



Universidad de Costa Rica

Sede Rodrigo Facio

**Trabajo Final de Graduación para optar por el Grado de Licenciatura en
Microbiología y Química Clínica**

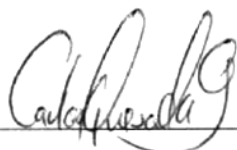
**Perfiles de resistencia a los antimicrobianos en *Clostridioides difficile* en el contexto
hospitalario en 2015-2020**

Catalina Zúñiga Jiménez

B78607

Julio de 2023

Los que aquí firmamos damos fe que este trabajo posee todas las correcciones indicadas el día de la presentación oral de este Trabajo Final de Graduación:



Dr. Carlos Quesada Gómez

Tutor



Dr. Luis Alberto Acuña Amador

Lector



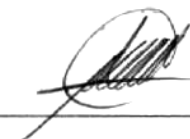
Dr. César Rodríguez Sánchez

Lector



Dr. Norman Rojas Campos

Presidente del tribunal



Dra. Maribel Vargas Montero

Profesora asignada

Agradecimientos

Primeramente, gracias a mamá y a mi papá por siempre impulsarme a esforzarme y acompañarme durante todas mis etapas. Igualmente, al resto de mi familia le agradezco el apoyo constante y el siempre estar pendientes de mí.

Gracias a mi tutor, Carlos por la oportunidad de adentrarme en mi área favorita de la carrera con este trabajo.

A mis amistades, pero principalmente a Priscilla, Arianna, Viviana, Johana, Walter, Sebastián, Ricardo, Juan Diego y Gabriel.

A mis compañeros de internado por ser la mejor compañía: Adriana, Fernanda Alfaro, Natalia, Fernanda Castro, Fernanda Steller, Christopher, Walter y Juan.

Y a todas y cada una de las personas que en algún momento me acompañaron en este proceso.

Índice

Justificación	6
Objetivos.....	7
General	7
Específicos	7
Metodología.....	8
Resumen.....	10
Antecedentes.....	11
1. Aspectos microbiológicos y clínicos	11
2. Aspectos epidemiológicos	14
3. Principales antimicrobianos asociados con el desarrollo de la infección por <i>C. difficile</i>	15
4. Tratamientos para la infección por <i>C. difficile</i>	16
5. Visión global de la problemática de la resistencia a los principales antimicrobianos relacionados con <i>C. difficile</i>	17
Resultados.....	20
1. Perfiles de resistencia para el año 2015	20
2. Perfiles de resistencia para el año 2016	25
3. Perfiles de resistencia para el año 2017	29
4. Perfiles de resistencia para el año 2018	32
5. Perfiles de resistencia para el año 2019	36
6. Perfiles de resistencia para el año 2020	39
7. Análisis de resultados de resistencia a los antimicrobianos a través del tiempo 42	
Discusión	44

1.	Perfiles de resistencia para el año 2015	44
2.	Perfiles de resistencia para el año 2016	47
3.	Perfiles de resistencia para el año 2017	49
4.	Perfiles de resistencia para el año 2018	52
5.	Perfiles de resistencia para el año 2019	53
6.	Perfiles de resistencia para el año 2020	55
7.	Perspectivas generales	57
	Conclusiones.....	60
	Referencias.....	61

Índice de abreviaturas

CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, por sus siglas en inglés

CDT: toxina binaria de *C. difficile*

CLSI: Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio, por sus siglas en inglés

CMI: concentración mínima inhibitoria

CPM: colitis pseudomembranosa

EACD: enfermedad asociada con *C. difficile*

EUCAST: Comité Europeo de Antibiograma, por sus siglas en inglés

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos, por sus siglas en inglés

ICD: infección por *Clostridioides difficile*

TcdA: toxina A de *C. difficile*

TcdB: toxina B de *C. difficile*

Justificación

La resistencia a los antimicrobianos en microorganismos patógenos es una amenaza creciente. *Clostridioides difficile* es uno de los principales agentes etiológicos de diarrea nosocomial a nivel mundial (Knight et al., 2015). Produce diarreas no sanguinolentas, acuosas y acompañadas de dolor abdominal, con cuadros de más de tres deposiciones diarias por al menos dos días. Estas manifestaciones se presentan posterior al uso de antibióticos, principalmente en pacientes hospitalizados (Fernández-García et al., 2017). Las poblaciones con mayor riesgo son las personas de edad avanzada (personas mayores de 65 años), con comorbilidades, que hayan sido sometidos a procedimientos gastrointestinales quirúrgicos o no quirúrgicos, con internamiento hospitalario prolongado, admisión en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y que presenten algún grado de inmunosupresión (en especial cuando se trata de pacientes oncológicos y hematológicos). Sin embargo, el factor de riesgo de mayor importancia es la exposición previa a los antimicrobianos (Knight et al., 2015).

Debido a la persistencia de sus esporas en el ambiente, su resistencia a antibióticos frecuentemente empleados en la clínica (clindamicina, cefalosporinas y fluoroquinolonas) y el surgimiento de cepas epidémicas como RT 027, la CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, por sus siglas en inglés) considera a *C. difficile* como una de las principales cinco amenazas urgentes por resistencia a antibióticos en Estados Unidos. (Wickramage et al., 2021). Además de esto, ya se han reportado casos de resistencia a los tratamientos de primera línea contra *C. difficile* vancomicina, fidaxomicina y metronidazol (Van Prehn et al., 2021).

El surgimiento y propagación de cepas epidémicas presenta una estrecha relación con brotes de infecciones con mayor morbilidad y mortalidad, particularmente al presentarse un uso intensivo de un antimicrobiano en una población. Posterior a estos eventos se presenta la detección de cepas emergentes y resistentes (Wickramage et al., 2021). Por lo tanto, resulta fundamental el monitoreo constante, con la finalidad de contar con una visión del panorama global al que se enfrenta el ser humano respecto a *C. difficile* y sus perfiles de resistencia. Esto se torna posible al sistematizar y analizar los resultados de distintas publicaciones científicas donde se evalúan los perfiles de resistencia de este microorganismo y sus cepas circulantes, como se realizará en la siguiente investigación.

Objetivos

General

Analizar los perfiles de resistencia de *Clostridioides difficile* a los antimicrobianos en centros hospitalarios alrededor del mundo en 2015-2020.

Específicos

1. Determinar los porcentajes de resistencia a antimicrobianos reportados en la literatura científica para aislamientos de *Clostridioides difficile* obtenidos en centros hospitalarios.
2. Examinar los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) de antimicrobianos reportados para aislamientos de *Clostridioides difficile*.

Metodología

Para la metodología de la investigación se empleó una revisión de artículos científicos originales, publicados en español e inglés en el período del 2015 al 2020, y depositados en las bases de datos de acceso público: PubMed, Embase, ScienceDirect, Cochrane y Google Scholar. Las palabras clave como criterios de inclusión para la búsqueda fueron: “*Clostridiodes difficile*” o “*Clostridium difficile*” en asociación con los términos “antimicrobial”, “antibiotic” y “resistance”. Se eliminaron las duplicidades y se registraron para la revisión. Se empleó Mendeley para la gestión de referencias bibliográficas.

Los criterios de inclusión para elegir los artículos de la revisión fueron: restricción por año de publicación (2015-2020), idioma: español e inglés, estado y tipo de publicación: revisado por editores, publicado, artículo original o reportes; diseños y metodologías: reportes de porcentajes de resistencia o concentración mínima inhibitorias para algunos antimicrobianos. Los criterios de exclusión incluyeron: revisiones de cualquier tipo, cartas al editor, presentaciones en congresos, y capítulos de libros. Se excluyeron artículos relacionados con infecciones comunitarias, veterinarias o por alimentos y aquellos que reportaran el valor de CMI únicamente como media geométrica.

La información de cada artículo fue sistematizada primeramente en una base de datos donde se clasificaron por año de publicación y se extrajo información pertinente respecto a los aislamientos empleados, los antimicrobianos ensayados, la metodología empleada para determinar las CMI, los rangos de CMI obtenidos, los puntos de corte utilizados y los porcentajes de resistencia reportados, además de observaciones respecto a los ensayos per se y conclusiones pertinentes.

Posteriormente, se tabuló la información para cada año de publicación con la intención de facilitar la comparación entre estudios de un mismo año y de ilustrar las diferencias más evidentes en cuanto a los antimicrobianos ensayados.

Se elaboraron dos tablas por año, una presentando los rangos de CMI reportados en los artículos y otra presentando los porcentajes de resistencia reportados. En los casos donde no fueron reportados porcentajes de resistencia, pero se indicaron cantidad de aislamientos

resistentes del total, se calcularon los porcentajes y se incluyeron en las tablas con la anotación de que son datos estimados. Además de esto, cuando se contaba con varios porcentajes reportados para cada antimicrobiano, se estimó el promedio y este fue el valor incluido en el cuadro.

Por último, se elaboró un gráfico con los valores promediados para los porcentajes de resistencia a metronidazol, vancomicina, clindamicina y moxifloxacina, por cada año reportado. Este se hizo con la herramienta de Microsoft Excel, con la finalidad de ilustrar el comportamiento de resistencia en los antimicrobianos más reportados en los años en estudio.

Resumen

Clostridioides difficile es un bacilo Gram positivo esporulado anaerobio y se considera uno de los principales agentes etiológicos de diarrea nosocomial a nivel mundial. Produce diarreas no sanguinolentas, acuosas y acompañadas de dolor abdominal, con cuadros de más de tres deposiciones diarias por al menos dos días. Estas manifestaciones, que en conjunto es lo que se conoce como infección por *C. difficile* o ICD se presentan posterior al uso de antibióticos, principalmente en pacientes hospitalizados.

En el presente estudio se realizó una recopilación los perfiles de resistencia de *Clostridioides difficile* a los antimicrobianos en centros hospitalarios alrededor del mundo en 2015-2020. Para esto, se hizo una revisión de los artículos científicos originales publicados en español e inglés en el período del 2015 al 2020. En los 6 años analizados, se estudiaron los perfiles de resistencias de cepas hospitalarias de *C. difficile* y en todos los estudios se evaluó la resistencia a metronidazol y vancomicina, que son las opciones terapéuticas para ICD más disponibles actualmente. Además de esto, en la mayoría de los estudios se evaluó la resistencia a clindamicina y moxifloxacina, que corresponden a antibióticos cuyo uso está frecuentemente asociado con el desarrollo de ICD. Se encontró que de estos cuatro antimicrobianos, el que presentó mayores porcentajes de resistencia fue clindamicina, seguido de moxifloxacina. Para vancomicina y metronidazol no se detectó o fue muy baja la resistencia en los años estudiados. Los casos donde se reportó resistencia fueron asociados con la presencia de ribotipos epidémicos (principalmente RT027 y 017) entre los aislamientos y no se observó una tendencia en aumento de esta.

Considerando lo anterior, se concluyó que tanto metronidazol como vancomicina siguen siendo buenas opciones terapéuticas en el abordaje de ICD, que resulta fundamental la continua vigilancia epidemiológica de *C. difficile* en el ambiente hospitalario y que se requiere con urgencia de una metodología estandarizada para la determinación e interpretación de las PSA (pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos) para *C. difficile*.

Antecedentes

1. Aspectos microbiológicos y clínicos

Clostridioides difficile es un bacilo Gram positivo esporulado anaerobio y ubicuo. Se encuentra y además tiene su reservorio natural en el suelo y en el tracto gastrointestinal de animales y del ser humano. Este microorganismo es de gran importancia como patógeno, por tratarse de uno de los principales agentes etiológicos de diarrea nosocomial a nivel mundial (Fatima & Aziz, 2019).

La presentación clínica más común de la infección por *C. difficile* o ICD son diarreas no sanguinolentas, acuosas y acompañadas de dolor abdominal. Cuando un paciente presenta más de tres deposiciones diarias por al menos dos días, se sospecha de ICD (Fernández-García et al., 2017). Esto va de la mano con el uso previo de antimicrobianos, pues el riesgo de desarrollar ICD se incrementa 8 a 10 veces durante el tratamiento antimicrobiano y hasta 4 semanas luego de su finalización. Inclusive, en los siguientes dos meses postratamiento, el riesgo es 3 veces mayor que si no se hubiera recibido terapia antimicrobiana (Czepiel et al., 2019).

Existen muchos factores de riesgo para desarrollar ICD, sin embargo, el más importante es la exposición previa a antimicrobianos. Además de esto, otros factores importantes son la edad avanzada (personas mayores de 65 años), padecer comorbilidades como enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad renal, cáncer hematológico y diabetes mellitus (Furuya-Kanamori et al., 2015); procedimientos quirúrgicos o no quirúrgicos gastrointestinales, internamiento hospitalario prolongado, admisión en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y la inmunosupresión (en especial cuando se trata de pacientes de oncología o hematología) (Knight et al., 2015).

La vía de transmisión de *C. difficile* es fecal-oral, por lo general por contacto con personas infectadas, así presenten o no sintomatología. Las formas vegetativas de la bacteria que se ingieren son en su mayoría eliminadas en el estómago, pero las esporas pueden resistir a las condiciones de pH estomacales y llegar intactas al intestino delgado. Una vez en este ambiente, al entrar en contacto con las sales biliares germinan y pasan a su forma vegetativa. En hospederos susceptibles, el ambiente anaerobio del colon y la alteración de la microbiota

intestinal normal propician la proliferación de *C. difficile* y su colonización de la mucosa intestinal (Meyer S. et al., 2014).

Las toxinas A y B de *C. difficile* son sus factores de virulencia más conocidos y están codificadas por los genes *tcdA* y *tcdB* respectivamente. Se ha descrito que todas las cepas toxigénicas producen la toxina B, pero no todas producen la toxina A, por lo que se cree que la toxina B tiene un papel más importante en el desarrollo de ICD. Estas toxinas generan inflamación en el colon; se produce un aumento en la permeabilidad epitelial, producción de citoquinas, infiltración de neutrófilos, producción de especies reactivas de oxígeno, activación de mastocitos, producción de sustancia P y daño directo a la mucosa intestinal (Meyer S. et al., 2014). Al perderse la integridad del epitelio y tener migración de neutrófilos al lumen intestinal, se favorece la formación de pseudomembranas, que son placas blanquecinas compuestas por leucocitos, bacterias y detritos celulares que se forman en la mucosa intestinal (Farooq et al., 2015). De esta forma, cuando luego de un tratamiento con antibióticos se genera una disbiosis de la microbiota, *C. difficile* sufre una sobre proliferación, la cual favorece la producción de enterotoxinas (cuando se presentan cepas toxigénicas) y se generan cuadros intestinales, de los cuales el más grave es la colitis pseudomembranosa (CPM) (González-García et al., 2005).

Las presentaciones clínicas varían desde diarreas (de leves a severas), CPM, megacolon tóxico, perforación de colon, sepsis, hasta muerte, presentándose colitis fulminante en un 1-3% de los pacientes. La enfermedad asociada a *C. difficile* (EACD) puede ser leve; con diarrea no sanguinolenta de leve a moderada, síntomas sistémicos mínimos y un examen físico normal. También puede presentarse la enfermedad severa, caracterizada por una diarrea profusa, usualmente sin sangre, dolor abdominal, fiebre, náuseas, anorexia y malestar general (McFarland et al., 2007). Dado lo anterior, el espectro clínico de EACD es muy amplio y se pueden presentar los siguientes cuadros clínicos (Bagdasarian et al., 2015):

- Portadores asintomáticos: Aproximadamente del 3% al 5% de los adultos y más del 60% de los neonatos están colonizados por *C. difficile* sin presentar ningún síntoma. Además, del 7% al 11% de los adultos internados en un centro médico están infectados sin presentar algún síntoma clínico detectable, y esta bacteria la

adquirieron en el hospital. Los factores predisponentes para ser un portador asintomático no han sido bien determinados (Smits et al., 2016).

- Diarrea asociada a los antibióticos (DAA) de leve a moderada: Es la presentación clínica más común caracterizada por dolor abdominal, fiebre y una diarrea acuosa, usualmente sin presencia de sangre. Sin embargo, no hay evidencia de un daño severo al epitelio intestinal.
- DAA severa sin CPM: Esta es una presentación clínica más grave, con fiebre alta, alto volumen de diarrea en ocasiones con trazas de sangre y un dolor abdominal severo. La leucocitosis es común y los daños al epitelio intestinal son evidentes.
- CPM: Es una enfermedad sistémica caracterizada por fiebre alta, diarrea severa, marcada por una alta leucocitosis (30 a 50 x 10⁹/L). Además, se presenta con una severa destrucción de la mucosa intestinal asociada a una severa respuesta inflamatoria, destrucción de lámina propia y criptas del lumen de intestino grueso, con la formación de una pseudomembrana amarillenta en las paredes intestinales (Duburcq et al., 2013).
- Megacolon tóxico: Los casos más graves pueden llegar a una distensión del colon produciendo perforación del colon, sepsis y muerte (Knight et al., 2015).
- Recurrencia de diarrea: La mayoría de los casos son tratados y resueltos sin ningún problema, sin embargo, entre el 10 al 20% pueden presentar relapsos. Sin embargo, este panorama ha cambiado con la aparición de cepas hipervirulentas pues los pacientes infectados con estas en más de un 80% presentan recurrencias de diarrea por la misma bacteria (Cartman et al., 2010).

Uno de los principales problemas con la ICD es la recurrencia una vez que se ha dado el primer episodio. Esto es particularmente grave considerando que sus esporas, al poder resistir a condiciones adversas como el calor, la desecación y los agentes químicos, le permiten permanecer en superficies y dificulta las estrategias para evitar su diseminación en ambientes hospitalarios (Fernández-García et al., 2017).

2. Aspectos epidemiológicos

Según estudios recientes de la CDC, *C. difficile* infecta alrededor de medio millón de personas en Estados Unidos al año. De los infectados, alrededor de 29 000 pacientes (5.9%) fallecieron al mes de haber sido diagnosticados y 15 000 de esas muertes tenían asociación directa con la presentación de ICD. Aproximadamente 83 000 (16.6%) de los pacientes con ICD presentaron recurrencia en al menos una ocasión. El riesgo de desarrollar ICD se incrementa con el uso inadecuado de los antibióticos y se estima que más de la mitad de los pacientes hospitalizados recibirán antibióticos durante su internamiento y que de 30 a 50% de los antibióticos prescritos son innecesarios o inadecuados (Mada & Alam, 2023).

En Estados Unidos y Europa se ha percibido un incremento en la incidencia de ICD a partir de la década del 2010. En algunas áreas de Estados Unidos se le considera incluso como la causa más común de infección nosocomial. En paralelo con este incremento en la prevalencia de la infección, se ha presentado también un incremento en morbilidad y mortalidad asociados con ICD. Esto a su vez coincide con el surgimiento y distribución acelerada de cepas epidémicas como RT027. Los brotes asociados con estas cepas presentaron mayor incidencia, severidad, peor respuesta a tratamientos tradicionales y mayor riesgo de recurrencia (Depestel & Aronoff, 2013).

Los estudios de epidemiología globales requieren de datos de genotipos que sean fácilmente comparables. Existen diversas técnicas para la genotipificación, tales como: pulsotipificación, ribotipificación por PCR, la MLST (tipificación de secuencia de multilocus) y secuenciación completa del genoma (Griffiths et al., 2010). En la ribotipificación se aprovecha la variabilidad de las regiones espaciadoras intergénicas (IS) entre los genes codificantes para los ARNr 16S y 23S. Esta ha sido la metodología más empleada para los estudios epidemiológicos de *C. difficile* (Janezic et al., 2014). Por otra parte, la MLST constituye una importante herramienta para el entendimiento de la genética de poblaciones de *C. difficile*. Esta técnica se basa en la discriminación de variantes alélicas en seis o siete fragmentos del genoma (Griffiths et al., 2010). Tanto la pulsotipificación como la secuenciación de genoma completo son técnicas empleadas en el fingerprinting bacteriano. Este consiste en la diferenciación de microorganismos o grupos de estos según características únicas de un componente universal o en una sección de una biomolécula, como el ADN

(EMD Team, 2011). La pulsotipificación consiste en una electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE). En esta técnica se embeben colonias del microorganismo en estudio en un bloque de agarosa y se basa en la técnica de fragmentación de restricción. Esta técnica es de utilidad en la identificación de subtipos en patógenos bacterianos y tiene como ventajas que no requiere de una extracción de ADN inicial ni de un paso de amplificación (Gebreyes & Adkins, 2015). Por último, la secuenciación de genoma completo, como su nombre lo indica, consiste en determinar la secuencia total de ácidos nucleicos que componen el genoma del microorganismo en estudio. Esta metodología es de gran utilidad cuando resulta difícil discriminar entre cepas altamente relacionadas entre sí, especialmente en investigaciones de brotes (Janezic & Rupnik, 2019).

3. Principales antimicrobianos asociados con el desarrollo de la infección por *C. difficile*

La clindamicina es una droga cuyo uso por administración oral está frecuentemente asociado con el surgimiento de ICD (Meyer S. et al., 2014). Este antibiótico pertenece al grupo de las lincosamidas y presenta actividad contra bacterias Gram positivas y microorganismos anaerobios. Se sabe que altera la microbiota intestinal, lo que incrementa el riesgo de la persona bajo tratamiento de desarrollar ICD. Además, el uso de clindamicina en pacientes hospitalizados se ha asociado a múltiples brotes nosocomiales con cepas resistentes (Duffy et al., 2020). Por lo tanto, se ha llegado a considerar el uso de clindamicina como un factor de riesgo para el desarrollo de colitis por *C. difficile* (Buffie et al., 2012).

De forma similar, las fluoroquinolonas se asocian frecuentemente con el desarrollo de ICD. A pesar de que inicialmente se creían de poca asociación con el desarrollo de ICD, actualmente se consideran uno de los principales antibióticos asociados. Estos son los antibióticos que más se prescriben en Estados Unidos, por lo que la gran mayoría de la población los ha consumido en algún punto de su vida. Esto es de importancia también considerando que las fluoroquinolonas más nuevas, como gatifloxacina y moxifloxacina presentan mayor actividad contra microorganismos anaerobios con respecto a las más antiguas. Debido a esto, se cree que estos nuevos tratamientos podrían generar una mayor alteración de la microbiota intestinal y provocar ICD (Dhalla et al., 2006).

Si bien estos antibióticos, al igual que la amoxicilina, ampicilina y cefalosporinas se asocian con mayor frecuencia al desarrollo de ICD (Meyer S. et al., 2014), casi todos los antimicrobianos han sido implicados en estas infecciones. Esto aplica particularmente para aquellos con altas concentraciones a nivel intestinal y con alta actividad contra la microbiota (Knight et al., 2015).

4. Tratamientos para la infección por *C. difficile*

Según la actualización del 2021 de la guía de tratamiento para ICD en adultos de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (Van Prehn et al., 2021), el metronidazol, vancomicina y fidaxomicina son los tratamientos establecidos para infecciones por *C. difficile*. De estos tres, la fidaxomicina es de introducción más reciente, pues fue aprobado en 2011 por la FDA para su uso como tratamiento de ICD en adultos (Skinner, Scardina, et al., 2020).

La guía de tratamiento para ICD en adultos de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas emitida en 2014 (Debast et al., 2014) indicaba que, para un primer episodio de ICD no severo, se emplea metronidazol como tratamiento. Para un caso severo se emplea vancomicina, y para un caso severo en que no se puede dar tratamiento oral, se administra una combinación de metronidazol y vancomicina. Además de esto, para casos de la primera recurrencia de ICD se usa vancomicina, y en caso de que se presentaran múltiples recurrencias se plantea la administración de fidaxomicina.

Sin embargo, según la actualización más reciente de la guía mencionada anteriormente (Van Prehn et al., 2021), se recomienda administrar vancomicina y fidaxomicina para el tratamiento no solo de infecciones severas, sino de primoinfecciones leves, pues estudios revelaron que el metronidazol presenta una menor tasa de curación en comparación. Además, se indica que el uso de metronidazol queda reservado a casos en los que no sea posible acceder a fidaxomicina, como último recurso. A pesar de esto, la fidaxomicina no es tan accesible para todas las personas o puede incluso no encontrarse del todo en el país, como sucede en Costa Rica (Díaz-Madriz et al., 2018).

Dado que las opciones terapéuticas para ICD recurrente son limitadas, han surgido nuevos medicamentos para solventar esta carencia. La tigeciclina se ha explorado como un posible tratamiento para casos de ICD recurrente que no han respondido a otros tratamientos. Su uso normalmente es para tratar infecciones cutáneas complicadas, infecciones intraabdominales y neumonías bacterianas de adquisición en la comunidad. Es de amplio espectro y presenta actividad contra patógenos tanto Gram positivos como Gram negativos. Además de esto, ha presentado actividad *in vitro* contra *C. difficile* (Larson et al., 2011).

Otro antimicrobiano estudiado con el propósito de implementarlo para tratar la ICD es el linezolid. Este pertenece al grupo de las oxazolidinonas y presenta actividad principalmente contra bacterias Gram positivas, al inhibir la síntesis de proteínas. Específicamente, se ha observado que presenta buena actividad *in vitro* al inhibir la producción de exotoxinas de *C. difficile* (Baines et al., 2011). A pesar de ser poco frecuente, ya se tienen casos descritos de aislamientos clínicos de *C. difficile* que presentan CMI elevadas para este antimicrobiano (Marín et al., 2015).

La rifaximina también ha sido estudiada como tratamiento para ICD. Este antimicrobiano pertenece a la misma familia de la rifampicina y presenta actividad selectiva a nivel intestinal debido a que se absorbe poco. Se ha descrito buena actividad *in vitro* contra *C. difficile*, con pocos efectos adversos y buena tolerancia por parte de los pacientes (Ng et al., 2019).

5. Visión global de la problemática de la resistencia a los principales antimicrobianos relacionados con *C. difficile*

Como se mencionó anteriormente, el uso (y principalmente su uso inadecuado) de clindamicina, cefalosporinas y fluoroquinolonas representa un riesgo para el desarrollo de ICD en humanos. Como respuesta a esto, en distintos lugares se han implementado estrategias para el adecuado uso de los antimicrobianos con la finalidad de frenar el desarrollo de resistencia en las cepas de *C. difficile* circulantes. Por ejemplo, una intervención mediante estrategia de control de antibióticos limitó el uso de estos antimicrobianos frecuentemente asociados con ICD (Sholeh et al., 2020).

En estudios realizados para evaluar la resistencia de *C. difficile* a lo largo de los últimos años, se ha encontrado que las cepas en estudio presentan resistencia no solo a los antibióticos asociados con el surgimiento de ICD sino además a los tratamientos de primera línea contra la infección, aunque estos últimos son muy poco frecuentes (Peng, Jin, et al., 2017). El fallo de las terapias de primera línea motiva a la necesidad de conocer los perfiles de resistencia de los aislamientos circulantes. Un estudio presenta la descripción de un plásmido que confiere resistencia adquirida al metronidazol presente en los ribotipos comúnmente asociados con brotes y multi resistencia, que podría contribuir al creciente perfil de resistencia observado en aislamientos RT 027 (Boekhoud et al., 2020).

Respecto a la vancomicina, en un metaanálisis llevado a cabo con la finalidad de comprender los perfiles de resistencia en *C. difficile*, se reportó un incremento en su resistencia a partir del 2012, que correlaciona con el incremento en su uso a nivel mundial (Saha et al., 2019). Además de esto, un estudio reciente demostró que aislamientos de Florida presentaron un cambio en un regulador transcripcional que activa un cluster crítico de resistencia a vancomicina (Wickramage et al., 2023).

Las PSA no se realizan de rutina en la clínica cuando se presenta una infección por *C. difficile*, pues es un microorganismo fastidioso y de crecimiento lento (Knight et al., 2015). Además de esto, dada la posible evolución del cuadro del paciente afectado a uno más complicado y de difícil manejo, no es posible esperarse hasta que se encuentre disponible un perfil de resistencia para la cepa específica que está afectando al paciente. Las posibles complicaciones de los cuadros por *C. difficile* debido a cepas epidémicas se conocen (O'Connor et al., 2009) y pueden resultar trágicas cuando no se tiene un manejo adecuado.

Existen dos instituciones que regulan las determinaciones de PSA para microorganismos que afectan la salud del ser humano: el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) y el Comité Europeo de Antibiógramas (EUCAST). El primero determina puntos de corte, que permiten categorizar valores de CMI según la probabilidad de éxito de un tratamiento. Estas categorías corresponden principalmente a sensible o resistente, siendo este último indicador de que es probable que se presente fallo terapéutico (Humphries et al., 2019). Por su parte, EUCAST establece categorías según puntos de corte epidemiológicos. Estos corresponden a la CMI más alta a la que se observa resistencia, sin contemplar aspectos

clínicos. Por lo tanto, no es adecuado emplear estos puntos de corte en la toma de decisiones terapéuticas, sino que como su nombre lo indica, corresponden a indicadores epidemiológicos (Kahlmeter & Turnidge, 2022).

Tomando en cuenta todo lo anterior, se recalca la importancia de conocer el panorama global epidemiológico ante una amenaza a la salud pública como lo es la resistencia a los antimicrobianos en *C. difficile*. La revisión y análisis de los resultados de publicaciones científicas donde se evalúan los perfiles de resistencia de este microorganismo y sus cepas circulantes resulta una herramienta fundamental para este propósito.

Resultados

La búsqueda total de artículos dio como resultado 90 y posteriormente fueron seleccionados 28 artículos debido a una revisión exhaustiva de la estudiante y el tutor, para el cumplimiento de todos los criterios de inclusión y la verificación del contenido de estos. Los artículos que no fueron seleccionados de los 90 totales fueron excluidos principalmente debido a que el reporte de CMI se indicaba únicamente en forma de media geométrica, al tratarse de investigaciones comunitarias, veterinarias o asociadas con alimentos.

De los 28 artículos que fueron seleccionados para esta revisión, 7 fueron publicados en 2015, 6 en 2016, 4 en 2017, 5 en 2018, 3 en 2019 y 3 en 2020. Todos estos emplearon al menos una de las siguientes metodologías para las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos: método de incorporación en agar de Wilkins Chalgren, método de dilución de CLSI y tiras de E-test en agar. Además de esto, todos los artículos empelados en el presente trabajo corresponden a investigaciones, donde los aislamientos empleados fueron obtenidos de muestras de pacientes internados en centros hospitalarios de los países correspondientes.

1. Perfiles de resistencia para el año 2015

Se encontraron 7 artículos publicados en el 2015 que describen la resistencia de *C. difficile* a metronidazol, vancomicina, fidaxomicina, tigeciclina, linezolid, rifaximina, clindamicina, moxifloxacina, rifampicina, ciprofloxacina, ceftriaxona, tetraciclina y eritromicina. Las zonas geográficas representadas en este periodo son principalmente Europa, Norteamérica y Asia, con un estudio paneuropeo que contempló 22 países, un estudio llevado a cabo en Polonia, uno en Canadá, otro en Estados Unidos, uno en Japón, uno en Taiwán y por último uno en Australia (Cuadros 1 y 2).

Cuadro 1. Valores de CMI (mg/l) reportados para aislamientos de *C. difficile* en 2015.

Referencia	(Richardson et al., 2015)	(Ngamskulrunroj et al., 2015)	(Lachowicz et al., 2015)	(Mackin et al., 2015)	(Snydman et al., 2015)	(Kuwata et al., 2015)	(Freeman et al., 2015)
Procedencia	Canadá	Taiwan	Polonia	Australia	Estados Unidos	Japón	Europa
Fecha de los aislamientos	N.I.	2006-2008	2012	2006-2009	2011-2012	2012-2013	2012-2014
Metronidazol	0.125-3	<0.016-0.5	0.032-1.5	0.5-1	≤0.06-4	0.125-1	≤ 0.125-8
Vancomicina	0.38-4	0.016-3	0.38-2	0.5-2	≤0.25-4	0.5-4	≤ 0.125-16
Fidaxomicina	-	-	-	-	≤0.004-1	-	≤ 0.002-0.25
Tigeciclina	-	<0.016-0.064	0.016-0.25	-	≤0.06-1	-	0.03-1
Linezolid	-	0.023-2	-	-	-	-	-
Rifaximina	-	-	-	-	≤0.004 - >4	-	-
Clindamicina	-	-	0.047-256	4- >32	≤0.5 - >16	0.5- >256	0.125->64
Moxifloxacina	-	0.032- >32	0.75-32	0.5-16	≤0.5 - >16	-	0.125->64
Rifampicina	-	-	0.002-32	-	≤0.004 - >4	-	≤ 0.001->16
Ciprofloxacina	-	>32	>32	-	-	0.5- >32	-
Ceftriaxone	-	-	-	-	-	4- >256	-
Tetraciclina	-	-	0.016-16	<1-16	-	-	-
Eritromicina	-	-	0.5-256	2- >32	-	-	-

N. I.: no se indica

Cuadro 2. Porcentajes de resistencia (%) reportados para aislamientos de *C. difficile* en 2015.

Referencia	(Ngamskulrunroj et al., 2015)	(Lachowicz et al., 2015)	(Mackin et al., 2015)	(Snydman et al., 2015)	(Kuwata et al., 2015)	(Freeman et al., 2015)
Procedencia	Taiwan	Polonia	Australia	Estados Unidos	Japón	Europa
Fecha de los aislamientos	2006-2008	2012	2006-2009	2011-2012	2012-2013	2012-2014
Metronidazol	0	0	0	0 y 3.6	0	0.11
Vancomicina	1.8	0	0	17.9	0	0.87
Fidaxomicina	-	-	-	-	-	0
Tigeciclina	0	0	-	0 y 1.3	-	0.44 (intermedia)
Linezolid	-	-	-	-	-	-
Rifaximina	-	-	-	-	-	-
Clindamicina	-	27.7	93	23.8	59	49.62
Moxifloxacina	45.2	83	14	33.5	-	39.99
Rifampicina	-	18	-	65.3	-	13.4
Ciprofloxacina	100	100	-	-	99	-
Ceftriaxone	-	-	-	-	49	-
Tetraciclina	-	2.4	7	-	-	-
Eritromicina	-	85.5	-	-	-	-

Para este período se analizaron 2161 aislamientos en total. Los porcentajes de resistencia a metronidazol y vancomicina reportados van desde 0-3.6% y 0-17.9% respectivamente. Cabe destacar que se reportó resistencia de 0.4% y 1.3% a tigeciclina en dos estudios por separado. Por otra parte, los antimicrobianos con mayores porcentajes de resistencia fueron clindamicina (23.8-93%), moxifloxacina (14-83%) y ciprofloxacina (99-100%).

Freeman et al. (2015) emplearon puntos de corte para las pruebas de sensibilidad establecidos por CLSI y en algunos casos los del EUCAST, sin indicar específicamente cual en cada caso. Estos fueron ≥ 8 mg/l para metronidazol, vancomicina, moxifloxacina y clindamicina y ≥ 16 mg/l para rifampicina. Para fidaxomicina y tigeciclina emplearon puntos de corte epidemiológicos para determinar sensibilidad o sensibilidad disminuida (resistencia intermedia), con valores de >1 mg/l y >0.25 mg/l respectivamente. Con estos valores se reportó el porcentaje de resistencia para una muestra de 918 aislamientos totales. Los

porcentajes más bajos se encontraron para metronidazol (0.1%), vancomicina (0.9%), fidaxomicina (0%) y a tigeciclina (0.4%). Por el contrario, los antimicrobianos reportados con mayores porcentajes de resistencia fueron clindamicina (50%), moxifloxacina (40%) y a rifampicina (13.4%). Finalmente, es importante recalcar que en este artículo se indicó que 20 de los aislamientos presentaron una “susceptibilidad disminuida” a metronidazol. Esto significa que esos 20 aislamientos presentaron CMI entre 4 mg/l y 8 mg/l, por lo que no podían clasificarse como sensibles, pero tampoco como resistentes. Estos aislamientos de resistencia intermedia eran provenientes de República Checa, Dinamarca, Alemania, Italia, Hungría, Polonia y Suiza y 11 de ellos correspondían al RT027.

Richardson et al. (2015) realizaron un trabajo donde solo ensayaron vancomicina y metronidazol, pero lo relacionaron con algunas evidencias clínicas y según el genotipo del aislamiento de *C. difficile*. En este trabajo solo se incluyeron los resultados obtenidos para los 33 aislamientos que pertenecían a pacientes con un único episodio de ICD. Los autores emplearon el punto de corte ≥ 2 mg/l para ambos antimicrobianos (EUCAST) y realizaron dos mediciones de la CMI: una a las 24 horas de incubación y otra a las 48 horas. Los rangos de CMI obtenidos fueron iguales para ambas mediciones y aunque no reportaron porcentajes de resistencia calculados, sí indicaron que la mayoría de los aislamientos no presentaron resistencia a ambos antimicrobianos. Además de esto, los autores ribotipificaron los aislamientos empleados y de los 33 totales, 30.3% correspondían a RT027.

Por su parte, para el trabajo de Kuwata et al. (2015) indicaron que además de reportar los porcentajes de resistencia, analizaron estos según la toxicidad de los aislamientos y para esto emplearon los puntos de corte del documento M100 S22 de CLSI, que corresponden a: ≥ 32 mg/l para metronidazol, ≥ 8 mg/l para clindamicina y ≥ 64 mg/l para ceftriaxona (CLSI, 2012). Además, emplearon ≥ 32 mg/l para vancomicina y ≥ 8 mg/l para ciprofloxacina, pues en la guía referida no se indicaban puntos de corte para estos antibióticos. Por lo que informaron que la ciprofloxacina presentó los mayores porcentajes de resistencia tanto para cepas toxigénicas como no toxigénicas, con 100% y 94% reportado respectivamente. Además de esto, reportaron porcentajes de resistencia mayores por parte de las cepas toxigénicas con respecto a las no toxigénicas en general; las primeras presentaron 60%

resistencia a ceftriaxona y 68% a clindamicina, mientras que las no toxigénicas presentaron 20% y 31% respectivamente.

En su estudio, Lachowicz et al. (2015) realizaron un análisis según el genotipo del aislamiento de *C. difficile*. Para eso emplearon puntos de corte tanto de EUCAST como de CLSI para los antimicrobianos ensayados en los 88 aislamientos totales. De EUCAST, emplearon ≥ 2 mg/l para metronidazol y vancomicina, ≥ 4 mg/l para moxifloxacina, ≥ 0.004 mg/l para rifampicina y ≥ 0.25 mg/l para tigeciclina. De CLSI, emplearon ≥ 8 mg/l para clindamicina, eritromicina y tetraciclina y ≥ 4 mg/l para ciprofloxacina. Con estos valores, dieron como resultados un mayor porcentaje de resistencia en RT 027 y 176, con respecto a los otros aislamientos toxigénicos. Ambos presentaron alta resistencia a eritromicina, y RT 176 también presentó una elevada resistencia a clindamicina. Un hallazgo relevante fue el reporte de una mayor resistencia a las nuevas fluoroquinolonas como ciprofloxacina y moxifloxacina en estos ribotipos que lo reportado en años anteriores. Finalmente, en general reportaron que todas las cepas analizadas fueron resistentes a ciprofloxacina y no reportaron aislamientos con resistencia para metronidazol, vancomicina ni tigeciclina. Reportaron resistencia a clindamicina en 27.7% de los aislamientos, a eritromicina en 85.5% y a moxifloxacina en 83%. Se reportó además una baja resistencia a tetraciclina y rifampicina, con 2.4% y 18% respectivamente.

En el caso específico del trabajo de Ngamskulrungraj et al. (2015) emplearon los puntos de corte epidemiológicos de EUCAST en su guía del 2013 (EUCAST, 2013) para evaluar la resistencia de los 53 aislamientos toxigénicos ensayados. Los cortes empleados fueron ≥ 2 mg/l para metronidazol y vancomicina, ≥ 4 mg/l para moxifloxacina y ≥ 0.25 mg/l para tigeciclina. Dado que la guía no incluye puntos de corte para ciprofloxacina y linezolid, para estos no se reportó porcentaje de resistencia. Contemplando lo anterior, los autores reportaron que en todos los aislamientos se presentó resistencia a ciprofloxacina, que no se presentó resistencia a metronidazol ni tigeciclina y que se presentó 1.8% de resistencia a vancomicina. Finalmente, reportaron 45.2% de resistencia para moxifloxacina, que corresponde al antibiótico con mayor resistencia de todos los ensayado. Cabe destacar que en este artículo se reportaron las CMI como datos crudos y no como rangos, pero para efectos de homogeneidad se reportaron en el Cuadro 1 como rangos. Además, en este trabajo también

realizaron un análisis según los genotipos de los aislamientos, donde reportaron que 41.5% de los aislamientos correspondían al ribotipo UK017 y 20.8% al UK014/020 y que estos dos fueron los más comúnmente identificados en el estudio.

Finalmente, Snyderman et al. (2015) emplearon puntos de corte tanto de EUCAST como de CLSI cuando fue posible para cada antimicrobiano, por lo que en algunos casos se reportaron dos porcentajes distintos. Cabe destacar en este caso que los valores de EUCAST corresponden a puntos de corte epidemiológicos y que se indica que los puntos de corte para tigeciclina corresponden a valores establecidos por la FDA para anaerobios. Considerando lo anterior, en los 925 aislamientos totales ensayados, para vancomicina se reportó 17.9% (EUCAST ≥ 2 mg/l) de resistencia y para metronidazol se reportó 0% (CLSI ≥ 32 mg/l) y 3.6% (EUCAST ≥ 2 mg/l) de resistencia. Para fidaxomicina no fue posible calcular un porcentaje de resistencia por falta de puntos de corte, pero se indicó que todos los aislamientos fueron inhibidos por una concentración de ≤ 1 mg/l. Al igual que para fidaxomicina, no se contaba con puntos de quiebre para rifaximina, por lo que tampoco fue posible calcular un porcentaje de resistencia para esta droga. Para tigeciclina se observó muy poca resistencia, con 0% (CLSI ≥ 16 mg/l) y 1.3% (EUCAST ≥ 0.25 mg/l). Mientras tanto, se observaron valores altos de resistencia para clindamicina y moxifloxacina, con 23.8% (CLSI ≥ 8 mg/l) y 33.5% (CLSI ≥ 8 mg/l y EUCAST ≥ 4 mg/l) respectivamente. Por su parte, para rifampicina se reportó el valor más alto de resistencia, de 65.3% (EUCAST ≥ 0.004 mg/l).

2. Perfiles de resistencia para el año 2016

Para este año fueron encontrados y seleccionados 6 artículos publicados que describen la resistencia de *C. difficile* a metronidazol, vancomicina, fidaxomicina, tigeciclina, linezolid, clindamicina, moxifloxacina, rifampicina, ciprofloxacina, ceftriaxona, tetraciclina y eritromicina. Las zonas geográficas representadas en este periodo fueron China, Sudáfrica, Europa, con un estudio en Suecia y la continuación del estudio paneuropeo de 2015 y por último uno en Costa Rica (Cuadros 3 y 4).

Cuadro 3. Valores de CMI (mg/l) reportados para aislamientos de *C. difficile* en 2016.

Referencia	(Lidan et al., 2016)	(Kullin et al., 2016)	(López-Ureña et al., 2016)	(Gao et al., 2016)	(Sandell et al., 2016)	(Freeman et al., 2016)
Procedencia	China	Sudáfrica	Costa Rica	China	Suecia	N.I.
Fecha de los aislamientos	2014-2015	2012-2013	2010-2012	2012-2013	2009-2011	2011-2013
Metronidazol	0.016-0.125	0.094 - 6	0.064-1.5	≤0.5	0.125-2	<0.125-2
Vancomicina	0.19-0.5	0.25 - 0.75	0.38-4.0	≤2	0.125-1	0.5-8
Fidaxomicina	-	-	-	-	0.008-0.125	0.004-0.125
Tigeciclina	0.016-0.125	-	-	-	0.032-0.25	0.03-0.25
Linezolid	-	-	-	-	0.125-8	2-32
Clindamicina	256-256	-	1.5- >256	64- >128, 0.5- >128, 32- >128, 4- >128	0.25-256	2-128
Moxifloxacina	0.5-32	0.50 - >32	0.75- >32	1-64, 1-32, 8- >256	0.25-32	1-128
Rifampicina	0.02-0.02	-	<0.002- >32	≤0.03 - >32, ≤0.03	-	<0.001- >32
Ciprofloxacina	-	-	>32	-	-	-
Ceftriaxone	-	-	-	-	-	16- >256
Tetraciclina	-	-	-	≤0.06-32, ≤0.06-16, 16-32, ≤0.06-8, 8-32	-	-
Eritromicina	256-256	0.38 - >256	-	-	-	-

N. I.: no se indica

Cuadro 4. Porcentajes de resistencia (%) reportados para aislamientos de *C. difficile* en 2016.

Referencia	(Lidan et al., 2016)	(Kullin et al., 2016)	(López-Ureña et al., 2016)	(Gao et al., 2016)	(Sandell et al., 2016)*	(Freeman et al., 2016)
Procedencia	China	Sudáfrica	Costa Rica	China	Suecia	N.I.
Fecha de los aislamientos	2014-2015	2012-2013	2010-2012	2012-2013	2009-2011	2011-2013
Metronidazol	0	0	0	0	0	0
Vancomicina	0	0	0	0	0	0
Fidaxomicina	-	-	-	-	0	0
Tigeciclina	0	-	-	-	0	0
Linezolid	-	-	-	2.5	2.47	13.8
Clindamicina	100	-	88	79.6	72.84	86.24
Moxifloxacina	22.2	68.8	50	45.1	12.35	67.89
Rifampicina	0	-	50	12.3	-	26.61
Ciprofloxacina	-	-	100	-	-	-
Ceftriaxone	-	-	-	-	-	60.55
Tetraciclina	-	-	-	46.9	-	-
Eritromicina	100	93.8 y 16.7	-	75.3	-	-

*: datos estimados empleando los valores reportados. N. I.: no se indica

Para este período después de analizar los 461 aislamientos los autores no reportaron aislamientos resistentes a metronidazol y a vancomicina. Cabe destacar que se reportó resistencia a linezolid (2.5-13.8%). Los antimicrobianos que presentaron mayor resistencia fueron clindamicina (72.8-100%), eritromicina (75.3-100%) y moxifloxacina (12.3-68.8%).

En su artículo, Lidan et al. (2016) analizaron los datos obtenidos según el perfil toxigénico de los aislamientos de *C. difficile*, por lo que se encontró que los ensayos de PSA se realizaron únicamente empleando los 9 aislamientos cuyo perfil toxigénico correspondía a TcdA-/TcdB+. Estos 9 aislamientos a su vez corresponden todos al RT017. Para esto emplearon los puntos de corte de CLSI en el documento M11-A7: ≥ 8 mg/l para clindamicina, eritromicina, moxifloxacina y rifampicina y ≥ 32 mg/l para metronidazol; además usaron el punto de corte de EUCAST para vancomicina ≥ 2 mg/l. Para tigeciclina no se contó con punto de corte por lo que no se le reportó porcentaje de resistencia y solo reportaron las CMI de en este caso fueron siempre ≤ 0.25 mg/l. Tomando lo anterior en consideración, los autores reportaron en su estudio que ningún aislamiento presentó resistencia a vancomicina, metronidazol, tigeciclina y rifampicina. Además, reportaron un 100% de resistencia a clindamicina y eritromicina y 22.2% a moxifloxacina.

En el trabajo llevado a cabo por Gao et al. (2016) los ensayos de PSA se realizaron únicamente en las cepas toxigénicas, de las cuales 58.6% eran TcdA+/TcdB+, 40.7% TcdA-/TcdB+ y solo 0.6% TcdA+/TcdB+ CDT+. Emplearon los puntos de corte de la guía de EUCAST de 2015 (EUCAST, 2015) y los puntos de corte epidemiológicos incluidos en la misma, que son ≥ 2 mg/l para vancomicina y metronidazol y ≥ 4 mg/l para moxifloxacina. Para tetraciclina emplearon ≥ 8 mg/l, que es el punto de corte de CLSI y para linezolid y rifampicina que no contaban con puntos de corte en estas guías, se usó ≥ 4 mg/l y ≥ 32 mg/l, respectivamente. Con estos valores, no se reportaron aislamientos resistentes a metronidazol y a vancomicina. Reportaron además que, de forma general, la resistencia a moxifloxacina fue de 45.1%, a clindamicina 79.6%, a tetraciclina 46.9%, a eritromicina 75.3%, a linezolid 2.5% y a rifampicina 12.3%. Además, se identificaron los ribotipos 017, 012, 014, 046 y 001 como los más prevalentes entre los 162 aislamientos toxigénicos analizados. Se reportó resistencia a moxifloxacina, clindamicina y tetraciclina en estos 6 ribotipos, con la excepción de que el ribotipo 014 no presentó resistencia a tetraciclina. En cuanto a la clindamicina, sus porcentajes de resistencia reportados se encontraron entre 85.7-100% en la mayoría de los casos y solo para el 014 se obtuvo un porcentaje de 25%. Por otra parte, solo RT 017 presentó aislamientos resistentes a rifampicina, con 52.9% de resistencia reportada. Este ribotipo presentó la mayor resistencia y los cuatro aislamientos resistentes a linezolid también corresponden a RT017.

En el estudio paneuropeo de Freeman et al. (2016) se analizaron los datos según los genotipos de los aislamientos y observaron que RT001, RT017, RT027 y RT356 presentaron resistencias elevadas. Para esto emplearon los mismos puntos de corte que en el estudio del 2015 (Freeman et al., 2015): ≥ 8 mg/l para metronidazol, vancomicina, moxifloxacina y clindamicina; ≥ 32 mg/l para rifampicina, ≥ 64 mg/l para ceftriaxona, ≥ 4 mg/l para linezolid; y para fidaxomicina y tigeciclina emplearon de nuevo los puntos de corte epidemiológicos para determinar sensibilidad o sensibilidad disminuida (resistencia intermedia), con valores de >1 mg/l y >0.25 mg/l respectivamente. Con estos parámetros obtuvieron un 86.24% de resistencia para clindamicina y 67.89% de resistencia a moxifloxacina; en ambos casos con rangos muy amplios en las CMI. Además, reportaron 60.55% de resistencia para ceftriaxona y 26.61% para rifampicina.

Sandell et al. (2016) evaluaron la resistencia de 81 aislamientos según sus genotipos. Los autores también realizaron ribotipaje para los aislamientos toxigénicos y determinaron primeramente que ningún aislamiento era RT027 y segundo, que los ribotipos más comunes fueron 078/126, 020, 023, 026, 014/077, 001 y 005. La interpretación de las CMI se llevó a cabo empleando puntos de corte de EUCAST: ≥ 2 mg/l para metronidazol y vancomicina, ≥ 0.25 mg/l para tigeciclina y ≥ 4 mg/l para moxifloxacina; para linezolid emplearon un punto de corte basado en la literatura: ≥ 4 mg/l y para clindamicina se empleó ≥ 8 mg/l, de CLSI. Dado que no se contó con un punto de corte para fidaxomicina, no se le reportó porcentaje de resistencia. Los autores no reportaron resistencia en las cepas aisladas a fidaxomicina, vancomicina, metronidazol y tigeciclina.

En un estudio llevado a cabo en Costa Rica, López-Ureña et al. (2016) emplearon los puntos de corte de CLSI para anaerobios: ≥ 8 mg/l para clindamicina, ciprofloxacina y moxifloxacina y ≥ 32 mg/l para metronidazol. Debido a que en la guía empleada no se contaba con valores para anaerobios, para rifampicina (>4 mg/l) y vancomicina (>16 mg/l) utilizaron los puntos de corte recomendados en CLSI M100-S21 para *Staphylococcus aureus*. Con estos valores, se reportó que la totalidad de los aislamientos presentó resistencia a ciprofloxacina. Asimismo, tanto para moxifloxacina como para rifampicina se reportó 50% resistencia y para clindamicina un 88%. Finalmente, en todos los aislamientos se reportó 0% de resistencia

tanto a metronidazol como a vancomicina, con valores de CMI inferiores a 2 mg/l para metronidazol.

Finalmente, Kullin et al. (2016) emplearon los puntos de corte de CLSI para metronidazol (≥ 32 mg/l), moxifloxacina (≥ 8 mg/l) y eritromicina (≥ 8 mg/l), mientras que para vancomicina usaron el punto de corte de EUCAST de ≥ 2 mg/l. Se ensayaron 16 aislamientos RT017 y 18 no RT017 y se reportaron todas las cepas ensayadas con 0% de resistencia tanto a vancomicina como a metronidazol. De los pertenecientes al primer grupo, 4 aislamientos presentaron una sensibilidad disminuida a metronidazol. A este mismo grupo se le asociaron las cepas resistentes a moxifloxacina, con 68.8% de resistencia. Por último, tanto en RT017 como en no RT017 se presentó resistencia a eritromicina (93.8% y 16.7% respectivamente).

3. Perfiles de resistencia para el año 2017

Se encontraron y seleccionaron 4 artículos publicados en el 2017 que describen la resistencia de *C. difficile* a metronidazol, vancomicina, fidaxomicina, linezolid, rifaximina, clindamicina, moxifloxacina, rifampicina, ciprofloxacina, ceftriaxona, tetraciclina y eritromicina. Las zonas geográficas representadas en este periodo son Asia, con un estudio en China y otro en Tailandia, Polonia y Estados Unidos, específicamente Florida (Cuadros 5 y 6).

Cuadro 5. Valores de CMI (mg/l) reportados para aislamientos de *C. difficile* en 2017.

Referencia	(Yang et al., 2017)	(Peng, Addisu, et al., 2017)	(Aptekorz et al., 2017)	(Putsathit et al., 2017)
Procedencia	China	Estados Unidos	Polonia	Tailandia
Fecha de los aislamientos	2014	2016	2013-2014	N.I.
Metronidazol	≤0.03-0.25, ≤0.03	≤0.5-16	0.016-2	0.015-0.5
Vancomicina	≤0.03-0.5, ≤0.03-1	≤0.5-8	<0.016-0.5	0.06-2
Fidaxomicina	<0.004-0.125, <0.004-0.25	≤0.5-16	-	0.004-0.25
Linezolid	0.25-2	-	-	-
Rifaximina	-	≤0.5-4	-	0.008->16
Clindamicina	≤0.03 - ≥512	≤0.5 - >256	0.016->256	0.015->32
Moxifloxacina	≤0.03-32	≤0.5 - 128	>32	0.12-32
Rifampicina	≤0.03- ≥512	-	<0.002->32	-
Ciprofloxacina	-	-	>32	-
Ceftriaxone	-	≤0.5 - >256	-	-
Tetraciclina	≤0.03-64, ≤0.03-4	-	-	-
Eritromicina	-	≤0.5 - >256	>256	0.12->256

N. I.: no se indica

Cuadro 6. Porcentajes de resistencia (%) reportados para aislamientos de *C. difficile* en 2017.

Referencia	(Yang et al., 2017)*	(Peng, Addisu, et al., 2017)	(Aptekorz et al., 2017)	(Putsathit et al., 2017)
Procedencia	China	Estados Unidos	Polonia	Tailandia
Fecha de los aislamientos	2014	2016	2013-2014	N.I.
Metronidazol	0	0	0	0
Vancomicina	0	0.72	0	0
Fidaxomicina	-	0.72	-	-
Linezolid	-	-	-	-
Rifaximina	-	0	-	-
Clindamicina	55.4	82.7	43.8	73.3
Moxifloxacina	35.6	28.78	100	21.0
Rifampicina	28.2	-	31.5	-
Ciprofloxacina	-	-	100	-
Ceftriaxone	-	10.79	-	-
Tetraciclina	36.2	-	-	-
Eritromicina	-	45.32	100	35.2

*: datos estimados promediando a partir de los reportados por cada perfil toxigénico. N. I.: no se indica

Para este año en total fueron encontrados los resultados por 403 aislamientos. En estos se obtuvo que los porcentajes de resistencia más elevados fueron para clindamicina (43.8% hasta 82.7%), ciprofloxacina (100%) y moxifloxacina (100% en un estudio (Aptekorz et al., 2017)). Y los antimicrobianos con menor porcentaje de resistencia fueron metronidazol (0%), vancomicina (0% a 0.7%) y fidaxomicina (0% a 0.7%) (Cuadro 5 y 6)

Yang et al. (2017) analizaron los resultados según el perfil toxigénico de los aislamientos. Para esto reportaron que analizaron 70 aislamientos tanto toxigénicos como no toxigénicos y emplearon los puntos de corte de CLSI para clindamicina (≥ 8 mg/l), metronidazol (≥ 32 mg/l), moxifloxacina (≥ 8 mg/l) y tetraciclina (≥ 16 mg/l); para vancomicina se empleó el punto de corte de EUCAST de ≥ 4 mg/l y para rifampicina se empleó el valor reportado en la literatura, de ≥ 16 mg/l. Dado que no se contaba con puntos de corte para fidaxomicina y linezolid, no se reportaron porcentajes de resistencia para estos antimicrobianos (Cuadro 5 y 6). Los autores no reportaron ningún aislamiento como resistente a metronidazol y vancomicina y reportaron CMI bajas para fidaxomicina y linezolid, con valores por debajo de los 0.25 mg/l y 2 mg/l respectivamente. Con respecto a los análisis de cepas toxigénicas (TcdB+ y TcdA+/TcdB+) y no toxigénicas, reportaron para clindamicina 66.7% de resistencia en los aislamientos toxigénicos TcdB+ y en los no toxigénicos, mientras que para los toxigénicos TcdA+/TcdB+ se reportó 44.2%. En cuanto a moxifloxacina, las cepas no toxigénicas presentaron la mayor resistencia con 46.7%, le siguieron las TcdB+ con 41.7% y las TcdA+/TcdB+ presentaron la menor resistencia con 9.3%. Para la rifampicina, se presentó el mismo comportamiento en los aislamientos, con 46.7%, 33.3% y 4.6% respectivamente. Finalmente, las cepas no toxigénicas no presentaron resistencia a tetraciclina, como sí lo hicieron las toxigénicas, con 58.3% para las TcdB+ y 14.0% para las TcdA+/TcdB+.

Por su parte, (Peng, Addisu, et al., 2017) emplearon los puntos de corte de CLSI para la interpretación de las CMI: ≥ 32 mg/l para metronidazol, ≥ 64 mg/l para ceftriaxona, ≥ 8 mg/l para clindamicina y ≥ 8 mg/l para moxifloxacina. Para los demás antimicrobianos se emplearon puntos de corte reportados previamente en la literatura: ≥ 8 mg/l para vancomicina, ≥ 32 mg/l para rifaximina, ≥ 8 mg/l para eritromicina y ≥ 1 mg/l como punto de resistencia intermedia para fidaxomicina. Además del estudio de resistencia, los autores determinaron

el perfil toxigénico de los aislamientos trabajados. En este, se destacó que 7.91% de los aislamientos eran no toxigénicos. De los toxigénicos, 101 resultaron TcdA+/TcdB+/ CDT- y 23 TcdA+/TcdB+/ CDT+. Además, se presentaron 3 aislamientos TcdA-/TcdB+/ CDT+ solo uno TcdA-/TcdB+/ CDT-. Se reportó además que ninguno de los aislamientos TcdA+/TcdB+ CDT+ presentó resistencia a metronidazol, fidaxomicina, vancomicina ni rifaximina. De estos mismos aislamientos, 22 presentaron resistencia a más de dos antibióticos comúnmente asociados con ICD.

Por último, Putsathit et al. (2017) ensayaron una totalidad de 105 aislamientos para evaluar su resistencia según su perfil toxigénico. Indicaron que se presentó una prevalencia de 21.9% para aislamientos multi resistentes, es decir resistentes a 3 o más antimicrobianos, y a excepción del RT 017 (TcdA- TcdB+ CDT-) todos los demás aislamientos resultaron ser no toxigénicos. Adicionalmente, los autores indicaron que esos aislamientos toxigénicos presentaron mayores porcentajes de resistencia a eritromicina y moxifloxacina con respecto a los no toxigénicos, (83.3% contra 40.9% y 83.3% contra 18.2%, respectivamente). Sin embargo, para clindamicina se presentó mayor resistencia en aislamientos no toxigénicos con 77.3%, comparado con el 66.7% de los toxigénicos del RT017. Para realizar estas interpretaciones emplearon puntos de corte de CLSI: ≥ 2 mg/l para metronidazol, ≥ 8 mg/l para clindamicina, eritromicina y moxifloxacina; y para vancomicina usaron ≥ 2 mg/l, que es el punto de corte de EUCAST. Por otro lado, ni los aislamientos del RT017 ni los toxigénicos fueron resistentes a vancomicina, metronidazol, fidaxomicina y rifaximina. Sin embargo, indicaron que la fidaxomicina tuvo una mayor actividad in vitro en comparación con vancomicina y metronidazol para los aislamientos toxigénicos.

4. Perfiles de resistencia para el año 2018

Se encontraron y seleccionaron 5 artículos publicados en el 2018 que describen la resistencia de *C. difficile* a metronidazol, vancomicina, fidaxomicina, tigeciclina, linezolid, rifaximina, clindamicina, moxifloxacina, rifampicina, ciprofloxacina, ceftriaxona, tetraciclina y eritromicina. Las zonas geográficas representadas en este periodo son Asia, con dos estudios llevados a cabo en China, Europa, con un estudio en España y otro en Grecia y por último uno en Costa Rica (Cuadros 7 y 8).

Cuadro 7. Valores de CMI (mg/l) reportados para aislamientos de *C. difficile* en 2018.

Referencia	(Chen et al., 2018)	(Arca-Suárez et al., 2018)	(Chatedaki et al., 2018)	(Jiménez et al., 2018)	(Wang et al., 2018)
Procedencia	China	España	Grecia	Costa Rica	China
Fecha de los aislamientos	2009-2013	2015-2016	2012-2015	2015-2016	2016
Metronidazol	≤0.016-1.5	0.023 ->256	0.016-3	0.25-0.5, 0.5, 0.25, 0.5-2, 0.75, 0.5-1	0.125-1
Vancomicina	0.023-1.5	0.016 -0.5	0.016-2	0.75-1.5, 0.75-1, 1, 1-2, 1.5, 0.75-1	0.125-0.5
Fidaxomicina	-	-	-	-	0.03-0.5
Tigeciclina	-	<0.016-0.19	-	-	-
Linezolid	≤0.016- ≥256	<0.016 -3	-	-	-
Rifaximina	-	-	-	-	≤0.0078-512
Clindamicina	0.094- ≥256	-	0.016-256	1-8, 2, >256, 16->256, 256, 2->256	2-512
Moxifloxacina	0.094-≥32	0.19 - >32	1-32	2-8, 8- >32, >32, 1, 0.25-1	-
Rifampicina	≤0.002-≥32	-	0.002-32	<0.002, 0.002, >32, 0.5, 0.002-0.5	-
Ciprofloxacina	≥32	-	-	-	2-128
Ceftriaxone	-	-	-	-	8-512
Tetraciclina	0.016-≥256	-	0.016-256	-	-
Eritromicina	0.047-≥256	-	0.094-256	-	1-512

Cuadro 8. Porcentajes de resistencia (%) reportados para aislamientos de *C. difficile* en 2018.

Referencia	(Chen et al., 2018)	(Arca-Suárez et al., 2018)	(Chatedaki et al., 2018)	(Jiménez et al., 2018)	(Wang et al., 2018)
Procedencia	China	España	Grecia	Costa Rica	China
Fecha de los aislamientos	2009-2013	2015-2016	2012-2015	2015-2016	2016
Metronidazol	0	1.42	0	0	0
Vancomicina	0	0	0	0	0
Fidaxomicina	-	-	-	-	0
Tigeciclina	-	0	-	-	-
Linezolid	1.5	0	-	-	-
Rifaximina	-	-	-	-	8.75
Clindamicina	72.8	-	61.4	50	96.25
Moxifloxacina	27.7	24.28	71.6	71	-
Rifampicina	9.9	-	36.4	6	-
Ciprofloxacina	100	-	-	100	96.25
Ceftriaxone	-	-	-	-	51.25
Tetraciclina	21.5	-	23.9	-	-
Eritromicina	67.7	-	65.9	-	81.25

Para este año en total se analizaron 675 aislamientos. Para estos se obtuvo que los porcentajes de resistencia más elevados fueron para clindamicina (50% a 96.2%), ciprofloxacina (96.2% a 100%) y eritromicina (65.9% a 81.2%). En cambio, los antimicrobianos con menor porcentaje de resistencia fueron metronidazol (0% a 1.4%), vancomicina (0%) y fidaxomicina (0%) (Cuadro 7 y 8).

Chen et al. (2018) evaluaron el perfil de resistencia según el genotipo de los aislamientos de *C. difficile*. Para lo que evaluaron 405 aislamientos toxigénicos empleando los puntos de corte de CLSI: ≥ 2 mg/l para metronidazol, ≥ 8 mg/l para clindamicina, eritromicina y moxifloxacina y ≥ 16 mg/l para tetraciclina. Dado que para estos no se contaba con valores en esa guía, se emplearon los de EUCAST para vancomicina (≥ 2 mg/l), linezolid (≥ 4 mg/l) y rifampicina (≥ 32 mg/l). Con esto, los autores no reportaron cepas resistentes a metronidazol y vancomicina. Para linezolid reportaron 6 aislamientos resistentes, con un 1.5% de resistencia. Para clindamicina se reportó un 72.8% resistencia, 100% para ciprofloxacina, 9.9% para rifampicina, 21.5% para tetraciclina, 67.7% para eritromicina y 27.7% para moxifloxacina. Además, se reportó un 55.6% de aislamientos como multirresistentes debido a que presentaron resistencia a por lo menos tres tipos de antibióticos. De esos aislamientos multirresistentes, se les identificó el ST y los predominantes fueron ST-37, 54 y 35. Por último, se menciona que, de los 40 aislamientos resistentes a rifampicina, 31 pertenecían al ST-17.

Por su parte, Arca-Suárez et al. (2018) también realizaron un análisis según el ribotipo, donde se detectó que 14 aislamientos eran RT078 (más prevalente con 20%), 12 para RT014 (17%), 3 tanto para RT001 como RT A y 2 para B, D y E. Además de esto, se determinó que todos los aislamientos eran TcdB+ y que 16 eran además productores de toxina binaria. Para estos análisis usaron los puntos de corte de EUCAST para interpretar las MIC obtenidas a partir de la PSA de 70 aislamientos toxigénicos. Estos valores fueron, en (mg/l): metronidazol ≥ 32 , vancomicina ≥ 2 , linezolid ≥ 4 , tigeciclina $\geq 0,25$ y moxifloxacina ≥ 8 . Con estos parámetros, los autores no reportaron resistencia a vancomicina, linezolid ni tigeciclina.

Chatedaki et al. (2018) evaluaron 88 aislamientos según los genotipos. Para esto emplearon puntos de corte de CLSI para clindamicina (≥ 8 mg/l) y tetraciclina (≥ 16 mg/l); los de EUCAST para moxifloxacina (≥ 4 mg/l), vancomicina (≥ 2 mg/l), metronidazol (≥ 2 mg/l)

y rifampicina (≥ 0.004 mg/l) y datos de literatura previa para el punto de corte de eritromicina (≥ 8 mg/l). Tomando en cuenta esto, los autores reportaron 0% resistencia en todos los aislamientos para vancomicina y metronidazol. Para moxifloxacina se reportó 71.6% de resistencia, 61.4% para clindamicina, 65.9% para eritromicina, 36.4% para rifampicina y 23.9% para tetraciclina. El ST37 fue el más prevalente en los aislamientos; cabe destacar que este está asociado con RT 017. Por otra parte, el segundo ST más prevalente fue el 11, que se asocia con RT078, prevalente en Norteamérica.

El estudio de Jiménez et al. (2018) fue llevado a cabo en el hospital geriátrico en Costa Rica en el que se reportaron las CMI de 32 aislamientos según su perfil toxigénico y su ribotipo, pero los porcentajes de resistencia se reportaron para la totalidad de aislamientos. Emplearon los puntos de corte de CLSI: ciprofloxacina ≥ 4 mg/l, moxifloxacina ≥ 4 mg/l, clindamicina ≥ 4 mg/l, metronidazol ≥ 16 mg/l, rifampicina ≥ 32 mg/l y vancomicina ≥ 4 mg/l. Reportaron un 100% resistencia a ciprofloxacina, 50% para clindamicina, 71% para moxifloxacina y 6% para rifampicina. Además de esto reportaron que los aislamientos toxigénicos presentaron rangos de CMI con valores más elevados, sin embargo, los no toxigénicos presentaron rangos más amplios, pero con valores inferiores menores. No reportaron resistencia en ningún aislamiento para metronidazol ni vancomicina. En total, los autores identificaron 26 aislamientos como toxigénicos, siendo la mayoría TcdA+/TcdB+ y 6 como no toxigénicos. Además de esto, detectaron 11 diferentes ribotipos, incluyendo RT001, 002, 014, 017, 020, 054, 056 y 106, y se observó que aislamientos correspondientes a RT 017 presentaron los valores más altos de CMI con respecto a los demás.

Finalmente, Wang et al. (2018) indicaron que emplearon los puntos de corte de CLSI en su guía de 2017: metronidazol ≥ 32 mg/l, clindamicina ≥ 8 mg/l y ceftriaxona ≥ 64 mg/l; para aquellos sin punto de corte (excepto fidaxomicina que no se indica) se establecieron otros: rifaximina y vancomicina ≥ 32 mg/l y eritromicina y ciprofloxacina ≥ 8 mg/l. Se reportó según el perfil toxigénico del aislamiento, pero también se hizo un reporte general. De esta forma, indicaron que todos los aislamientos presentaron sensibilidad a vancomicina, metronidazol y fidaxomicina. Reportaron además que para rifaximina se obtuvo un 8.7% de resistencia; tanto para clindamicina como para ciprofloxacina se obtuvo un 96.2% de resistencia, con rangos muy amplios de CMI en ambos casos; 51.2% para ceftriaxona y

81.2% para eritromicina. Finalmente, indicaron que 81.2% de los aislamientos presentó multi resistencia, es decir resistencia a al menos 3 antimicrobianos ensayados. Además, determinaron que, de los 80 aislamientos, 65 eran toxigénicos, con 22 TcdB+ y 43 TcdA+/B+ y los 15 restantes eran no toxigénicos. Indicaron además que no se presentó diferencia significativa entre las resistencias de cepas toxigénicas y no toxigénicas para ceftriaxona, clindamicina, ciprofloxacina y eritromicina. Un comportamiento que se destacó fue la mayor resistencia a rifaximina en cepas no toxigénicas respecto a las toxigénicas. Además de esto, todas las cepas ST81 resultaron multi resistentes con resistencia elevada a eritromicina (≥ 256 mg/l), clindamicina (≥ 32 mg/l), ciprofloxacina (≥ 32 mg/l) y ceftriaxona (≥ 128 mg/l).

5. Perfiles de resistencia para el año 2019

Se encontraron y seleccionaron 3 artículos publicados en el 2019 que describen la resistencia de *C. difficile* a metronidazol, vancomicina, rifaximina, clindamicina, moxifloxacina, rifampicina y tetraciclina. Las zonas geográficas representadas en este periodo son Asia, con un estudio en Corea del Sur y otro en Irán y un estudio en Estados Unidos (Cuadros 9 y 10).

Cuadro 9. Valores de CMI (mg/l) reportados para aislamientos de *C. difficile* en 2019.

Referencia	(Byun et al., 2019)	(Kouhsari et al., 2019)	(Tickler et al., 2019)
Procedencia	Corea del Sur	Irán	Estados Unidos
Fecha de los aislamientos	2017	2016-2017	2011-2017
Metronidazol	0.12-2	0.125–32	0.125-1
Vancomicina	≤0.12-2, ≤0.25-2	0.125–4	1–4
Rifaximina	≤0.002 ->128	-	-
Clindamicina	0.5->128	1.5->256	2-≥ 256
Moxifloxacina	1->64, 1-32	1.5–32	1->32
Rifampicina	-	-	≤0.002->32
Tetraciclina	≤0.12-64, ≤0.25-16	0.19–48	0.064-128

Cuadro 10. Porcentajes de resistencia (%) reportados para aislamientos de *C. difficile* en 2019.

Referencia	(Byun et al., 2019)*	(Kouhsari et al., 2019)	(Tickler et al., 2019)
Procedencia	Corea del Sur	Irán	Estados Unidos
Fecha de los aislamientos	2017	2016-2017	2011-2017
Metronidazol	0	5.72	0
Vancomicina	0	8.57	5.0
Rifaximina	16.5	-	-
Clindamicina	56	51.43	56.8
Moxifloxacina	32	20	17.5
Rifampicina	-	-	7.9
Tetraciclina	5	14.30	4.3

*: datos estimados promediando a partir de los reportados por cada perfil toxigénico

Para este año en total fueron ensayados 669 aislamientos. Para estos se obtuvo que los porcentajes de resistencia más elevados fueron para clindamicina (51% a 57%) y

moxifloxacina (17.5% a 32%). Por el contrario, los antimicrobianos con menor porcentaje de resistencia fueron metronidazol (0% a 5.7%) y vancomicina (0% a 8.6%) (Cuadro 9 y 10).

Byun et al. (2019) analizaron sus resultados según el perfil de toxinas de los aislamientos. Para las cepas toxigénicas y no toxigénicas encontraron que no se presentó resistencia en ningún aislamiento para vancomicina ni para metronidazol. En este ensayo se reportaron por separado las CMI de los aislamientos, dependiendo de si se trataba de cepas toxigénicas o no toxigénicas. Para los aislamientos toxigénicos, se reportó 64% de resistencia para clindamicina, 6% para tetraciclina, 52% para moxifloxacina y 24% para rifaximina. Respecto a los no toxigénicos, se reportó 48% de resistencia para clindamicina, 4% para tetraciclina, 12% para moxifloxacina y 9% para rifaximina. Mencionaron además que la mayoría de los aislamientos con sensibilidad disminuida a clindamicina se clasificaron como intermedios. Determinaron que 77.6% de los aislamientos eran toxigénicos. De estos, 223 eran TcdA+/TcdB+ CDT-, 21 TcdA-/TcdB+ CDT- y 13 tdcA+/TcdB+ CDT+. El ribotipo RT018 resaltó como predominante en general, mientras que el RT010 fue el más común entre los no toxigénicos. Además, se detectaron 16 aislamientos RT017 y 3 RT027.

Kouhsari et al. (2019) solo realizaron la PSA de los 35 aislamientos que identificaron como toxigénicos. Para la interpretación de las CMI emplearon los puntos de corte de CLSI: metronidazol ≥ 32 mg/l, clindamicina ≥ 8 mg/l, tetraciclina ≥ 16 mg/l y moxifloxacina ≥ 8 mg/l. Además de esto, emplearon los puntos de corte epidemiológico de EUCAST para vancomicina y metronidazol de ≥ 2 mg/l, siendo este el corte para susceptibilidad disminuida en el caso de metronidazol. En este estudio se reportó resistencia para todos los antimicrobianos: 5.7% para metronidazol, 8.6% para vancomicina, 51.43% para clindamicina, 20% para moxifloxacina y 14.3% para tetraciclina. Los aislamientos resistentes a metronidazol y vancomicina provenían de pacientes con sintomatología de ICD y con factores de riesgo. Además de esto, estos pacientes habían recibido anteriormente antibióticos asociados al desarrollo de ICD. Finalmente, se determinó que 25.7% de los aislamientos toxigénicos presentaban multi resistencia, es decir resistencia a tres o más antibióticos y 77.2% presentó resistencia a uno o más antibióticos.

Finalmente, Tickler et al. (2019) evaluaron las PSA de aislamientos en tres periodos distintos, sin embargo, los de interés en este caso fueron los de 2015-2017. Se empleó la guía

M100 S28 de CLSI para la interpretación de las CMI de moxifloxacina (≥ 8 mg/l), metronidazol (≥ 32 mg/l), clindamicina (≥ 8 mg/l) y tetraciclina (≥ 16 mg/l). Para rifampicina se empleó el punto de corte ≥ 32 mg/l basado en la literatura y para vancomicina se empleó el punto de corte epidemiológico ≥ 2 mg/l de EUCAST. No reportaron resistencia a metronidazol para ninguno de los 303 aislamientos. En este periodo observaron un 17.5% de resistencia a moxifloxacina, 7.9% para rifampicina, 56.8% para clindamicina, 4.3% para tetraciclina y 5.0% para vancomicina. Los tres ribotipos más comunes detectados en los aislamientos fueron RT027, RT014/020 y RT106. En el periodo de interés, RT027 presentó 80.5% de resistencia a moxifloxacina, 12.2% a tetraciclina, 82.9% a clindamicina, 45% a rifampicina, y 37.5% a vancomicina; sin embargo, no presentó resistencia a metronidazol. RT014/020 presentó solo resistencia a moxifloxacina en 7.9%, rifampicina en 2.6% y a clindamicina en 52.6%. Por su parte, RT106 presentó solo resistencia a moxifloxacina y clindamicina, con 3.5% y 49.1% respectivamente. Se detectó co-resistencia a clindamicina, moxifloxacina, rifampicina y tetraciclina en 12.2% de los aislamientos RT027 y este mismo patrón de multi resistencia se encontró en 5 aislamientos de RT017.

6. Perfiles de resistencia para el año 2020

Se encontraron y seleccionaron 3 artículos publicados en el 2020 que describen la resistencia de *C. difficile* a metronidazol, vancomicina, fidaxomicina, linezolid, rifaximina, clindamicina, moxifloxacina, rifampicina, ciprofloxacina, ceftriaxona, tetraciclina y eritromicina. Las zonas geográficas representadas en este periodo son Asia, con un estudio en Arabia Saudita, y otro que contempla 12 países Asia y el Pacífico (contempla tanto Asia continental como islas asiáticas en el Pacífico y Australia) y un estudio en Canadá (Cuadros 11 y 12).

Cuadro 11. Valores de CMI (mg/l) reportados para aislamientos de *C. difficile* en 2020.

Referencia	(Karlowsky et al., 2020)	(Lew et al., 2020)	(Saber et al., 2020)
Procedencia	Canadá	Asia	Arabia Saudita
Fecha de los aislamientos	2013-2017	2014-2015	2018-2019
Metronidazol	0.12-4	0.015-2	0.016-1.5
Vancomicina	≤0.25-4	0.25-4	0.064-1
Fidaxomicina	≤0.015->8	0.004-0.5	-
Linezolid	-	-	0.38-3
Rifaximina	-	0.0005->32	-
Clindamicina	≤0.12->64	0.015->32	0.38-96
Moxifloxacina	0.5->32	0.5->32	0.75-32
Rifampicina	-	-	0.125->32
Ceftriaxone	4->128	-	-
Tetraciclina	-	-	0.032-128
Eritromicina	-	0.03->256	-

Cuadro 12. Porcentajes de resistencia (%) reportados para aislamientos de *C. difficile* en 2020

Referencia	(Karlowsky et al., 2020)	(Lew et al., 2020)	(Saber et al., 2020)
Procedencia	Canadá	Asia	Arabia Saudita
Fecha de los aislamientos	2013-2017	2014-2015	2018-2019
Metronidazol	0 y 3.2	0	0
Vancomicina	1.2	0	0
Fidaxomicina	-	0	-
Linezolid	-	-	2.7
Rifaximina	-	15.5	-
Clindamicina	60.3	80.7	54
Moxifloxacina	24.5	44.4	48.6
Rifampicina	-	-	13.5
Ceftriaxone	29.4	-	-
Tetraciclina	-	-	21.6
Eritromicina	-	55.3	-

Para este año en total fueron ensayados 2646 aislamientos. Para estos se obtuvo que los porcentajes de resistencia más elevados fueron para clindamicina (54% a 80%) y moxifloxacina (24.5% a 48.6%). Por el contrario, los antimicrobianos con menor porcentaje de resistencia fueron metronidazol (0% a 3.2%) y vancomicina (0% a 1.2%) (Cuadro 11 y 12).

Karlowsky et al. (2020) realizaron la interpretación de las CMI de los 2158 aislamientos toxigénicos en estudio empleando tanto puntos de corte de CLSI como puntos de corte epidemiológico de EUCAST, cuando ambos estaban disponibles, para cada antimicrobiano. Para metronidazol se empleó ≥ 32 mg/l (CLSI) y ≥ 2 mg/l (EUCAST); para vancomicina tanto CLSI como EUCAST plantean un punto de corte de ≥ 2 mg/l y para moxifloxacina se empleó ≥ 8 mg/l (CLSI) y ≥ 4 mg/l (EUCAST). Para los demás antimicrobianos solo se contaba con el punto de corte de CLSI: ≥ 8 mg/l para clindamicina y ≥ 64 mg/l para ceftriaxona. Para vancomicina se reportó 1.2% de resistencia. En el caso del metronidazol, al emplear el punto de corte de CLSI, no se reportó resistencia en ningún aislamiento, sin embargo, con el de la EUCAST se reportó un 3.2% de resistencia. Para la moxifloxacina se reportó 24.5% tanto con el punto de corte de CLSI como el de EUCAST, aunque con el primero se obtuvo además el dato de 0.9% de sensibilidad intermedia. En cuanto a fidaxomicina, si bien no se determinó un porcentaje de resistencia al no contar con un punto de corte, sí se indicó que para este se obtuvieron los valores de CMI más bajos de todos los antimicrobianos estudiados. Por último, se reportó un 60.3% de resistencia para clindamicina y 29.4% para ceftriaxona. En el estudio genotípico, se determinó que 416 aislamientos correspondían a RT027. De los 1742 aislamientos no-RT027, los RT106, 020, 014 y 002 presentaron más de 100 aislamientos asociados y se les evaluó la PSA de forma individual. Se destaca en estos hallazgos que para todos los antimicrobianos ensayados, los porcentajes de resistencia de RT027 fueron muy altos, y mucho más elevados que los de todos los no-RT027 en conjunto: para ceftriaxona se reportó 73.3%, clindamicina 65.9%, moxifloxacina 87.3% y vancomicina 2.4%. Para metronidazol no presentó resistencia con el punto de corte de CLSI, pero con el de EUCAST se reportó 13.9%. Para los no-RT027, estos valores fueron 18.9%, 59%, 9.5%, 0.9% y 0.6% respectivamente.

Por su parte, Lew et al. (2020) analizaron los resultados de resistencia obtenidos según el ribotipo de los aislamientos. Para este realizaron la interpretación de las CMI de los 414 aislamientos ensayados empleando puntos de corte de CLSI: ≥ 8 mg/l para moxifloxacina, eritromicina y clindamicina; los puntos de corte epidemiológicos de EUCAST para metronidazol y vancomicina: ≥ 2 mg/l para ambos y por último puntos de corte basados en publicaciones previas para fidaxomicina (≥ 1 mg/l) y rifaximina (≥ 32 mg/l). En el estudio genotípico, se detectó que los aislamientos con mayores porcentajes de resistencia correspondieron a RT017, 018 y 369. Cabe destacar que RT017 presentó altos porcentajes de resistencia a clindamicina (94.1%), eritromicina (86.8%), rifaximina (67.7%) y moxifloxacina (70.6%). Además de esto, los aislamientos RT018 presentaron resistencia casi total a eritromicina, moxifloxacina (92.7% para ambos) y clindamicina (95.1%) y 7.3% a rifaximina. También se reportó que la mayoría de los aislamientos en todos los países tomados en cuenta para el estudio presentaron resistencia a la clindamicina.

Por último, Saber et al. (2020) realizaron un análisis según el perfil de resistencia para cepas toxigénicas y no toxigénicas. Para ambos emplearon el punto de corte de EUCAST para interpretar las CMI para vancomicina (≥ 2 mg/l), puntos de cortes basados en publicaciones para linezolid (≥ 2 mg/l) y rifampicina (≥ 32 mg/l) y los puntos de corte de CLSI para metronidazol (≥ 32 mg/l), tetraciclina (≥ 16 mg/l), moxifloxacina y clindamicina (ambos ≥ 8 mg/l). Para ambos perfiles no reportaron resistencia a metronidazol y vancomicina en ninguno de los aislamientos y se reportaron rangos amplios de CMI. Se detectó multi resistencia (a al menos tres clases distintas de antimicrobianos) en 56.8% de los aislamientos. En cuanto al perfil toxigénico y genotípico, se detectaron 44 aislamientos TcdA+/TcdB+ CDT-, 14 TcdA-/TcdB+ CDT-, 4 TcdA+/TcdB+ CDT+ y 12 no toxigénicos. Los ribotipos más prevalentes en el estudio fueron 002 (20.3%), 001 (18.9%), 017 (18.9%), 014 (9.5%) y 020 (8.1%). Además, se detectaron 4 aislamientos RT027. Los aislamientos toxigénicos en general presentaron mayores porcentajes de resistencia que los no toxigénicos, y presentaron 61.3% de multi resistencia, en comparación con 33.3% para los no toxigénicos. Dentro de los toxogénicos además, RT017 presentó los mayores porcentajes de resistencia con respecto al perfil TcdA+TcdB+ (donde está contemplado RT027), con 35.7% para rifampicina, 57.1% para tetraciclina, 71.4% para moxifloxacina, 78.6% para clindamicina y 85.7% de multi resistencia.

7. Análisis de resultados de resistencia a los antimicrobianos a través del tiempo

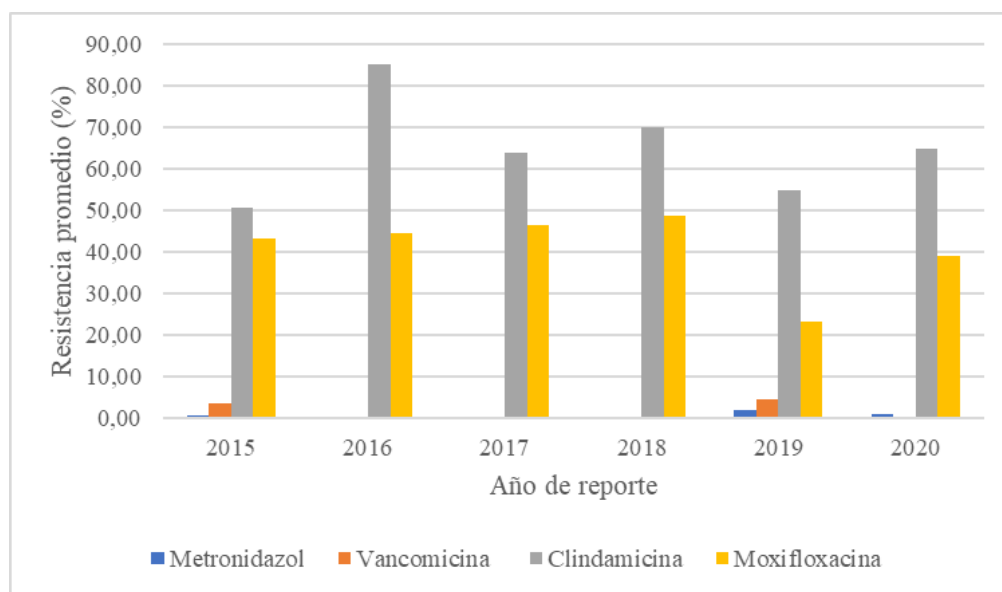


Gráfico 1. Porcentajes de resistencia (%) promedio para los cuatro antimicrobianos ensayados en todos los periodos en estudio, según el año de reporte. 2015: 2161 aislamientos; 2016: 461 aislamientos; 2017: 403 aislamientos; 2018: 675 aislamientos; 2019: 669 aislamientos; 2020: 2646 aislamientos.

Como se detalla en el Gráfico 1, metronidazol, vancomicina, clindamicina y moxifloxacina fueron los antimicrobianos más ensayados en todos los años en estudio, pues se reportaron porcentajes de resistencia en la mayoría de los artículos evaluados por cada año asociado. El porcentaje de resistencia a clindamicina presenta los valores más elevados para cada año y con respecto a los demás antimicrobianos, con un valor máximo de casi 90% en el 2016. Para moxifloxacina se observó un comportamiento de resistencia siempre presente, sin embargo, en promedio, siempre por debajo del 50%. Por su parte, metronidazol y vancomicina siempre se mantuvieron con porcentajes de resistencia inferiores al 10% en promedio. Cabe destacar además que, en 2016, 2017 y 2018 no se reportó resistencia para ninguno de estos dos antimicrobianos.

Además de esto, cabe destacar que, del total de 28 artículos, en 8 se determinó el ribotipo de las cepas en estudio, en 6 se determinó el perfil toxigénico y se ensayaron cepas tanto toxigénicas como no toxigénicas y en otros 5 artículos se determinó el perfil toxigénico, se ensayaron cepas tanto toxigénicas como no toxigénicas y a estas cepas ensayadas se

ribotipificaron. Por otra parte, en 3 artículos solo se determinó la PSA de cepas toxigénicas y en otros 5 artículos además de la PSA, las cepas toxigénicas fueron ribotipificadas. Por último, en un único artículo se realizó la PSA únicamente de cepas RT027.

Discusión

De todos los artículos seleccionados para esta revisión, los antimicrobianos que fueron ensayados en todos los estudios fueron metronidazol y vancomicina y con esto se permite tener un mayor seguimiento transversal de la resistencia a estos dos tratamientos para las infecciones por *C. difficile*. Este seguimiento es importante debido a que, en su actualización más reciente de la guía de tratamiento para ICD en adultos, la Sociedad Europea de Microbiología Clínica (Van Prehn et al., 2021) indica que el metronidazol no se recomienda como tratamiento de una infección inicial a menos que no se cuente con vancomicina o fidaxomicina, como sucede en muchos hospitales. Sin embargo, anteriormente las recomendaciones se decantaban principalmente por metronidazol para infecciones iniciales no complicadas y vancomicina para infecciones severas, con la mención de la efectividad de fidaxomicina en casos de infecciones severas (Debast et al., 2014).

Esta revisión evidenció que no se cuenta con una metodología estandarizada para la determinación de las CMI en los artículos encontrados, pues en cada estudio se emplearon técnicas diferentes, ya fuera incorporación en agar Wilkins Chalgren, E-test o dilución en agar establecido por CLSI. El método de dilución en agar de CLSI se considera el estándar de oro para la determinación de la PSA de *C. difficile*. Esto debido a que existe una metodología detallada para el ensayo, categorías de interpretación y puntos de corte disponibles en el documento M100 de esta institución (Peng, Jin, et al., 2017). Además de esto, en cada estudio se emplearon distintos puntos de corte, tanto clínicos como epidemiológicos. La escogencia del uso de puntos de corte de CLSI, EUCAST u otros basados en ensayos previos quedaba a criterio de cada grupo de investigación, sin constar de un patrón o comportamiento definido.

1. Perfiles de resistencia para el año 2015

Los perfiles de resistencia de *C. difficile* reportados en el 2015 presentan variaciones considerables entre cada estudio analizado. Esto puede ser atribuible no solo a los microorganismos como tal sino también a las variaciones geográficas marcadas y a las diferencias en las fechas de aislamiento entre artículos. Este comportamiento se repite también en todos los siguientes años de publicación en estudio.

En general en algunos artículos de este año se observó que los rangos de CMI obtenidos para metronidazol y vancomicina eran amplios, sin embargo, esto es explicable al tratarse no solo de una cantidad muy elevada de aislamientos en estudio (2161 aislamientos en total para este periodo) sino que como se mencionó anteriormente, provenían de centros hospitalarios de múltiples países distintos, por lo que se trata de una muestra heterogénea. Un hecho que evidencia esto es que el tamaño de muestra empleada en el estudio de Snyderman et al. (2015) era similar a la de Freeman et al. (2015), sin embargo estas muestras eran provenientes únicamente de pacientes hospitalizados en Estados Unidos y aunque presentan rangos de CMI amplios, sus valores máximos (4 mg/l) son menos elevados que los presentes en el estudio europeo de 8 mg/l y 16 mg/l, que indican una presión selectiva de resistencia.

Se debe recalcar el papel que tiene el punto de corte empleado en la interpretación para determinar el porcentaje de resistencia. En el estudio realizado por Snyderman et al. (2015) se refleja claramente, pues para un mismo rango de CMI en el caso del metronidazol (Cuadro 1), se pueden obtener dos porcentajes de resistencia distintos según el punto de corte utilizado (Cuadro 2). Los puntos de corte para los antimicrobianos en los estudios de resistencia de *C. difficile* son muy variables, especialmente para vancomicina y metronidazol (Sholeh et al., 2020), por lo que la interpretación y comparación de resistencias obtenidas en distintos estudios debe manejarse con cautela.

Los rangos de CMI para vancomicina presentan límites superiores de al menos 2 mg/l en todos los artículos publicados en 2015 (Cuadro 1). Este corresponde al punto de corte de EUCAST, que se empleó en la mayoría de los artículos excepto el llevado a cabo en Japón (Kuwata et al., 2015) y el estudio paneuropeo (Freeman et al., 2015), que usaron puntos de corte más elevados. Gracias a esto, en esos dos estudios se obtuvo 0% y 0.87% de resistencia, a pesar de tener límites superiores en sus rangos de CMI elevados (4 mg/l y 16 mg/l, respectivamente). Por otra parte, se reportó 17.9% de resistencia en el estudio realizado en Estados Unidos Snyderman et al. (2015), que fue el dato más elevado de ese año y que supone una diferencia marcada con los otros porcentajes de resistencia obtenidos. *C. difficile* es un problema en Estados Unidos debido al uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro que genera una presión selectiva en las cepas presentes en las poblaciones hospitalizadas.

Esto compromete al paciente a corto y largo plazo, pues limita las posibilidades de tratamiento debido al desarrollo de ICD (Goff & File, 2018). Estos valores de resistencia a vancomicina son alarmantes, pues se trata del antibiótico recomendado para el tratamiento recomendado inicial para la ICD (Van Prehn et al., 2021).

Otro aspecto que destacar en los artículos de este año son los elevados valores de resistencia a la moxifloxacin y ciprofloxacina, que se destaca por presentar de 99 a 100% de resistencia reportada en los tres artículos que fue ensayada. En el estudio en Japón el porcentaje de resistencia más elevado correspondió a cepas toxigénicas y en el estudio en Polonia y Taiwan se indicó que estos elevados porcentajes de resistencia correspondieron a RT 027 y 017, respectivamente. La resistencia de *C. difficile* a las fluoroquinolonas está bien documentada y se conoce que las cepas hospitalarias de este microorganismo con frecuencia presentan perfiles de resistencia elevados para estos antimicrobianos. Además, la resistencia a estos antimicrobianos se ha asociado con cepas epidémicas y potencialmente más virulentas (Kuijper et al., 2006), por lo que podría indicar el potencial de brotes epidémicos que podrían presentar en el caso de estos tres artículos revisados (Kuwata et al., 2015; Lachowicz et al., 2015; Ngamskulrungrroj et al., 2015).

Por esta misma razón, se ha recomendado el uso limitado de fluoroquinolonas en los ambientes hospitalarios (Sholeh et al., 2020). Las fluoroquinolonas más nuevas, como la moxifloxacin han demostrado no ser tan diferentes a las más antiguas en cuanto a su asociación con ICD (Dhalla et al., 2006), pues como se puede notar en el Cuadro 2, los porcentajes de resistencia reportados no bajaron de 14% y el más elevado es incluso del 83% en el estudio de Lachowicz et al. (2015) realizado en Polonia.

La resistencia a clindamicina es de gran interés en cuanto a la vigilancia de *C. difficile* por su frecuente asociación con el desarrollo de ICD (Buffie et al., 2012), por lo que se debe destacar que, de los 7 artículos del 2015, en 5 se ensayara este antibiótico. En comparación con las fluoroquinolonas no presenta tan elevados porcentajes de resistencia, pues estos van de 23.8% a 93%. Sin embargo, es destacable que al igual que con estas, los límites superiores de los rangos de CMI corresponden a la concentración máxima de la prueba con la que se realiza la PSA, por lo que sus niveles de resistencia no son despreciables. La resistencia a la clindamicina es un fenómeno conocido en *C. difficile*, sin embargo, niveles tan altos como el

observado en el estudio en Australia (Mackin et al., 2015) podrían asociarse con un uso intensivo de este antimicrobiano en el país. Esto podría resultar peligroso, pues el uso de la clindamicina representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de ICD (Buffie et al., 2012).

Por último, cabe destacar el papel de las cepas toxigénicas en los perfiles de resistencia observados en este periodo. De manera general, las cepas toxigénicas presentaron perfiles de resistencia más elevados en comparación con las no toxigénicas. Se destaca que se detectó el ribotipo epidémico RT027 en los estudios de Freeman et al. (2015), Richardson et al. (2015) y Lachowicz et al. (2015), que concuerda con la distribución conocida de este ribotipo por Europa y Norteamérica (Kabała et al., 2021) y al cual se asociaron los perfiles de resistencia a metronidazol en los artículos respectivos. Además de esto, en el estudio de Ngamskulrungrroj et al. (2015) se detectó RT 017 en 41.5% de los aislamientos ensayados. Esta distribución también es de esperarse debido a que este ribotipo epidémico se encuentra predominantemente en Asia (Imwattana et al., 2019), además de que concuerda con el comportamiento observado de alta resistencia a fluoroquinolonas (Cuadro 2).

2. Perfiles de resistencia para el año 2016

En este periodo se observó (Cuadro 3 y Cuadro 4) que a pesar de emplearse las mismas tres metodologías distintas para PSA que en el año anterior, los perfiles de resistencia son muy distintos. Para empezar, los rangos de CMI no son tan amplios para metronidazol y vancomicina y además se cuenta con 0% de resistencia reportada para ambos antimicrobianos en todos los artículos. Esto podría deberse en parte a que solo en el estudio de Gao et al. (2016) y el de Sandell et al. (2016) se empleó el punto de corte de EUCAST de ≥ 2 mg/l para metronidazol. Sin embargo, los límites superiores de los rangos de CMI no sobrepasan los 6 mg/l, por lo que el perfil de resistencia de las cepas ensayadas en este año presenta de manera general una menor resistencia con respecto al anterior (8 mg/l).

Con respecto a la vancomicina, como ya fue mencionado anteriormente existen múltiples puntos de corte utilizados en las interpretaciones de las PSA (Sholeh et al., 2020). Aunque en la mayoría de los artículos de 2016 se usó el punto de corte ≥ 2 mg/l de EUCAST, en la continuación del estudio paneuropeo (Freeman et al., 2016) y el estudio en Costa Rica

(López-Ureña et al., 2016) se emplearon ≥ 8 mg/l y ≥ 16 mg/l, respectivamente. De haberse usado el corte de EUCAST sí se habría reportado resistencia para ambos casos, pues su límite superior de CMI fue de 8 mg/l y 4 mg/l, respectivamente. Sin embargo, en comparación con el año anterior son reportados menores porcentajes de resistencia. Estos hallazgos podrían implicar que al menos “in vitro” se podría proyectar que ambos antimicrobianos para este año potencialmente seguirían siendo opciones terapéuticas para la ICD.

Por otro lado, para el año 2016 se encontró en los artículos revisados que se ensayaron más antimicrobianos que en ese momento estaban surgiendo como posibles tratamientos a causa de la aparición de resistencias al metronidazol y vancomicina, que no fueron contemplados en el año anterior. La tigeciclina, es un derivado de las tetraciclinas para el cual se está explorando su potencial en el tratamiento de ICD severas y complicadas (Larson et al., 2011). En ninguno de los ensayos se presentó resistencia para este antibiótico, por lo cual para este año podría todavía contemplarse como una posible opción terapéutica para ICD (Gergely Szabo et al., 2016), sin embargo, al no contar con puntos de corte definidos por CLSI para *C. difficile*, no es posible determinar esto únicamente por su actividad *in vitro*.

Para este momento también se encontraron ensayos que evaluaron la PSA de la fidaxomicina y el linezolid, esto igualmente con la intención de explorar nuevas opciones terapéuticas. En este caso, mientras que para fidaxomicina se observó efectividad contra *C. difficile* en la totalidad de los ensayos, para linezolid se reportaron niveles bajos de resistencia (entre el 2.5% al 13.8%). Este comportamiento permite reforzar la posición de que la fidaxomicina es un buen agente contra *C. difficile* y que sería efectiva para tratar a pacientes con ICD (Whitney et al., 2023).

Con respecto a las fluoroquinolonas, en este periodo no se ensayó prácticamente la ciprofloxacina y el único artículo que sí lo hace reportó un 100% de resistencia (López-Ureña et al., 2016). Por otra parte, en todos los artículos se ensayó moxifloxacina. Se reportaron rangos amplios de CMI (Cuadro 3) con límites superiores por encima de 32 mg/l en todos los casos y de manera general, se detectó una menor resistencia que el año anterior. Aunque los porcentajes de resistencia reportados para el 2016 se encontraron entre 12% y 69%, se presentaron porcentajes elevados en una mayor cantidad de artículos. Los valores más altos se presentaron en el estudio en Sudáfrica (Kullin et al., 2016) y en el paneuropeo (Freeman

et al., 2016), en el cual casi se duplicó el porcentaje, de 39.9% a 67.89%. Con esto nuevamente se refleja el potencial riesgo de cepas epidémicas y con un mayor potencial virulento en los artículos revisados para este año.

Respecto a la clindamicina se observó escenario importante de resaltar: resistencias desde 72.84% hasta del 100%. Parte de lo que resulta preocupante es la implicación de que en los países donde se realizaron estos ensayos hay una mayor exposición de la población cuyas muestras fueron estudiadas a la clindamicina, pues además de factor predisponente puede resultar en un peor pronóstico (Buffie et al., 2012).

Por último, respecto a los análisis de resistencia realizados según los ribotipos detectados, se presentó un comportamiento similar al año anterior. En este periodo se evaluó la PSA de las cepas toxigénicas, pues en los dos estudios llevados a cabo en China (Gao et al., 2016; Lidan et al., 2016) se ensayaron únicamente los aislamientos toxigénicos. Las cepas toxigénicas del RT017, que es el aislamiento más relevante en estos estudios, no presenta resistencias a los tratamientos de rutina, sin embargo, es el responsable de las resistencias a linezolid y las elevadas resistencias a clindamicina. No solo se encontró en China, también tuvo un papel importante en las resistencias observadas en el estudio de Sudáfrica (Kullin et al., 2016) y el paneuropeo (Freeman et al., 2016), que a su vez concuerda con el perfil de presencia altamente diseminada a nivel global de este ribotipo. Al RT017 se le ha prestado especial atención en Asia al ser documentado como uno de los más frecuentes y asociados a brotes epidémicos, de ahí la importancia de su vigilancia en cuanto a la resistencia a los antimicrobianos (Imwattana et al., 2019).

3. Perfiles de resistencia para el año 2017

En este periodo, al igual que el anterior, no se reportó resistencia a metronidazol (Cuadro 5 y Cuadro 6). Cabe destacar que en este caso el valor más elevado reportado en CMI fue de 16 mg/l en el estudio llevado a cabo en Estados Unidos (Peng, Addisu, et al., 2017). Tanto el estudio en Estados Unidos como el de China emplearon el punto de corte de ≥ 32 mg/l (Peng, Addisu, et al., 2017; Yang et al., 2017), mientras que los otros dos emplearon ≥ 2 mg/l. Esta diferencia en criterios de interpretación solo afectaría los resultados obtenidos

en el estudio de Estados Unidos, pues en los demás los valores máximos de CMI para este antimicrobiano no sobrepasaron 2 mg/l (Cuadro 5).

El comportamiento más destacable en cuanto a vancomicina es en el estudio de Estados Unidos, pues a pesar de que se empleó un punto de corte alto (≥ 8 mg/l), se presentó resistencia a vancomicina, aunque muy baja (Cuadro 6). Además de la resistencia a vancomicina, en este artículo se reportó resistencia a fidaxomicina. Para este estudio se reportaron valores máximos de CMI de 8 mg/l para vancomicina y 16 mg/l para vancomicina, ambos muy elevados con respecto a los demás estudios y al comportamiento de los aislamientos en años anteriores. Por otro lado, este comportamiento se asoció con los 101 aislamientos TcdA+/TcdB+/CDT+, y relacionado específicamente con la cepa epidémica RT027 (Kabała et al., 2021).

En este caso se presenta el mismo comportamiento observado el año anterior, donde solo en un artículo fue evaluada la resistencia a ciprofloxacina. En este año se observó una resistencia considerable a las fluoroquinolonas (ciprofloxacina y moxifloxacina del 100% en el ensayo en Polonia de Aptekorz et al. (2017)). Cabe destacar, que estos resultados fueron para cepas RT027 en su totalidad, pero que las cepas de este ribotipo presentaron CMI más bajas que en los años anteriores a metronidazol y vancomicina. RT027 está principalmente asociado con resistencia a antimicrobianos asociados con el surgimiento de ICD. El comportamiento antes descrito es esperable, pues la selección de este ribotipo epidémico se presentó como consecuencia del uso excesivo de fluoroquinolonas (Aptekorz et al., 2022).

Respecto a la clindamicina, en primera instancia cabe destacar que los rangos son amplios, con valores máximos de 512 mg/l en el estudio en China de Yang et al. (2017), que resultan preocupantes. Esto va de la mano con porcentajes de resistencia de 43.8% a 82.7%, que en adición a lo anterior puede indicar un mayor riesgo de estas poblaciones, ya sea debido a que esté más expuestas a clindamicina, lo que supone un mayor riesgo de desarrollo de ICD (Buffie et al., 2012); o debido a la presencia de cepas epidémicas circulantes como RT027 (Skinner, Petrella, et al., 2020). Además de esto, los aislamientos que presentan la mayor resistencia a clindamicina son los mismos que presentan la resistencia a vancomicina y fidaxomicina (Peng, Addisu, et al., 2017).

Como se mencionó anteriormente, los aislamientos toxigénicos suelen presentar mayor resistencia a los antimicrobianos asociados con el surgimiento de ICD. Sin embargo, para este periodo se presentan comportamientos anómalos. Tanto en el estudio en China como el de Tailandia (Putsathit et al., 2017; Yang et al., 2017), fueron las cepas no toxigénicas las que presentaron los mayores porcentajes de resistencia a moxifloxacina y clindamicina, respectivamente. Inicialmente se podría creer que esto supondría un efecto protector, al ser frecuentemente cepas toxigénicas resistentes las causantes de brotes epidémicos debido a la presión selectiva a la que se encuentran expuestas (Gerding et al., 2018). Sin embargo, se deben contemplar dos factores: primeramente, todos los aislamientos en los artículos analizados provienen de muestras de pacientes cuya sintomatología coincide con la descripción de ICD, habiendo descartado otros agentes de diarrea. En segunda instancia, las cepas no toxigénicas son todavía poco estudiadas debido al sesgo de que solo las cepas toxigénicas son patogénicas (Camorlinga et al., 2019).

Las cepas TcdA+/TcdB+ y TcdB+ (en especial con RT017) fueron las más prevalentes en los estudios publicados en Asia de este periodo, lo que coincide con la distribución de este ribotipo registrada en la literatura (Imwattana et al., 2019).

En esta revisión, los primeros artículos describiendo perfiles de multi resistencia fueron publicados en 2017. En uno de ellos (Peng, Addisu, et al., 2017) se asoció la multi resistencia a cepas con perfiles toxigénicos (TcdA+/TcdB+), presentes en 22 aislamientos. Por otra parte, en otro estudio (Putsathit et al., 2017) el perfil de multi resistencia se asoció con los aislamientos no toxigénicos y el RT 017 (TcdB+). Esto refuerza la importancia de estar al tanto de las cepas potencialmente epidémicas y resistentes, pues el ser no toxigénicas no impide presentar resistencias (Imwattana et al., 2020). Tal y como se mencionaba anteriormente, debe continuarse el estudio de las cepas no toxigénicas, pues al presentar también multi resistencia, el conocer si se trata de un factor protector o una amenaza de brotes epidémicos resulta fundamental para saber si una población se encuentra en mayor o menor riesgo.

El análisis de multi resistencia es fundamental, especialmente considerando que la ICD surge como consecuencia del uso de antimicrobianos. Estos perfiles de resistencia a múltiples antibióticos permiten dilucidar cuáles antibióticos podrían presentar un mayor

riesgo para los pacientes de desarrollar ICD. Con este conocimiento se pueden prescribir más a conciencia medicamentos para aquellos pacientes que lo requieren (Peng, Jin, et al., 2017), pues se podría limitar el uso de los que presentan mayores porcentajes de resistencia y así evitar brotes con cepas multi resistentes.

4. Perfiles de resistencia para el año 2018

En este periodo lo primero a destacar es que se presentó el primer resultado de la revisión con un reporte (Arca-Suárez et al., 2018) de resistencia a metronidazol. Incluso cuando en este ensayo se empleó un punto de corte de ≥ 32 mg/l, dado que un solo aislamiento no resultó inhibido por la máxima concentración ensayada, para este se obtuvo una CMI de 256 mg/l. Este comportamiento no presentó alguna explicación adicional y este fue encontrado en una cepa toxigénica (TcdA-/TcdB+), pero que no fue asociada a un genotipo en particular. Fuera de este comportamiento, las CMI de metronidazol se mantuvieron en rangos similares a los presentados en los años anteriores. Sin embargo, para este año ya se habían dado algunos reportes de resistencia al metronidazol y sus posibles contextos genéticos (Lynch et al., 2013) y también existe la posibilidad que las diferencias encontradas en esta revisión en cuanto a las CMI para metronidazol se deba a las diferentes metodologías empleadas y a que ya este fenotipo se ha reportado como heterogéneo (Peláez et al., 2008).

En cuanto a vancomicina, no se reportó resistencia en ninguno de los estudios y para todos estos se mantuvieron rangos de CMI con valores máximos igual o por debajo de 2 mg/l. Se trataría de un comportamiento similar al de los artículos publicados en 2016, pues en 2015 se habían presentado rangos amplios de CMI, estos posiblemente asociados a la variabilidad entre los ensayos. Según lo observado en los ensayos publicados en este año, este antibiótico continuaría siendo una opción terapéutica para la ICD. Además de esto, la fidaxomicina y tigeciclina no presentaron resistencias. Sin embargo, con respecto a otras opciones terapéuticas se encontró una leve resistencia a linezolid (1.5%) y rifaximina (8.75%). En el caso de la rifaximina es interesante destacar que se presentó una mayor resistencia en los aislamientos no toxigénicos que en los toxigénicos (Wang et al., 2018). Cabe destacar que esto no se puede correlacionar con el éxito terapéutico de su uso en pacientes, pues no se contaba con puntos de corte establecidos (Humphries et al., 2019).

Nuevamente la resistencia a fluoroquinolonas fue elevada. Tanto en el caso de Chen et al. (2018) como en el de Arca-Suárez et al. (2018), esto se podría explicar por la presencia de cepas epidémicas RT027 y RT078, pues presentan resistencia a las fluoroquinolonas ampliamente descrita en la literatura (Skinner, Petrella, et al., 2020). Por su parte, tanto en el estudio en Grecia (Chatedaki et al., 2018) como en el de Costa Rica (Jiménez et al., 2018) se detectó el RT017, descrito previamente como resistencia a las fluoroquinolonas (Senoh & Kato, 2022).

Como se mencionó anteriormente, en dos estudios (Chatedaki et al., 2018; Jiménez et al., 2018) se identificó la presencia de RT017 y en otros dos (Arca-Suárez et al., 2018; Chen et al., 2018) se detectaron RT027 y 078. Para dos artículos se reportaron valores de multi resistencia muy elevados: 55.6% (Chen et al., 2018), al que se le asoció RT027 y 81.25% (Wang et al., 2018), que se asoció con aislamientos toxigénicos TcdB+ y TcdA+/B+.

5. Perfiles de resistencia para el año 2019

El panorama de resistencia en este periodo se torna de mayor consideración, no solo debido a que se presenta resistencia en general, sino además porque se tratan de valores por encima del 5% para metronidazol y vancomicina (Cuadro 9 y Cuadro 10). Aun empleando puntos de corte elevados de ≥ 32 mg/l, Kouhsari et al. (2019) reportaron 5.72% de resistencia para metronidazol. Este representa el valor más elevado hasta este punto y al igual que el resto de perfil de resistencia en ese artículo, se explica con que los aislamientos fueron tomados de muestras de pacientes con sintomatología, factores de riesgo y que habían recibido previamente antibióticos asociados con el desarrollo de ICD. Esto supone no solo un mayor riesgo para el paciente, sino que además, al haber estado expuesto previamente a antibióticos como clindamicina y fluoroquinolonas, es más probable que la cepa que esté causando la enfermedad presenten mayor resistencia (Meyer S. et al., 2014). A manera general, también es necesario recalcar que los límites superiores de los rangos de CMI son más elevados que los vistos años anteriores, especialmente dado que el valor más bajo entre ellos es 1 mg/l.

Para vancomicina se presenta un fenómeno similar donde el límite superior de los rangos de CMI no baja de 2 mg/l, que es el punto de corte empleado en los tres estudios

(Cuadro 9). Basándose en estos valores, vancomicina no seguiría siendo una buena opción terapéutica para este periodo. En uno de los estudios (Tickler et al., 2019), este comportamiento es explicado debido a que se detectó la presencia de RT027, que de forma individual presentó 37.5% de resistencia a vancomicina.

En este año al realizar los análisis según los perfiles de resistencia se observó que se ensayaron aproximadamente 257 aislamientos toxigénicos, principalmente correspondientes a RT027 y 017 que presentaron una elevada resistencia a clindamicina y fluoroquinolonas. La presencia de las cepas epidémicas ha sido una constante en la mayoría de los estudios analizados. Con esto se ha podido percibir que además de estar presentes en el entorno hospitalario y perdurar ahí, su distribución geográfica no es tan estricta como se observaba en estudios del primer periodo. Esto debido a que, inicialmente RT017 se encontró más en estudios de países asiáticos y RT027 más en Europa y Norteamérica. Si bien RT017 se conoce inicialmente como el ribotipo epidémico característico en Asia, (Imwattana et al., 2019), en el presente estudio en 2018 se encontraron ensayos con presencia de este ribotipo en países europeos y de Centroamérica (Chatedaki et al., 2018; Jiménez et al., 2018). Además de esto, RT027 ha estado presente tanto en países asiáticos como en Europa (Arca-Suárez et al., 2018; Chen et al., 2018), por lo que ya no se asocia únicamente con países de Europa y América (O'Connor et al., 2009).

En este periodo en las publicaciones se reportó menor resistencia a moxifloxacina en comparación con los periodos anteriores, pues la más elevada corresponde a 32%. Además de esto, la resistencia a clindamicina es prácticamente igual para los tres estudios y menor a la observada en los periodos anteriores. Este comportamiento resulta diferente a lo que los años anteriores habían presentado, con valores de más de 80% resistencia en algunos casos. Sin embargo, es importante recalcar que no se trata de ensayos en un mismo espacio geográfico, por lo que, si bien es un comportamiento inusual, debe considerarse la heterogeneidad que se presenta entre los estudios. Además de esto, al presentarse aislamientos con cepas epidémicas resulta inusual que la resistencia a fluoroquinolonas sea menor que en los años anteriores, pues por lo general estas se asocian con una mayor resistencia a este tipo de antibióticos (Aptekorz et al., 2022).

En este año, en un estudio solo se ensayaron aislamientos toxigénicos (Kouhsari et al. (2019). De estos, casi la totalidad presentó resistencia a al menos un antimicrobiano. En otro ensayo (Tickler et al., 2019), se asoció la presencia de co-resistencia a clindamicina, moxifloxacin, rifampicina y tetraciclina con aislamientos tanto RT027 como RT017. En ambos casos, se permite comprender que la resistencia es un comportamiento ya establecido en algunas cepas de *C. difficile* (Sholeh et al., 2020) y que es una realidad a la que nos enfrentamos y que debemos buscar controlar, pues supone un gran riesgo para la salud pública. La mejor herramienta para el control y prevención de la selección de cepas resistentes es el uso adecuado de los antimicrobianos. Iniciativas donde se ha reducido el uso de antimicrobianos como fluoroquinolonas han reflejado una menor incidencia de ICD y menos brotes (Redmond et al., 2019), lo que indica que es logable una mejora en el panorama mundial.

6. Perfiles de resistencia para el año 2020

El punto de corte usado como referencia es fundamental para poder comprender los reportes de resistencia dados en los diferentes artículos. Al emplearse el punto de corte de CLSI de ≥ 32 mg/l para metronidazol, es posible reportar sin resistencia todos los aislamientos del ensayo de Karlowky et al. (2020), sin embargo, al emplearse el punto de corte de EUCAST esto cambia y se obtiene un porcentaje de resistencia del 3.2%. Con la creciente aparición de cepas resistentes a los antimicrobianos de uso terapéutico contra ICD, se recalca la importancia de conocer la metodología empleada en las PSA y los puntos de corte con los que se interpretan esos resultados. Con puntos de cortes tan diferentes entre CLSI (≥ 32 mg/l) y EUCAST (> 2 mg/l), se dificulta el poder establecer criterios para dar o no tratamiento a los pacientes y conocer la verdadera evolución de resistencia en las cepas estudiadas, en especial cuando se usan indiscriminadamente entre ensayos sin aclarar que al usar el de EUCAST no es posible realmente hablar de un criterio clínico para un paciente (Kahlmeter & Turnidge, 2022). Considerando lo anterior, se pone en evidencia la necesidad de estandarizar la metodología empleada en las PSA para *C. difficile* (Spigaglia, 2016).

Respecto a la vancomicina, los rangos reportados por Karlowky et al. (2020) y Lew et al. (2020) presentaron valores máximos elevados en comparación al comportamiento que

llevaban los aislamientos antes del 2019. Al igual que con el comportamiento observado con el metronidazol, este es atribuible a los ribotipos más predominantes en ambos estudios, que corresponden a RT 027 y 017 respectivamente. Se han observado cepas RT027 con resistencias a vancomicina (Adler et al., 2015) y también se ha visto este comportamiento en aislamientos correspondientes a RT017 (Tickler et al., 2019). Esto puede ser indicativo de que la vancomicina y el metronidazol podrían estar perdiendo su ventaja como tratamientos de preferencia para ICD, pues el surgimiento de resistencias podría más bien comprometer la mejora del paciente. De esta forma, el surgimiento de nuevas opciones terapéuticas se ve muy evidenciado (Whitney et al., 2023). A raíz de este comportamiento, surgen también opciones terapéuticas no antimicrobianas, como el uso de probióticos, trasplante fecal, uso de bacteriófagos, cambios en la dieta y nanopartículas, entre otras (Yang & Yang, 2019).

En este año, al realizar análisis por el genotipo aislado se puede detallar que para los aislamientos RT027 presentes en el estudio de Karlowsky et al. (2020) se reportó una resistencia elevada a todos los antimicrobianos ensayados en comparación con aquellos aislamientos no RT027 y esto marcó también el perfil de la totalidad de los aislamientos, a pesar de que los no RT027 representaban una mayor cantidad de aislamientos. De forma similar, el RT017 presentó valores de resistencia comparablemente muy elevados con respecto incluso a los valores totales. Por lo que, se podría considerar la posibilidad que en los reportes de estos años se esté mostrando una resistencia más elevada debido a la presencia de cepas epidémicas (Isidro et al., 2018; Redmond et al., 2019). Sin embargo, se debe tomar en consideración el posible sesgo que se genera al tener investigaciones enfocadas en el estudio de las PSA de aislamientos cuyo comportamiento de mayor resistencia ya se conoce, como cuando se realizan estudios en cepas que ya causaron brotes epidémicos (Kabała et al., 2021). La presencia de una mayor cantidad de estudios enfocados únicamente en cepas epidémicas y toxigénicas supone una falsa sensación de una gran cantidad de reportes de resistencia, cuando realmente se trata de la búsqueda activa de cepas con mayor probabilidad de presentar resistencia.

Por último, en el ensayo llevado a cabo por Saber et al. (2020) se detectó un porcentaje de multi resistencia mayor a los descritos por Kouhsari et al., (2019), pero similar al detectado por Chen et al. (2018), con valores alrededor del 55%. En este caso, se reportaron

14 aislamientos RT017 (TcdA-TcdB+ CDT-) y 4 RT027 (TcdA+TcdB+ CDT+). Al igual que con los aislamientos con resistencias a los tratamientos contra ICD, la aparición de multi resistencia supone un peligro para los pacientes hospitalizados. La resistencia a antibióticos de uso común en *C. difficile* contribuye a la aparición de ICD y su recurrencia, además de generar cambios en la epidemiología del microorganismo, pues se promueve la selección de cepas emergentes con resistencias antes desconocidas. Esto también lleva a un peor pronóstico para el tratamiento del paciente, pues al presentarse cepas resistentes, el tratamiento pierde efectividad contra el microorganismo, lo que lleva a un fallo terapéutico (Peng, Jin, et al., 2017). En este aspecto resulta fundamental recalcar el papel del uso adecuado de los antimicrobianos, pues su uso de forma extensiva se ha asociado con la selección de cepas multi resistentes en pacientes hospitalizados y con el posterior aumento de casos de ICD por estas cepas (Mutai et al., 2021).

7. Perspectivas generales

De manera general, los perfiles de resistencia de *C. difficile* reportados en los artículos publicados durante el periodo en estudio ilustraron comportamientos muy heterogéneos. Esta heterogeneidad en las regiones, la metodología y los antimicrobianos ensayados dificulta la interpretación de los resultados observados. A pesar de esto, se observó una relación entre un mayor reporte de ribotipos epidémicos y de cepas multi resistentes y un aumento en los porcentajes de resistencia individuales observados para antimicrobianos asociados con el surgimiento de ICD (ver Gráfico 1). Esto recalca una limitante importante, pues al presentarse estudios enfocados en cepas ya conocidas como resistentes, se genera una inflación en los casos de resistencia que no necesariamente reflejan la realidad a nivel global. Sin embargo, este tipo de estudios son necesarios pues permiten obtener una visión de la epidemiología de los aislamientos reportados en el mundo (O'Grady et al., 2021).

En el Gráfico 1 se puede observar el comportamiento de dos grupos de antimicrobianos: los tratamientos contra ICD más frecuentes, que son metronidazol y vancomicina (Van Prehn et al., 2021); y dos antibióticos fuertemente asociados con el surgimiento de ICD, que son clindamicina y moxifloxacina (Meyer S. et al., 2014) como representante de las fluoroquinolonas. Para todos los años de publicación, los porcentajes de

resistencia a metronidazol y vancomicina están por debajo del 10%, mientras que en el caso de clindamicina en todos los años de publicación se reporta 50% o más de resistencia a este antimicrobiano. Por su parte, la resistencia a moxifloxacina se encuentra alrededor de 40% en la mayoría de los reportes de los años publicados.

En primera instancia, la clindamicina presenta mayores porcentajes de resistencia con respecto a los otros tres antimicrobianos en cada año de publicación. Este antibiótico presenta una fuerte asociación con el surgimiento de ICD. Por lo tanto, su uso, en especial en su forma oral, se ha limitado en pacientes con otros factores de riesgo para ICD (Buffie et al., 2012). Tanto RT017 como RT027 presentan elevados niveles de resistencia a este antimicrobiano (Peng, Jin, et al., 2017; Shen & Surawicz, 2008), por lo que la resistencia observada en los años en estudio es entendible. Sin embargo, en el 2019 se observó que los porcentajes de resistencia a clindamicina y moxifloxacina fueron bajos en comparación con los otros 5 años, además de presentar valores elevados de resistencia para metronidazol y vancomicina. Si bien estos ribotipos epidémicos se han relacionado con aumentos en la resistencia a los tratamientos de rutina (Adler et al., 2015; Isidro et al., 2018), lo esperable sería que, por su asociación con mayor resistencia a tratamientos asociados con ICD, la resistencia a fluoroquinolonas y clindamicina fuera mayor que la que se reportó en este año de publicación (Imwattana et al., 2019). Esto podría deberse en parte a iniciativas de menor uso de antimicrobianos en centros hospitalarios, pues se ha observado que esto permite reducir la cantidad de casos de ICD y los brotes por cepas resistentes (Redmond et al., 2019).

La resistencia a las fluoroquinolonas reportada en los años de presenta cierta uniformidad en los estudios de cada año, con la excepción del 2019, donde apenas se reportó un poco más del 20% de resistencia. La resistencia a las fluoroquinolonas en *C. difficile* está ampliamente descrita y al tratarse de uno de los medicamentos más recetados en Estados Unidos, la población se encuentra muy expuesta (Umarje et al., 2021). Sin embargo, la resistencia observada a las fluoroquinolonas de nuevas generaciones como moxifloxacina es menor a la reportada para generaciones más viejas como la ciprofloxacina (Dhalla et al., 2006), que en los artículos en que fue ensayada presentó resistencias de alrededor del 100%. Al igual que con la clindamicina, las cepas epidémicas se asocian con una mayor resistencia a las fluoroquinolonas. A pesar de esto, su uso se ha regulado mucho en centros hospitalarios

debido al conocimiento de su asociación con ICD (Vaverková et al., 2021). Por lo tanto, esto podría explicar sus niveles tan conservados de resistencia en los periodos en estudio y permite también evidenciar que el manejo del uso de antibióticos es una herramienta efectiva en el control del desarrollo de resistencias.

En cuanto al metronidazol y la vancomicina, no se observó una tendencia al aumento en su resistencia. Si bien se presentaron dos años en los que detectó resistencia a vancomicina, esta se mantuvo sin presentar resistencia entre 2016 y 2018 y en los estudios del 2020 no fue detectado que hubiera cepas resistentes. Esto pinta un panorama favorecedor para las posibilidades de tratamiento, pues todavía puede ser un antimicrobiano efectivo contra la ICD. A pesar de esto, es importante no descuidar la vigilancia, pues si bien no es tan frecuente, ya existen reportes de resistencia vancomicina (Darkoh et al., 2022; Wickramage et al., 2023).

Respecto al metronidazol, si bien no se detectaron porcentajes de resistencia elevados en los años de publicación, este antimicrobiano se ha asociado en algunas ocasiones con una menor tasa de curación, razón por la cual se ha decidido dejarlo de lado como tratamiento de primera línea en guías recientes (Van Prehn et al., 2021). Dentro de este ámbito se recalca la necesidad de implementar un método estandarizado para realizar sus PSA y para la interpretación de las mismas, pues se puede dar una subestimación de la resistencia a este antimicrobiano dependiendo del método empleado (Wu et al., 2021). En un estudio reciente, se determinó que existen metodologías de dilución en agar donde se tiene una mayor sensibilidad para identificar cepas resistentes a metronidazol. Estas requieren de la presencia de grupo heme en el agar empleado en la PSA, pues está involucrado en la resistencia de *C. difficile* al antimicrobiano (Boekhoud et al., 2021). Además de esto, Gonzales-Luna et al. (2021) observaron que al emplear los medios suplementados con heme, en los aislamientos donde se detectó resistencia a metronidazol, se observó un fallo temprano en el tratamiento de los pacientes.

Conclusiones

El número creciente de aislamientos de *C. difficile* resistentes a los antibióticos más frecuentemente asociados con el surgimiento de ICD supone una amenaza real para los pacientes, tanto hospitalizados como ambulatorios. Estrategias implementadas tanto en Estados Unidos como en Europa han demostrado que un menor uso de antibióticos como fluoroquinolonas y clindamicina puede reducir la incidencia de casos de ICD y de brotes epidémicos. Por lo tanto, resulta fundamental promover el uso adecuado y racional de los antimicrobianos, tanto en el ambiente intra como extrahospitalario.

Tanto metronidazol como vancomicina siguen siendo opciones terapéuticas viables para la ICD pues no se han detectado aumentos constantes y evidentes en la resistencia de cepas obtenidas del ambiente hospitalario. Sin embargo, este comportamiento podría cambiar con la selección de cepas epidémicas y la aparición de brotes por cepas resistentes, por lo que se debe mantener la vigilancia y mantener un estudio continuo de la epidemiología de *C. difficile*.

Conocer el perfil de resistencia de las cepas circulantes en el ambiente hospitalario permite tener un pronóstico y orientar en el tratamiento de los pacientes para su mayor beneficio. Las cepas epidémicas como RT027 y RT017, que actualmente se encuentran distribuidas por todo el mundo, presentan resistencias elevadas a tratamientos de rutina como clindamicina, fluoroquinolonas entre otros, lo que supone un peligro para pacientes hospitalizados que son más propensos a recibir estos tratamientos y por consiguiente a desarrollar ICD. Por todo lo anterior, la vigilancia epidemiológica debe tener un papel central en el estudio de *C. difficile*.

La necesidad de estandarizar la metodología con la que se realizan las pruebas de PSA para *C. difficile* debe ser atendida con urgencia. En la actualidad se cuentan con metodologías y criterios de interpretación que difieren mucho entre ellos, lo que impide una adecuada determinación de la resistencia de los aislamientos y su correlación con el pronóstico terapéutico del paciente, como sucede con el metronidazol. Una metodología estandarizada contribuiría a una mayor reproducibilidad de los resultados obtenidos y permitiría realmente comparar los perfiles de resistencia de *C. difficile* alrededor del mundo, permitiendo una mejor toma de decisiones terapéuticas.

Referencias

- Adler, A., Miller-Roll, T., Bradenstein, R., Block, C., Mendelson, B., Parizade, M., Paitan, Y., Schwartz, D., Peled, N., Carmeli, Y., & Schwaber, M. J. (2015). A national survey of the molecular epidemiology of *Clostridium difficile* in Israel: The dissemination of the ribotype 027 strain with reduced susceptibility to vancomycin and metronidazole. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 83(1), 21–24. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.05.015>
- Aptekorz, M., Sacha, K., Gofron, Z., Kabała, M., Harmanus, C., Kuijper, E., & Martirosian, G. (2022). Antibiotic Resistance Profile of RT 027/176 Versus Other *Clostridioides difficile* Isolates in Silesia, Southern Poland. *Pathogens*, 11(8), 949. <https://doi.org/10.3390/PATHOGENS11080949>
- Aptekorz, M., Szczegielniak, A., Wiechula, B., Harmanus, C., Kuijper, E., & Martirosian, G. (2017). Occurrence of *Clostridium difficile* ribotype 027 in hospitals of Silesia, Poland. *Anaerobe*, 45, 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.02.002>
- Arca-Suárez, J., Galán-Sánchez, F., Cano-Cano, F., García-Santos, G., & Rodríguez-Iglesias, M. A. (2018). Antimicrobial susceptibility and molecular typing of toxigenic clinical isolates of *Clostridium difficile* causing infections in the south of Spain. *Anaerobe*, 54, 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.09.006>
- Bagdasarian, N., Rao, K., & Malani, P. N. (2015). Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA*, 313(4), 398–408. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2014.17103>
- Baines, S. D., Noel, A. R., Huscroft, G. S., Todhunter, S. L., O'connor, R., Hobbs, J. K., Freeman, J., Lovering, A. M., & Wilcox, M. H. (2011). Evaluation of linezolid for the treatment of *Clostridium difficile* infection caused by epidemic strains using an in vitro human gut model. *J Antimicrob Chemother*, 66, 1537–1546. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr155>
- Boekhoud, I. M., Hornung, B. V. H., Sevilla, E., Harmanus, C., Bos-Sanders, I. M. J. G., Terveer, E. M., Bolea, R., Corver, J., Kuijper, E. J., & Smits, W. K. (2020). Plasmid-

- mediated metronidazole resistance in *Clostridioides difficile*. *Nature Communications* 2020 11:1, 11(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14382-1>
- Boekhoud, I. M., Sidorov, I., Nooij, S., Harmanus, C., Bos-Sanders, I. M. J. G., Viprey, V., Spittal, W., Clark, E., Davies, K., Freeman, J., Kuijper, E. J., Smits, W. K., & Consortium, the C.-C. (2021). Haem is crucial for medium-dependent metronidazole resistance in clinical isolates of *Clostridioides difficile*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(7), 1740. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKAB097>
- Buffie, C. G., Jarchum, I., Equinda, M., Lipuma, L., Gobourne, A., Viale, A., Ubeda, C., Xavier, J., & Pamer, E. G. (2012). Profound alterations of intestinal microbiota following a single dose of clindamycin results in sustained susceptibility to *Clostridium difficile*-induced colitis. *Infection and Immunity*, 80(1), 62–73. <https://doi.org/10.1128/IAI.05496-11>
- Byun, J. H., Kim, H., Kim, J. L., Kim, D., Jeong, S. H., Shin, J. H., Kim, Y. A., Shin, J. H., Shin, K. S., & Uh, Y. (2019). A nationwide study of molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Clostridioides difficile* in South Korea. *Anaerobe*, 60, 102106. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.102106>
- Camorlinga, M., Sanchez-Rojas, M., Torres, J., & Romo-Castillo, M. (2019). Phenotypic characterization of non-toxigenic *Clostridioides difficile* strains isolated from patients in Mexico. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2019.00084/BIBTEX>
- Cartman, S. T., Heap, J. T., Kuehne, S. A., Cockayne, A., & Minton, N. P. (2010). The emergence of “hypervirulence” in *Clostridium difficile*. *International Journal of Medical Microbiology*, 300, 387–395. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.04.008>
- Chatedaki, C., Voulgaridi, I., Kachrimanidou, M., Hrabak, J., Papagiannitsis, C. C., & Petinaki, E. (2018). Antimicrobial susceptibility and mechanisms of resistance of Greek *Clostridium difficile* clinical isolates. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 16, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.09.009>
- Chen, Y. B., Gu, S. L., Shen, P., Lv, T., Fang, Y. H., Tang, L. L., & Li, L. J. (2018). Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolated from

- hospitals during a 4-year period in China. *Journal of Medical Microbiology*, 67(1), 52–59. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000646>
- CLSI. (2012). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. En *CLSI document M100-S22* (Vol. 32, Número 3). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. www.clsi.org
- Czepiel, J., Drózdź, M., Pituch, H., Kuijper, E. J., Perucki, W., Mielimonka, A., Goldman, S., Wultańska, D., Garlicki, A., & Biesiada, G. (2019). Clostridium difficile infection: review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(7), 1221. <https://doi.org/10.1007/S10096-019-03539-6>
- Darkoh, C., Keita, K., Odo, C., Oyaro, M., Brown, E. L., Arias, C. A., Hanson, B. M., & Dupont, H. L. (2022). Emergence of Clinical Clostridioides difficile Isolates With Decreased Susceptibility to Vancomycin. *Clinical Infectious Diseases*, 74(1), 120–126. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA912>
- Debast, S. B., Bauer, M. P., & Kuijper, E. J. (2014). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(2), 1–26. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12418>
- Depestel, D. D., & Aronoff, D. M. (2013). Epidemiology of Clostridium difficile Infection. *Journal of pharmacy practice*, 26(5), 464. <https://doi.org/10.1177/0897190013499521>
- Dhalla, I. A., Mamdani, M. M., Simor, A. E., Kopp, A., Rochon, P. A., & Juurlink, D. N. (2006). Are broad-spectrum fluoroquinolones more likely to cause Clostridium difficile-associated disease? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(9), 3216–3219. <https://doi.org/10.1128/AAC.00592-06>
- Díaz-Madriz, J. P., Corrales-Rodríguez, A., Ulloa-Méndez, D., Chaverri-Fernández, J. M., & Zavaleta-Monestel, E. (2018). Infecciones por Clostridium difficile. *Crónicas Científicas - Revista Centroamericana para Ciencias de la Salud*, 9, 36–47. <https://www.cronicascientificas.com/index.php/ediciones/edicion-ix-mayo-agosto-2018/225-infecciones-por-clostridium-difficile>

- Duburcq, T., Parmentier-Decrucq, E., Poissy, J., & Mathieu, D. (2013). Case Report: Pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile* as a cause of perineal necrotising fasciitis. *BMJ Case Reports*, 2013. <https://doi.org/10.1136/BCR-2012-008153>
- Duffy, C. R., Huang, Y., Andrikopoulou, M., Stern-Ascher, C. N., Wright, J. D., Goffman, D., D'Alton, M. E., & Friedman, A. M. (2020). Clindamycin, Gentamicin, and Risk for *Clostridium difficile* Infection and Acute Kidney Injury During Delivery Hospitalizations. *Obstetrics and gynecology*, 135(1), 59–67. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000003568>
- EMD Team, I. (2011). Microbial Fingerprinting Methods. *EDM Team Fact Sheet*, 1–9.
- EUCAST. (2013). *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters (Version 3.1)*. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. <http://www.eucast.org>.
- EUCAST. (2015). *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters (Version 5.0)*. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.
- Farooq, P. D., Urrunaga, N. H., Tang, D. M., & von Rosenvinge, E. C. (2015). Pseudomembranous Colitis. *Dis Mon*, 61(5), 206. <https://doi.org/10.1016/J.DISAMONTH.2015.01.006>
- Fatima, R., & Aziz, M. (2019). The Hypervirulent Strain of *Clostridium Difficile*: NAP1/B1/027-A Brief Overview. *Cureus*, 11(1). <https://doi.org/10.7759/cureus.3977>
- Fernández-García, L., Blasco, L., López, M., & Tomás, M. (2017). *Clostridium difficile* Infection: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. En *Clostridium Difficile - A Comprehensive Overview* (pp. 57–71). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/67754>
- Freeman, J., Vernon, J., Morris, K., Nicholson, S., Todhunter, S., Longshaw, C., Wilcox, M. H., Pfeiffer, S., Delmee, M., Muytjens, L., Broeck, J. Van, Ivanova, K., Maikanti-Charalampous, P., Nyc, O., Engberg, J., Barbut, F., Marchandin, H., Jean-Pierre, H., Muller, L. von, ... Mather, H. (2015). Pan-European longitudinal surveillance of antibiotic resistance among prevalent *Clostridium difficile* ribotypes. *Clinical*

Microbiology and Infection, 21(3), 248.e9-248.e16.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.09.017>

Freeman, J., Vernon, J., Vickers, R., & Wilcox, M. H. (2016). Susceptibility of *Clostridium difficile* isolates of varying antimicrobial resistance phenotypes to SMT19969 and 11 comparators. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(1), 689–692.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02000-15>

Furuya-Kanamori, L., Stone, J. C., Clark, J., McKenzie, S. J., Yakob, L., Paterson, D. L., Riley, T. V., Doi, S. A. R., & Clements, A. C. (2015). Comorbidities, Exposure to Medications, and the Risk of Community-Acquired *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 36(2), 132–141. <https://doi.org/10.1017/ICE.2014.39>

Gao, Q., Wu, S., Huang, H., Ni, Y., Chen, Y., Hu, Y., & Yu, Y. (2016). Toxin profiles, PCR ribotypes and resistance patterns of *Clostridium difficile*: a multicentre study in China, 2012–2013. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 48(6), 736–739.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.09.009>

Gebreyes, W. A., & Adkins, P. R. F. (2015). The use of pulsed-field gel electrophoresis for genotyping of *Clostridium difficile*. *Methods in Molecular Biology*, 1301, 95–101.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2599-5_9/COVER

Gerding, D. N., Sambol, S. P., & Johnson, S. (2018). Non-toxigenic clostridioides (formerly clostridium) *difficile* for prevention of *C. difficile* infection: From bench to bedside back to bench and back to bedside. *Frontiers in Microbiology*, 9.
<https://doi.org/10.3389/FMICB.2018.01700/BIBTEX>

Gergely Szabo, B., Kadar, B., Szidonia Lenart, K., Dezsényi, B., Kunovszki, P., Fried, K., Kamotsay, K., Nikolova, R., & Prinz, G. (2016). Use of intravenous tigecycline in patients with severe *Clostridium difficile* infection: a retrospective observational cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 22(12), 990–995.
<https://doi.org/10.1016/J.CMI.2016.08.017>

- Goff, D. A., & File, T. M. (2018). The risk of prescribing antibiotics “just-in-case” there is infection. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*, 29(1), 44–48. <https://doi.org/10.1053/J.SCRS.2017.09.008>
- Gonzales-Luna, A. J., Olaitan, A. O., Shen, W. J., Deshpande, A., Carlson, T. J., Dotson, K. M., Lancaster, C., Begum, K., Alam, M. J., Hurdle, J. G., & Garey, K. W. (2021). Reduced Susceptibility to Metronidazole Is Associated With Initial Clinical Failure in *Clostridioides difficile* Infection. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(8). <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAB365>
- González-García, N., Gómez-Pavón, J., & Martínez-Porras, J. L. (2005). Diagnóstico, tratamiento y control de la infección causada por *Clostridium difficile*. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 40(5), 310–319. [https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(05\)74875-7](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(05)74875-7)
- Griffiths, D., Fawley, W., Kachrimanidou, M., Bowden, R., Crook, D. W., Fung, R., Golubchik, T., Harding, R. M., Jeffery, K. J. M., Jolley, K. A., Kirton, R., Peto, T. E., Rees, G., Stoesser, N., Vaughan, A., Walker, A. S., Young, B. C., Wilcox, M., & Dingle, K. E. (2010). Multilocus sequence typing of *Clostridium difficile*. *Journal of Clinical Microbiology*, 48(3), 770–778. <https://doi.org/10.1128/JCM.01796-09/FORMAT/EPUB>
- Humphries, R. M., Abbott, A. N., & Hindler, J. A. (2019). Understanding and addressing CLSI breakpoint revisions: A primer for clinical laboratories. *Journal of Clinical Microbiology*, 57(6). https://doi.org/10.1128/JCM.00203-19/SUPPL_FILE/JCM.00203-19-S0002.PDF
- Imwattana, K., Kiratisin, P., Riley, T. V., & Knight, D. R. (2020). Genomic basis of antimicrobial resistance in non-toxigenic *Clostridium difficile* in Southeast Asia. *Anaerobe*, 66, 102290. <https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2020.102290>
- Imwattana, K., Knight, D. R., Kullin, B., Collins, D. A., Putsathit, P., Kiratisin, P., & Riley, T. V. (2019). *Clostridium difficile* ribotype 017-characterization, evolution and epidemiology of the dominant strain in Asia. *Emerging Microbes & Infections*, 8, 796–807. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1621670>

- Isidro, J., Santos, A., Nunes, A., Borges, V., Silva, C., Vieira, L., Mendes, A. L., Serrano, M., Henriques, A. O., Gomes, J. P., & Oleastro, M. (2018). Imipenem Resistance in *Clostridium difficile* Ribotype 017, Portugal. *Emerging Infectious Diseases*, 24(4), 741. <https://doi.org/10.3201/EID2404.170095>
- Janezic, S., Indra, A., Rattei, T., Weinmaier, T., & Rupnik, M. (2014). Recombination Drives Evolution of the *Clostridium difficile* 16S-23S rRNA Intergenic Spacer Region. *PLOS ONE*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0106545>
- Janezic, S., & Rupnik, M. (2019). Development and Implementation of Whole Genome Sequencing-Based Typing Schemes for *Clostridioides difficile*. *Frontiers in Public Health*, 7, 309. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2019.00309>
- Jiménez, A., Araya, R., Paniagua, D., Camacho-Mora, Z., Du, T., Golding, G. R., Leandro-Astorga, G., Rodríguez, C., & Quesada-Gómez, C. (2018). Molecular epidemiology and antimicrobial resistance of *Clostridium difficile* in a national geriatric hospital in Costa Rica. *Journal of Hospital Infection*, 99(4), 475–480. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.03.027>
- Kabała, M., Gofron, Z., Aptekorz, M., Sacha, K., Harmanus, C., Kuijper, E., & Martirosian, G. (2021). *Clostridioides difficile* Ribotype 027 (RT027) Outbreak Investigation Due to the Emergence of Rifampicin Resistance Using Multilocus Variable-Number Tandem Repeat Analysis (MLVA). *Infection and Drug Resistance*, 14, 3254. <https://doi.org/10.2147/IDR.S324745>
- Kahlmeter, G., & Turnidge, J. (2022). How to: ECOFFs—the why, the how, and the don'ts of EUCAST epidemiological cutoff values. *Clinical Microbiology and Infection*, 28(7), 952–954. <https://doi.org/10.1016/J.CMI.2022.02.024>
- Karlowsky, J. A., Adam, H. J., Baxter, M. R., Dutka, C. W., Nichol, K. A., Laing, N. M., Golding, G. R., & Zhanel, G. G. (2020). Antimicrobial susceptibility of *Clostridioides difficile* isolated from diarrhoeal stool specimens of Canadian patients: Summary of results from the Canadian *Clostridioides difficile* (CAN-DIFF) surveillance study from 2013 to 2017. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(7), 1824–1832. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa118>

- Knight, D. R., Elliott, B., Chang, B. J., Perkins, T. T., & Riley, T. V. (2015). Diversity and Evolution in the Genome of *Clostridium difficile*. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3). <https://doi.org/10.1128/CMR.00127-14>
- Kouhsari, E., Douraghi, M., Krutova, M., Fakhre Yaseri, H., Talebi, M., Baseri, Z., Moqarabzadeh, V., Sholeh, M., & Amirmozafari, N. (2019). The emergence of metronidazole and vancomycin reduced susceptibility in *Clostridium difficile* isolates in Iran. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 18, 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.01.027>
- Kuijper, E. J., Coignard, B., Tüll, P., Poxton, I., Brazier, J., Duerden, B., Delmée, M., Mastrantonio, P., Gastmeier, P., Barbut, F., Rupnik, M., Suetens, C., Collignon, A., McDonald, C., Gerding, D. N., Tjallie van der Kooi, I., van den Hof, S., Notermans, D. W., Pearson, A., ... Minton, N. (2006). Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 12(6), 2–18. <https://doi.org/10.1111/J.1469-0691.2006.01580.X>
- Kullin, B., Brock, T., Rajabally, N., Anwar, F., Vedantam, G., Reid, S., & Abratt, V. (2016). Characterisation of *Clostridium difficile* strains isolated from Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 35(10), 1709–1718. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2717-6>
- Kuwata, Y., Tanimoto, S., Sawabe, E., Shima, M., Takahashi, Y., Ushizawa, H., Fujie, T., Koike, R., Tojo, N., Kubota, T., & Saito, R. (2015). Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolated from a university teaching hospital in Japan. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 34(4), 763–772. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2290-9>
- Lachowicz, D., Pituch, H., & Obuch-Woszczatyński, P. (2015). Antimicrobial susceptibility patterns of *Clostridium difficile* strains belonging to different polymerase chain reaction ribotypes isolated in Poland in 2012. *Anaerobe*, 31, 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.09.004>

- Larson, K. C., Belliveau, P. P., & Spooner, L. M. (2011). Tigecycline for the Treatment of Severe *Clostridium difficile* Infection. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(7–8), 1005–1010. <https://doi.org/10.1345/aph.1Q080>
- Lew, T., Putsathit, P., Sohn, K. M., Wu, Y., Ouchi, K., Ishii, Y., Tateda, K., Riley, T. V., & Collins, D. A. (2020). *Antimicrobial Susceptibilities of Clostridium difficile Isolates from 12 Asia-Pacific Countries in 2014 and 2015*. <https://doi.org/10.1128/AAC>
- Lidan, C., Linhai, L., Yang, L., Zhaohui, S., Xiaoyan, H., & Yuling, S. (2016). Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of tcdA-negative *Clostridium difficile* isolates from Guangzhou, China. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 84(4), 361–365. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.12.015>
- López-Ureña, D., Quesada-Gómez, C., Montoya-Ramírez, M., del Mar Gamboa-Coronado, M., Somogyi, T., Rodríguez, C., & Rodríguez-Cavallini, E. (2016). Predominance and high antibiotic resistance of the emerging *Clostridium difficile* genotypes NAPCR1 and NAP9 in a Costa Rican hospital over a 2-year period without outbreaks. *Emerging Microbes & Infections*, 5(5), e42–e42. <https://doi.org/10.1038/emi.2016.38>
- Lynch, T., Chong, P., Zhang, J., Hizon, R., Du, T., Graham, M. R., Beniac, D. R., Booth, T. F., Kibsey, P., Miller, M., Gravel, D., Mulvey, M. R., & (CNISP), C. N. I. S. P. (2013). Characterization of a Stable, Metronidazole-Resistant *Clostridium difficile* Clinical Isolate. *PLOS ONE*, 8(1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0053757>
- Mackin, K. E., Elliott, B., Kotsanas, D., Howden, B. P., Carter, G. P., Korman, T. M., Riley, T. V., Rood, J. I., Jenkin, G. A., & Lyras, D. (2015). Molecular characterization and antimicrobial susceptibilities of *Clostridium difficile* clinical isolates from Victoria, Australia. *Anaerobe*, 34, 80–83. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2015.05.001>
- Mada, P., & Alam, M. (2023, enero). *Clostridioides difficile Infection*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431054/?report=reader>
- Marín, M., Martín, A., Alcalá, L., Cercenado, E., Iglesias, C., Reigadas, E., & Bouzaa, E. (2015). *Clostridium difficile* isolates with high linezolid mics harbor the multiresistance

- gene cfr. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(1), 586–589.
<https://doi.org/10.1128/AAC.04082-14/FORMAT/EPUB>
- McFarland, L. V., Beneda, H. W., Clarridge, J. E., & Raugi, G. J. (2007). Implications of the changing face of *Clostridium difficile* disease for health care practitioners. *American journal of infection control*, 35(4), 237–253.
<https://doi.org/10.1016/J.AJIC.2006.06.004>
- Meyer S., L., Espinoza A., R., & Quera P., R. (2014). Infección por *clostridium difficile*: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(3), 473–484. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70064-1](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70064-1)
- Mutai, W. C., Mureithi, M. W., Anzala, O., Revathi, G., Kullin, B., Burugu, M., Kyany'a, C., Odoyo, E., Otieno, P., & Musila, L. (2021). High Prevalence of Multidrug-Resistant *Clostridioides difficile* Following Extensive Use of Antimicrobials in Hospitalized Patients in Kenya. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2020.604986/BIBTEX>
- Ng, Q. X., Loke, W., Foo, N. X., Mo, Y., Yeo, W. S., & Soh, A. Y. Sen. (2019). A systematic review of the use of rifaximin for *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe*, 55, 35–39. <https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2018.10.011>
- Ngamskulrungrroj, P., Sanmee, S., Pusathit, P., Piewngam, P., Elliott, B., Riley, T. V., & Kiratisin, P. (2015). Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infection in a large teaching hospital in Thailand. *PLoS ONE*, 10(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127026>
- O'Connor, J. R., Johnson, S., & Gerding, D. N. (2009). *Clostridium difficile* Infection Caused by the Epidemic BI/NAP1/027 Strain. *Gastroenterology*, 136(6), 1913–1924. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2009.02.073>
- O'Grady, K., Knight, D. R., & Riley, T. V. (2021). Antimicrobial resistance in *Clostridioides difficile*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2021 40:12, 40(12), 2459–2478. <https://doi.org/10.1007/S10096-021-04311-5>

- Peláez, T., Cercenado, E., Alcalá, L., Marín, M., Martín-López, A., Martínez-Alarcón, J., Catalán, P., Sánchez-Somolinos, M., & Bouza, E. (2008). Metronidazole resistance in *Clostridium difficile* is heterogeneous. *Journal of Clinical Microbiology*, *46*(9), 3028–3032. <https://doi.org/10.1128/JCM.00524-08/ASSET/A6B0BEFC-4F1A-45E3-B7BA-B2744DFAE637/ASSETS/GRAPHIC/ZJM0090883740001.JPEG>
- Peng, Z., Addisu, A., Alrabaa, S., & Sun, X. (2017). Antibiotic resistance and toxin production of *Clostridium difficile* isolates from the hospitalized patients in a large hospital in Florida. *Frontiers in Microbiology*, *8*(DEC), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02584>
- Peng, Z., Jin, D., Kim, H. B., Stratton, C. W., Wu, B., Tang, Y. W., & Sun, X. (2017). Update on Antimicrobial Resistance in *Clostridium difficile*: Resistance Mechanisms and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Journal of Clinical Microbiology*, *55*(7), 1998–2008. <https://doi.org/10.1128/JCM.02250-16>
- Putsathit, P., Maneerattanaporn, M., Piewngam, P., Knight, D. R., Kiratisin, P., & Riley, T. V. (2017). Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolated in Thailand. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, *6*(1). <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0214-z>
- Redmond, S. N., Silva, S. Y., Wilson, B. M., Cadnum, J. L., & Donskey, C. J. (2019). Impact of Reduced Fluoroquinolone Use on *Clostridioides difficile* Infections Resulting From the Fluoroquinolone-Resistant Ribotype 027 Strain in a Veterans Affairs Medical Center. *Pathogens and Immunity*, *4*(2), 251. <https://doi.org/10.20411/PAI.V4I2.327>
- Richardson, C., Kim, P., Lee, C., Bersenas, A., & Weese, J. S. (2015). Comparison of *Clostridium difficile* isolates from individuals with recurrent and single episode of infection. *Anaerobe*, *33*, 105–108. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2015.03.003>
- Saber, T., Hawash, Y., Ismail, K., Khalifa, A., Alsharif, K., Alghamdi, S., Saber, T., & Eed, E. (2020). Prevalence, toxin gene profile, genotypes and antibiotic susceptibility of *Clostridium difficile* in a tertiary care hospital in Taif, Saudi Arabia. *Indian Journal of Medical Microbiology*, *38*(2), 176–182. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_20_300

- Saha, S., Kapoor, S., Tariq, R., Schuetz, A. N., Tosh, P. K., Pardi, D. S., & Khanna, S. (2019). Increasing antibiotic resistance in *Clostridioides difficile*: A systematic review and meta-analysis. *Anaerobe*, 58, 35–46.
<https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2019.102072>
- Sandell, S., Rashid, M. U., Jorup-Rönström, C., Ellström, K., Nord, C. E., & Weintraub, A. (2016). *Clostridium difficile* recurrences in Stockholm. *Anaerobe*, 38, 97–102.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2016.01.005>
- Senoh, M., & Kato, H. (2022). Molecular epidemiology of endemic *Clostridioides difficile* infection in Japan. *Anaerobe*, 74, 102510.
<https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2021.102510>
- Shen, E. P., & Surawicz, C. M. (2008). Current Treatment Options for Severe *Clostridium difficile*–associated Disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 4(2), 134–139.
[/pmc/articles/PMC3088840/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/163088840/)
- Sholeh, M., Krutova, M., Forouzesh, M., Mironov, S., Sadeghifard, N., Molaeipour, L., Maleki, A., & Kouhsari, E. (2020). Antimicrobial resistance in *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* derived from humans: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control* 2020 9:1, 9(1), 1–11.
<https://doi.org/10.1186/S13756-020-00815-5>
- Skinner, A. M., Petrella, L., Siddiqui, F., Sambol, S. P., Gulvik, C. A., Gerding, D. N., Donskey, C. J., & Johnson, S. (2020). Unique Clindamycin-Resistant *Clostridioides difficile* Strain Related to Fluoroquinolone-Resistant Epidemic BI/RT027 Strain. *Emerging Infectious Diseases*, 26(2), 247–254.
<https://doi.org/10.3201/EID2602.181965>
- Skinner, A. M., Scardina, T., & Kociulek, L. K. (2020). Fidaxomicin for the treatment of *Clostridioides difficile* in children. *Future Microbiology*, 15(11), 979.
<https://doi.org/10.2217/FMB-2020-0104>
- Smits, W. K., Lyras, D., Lacy, D. B., Wilcox, M. H., & Kuijper, E. J. (2016). *Clostridium difficile* infection. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16020.
<https://doi.org/10.1038/NRDP.2016.20>

- Snydman, D. R., McDermott, L. A., Jacobus, N. V., Thorpe, C., Stone, S., Jenkins, S. G., Goldstein, E. J. C., Patel, R., Forbes, B. A., Mirrett, S., Johnson, S., & Gerding, D. N. (2015). U.S.-Based national sentinel surveillance study for the epidemiology of clostridium difficile-associated diarrheal isolates and their susceptibility to fidaxomicin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(10), 6437–6443. <https://doi.org/10.1128/AAC.00845-15>
- Spigaglia, P. (2016). Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in Clostridium difficile infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 3(1), 42. <https://doi.org/10.1177/2049936115622891>
- Tickler, I. A., Obradovich, A. E., Goering, R. V., Fang, F. C., & Tenover, F. C. (2019). Changes in molecular epidemiology and antimicrobial resistance profiles of Clostridioides (Clostridium) difficile strains in the United States between 2011 and 2017. *Anaerobe*, 60. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2019.06.003>
- Umarje, S. P., Alexander, C. G., & Cohen, A. J. (2021). Ambulatory Fluoroquinolone Use in the United States, 2015–2019. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(12). <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAB538>
- Van Prehn, J., Reigadas, E., Vogelzang, E. H., Bouza, E., Hristea, A., Guery, B., Krutova, M., Nor En, T., Allerberger, F., Coia, J. E., Goorhuis, A., Van Rossen, T. M., Ooijselaar, R. E., Burns, K., Scharvik Olesen, B. R., Tschudin-Sutter, S., Wilcox, M. H., Vehreschild, M. J. G. T., Fitzpatrick, F., & Kuijper, E. J. (2021). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect*, 27, S1–S21. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.038>
- Vaverková, K., Kracík, M., Ryšková, L., Paterová, P., Kukla, R., Hobzová, L., Špánek, R., & Žemličková, H. (2021). Effect of restriction of fluoroquinolone antibiotics on clostridioides difficile infections in the university hospital Hradec Králové. *Antibiotics*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS10050519/S1>
- Wang, B., Lv, Z., Zhang, P., & Su, J. (2018). Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of human Clostridium difficile isolates from a single institution in

Northern China. *Medicine (United States)*, 97(25), 1–8.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011219>

Whitney, L., Nesnas, J., & Planche, T. (2023). Real-World Budget Impact of Fidaxomicin versus Vancomycin or Metronidazole for In-Hospital Treatment of *Clostridioides difficile* Infection. *Antibiotics*, 12(1), 106.
<https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12010106>

Wickramage, I., Peng, Z., Chakraborty, S., Harmanus, C., Kuijper, E. J., Alrabaa, S., Smits, W. K., & Sun, X. (2023). The vanRCd Mutation 343A>G, Resulting in a Thr115Ala Substitution, Is Associated with an Elevated Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of Vancomycin in *Clostridioides difficile* Clinical Isolates from Florida. *Microbiology Spectrum*, 11(3). <https://doi.org/10.1128/SPECTRUM.03777-22>

Wickramage, I., Spigaglia, P., & Sun, X. (2021). Mechanisms of antibiotic resistance of *Clostridioides difficile*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(12), 3077–3090.
<https://doi.org/10.1093/JAC/DKAB231>

Wu, X., Shen, W.-J., Deshpande, A., Olaitan, A. O., Palmer, K. L., Garey, K. W., & Hurdle, J. G. (2021). The Integrity of Heme Is Essential for Reproducible Detection of Metronidazole-Resistant *Clostridioides difficile* by Agar Dilution Susceptibility Tests. *Journal of Clinical Microbiology*, 59(9). <https://doi.org/10.1128/JCM.00585-21>

Yang, J., & Yang, H. (2019). Non-antibiotic therapy for *Clostridioides difficile* infection: a review. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 56(7), 493–509.
<https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1648377>

Yang, J., Zhang, X., Liu, X., Cai, L., Feng, P., Wang, X., & Zong, Z. (2017). Antimicrobial susceptibility of *Clostridium difficile* isolates from ICU colonized patients revealed alert to ST-37 (RT 017) isolates. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 89(2), 161–163. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.021>