencia¹⁶.

Dado que el modelo de regresión logística fue ajustado por edad y comorbilidades, los motivos de esta diferencia con lo previamente reportado pudieran incluir resistencia

a metronidazol, la presencia de cepas de mayor virulencia (como el ribotipo NAP1/B1/027), el uso de vancomicina en ampolla (y no en cápsula) o sesgo de selección, ya sea por una subestimación de la gravedad clínica de los pacientes o por diferencias en el esquema de tratamiento por parte del tratante. La resistencia a metronidazol en Chile no ha sido reportada hasta el año 2017, por lo que parece improbable su emergencia desde entonces para explicar nuestros resultados¹². La infección por ribotipo NAP1/B1/027 se caracteriza por menor tasa de cura y mayor tasa de recurrencia, por lo que se recomienda tratamiento inicial con vancomicina. En Chile se observó un aumento de su endemia entre los años 2012 y 2014, donde representó 68% de los subtipos genéticos analizados por el Instituto de Salud Pública, con un posterior descenso progresivo hasta el 2018, representando solo 18% de los casos¹². Existe la posibilidad que casos de esta cepa, que no hayan sido tipificados, hayan sido tratados con metronidazol en los primeros años de nuestra cohorte, lo que explicaría una menor respuesta terapéutica. La formulación en cápsulas de vancomicina ha sido utilizada en algunos estudios internacionales¹¹. En nuestro medio se utiliza en ampollas por vía oral, lo que podría a ver suponer alguna diferencia en cuanto a su eficacia. Estudios farmacocinéticos¹⁷ y clínicos¹⁸ han mostrado concentraciones fecales y desenlaces clínicos similares independiente de la formulación que se ocupe. Tanto una clasificación inicial errónea de gravedad como diferencias en los esquemas de tratamiento (dosis o duración), y por lo tanto de los criterios de inclusión, pudieran explicar nuestros resultados; sin embargo, son parte de los riesgos de sesgo de un estudio de cohorte no concurrente.

Este estudio cuenta con limitaciones particularmente asociadas a los sesgos inherentes de un estudio no concurrente, particularmente sesgos de selección, ya sea en base a la categorización clínica de la gravedad de los pacientes o a los detalles del esquema indicado, y de memoria, ejemplificado en 64% de nuestra muestra donde no se

pudo recabar información frente al uso de IBP. Además, incluimos en nuestro estudio, tanto pacientes exclusivamente ambulatorios como pacientes que se daban de alta desde un hospital con un tratamiento recién iniciado para la DACD. Por otro lado, los desenlaces usados no están estandarizados en la literatura científica. Consensos internacionales plantean la necesidad de redefinir los desenlaces¹⁹. En esa línea, consideran que magnitud de la diferencia de una cura clínica entre tratamientos pareciera ser clínicamente no significativa, por lo que colocan el riesgo de recurrencia como elemento central. Así, en vista de nuestros resultados, la ausencia de diferencias significativas de recurrencia al largo plazo entre ambos tratamientos plantea la posibilidad que metronidazol siga siendo una alternativa válida en este grupo de pacientes.

Los resultados plantean la necesidad de un estudio prospectivo intervencional que logre sortear las limitaciones metodológicas presentes en nuestro trabajo, como un estudio de no inferioridad o de costo-efectividad, considerando que desenlaces como mortalidad tienen una baja ocurrencia en este escenario.

Conclusión

El uso de vancomicina se asoció de forma estadísticamente significativa a mejores desenlaces a corto plazo, incluyendo una mayor tasa de cura clínica y menor tasa de recurrencia a ocho semanas, concordante con las recomendaciones internacionales. Sin embargo, no se encontraron diferencias en desenlaces a largo plazo. Es razonable priorizar el uso de vancomicina por sobre metronidazol en un primer episodio de infección por *C. difficile*, de gravedad leve-moderada y de manejo ambulatorio en pacientes con factores de riesgo de recurrencia. Se deben realizar estudios con mayor jerarquía metodológica para esclarecer la superioridad terapéutica de vancomicina sobre metronidazol.

Referencias bibliográficas

- 1.- Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: A systematic review. *JAMA* - 2015; 313(4): 398-408. doi: 10.1001/jama.2014.17103.
- 2.- Depestel DD, Aronoff DM. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract* 2013; 26(5): 464-75. doi: 10.1177/0897190013499521.
- 3.- Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1539-48. doi: 10.1056/NEJMr1403772.
- 4.- Guh AY, Mu Y, Winston LG, Johnston H, Olson D, Farley MM, Wilson LE, et al. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* infection and outcomes. *N Engl J Med* 2020;382(14): 1320-30. doi: 10.1056/NEJMoal1910215.
- 5.- Turner NA, Grambow SC, Woods CW, Fowler Jr VG, Moehring RW, Anderson DJ, et al. Epidemiologic trends in *Clostridioides difficile* infections in a Regional Community Hospital Network. *JAMA Netw Open* 2019; 2(10): e1914149. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14149.
- 6.- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS4, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66(7): e1-e48. doi: 10.1093/cid/cix1085.
- 7.- Siegfried J, Dubrovskaya Y, Flagiello T, Scipione MR, Phillips M, Papadopoulos J, et al. Initial therapy for mild to moderate *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin Pract* 2016; 24(4): 210-16. https://doi.org/10.1097/IPC.0000000000000375.
- 8.- Nair S, Yadav D, Corpuz M, Pitchumoni CS. *Clostridium difficile* colitis: factors influencing treatment failure and relapse-a prospective evaluation. *Am J Gastroenterol* [Internet] 1998;

- 93(10): 1873-6. Available from: <https://journals.lww.com/00000434-199810000-00022>.
- 9.- Norén T, Åtkerlund T, Bäck E, Persson I, Alriksson I, Burman LG. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired *Clostridium difficile* infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol* 2004; 42(8): 3635-43. doi: 10.1128/JCM.42.8.3635-3643.2004.
 - 10.- Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST, Davis MB. A Comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45(3): 302-7. doi: 10.1086/519265.
 - 11.- Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: Results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014; 59(3): 345-54. doi: 10.1093/cid/ciu313.
 - 12.- Instituto de Salud Pública. Boletín de Vigilancia de Laboratorio. *Clostridium difficile* 2013-2018. 2019. [https://www.ispch.cl/sites/default/files/Bolet%C3%ADnClostridium-07012020A%20\(1\).pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/Bolet%C3%ADnClostridium-07012020A%20(1).pdf).
 - 13.- Cepheid. Xpert® *C. difficile* [Internet]. 2019. Available from: www.cepheid.com
 - 14.- Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis* 2021; 73(5): e1029-e1044. doi: 10.1093/cid/ciab549.
 - 15.- Hernández-Rocha C, Sufan RT, Plaza-Garrido Á, Barra-Carrasco J, Agüero Luengo C, Inostroza Levy G, et al. Rendimiento de índices pronósticos en infección asociada a *Clostridium difficile* grave. Análisis retrospectivo en un hospital universitario. *Rev Chil Infectol* 2014; 31(6): 659-65. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000600003>.
 - 16.- Appaneal HJ, Caffrey AR, Laplante KL. What Is the role for metronidazole in the treatment of *Clostridium difficile* infection? Results from a National Cohort Study of Veterans with initial mild disease. *Clin Infect Dis* 2019; 69(8): 1288-95. doi: 10.1093/cid/ciy1077.
 - 17.- Gonzales M, Pepin J, Frost EH, Carrier JC, Sirard S, Fortier LC, et al. Faecal pharmacokinetics of orally administered vancomycin in patients with suspected *Clostridium difficile* infection. *BMC Infect Dis* 2010;10. 363. doi: 10.1186/1471-2334-10-363.
 - 18.- Bass SN, Lam SW, Bauer SR, Neuner EA. Comparison of oral vancomycin capsule and solution for treatment of initial episode of severe *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract* 2015; 28(2): 183-8. doi: 10.1177/0897190013515925.