



REVISIÓN

Actualización sobre infección por *Clostridium difficile* en el paciente mayor

Cristina Bermejo Boixareu^{a,*}, Pablo Tutor-Ureta^b y Antonio Ramos Martínez^b

^a Servicio de Geriatria, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de febrero de 2019

Aceptado el 19 de diciembre de 2019

On-line el 16 de mayo de 2020

Palabras clave:

Clostridium difficile

Paciente mayor

Diarrea

Trasplante microbiota intestinal

RESUMEN

La infección por *Clostridium difficile* es la causa más frecuente de diarrea nosocomial y presenta un incremento en su incidencia con la edad. Las manifestaciones clínicas, la tasa de resistencia, el riesgo de recurrencia y la respuesta a los diferentes tratamientos es diferente en la población adulta joven comparado con la población mayor.

El objetivo de esta revisión es actualizar la epidemiología, patogenia, diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección por *C. difficile* en este grupo de edad, con la evidencia que hay hasta el momento actual.

© 2020 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Updated review of *Clostridium difficile* infection in elderly

ABSTRACT

Clostridium difficile infection is the most common cause of health care-associated diarrhoea, and its incidence increases with age. Clinical challenges, risk of resistance to treatment, risk of recurrence, and treatment responses are different in elderly.

The aim of this review is to discuss the updated epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic management of *C. difficile* infection in elderly with the available data.

© 2020 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Clostridium difficile

Elderly

Colitis

Faecal microbiota transplant

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es la principal causa de diarrea infecciosa asociada a cuidados sanitarios en países desarrollados, habiéndose convertido también en una causa de diarrea adquirida en la comunidad y fundamentalmente en el medio residencial¹. Está asociada a una alta morbilidad y elevados costes sanitarios². La clínica puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis fulminante que puede comprometer la vida del paciente. El manejo adecuado de esta infección debe basarse en un reconocimiento precoz con un alto grado de sospecha clínica, una solicitud temprana de pruebas diagnósticas excluyendo otras causas de diarrea, un tratamiento de acuerdo a la gravedad clínica

y riesgo de recurrencia, así como en la aplicación de las medidas preventivas que eviten la diseminación de la infección.

Epidemiología

El *Clostridium difficile* (CD) es un bacilo grampositivo, anaerobio estricto, formador de esporas, presente en la microbiota intestinal y capaz de, en determinadas circunstancias, proliferar y producir toxinas.

Recientemente, se ha discutido la posible reclasificación del CD desde el punto de vista filogenético red denominándolo *Clostridioides difficile* (tal como figura en algunos artículos). Pero en principio es la revista *Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* la que tiene que publicar la confirmación del cambio taxonómico y a fecha de hoy no se ha hecho^{3,4}.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristina_bermejo@hotmail.com (C. Bermejo Boixareu).

En España se producen unos 7.600 casos/año, con una incidencia de 17,1 episodios/año/10.000 altas hospitalarias. El coste anual para el Sistema Nacional de Salud está en 32.157.093 euros. El coste estimado de la primoinfección es de 3.901 euros, el de la primera recurrencia de 4.875 euros y el de la segunda recurrencia de unos 5.916 euros. El 95,6% del gasto sanitario es secundario a la estancia hospitalaria prolongada, el 0,5% es por el tratamiento antibiótico, el 2,8% por la cirugía y el 1,1% por medidas preventivas de control de la infección^{5,6}.

En mayores de 65 años se ha encontrado una prevalencia de portadores asintomáticos de CD entre el 2% y el 10% en la comunidad, y entre un 3% y un 21% en pacientes ingresados en un hospital de agudos, porcentaje que aumenta con la prolongación de la estancia hospitalaria⁷. En el ámbito residencial se han objetivado cifras similares a las de los enfermos hospitalizados (20%)⁷ e incluso en algún estudio hasta el 50% de los residentes eran portadores asintomáticos⁸⁻¹⁰. La toma previa de antibióticos también aumenta el riesgo de colonización por CD. Este alto porcentaje de individuos portadores de CD implica que probablemente en ocasiones se traten como ICD pacientes que están solo colonizados por CD pero que tienen diarrea por otra causa (diarrea por fármacos, por virus, empleo de laxantes...)¹¹.

Por otro lado, se ha descrito que los casos de ICD en un hospital terciario se han debido hasta en un 29% a transmisión a partir de portadores asintomáticos de formas toxigénicas de CD¹².

La característica que favorece la transmisión y la persistencia en el ambiente del CD es su capacidad de formar esporas. El ácido gástrico puede eliminar las formas vegetativas pero no sus esporas, de ahí que sea posteriormente en el intestino delgado donde van a germinar por la acción de las sales biliares⁹. Finalmente, en el colon, en un ambiente anaerobio, pueden proliferar y producir sus toxinas, especialmente en el caso de presentar una microbiota alterada, por ejemplo por la toma previa de antibióticos.

Entre los diferentes ribotipos del CD, los más frecuentes en España son: 078/126 (16%), 014/020 (13%), 001/072 (12%), mientras que solo un 3% son cepas pertenecientes al ribotipo 027. Este último es, en cambio, el más frecuente en el norte de Europa y en Estados Unidos, destacando por su gran virulencia (40% de los casos da cuadros clínicos graves y asocia una mortalidad del 6%). El ribotipo 027 presenta un riesgo de recurrencia del 40%, tiene más capacidad de transmitirse por tener una toxina binaria, un mayor porcentaje de esporas y liberación de toxina. Es el tipo que asocia más costes¹³.

Las cepas toxigénicas de CD tienen un locus de patogenicidad formado por 5 genes (tcdA, tcdB, tcdC, tcdE, tcdR). Los genes tcdA y tcdB codifican las toxinas A y B, respectivamente. El gen tcdR actúa como liberador de la expresión de tcdA y tcdB, y el gen tcdC como inhibidor. El ribotipo 027 presenta una mutación en el gen tcdC y es por esto que presenta mayor liberación de toxinas. El quinto gen, tcdE, codifica una proteína (holina) que se encarga de romper la membrana citoplasmática para que se produzca la liberación de las toxinas, de tal forma que la ausencia de este gen da lugar a cepas toxigénicas pero que, al no poder liberarse al exterior estas toxinas, no producen ICD¹³.

Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile*

Factores de riesgo

El envejecimiento está relacionado con un mayor riesgo de padecer ICD, debido a la inmunosenescencia, alteraciones en la microbiota intestinal, reducción de la acidez gástrica con la edad¹⁴, mayor prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBP); pero fundamentalmente por ser un grupo con mayor toma de antibióticos y riesgo de contactar con esporas por hospitalización o institucionalización^{1,15}. En individuos mayores se observa, en

Tabla 1

Sistema de puntuación ATLAS predictor de respuesta al tratamiento

Variable	0 puntos	1 punto	2 puntos
Edad	< 60 años	60-70 años	> 70 años
Tratamiento con antibióticos >1 día	No	—	Sí
Leucocitos totales	< 16.000	16.000-25.000	> 25.000
Albumina sérica	> 3,5 g/dl	2,6-3,4 g/dl	< 2,5 g/dl
Creatinina	< 1,2 mg/dl	1,2-1,79 mg/dl	> 1,79 mg/dl

Fuente: Miller et al.³⁵.

situación basal, una distinta población bacteriana en el intestino con respecto a los individuos jóvenes, con una menor capacidad inhibitoria del crecimiento de CD¹⁶.

El factor de riesgo más frecuentemente implicado en el desarrollo de la ICD es la administración de antibióticos. La toma previa de antibióticos aumenta entre 7 y 10 veces el riesgo de ICD el primer mes, y 3 veces al segundo mes de la toma; pero el riesgo se mantiene aumentado hasta el tercer mes e incluso más allá¹⁷. Los principales antibióticos relacionados con la ICD son la clindamicina¹⁸⁻²⁰; las fluorquinolonas, aunque en este caso la cepa relacionada (NAP1/BI/027) tiene una baja prevalencia en España^{21,22}; las cefalosporinas de tercera o cuarta generación; las penicilinas de amplio espectro y los carbapenémicos²³⁻²⁷. Por otra parte, la ICD también se ha relacionado con el tiempo de tratamiento antibiótico y la estancia hospitalaria.

La relación de la toma de IBP y los bloqueantes de los receptores H2 con la ICD es algo controvertido en distintos estudios^{28,29}, aunque se suele recomendar la suspensión de estos, salvo que esté especialmente indicado su mantenimiento.

Otros factores de riesgo asociados a la ICD son la sepsis previa, el ingreso hospitalario no programado, la estancia en centros socio-sanitarios, la diverticulitis, la neumonía previa, la quimioterapia, o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana^{15,30,31}.

Finalmente, es reseñable la existencia de 2 trabajos publicados que incluyeron pacientes con una edad media de 62 y 75 años, en donde los niveles bajos de vitamina D se asociaron a un mayor riesgo de diarrea por CD en la comunidad³² y un mayor riesgo de recurrencia³³.

Factores predictores de respuesta al tratamiento

Se han analizado qué factores pueden predecir una buena respuesta al tratamiento o qué parámetros se asocian a mayor riesgo de recurrencia^{34,35}. En el trabajo de Bauer et al.³⁴ se observó que, al diagnóstico, la leucocitosis y la insuficiencia renal se unían a un mayor riesgo de fracaso terapéutico. En la publicación de Miller et al.³⁵ se diseñó un sistema de puntuación (ATLAS) que, en el momento del diagnóstico, era capaz de predecir la respuesta al tratamiento (tabla 1).

El índice de masa corporal menor de 17 en la ICD asocia mayor riesgo de mortalidad en la población general³⁶.

Factores de riesgo de recurrencia

Los factores de riesgo de recurrencia de ICD son la edad avanzada, la toma de antibióticos durante el tratamiento de la ICD, la toma de IBP, la fragilidad³⁷, la insuficiencia renal y la infección por el ribotipo 027, 078 o 244^{31,34,38-42}.

Se ha observado que la elevación de anticuerpos antitoxina es mayor en gente sana, pero en cambio disminuye con la edad. Los pacientes con ICD que elevan el título de anticuerpos antitoxina con la resolución de la diarrea tienen menor riesgo de recurrencia⁴³.

Tabla 2
Factores de riesgo de ICD grave

Variable	Odds ratio (IC 95%)	p
Edad ≥ 80 años	2,20 (1,22-3,96)	0,009
Frecuencia cardiaca > 90 lpm	2,13 (1,35-3,34)	0,01
Frecuencia respiratoria > 20 rpm	1,75 (1,08-2,84)	0,023
Leucocitos ($\times 10^9/l$)		
< 4	2,61 (1,25-5,45)	0,11
≥ 20	2,20 (1,20-4,03)	0,11
Albúmina < 25 g/l	3,11 (1,04-9,31)	0,043
PCR ≥ 150 mg/l	3,61 (1,81-7,2)	$< 0,01$
Urea > 11 mmol/l	4,88 (2,81-8,48)	$< 0,01$

IC: intervalo de confianza; ICD: infección por *Clostridium difficile*; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Fuente: Abou Chakra et al.⁴⁶.

Factores predictores de gravedad

Los factores predictores de mayor gravedad de la ICD son la edad mayor de 65 años, la leucocitosis ($> 15 \times 10^9/mm$), la insuficiencia renal (elevación mayor del 50% de la creatinina respecto de la basal), albúmina < 30 g/l y una comorbilidad relevante (enfermedad crónica grave o inmunodeficiencia) al diagnóstico de la ICD (tabla 2), así como el ribotipo 027 o 078⁴⁴⁻⁴⁶.

Faltan estudios sobre la influencia de la fragilidad en pacientes con ICD en el riesgo de su desarrollo, en su respuesta al tratamiento, en el riesgo de recurrencia y en el pronóstico.

Clínica

La presentación típica es en forma de diarrea que puede ser desde una forma leve hasta una grave con hipotensión y *shock*. En general, se considerará su diagnóstico si se presentan 3 o más deposiciones blandas diarias, excepto en un pequeño porcentaje de casos en que se puede presentar en forma de íleo. En los casos que se manifiesta como un íleo el pronóstico es peor, puesto que tiene más riesgo de complicaciones como son la hipotensión, el megacolon tóxico o la perforación. También pueden aparecer náuseas, vómitos y presentar asociada fiebre, o más frecuentemente febrícula, y dolor abdominal tipo cólico. La incontinencia, el deterioro funcional y el *delirium* son otros síntomas presentes con frecuencia en enfermos mayores¹.

La presencia de sangre oculta en heces en la ICD es frecuente; en cambio, la aparición de hematoquecia, rectorragia o melena franca obliga a descartar otra causa de la diarrea^{1,47}. La diarrea tras laxantes sin tratamiento antibiótico previo tendría que hacernos sospechar que estamos ante un portador asintomático de CD si las pruebas diagnósticas son positivas^{30,47}.

La leucocitosis es un hallazgo de laboratorio frecuente que en ocasiones precede a la diarrea. De hecho, una leucocitosis mayor de 20.000 sin otra clínica asociada debe hacer pensar en una ICD¹.

En los pacientes mayores el riesgo de recurrencia se estima en un 20-30% de las ICD. Las recurrencias asocian mayor estancia hospitalaria, mayor riesgo de complicaciones, de nueva recurrencia y de costes sanitarios¹. Los pacientes mantienen el riesgo de recurrencia principalmente los 2 primeros meses⁴⁸, y esta recurrencia parece relacionarse con la persistencia de esporas de CD en el colon⁴⁹.

La ICD puede asociarse, aunque de manera infrecuente, a manifestaciones extracolónicas como artritis reactivas (fundamentalmente de rodilla y tobillo), abscesos, infecciones de heridas, osteomielitis, infecciones de prótesis, pleuritis y empiema e infecciones del tracto urogenital⁵⁰.

Diagnóstico

La ICD debe plantearse en pacientes con clínica compatible, como sería la existencia de diarrea (3 o más deposiciones no formadas con niveles entre 5 y 7 de la escala de Bristol) sin otra causa aparente. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con diarrea por fármacos; por ejemplo, antibióticos como el ácido clavulánico y la eritromicina pueden producir diarrea por un aumento del tránsito intestinal de forma directa. Otros antibióticos pueden producir diarrea por disminución de los anaerobios fecales, que condiciona una disminución de la absorción de hidratos de carbono y un descenso del pH fecal⁵¹. También se debería sospechar una ICD ante la presencia de íleo paralítico o megacolon (en donde la diarrea no se produce). En presencia de una clínica compatible se confirma el diagnóstico por la detección de toxinas de CD (toxinas A y/o B), la identificación de CD toxigénico o de pseudomembranas en un estudio endoscópico (muy sugestivo aunque no específico). No está indicada la búsqueda de CD en el caso de presentar heces formadas puesto que podríamos encontrarnos ante un portador asintomático^{30,31}.

Entre las técnicas rápidas para la detección de CD están las que determinan la presencia de glutamato deshidrogenasa (GDH), que es una enzima presente en altas concentraciones en estas bacterias. Estas técnicas tienen una alta sensibilidad (88-100%) pero con menor especificidad (76-97%) ya que también detectan cepas no toxigénicas u otras bacterias. Esto obliga al empleo conjunto con otras pruebas más específicas, como la detección de toxinas^{13,30,31,47}.

Para la detección de toxinas A y/o B se pueden emplear técnicas basadas en enzimoanálisis (sensibilidades entre el 50% y el 80%, con una especificidad por encima del 95%) o técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) que detectan el gen formador de la toxina A o B (sensibilidad variable entre el 77% y el 100%, y especificidad por encima del 91%)^{30,52}.

Otros métodos como el ensayo de citotoxicidad, que identifica la toxina B preformada en las heces, o el cultivo toxigénico, en donde se detecta en cultivos de muestras de heces la presencia de CD y su toxina, han sido desplazados por las técnicas previamente descritas, por ser estas últimas más laboriosas y por su demora en tener el resultado, que puede ser de hasta 3 días en el caso del cultivo^{13,30,53,54}.

En los últimos años se han desarrollado unos algoritmos diagnósticos basados en la combinación de una prueba rápida, sensible y barata como método de cribado (detección de GDH), seguida de pruebas más específicas que la GDH en caso de ser positiva (detección de toxina A o B, o los genes de estas). Estos algoritmos pueden ser de 2 pasos (GDH-PCR de la toxina), o de 3 pasos, o multipaso, si entre ambas técnicas (GDH y PCR) se intercala la detección de la toxina; dejando el método molecular (PCR de la toxina) para su confirmación en caso de resultados discrepantes con las técnicas previas (figs. 1 y 2). En conjunto poseen valores de sensibilidad y especificidad en torno al 95% o superior^{13,31,52-55}. Aunque hay algoritmos en que se emplea el método molecular (PCR) en una primera aproximación y está recomendado por algunos autores, hay otros autores que lo desaconsejan por su menor especificidad respecto a la determinación de toxinas (aunque mayor que la determinación de GDH) y mayor coste^{30,53-55}.

Un estudio de heces negativo no debería ser repetido en el mismo episodio de diarrea, ya que el riesgo de falsos positivos aumenta y la rentabilidad diagnóstica no supera el 2%. Sin embargo, en caso de recurrencia de síntomas tras completar un tratamiento, sí estaría indicado para evitar tratar a individuos con diarrea por otra causa, hecho que podría producirse hasta en el 35% de los casos. No sería adecuado repetir el estudio para confirmar la curación tras un tratamiento exitoso³¹.

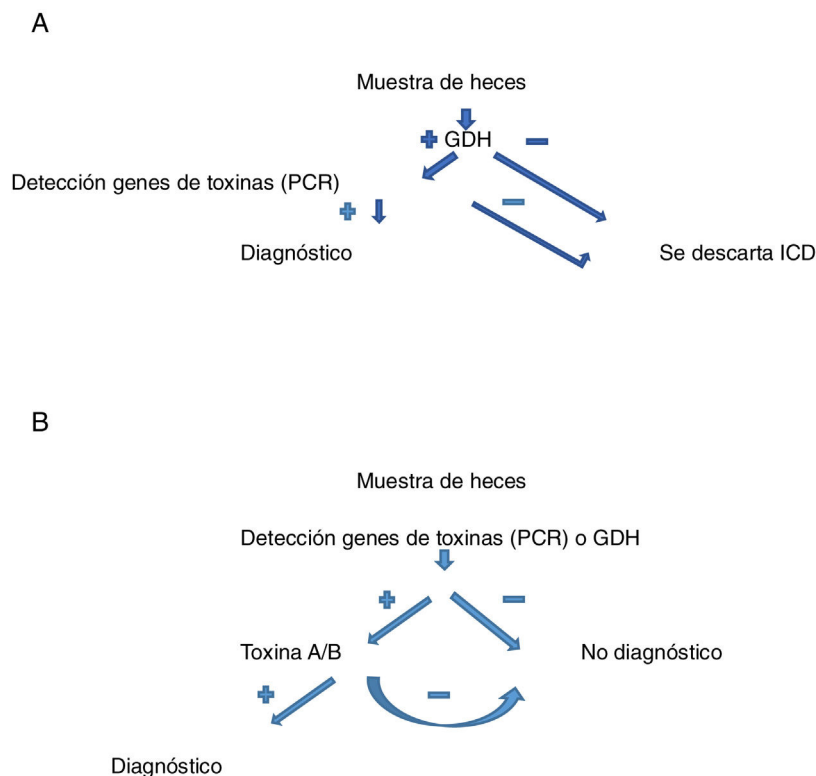


Figura 1. Algoritmo de 2 pasos: A) en presencia de clínica compatible, tras determinar la positividad o no de GDH. En caso de ser negativa, se excluye el diagnóstico de infección por CD. Si es positiva, se estudian los genes de la toxina de CD (PCR). Si la PCR es negativa, se excluye el diagnóstico. Si es positiva, se confirma el diagnóstico. B) en presencia de clínica compatible, se determina la presencia de GDH y los genes de la toxina de CD (PCR). Si ambos son negativos, se excluye el diagnóstico. Si alguna de estas pruebas es positiva, se determina la presencia de toxinas de CD. Si es positiva, se confirma el diagnóstico. Si es negativa, se excluye.

CD: *Clostridium difficile*; GDH: glutamato deshidrogenasa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Fuente: Alcalá Hernández et al.¹³.

Tratamiento

Como medidas generales se encuentran:

- Retirar los antibióticos desencadenantes del cuadro tan pronto como sea posible, ya que su mantenimiento se ha unido a un mayor riesgo de recurrencia y menor respuesta al tratamiento⁵⁶.
- La reposición hidroelectrolítica.
- Suspender los IBP, si es posible.
- Evitar el empleo de agentes antidiarreicos como la loperamida^{57,58}.

A la hora de seleccionar el antibiótico y la pauta que se va a aplicar, se debe tener en cuenta si estamos ante una infección no grave, grave, o fulminante; y si estamos ante un primer episodio infeccioso o ante una recurrencia. Los criterios más empleados para definir estas distintas situaciones clínicas según las guías americanas³¹ y europeas⁵⁹ se indican en la [tabla 3](#).

Las pautas terapéuticas ajustadas a la situación clínica del enfermo de las guías clínicas más conocidas en población general se muestran en la [tabla 4](#), pero no son específicas del paciente mayor.

La duración del primer tratamiento, en general, es de 10 días, pero se puede prolongar a 14 días en caso de mejoría al cabo de los 10 días, aunque sin resolución completa de los síntomas³¹.

Se recomienda que en aquellos pacientes en los que la ICD sea secundaria a un antibiótico que no se ha podido suspender, la duración del tratamiento se prolongue hasta una semana tras suspender el antibiótico responsable⁶⁰.

En general, los síntomas suelen mejorar en 48-72 h tras el inicio del tratamiento, pero la resolución de la diarrea a veces tarda en desaparecer completamente 4 o 5 días. La consistencia y

número de deposiciones puede tardar meses en ser completamente normal⁶¹⁻⁶³.

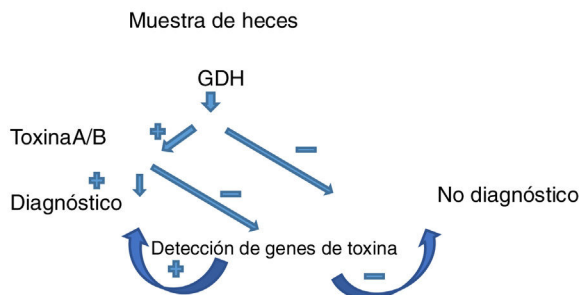
Infeción por *Clostridium difficile* no grave

Vancomicina-metronidazol

De forma general, el tratamiento con vancomicina es más eficaz que el tratamiento con metronidazol⁶⁴⁻⁶⁷, pero estas diferencias se hacen más llamativas en población anciana, en la cual hay más resistencias frente al metronidazol y más recurrencias que con vancomicina^{68,69}. Esta menor eficacia del metronidazol parece que se debe a que se reabsorbe a nivel intestinal y por tanto presenta menor disponibilidad en el colon⁷⁰⁻⁷². En un estudio de 999 pacientes con ICD⁷³ en el cual se valoró la respuesta clínica al tratamiento en función del envejecimiento se observó que por cada década a partir de 40 años, aumentaba el riesgo de fracaso terapéutico un 17%, el de recurrencia un 17% y había un 13% de menor respuesta clínica sostenida. A partir de los 80 años aumentan al 25% los que presentan fallo terapéutico y se correlaciona con los que tienen leucocitosis al diagnóstico, por lo que este grupo de enfermos no deberían ser tratados con metronidazol⁷³. Tampoco deberían ser tratados con metronidazol los pacientes anticoagulados (por la interacción significativa fármaco-fármaco), los que tienen enfermedad inflamatoria intestinal, hepatopatía, ni los que tienen una ICD grave sin otro fármaco asociado^{1,74}.

Con estas premisas, no se recomienda el uso de metronidazol como primera elección en pacientes mayores⁴⁷, siendo de elección la vancomicina. En todo caso, si se usara, debería ser de forma intravenosa asociado a otro antibiótico, cuando exista alteración del tránsito intestinal o disfagia, y no se pueda garantizar la disponibilidad de los otros fármacos en el intestino grueso. No se

Algoritmo de Tres Pasos



Algoritmo multipaso:

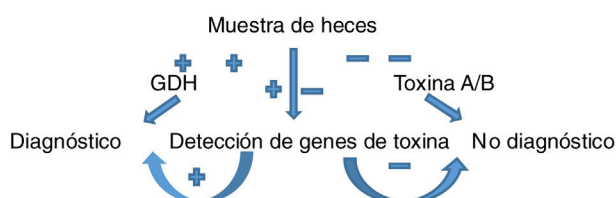


Figura 2. Algoritmo de 3 pasos: en presencia de clínica compatible, tras determinar la positividad o no de GDH. En caso de ser negativa, se excluye el diagnóstico de infección por CD. Si es positiva, se determina la presencia de toxinas de CD. Si es positiva, se confirma el diagnóstico. Si es negativa, se estudian los genes de la toxina de CD (PCR). Si la PCR es negativa, se excluye el diagnóstico. Si es positiva, se confirma el diagnóstico. Algoritmo multipaso: en presencia de clínica compatible, se determina la presencia de GDH y las toxinas simultáneamente. Si ambas son positivas, se confirma el diagnóstico. Si ambas son negativas, se excluye. Si hay discrepancia entre ambas, se estudian los genes de la toxina (PCR). Si la PCR es positiva, se confirma el diagnóstico. Si es negativa, se excluye.
CD: *Clostridium difficile*; GDH: glutamato deshidrogenasa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Fuente: Alcalá Hernández et al.¹³.

recomienda más de un ciclo por el riesgo de neurotoxicidad con el uso prolongado³¹.

Se ha visto que en los casos de falta de respuesta a las 72 h a vancomicina, a dosis de 125 mg cada 6 h, aumentando la dosis a 500 mg cada 6 h, pudiendo añadir metronidazol, se consigue rescatar un 97% de los casos⁷⁵.

Fidaxomicina

Se trata de un macrocíclico bactericida de espectro estrecho (a diferencia de la vancomicina que es bacteriostático), cuyo uso está limitado por su precio elevado (aproximadamente 1.500 euros)⁷⁶.

La fidaxomicina en comparación con vancomicina se asocia a un 50% menos de riesgo de recurrencias^{73,77,78}. Esta reducción en la recurrencia parece que es más evidente en las ICD por cepas que no son NAP1/BI/027, por lo que en España, donde el ribotipo 027 es poco frecuente, tiene aún más trascendencia^{65,79,80}.

Infección por *Clostridium difficile* grave e infección por *Clostridium difficile* fulminante

La vancomicina oral (125 mg cada 6 h) ha sido el tratamiento de elección en los casos graves. La alternativa es la fidaxomicina 200 mg cada 12 h^{31,59}.

En los casos de ICD fulminante la dosis de vancomicina se debe aumentar a 500 mg cada 6 h.

En caso de íleo, la vancomicina puede administrarse también por vía rectal (500 mg en 100 ml de suero salino cada 6 h en forma

de enema). La evidencia para el uso de vancomicina en enema no es alta, existiendo artículos que apoyan su empleo⁸¹ y otros que no encuentran beneficio⁸². En ambos estudios^{81,82} la edad media de los enfermos incluidos estaba en torno a los 61-62 años (32-81 años).

Las dosis altas que se recomiendan vía oral en las formas fulminantes pueden no estar exentas de efectos secundarios, especialmente en presencia de insuficiencia renal, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento prolongado (más de 10 días) o administración vía enema. En estos casos la vancomicina puede absorberse y pasar al torrente sanguíneo, por lo que se sugiere medir sus niveles en sangre⁸³.

Al tratamiento con vancomicina, en caso de colitis fulminante o íleo, se aconseja asociar metronidazol (500 mg cada 8 h intravenosos) aunque, igualmente, la evidencia no es muy sólida y está basada en enfermos con una edad media de 60-61 años⁸⁴.

En los pacientes mayores con ICD fulminante, se debe considerar la intervención quirúrgica de forma individualizada.

Teicoplanina

En los casos graves se podría plantear el uso de teicoplanina oral (100 mg/12 h y en caso de complicaciones graves como íleo, megacolon, hipotensión, o insuficiencia respiratoria o renal dosis de 200 mg/12 h) porque aunque no hay diferencias en mortalidad, sí que parece tener mayor tasa de curación comparada con la vancomicina en casos de ICD grave en pacientes con una edad media de 73,5 ± 10,6 años (90,7% vs. 79,4%, p=0,013)⁸⁵. En presencia de

Tabla 3
Situaciones clínicas de la ICD

	IDSA/SHEA ³¹ (2017)	ESCMID ⁵⁹ (2014)
ICD no grave	Leucocitos ≤ 15.000 cél/ml	
ICD grave	Creatinina < 1,5 mg/dl Leucocitos > 15.000 cél/ml y/o creatinina ≥ 1,5 mg/dl	Fiebre > 38,5 °C o tiritona Inestabilidad hemodinámica Íleo Peritonitis Leucocitosis > 15 × 10 ⁹ con neutrofilia > 20% Creatinina con aumento > 50% basal Lactato ≥ 5 Mm/l Albúmina < 30 g/l Colitis pseudomembranosa Dilatación del colon transverso > 6 cm Ascitis sin otra causa
ICD fulminante	Hipotensión, megacolon, íleo o shock	
Recurrencia	Los síntomas reaparecen 2-8 semanas tras finalizar tratamiento	Los síntomas reaparecen en las 8 semanas tras el inicio del episodio previo una vez que estos habían desaparecido con el tratamiento

ACG: American College of Gastroenterology; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infection; ICD: infección por *Clostridium difficile*; IDSA: Infectious Diseases Society of America; SHEA: Society for Healthcare Epidemiology of America.

íleo, se puede administrar en forma de enema (200 mg en 150 ml de suero salino cada 12 h).

Además, la teicoplanina podría tener bajo riesgo de recurrencias en comparación con vancomicina (9,3% vs. 34,3%)⁸⁵, menor riesgo de fracaso terapéutico⁸⁶, y cada vez hay más casos publicados en pacientes de edad avanzada⁸⁷.

En los estudios que hay de teicoplanina en población más joven esta es igual de efectiva que la vancomicina pero con menos efectos adversos^{61,79}, o incluso superior a vancomicina; pero son trabajos de muestras pequeñas y no doble ciego. Al no estar comercializada la teicoplanina en Estados Unidos hay menos evidencia con este fármaco y no se incluye en sus guías^{88,89}.

Cirugía

Los criterios de cirugía son el megacolon, la perforación intestinal, el abdomen agudo y el shock séptico. La intervención habitual es la colectomía subtotal, o bien la ileostomía con derivación intestinal y lavados colónicos con vancomicina⁹⁰. En caso de cumplir criterios de cirugía, los parámetros que pueden identificar a los pacientes que más se pueden beneficiar son: la edad mayor de 65 años, ser inmunocompetente, la leucocitosis mayor o igual a 20.000/mm, o el lactato elevado^{59,91}.

Los mayores frágiles intervenidos mediante colectomía por ICD asocian mayor estancia hospitalaria y morbimortalidad⁹².

Primera recurrencia de infección por *Clostridium difficile*

En una primera recurrencia se recomienda el uso de vancomicina en forma de pauta prolongada con dosis descendentes⁹³⁻⁹⁷. En el estudio de McFarland et al.⁹³ los pacientes tratados con vancomicina en pulsos tienen menos recurrencia (14%) que los tratados con pauta de vancomicina descendente (31%). La pauta de reducción gradual y en forma de pulsos de vancomicina se muestra en el pie de la [tabla 4](#).

Tabla 4
Tratamiento recomendado para la ICD por las Sociedades Americana y Europea de Enfermedades Infecciosas

	DSA/SHEA ³¹	ESCMID ⁵⁹
	Duración del tratamiento: 10 días	Duración del tratamiento: 10 días
ICD no grave	Vancomicina (IIb) ^a	Metronidazol (AI) ^c
	Fidaxomicina ^b	Vancomicina (BI) ^a
	Alternativa: metronidazol intravenoso si la vía oral no es posible ^c	Fidaxomicina (BI) ^b
ICD grave	Vancomicina ^a	Vancomicina ^a (AI) (BII) ^d
	Fidaxomicina ^b Vancomicina ^d	Fidaxomicina ^b Vancomicina ^a vs ^d o fidaxomicina ^b (BI) y metronidazol intravenoso (AII) ^c
	metronidazol intravenoso (IIC) ^c	
	Si íleo: vancomicina rectal (IIC) ^e	Vancomicina rectal si íleo ⁸
	Si no respuesta y/o lactato > 2,2 mmol/l: cirugía ⁱ	Cirugía: colectomía total e ileostomía ⁱ
	Trasplante de microbiota fecal	
ICD 1. ^a recurrencia	Vancomicina ^a si se usó metronidazol	Fidaxomicina ^b (BI)
	Fidaxomicina ^b si se usó vancomicina	Vancomicina ^a (BI)
	Si se usó vancomicina o fidaxomicina: vancomicina en pauta descendente ^f	Metronidazol ^c (CI)
	Anticuerpos monoclonales	
ICD ≥ 2 recurrencias	Fidaxomicina ^b	Fidaxomicina ^b (BII)
	Vancomicina en pauta descendente ^f	Vancomicina ^f (BII)
	Vancomicina seguida de rifaximina ^h	Trasplante de microbiota fecal combinado con antibiótico (AI)
	Tres o más recurrencias: trasplante de microbiota fecal (IB)	Probióticos (DI)

ACG: American College of Gastroenterology; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infection; ICD: infección por *Clostridium difficile*; IDSA: Infectious Diseases Society of America; SHEA: Society for Healthcare Epidemiology of America.

^a Vancomicina oral o sonda nasogástrica 125 mg 4 veces al día.

^b Fidaxomicina oral o sonda nasogástrica 200 mg 2 veces al día.

^c Metronidazol oral o intravenoso 500 mg cada 8 h, empleando mejor la vía oral cuando sea posible por ser más efectivo¹⁵⁸.

^d Vancomicina 500 mg cada 6 h vía oral (o sonda nasogástrica).

^e Vancomicina rectal 500 mg en 100 ml salino en enema retenido 4 veces al día-2 g diluidos en 100 ml vía rectal. Cuidado por riesgo de perforación.

^f Vancomicina oral en pauta prolongada descendente⁹³⁻⁹⁷: 125 mg oral 4 veces al día 10-14 días; 125 mg oral 2 veces al día 7 días; 125 mg orales una vez al día durante 7 días; 125 mg orales cada 2-3 días durante 2-8 semanas (pauta intermitente o en pulsos).

^g Vancomicina rectal 500 mg diluidos en 100 ml vía rectal.

^h Rifaximina oral: 400 mg 3 veces al día durante 20 días tras finalizar la toma de vancomicina.

ⁱ Cirugía: colectomía subtotal con ileostomía o ileostomía lateral con lavado de colon^{79,159-161}.

Se debe valorar el uso de fidaxomicina en una primera recurrencia tras un primer tratamiento con vancomicina en pacientes mayores de 65 años⁹⁸. Se recomienda calcular el riesgo de recurrencias para decidir el tratamiento más adecuado ([tabla 5](#))⁹⁹. Probablemente la fidaxomicina sería el tratamiento de elección en personas mayores si no fuera por su coste elevado^{100,101}.

Tabla 5
GEIH-CDI score de factores de riesgo de recurrencia

Factor de riesgo	Puntuación
Edad 70-79 años	1
Edad ≥ 80 años	2
Toxina positiva	1
Episodio previo	2
Diarrea el quinto día	2

GEIH-CDI: Grupo español Infecciones Hospitalarias-Infección por *Clostridium difficile*.

Resultados: 0-1, bajo riesgo; 2-3, riesgo intermedio; 4-7, alto riesgo.

Fuente: Cobo et al.⁹⁹.

El bezlotoxumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la toxina B de CD. Aprobado en Estados Unidos en 2016, se asocia a menos recurrencias cuando se emplea en pacientes de alto riesgo de recurrencia (incluido enfermos mayores de 65 años). Se administra de forma intravenosa (10 mg/kg) y debe asociarse a un tratamiento antibiótico frente al CD. Se ha relacionado con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca (12,7% vs. 4,8%), por lo que en algunas personas mayores esto limitaría su uso¹⁰²⁻¹⁰⁴. Está autorizado en España para prevenir las recurrencias en adultos con ICD, como estrategia adyuvante al tratamiento habitual de la ICD. El bezlotoxumab reduce un 10% los valores absolutos de recurrencias (desde un 27% en los tratados con placebo a un 17% en los tratados con bezlotoxumab) en pacientes adultos con ICD y alto riesgo de recurrencia. Este fármaco constituye una nueva estrategia para la prevención de recurrencias de ICD.

Los episodios producidos por cepas de CD pertenecientes al ribotipo O27 no deberían ser tratados con fidaxomicina por falta de beneficio demostrado, pudiéndose considerar el trasplante de microbiota fecal (TMF) o el bezlotoxumab para reducir su recurrencia¹⁰⁵.

La vancomicina 10 días seguida de rifaximina no parece ser una opción adecuada en mayores, pues en el estudio publicado los casos resistentes a esta pauta fueron precisamente la población más anciana^{106,107}.

Segunda recurrencia y sucesivas

A partir de una segunda recurrencia habría que plantearse el TMF, y en los centros que no lo tienen disponible, cualquiera de las opciones no empleadas en el tratamiento inicial o primera recurrencia.

En pacientes mayores con más de 4 recurrencias, incluso tras TMF, se ha realizado tratamiento con vancomicina oral seguido, al menos durante 2 meses, de vancomicina 125 mg al día, siendo una opción efectiva y segura en personas mayores^{108,109}.

Trasplante de microbiota fecal (TMF)

La recurrencia de la ICD parece ser debida a una alteración significativa de la microbiota intestinal. Esto llevó a investigar la posibilidad de restaurar esta microbiota dañada mediante la administración de muestras de heces de donantes sanos¹¹⁰. Desde estos primeros casos hasta la actualidad, son numerosos los estudios publicados de ICD recurrente tratada con TMF con éxitos terapéuticos que varían entre el 77% y el 100%^{11,111-119}. El TMF se ha mostrado eficaz incluso en infecciones por el ribotipo O27^{120,121}.

En un estudio de 64 pacientes con una edad media de 68 años (21 a 92 años) con ICD recurrente, el tratamiento con vancomicina seguido de TMF se mostró superior al tratamiento con fidaxomicina (92% vs. 42%) o vancomicina (19%)¹¹³ y la edad (> 65 años) no pareció tener influencia a la hora del éxito terapéutico respecto de la subpoblación más joven.

El TMF estaría indicado en aquellos enfermos con múltiples recurrencias de la enfermedad, aunque existe un ensayo como tratamiento de primera línea¹²². En general, suele plantearse su indicación a partir de la segunda recurrencia (es decir, a partir del tercer ciclo antibiótico). Su indicación en las formas graves tiene menos evidencia, aunque parece también segura y eficaz^{123,124}. En los casos de enfermedad inflamatoria intestinal se ha descrito una menor eficacia y la aparición de brotes de la enfermedad subyacente^{125,126}.

Para la selección del donante se debe tener en cuenta que tenga entre 18 y 65 años, así como descartar cualquier patógeno transmisible, entre los que se incluye colonización por gérmenes multirresistentes, los que hayan recibido antibiótico los 3 meses previos, si existen enfermedades tales como la enfermedad inflamatoria intestinal, infección crónica, neoplasia, enfermedad autoinmune activa, o los que reciban tratamiento inmunosupresor o protectores gástricos¹²⁷.

La mayor parte de los expertos recomiendan que el receptor tome un ciclo de vancomicina previamente al TMF^{9,111,118,128,129}.

Existen ya guías de uso del TMF en la población pediátrica¹³⁰, pero no hay guías adaptadas específicamente para ancianos.

Todas las formas de presentación de la microbiota intestinal a trasplantar (fresca o congelada), y todas las formas de administración (oral en cápsulas, sonda nasogástrica, nasoyeyunal, colonoscopia, enema) son efectivas. La vía oral en forma de cápsulas parece la más segura y la colonoscopia la más coste-efectiva¹³¹. En población mayor se ha publicado una eficacia del 70% con la toma de una cápsula de microbiota intestinal y del 90% en los que han sido retratados (en estos últimos la edad no era un factor de riesgo de recurrencia)¹³². Por tanto, se puede plantear un segundo tratamiento con TMF en caso de fracaso terapéutico¹³³.

El TMF parece una técnica segura y con efectos secundarios leves a moderados, la mayor parte autolimitados y habitualmente asociados a los procedimientos empleados en su administración (caso de sondas o colonoscopia), hecho que apoya el empleo de cápsulas para su administración oral¹³²⁻¹³⁵. Se han publicado casos aislados de sepsis por transmisión de enteropatógenos multirresistentes¹³⁶.

El TMF se ha relacionado con una disminución de infecciones de orina recurrentes en relación con una mejora en la microbiota¹³⁷.

Probióticos

Los estudios sobre el empleo de los probióticos (p. ej., *Saccharomyces boulardii*) en el tratamiento de las recurrencias parece apoyar su uso pero carece de ensayos controlados. En el estudio de Surawicz et al.¹³⁸ se incluyeron enfermos con al menos una recurrencia de ICD con una edad media de 63 años, en donde la combinación de *S. boulardii* (1 g/día durante 28 días) junto con vancomicina se asoció a un menor riesgo de recurrencias. Hay que resaltar que la dosis empleada que se mostró eficaz fue de 2 g/día de vancomicina. En el estudio de McFarland et al.¹³⁹ que incluía una muestra de enfermos con un primer episodio de diarrea por CD o recurrencia se empleó igualmente 1 g/día de *S. boulardii*, en este caso durante 4 semanas, junto al tratamiento con metronidazol, vancomicina o una combinación de ambos. En este estudio, el empleo de *S. boulardii* mostró sus beneficios en los enfermos con ICD recurrente (34,6% vs. 64,7%), siendo indiferente su empleo en los primeros episodios de ICD. En ambos trabajos no se observaron efectos secundarios con el tratamiento.

Hacen falta estudios aleatorizados doble ciego para el uso de probióticos en el tratamiento de ICD porque hasta el momento hay resultados controvertidos, como sucede en la profilaxis, o estudios de muy pocos pacientes mayores de 75 años¹⁴⁰.

Otros fármacos empleados

El ridinilazol es un antibacteriano bactericida frente *Clostridium* que se encuentra en fase III, y en fase II presentó mayor tasa de curación y menor recurrencia en comparación con vancomicina. Otros fármacos como la bacitracina, el cadazolid, la surotomicina, la tigeclina, el ácido fusídico, la rifampicina, la nitazoxanida, las resinas de intercambio iónico como la colestiramina, inmunoglobulinas, el colestipol y el tolevamer tienen estudios muy limitados o no son muy efectivos^{9,61,79,141,142}.

Prevención

Los pacientes con ICD deben estar en habitaciones con baño de uso individual. En caso de limitación de estas habitaciones deben ser priorizadas para pacientes con deterioro cognitivo e incontinencia fecal. El personal que entre en estas habitaciones debe llevar guantes y batas, y quitárselos antes de salir de la habitación. Estas medidas de aislamiento deben mantenerse hasta al menos 48 h tras la resolución de la diarrea^{31,61,143}.

El lavado de manos con agua y jabón es preferible al uso de soluciones antisépticas para manos, pues estas no erradican las esporas de CD¹⁴⁴⁻¹⁴⁹. En cambio, estas soluciones son más eficaces para las formas no esporuladas de la bacteria.

Las esporas pueden mantenerse en las superficies o equipos durante meses, por lo que el uso de sustancias desinfectantes, como lejía diluida con agua al 1/10 o derivados, es necesario (el amoniac y el alcohol no son eficaces) en aquellos materiales en que sea posible su empleo. Por eso es recomendable, siempre que sea posible, el uso de material desechable o el lavado con agua y jabón del fonendoscopio, tensiómetro o termómetros usados con estos enfermos^{150,151}.

Las heces siguen siendo positivas para la detección del CD tras 6 semanas de ICD tratadas, pero aún no está claro el papel de los portadores de la bacteria en la diseminación de la enfermedad. En algún estudio su detección y aislamiento ha reducido la incidencia de ICD¹⁵².

La restricción del uso de antibióticos implicados con la ICD ha demostrado disminuir su incidencia³¹.

Como se ha comentado, el papel de la limitación de los IBP en la ICD es discutido^{28,29}.

Probióticos en la profilaxis de la infección por *Clostridium difficile*

En los estudios realizados en mayores sobre el uso de probióticos como profilaxis de la ICD se han obtenido resultados controvertidos. La amplia variedad de probióticos, dosis, duración de tratamiento, comorbilidad de los pacientes, y las pocas publicaciones en población solo anciana, hacen poco valorable la bibliografía actual^{153,154}. El único estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico del empleo de probióticos en mayores de 65 años no demostró reducir la diarrea por antibióticos ni ICD¹⁵⁵.

Hay trabajos que han relacionado su uso con complicaciones infecciosas como *Saccharomyces*, que se ha relacionado con funguemas, y otros aún más raros como el *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* o *Bacillus*^{156,157}.

Conclusiones

A pesar de ser una patología con una alta incidencia en países desarrollados y claramente en aumento, en pacientes mayores los estudios aleatorizados, doble ciego son escasos.

Los trabajos que hay publicados presentan diversidad en los criterios diagnósticos de ICD, en los métodos diagnósticos

microbiológicos empleados y en los criterios de gravedad de la ICD manejados.

La elección del tratamiento debe realizarse de forma individualizada, atendiendo al riesgo de recurrencia (edad avanzada, recurrencia previa y gravedad de la misma, enfermedad concomitante grave, necesidad de continuar con antibióticos) y a la gravedad de cada paciente.

Hay evidencia moderada de la superioridad de la vancomicina sobre el metronidazol, y fundamentalmente en el menor riesgo de recurrencia con la fidaxomicina respecto a los previos. Probablemente la teicoplanina sea superior a la vancomicina, pero solo hay un estudio en pacientes mayores y no se incluye en las guías más actualizadas, que son las americanas, por no estar comercializado en Estados Unidos.

No hay ninguna guía clínica de ICD específica en población mayor, en los cuáles claramente se ha demostrado un mayor riesgo de fracaso terapéutico, recurrencia y gravedad de la enfermedad. Sin embargo, con la evidencia disponible en el momento actual se podría recomendar:

- 1) Tratamiento ICD no grave: vancomicina vía oral a dosis de 125 mg cada 6 h.
- 2) ICD grave: vancomicina 500 mg cada 6 h vía oral/sonda nasogástrica (teicoplanina a dosis de 100–200 mg cada 12 h como alternativa) asociada a metronidazol intravenoso 500 mg cada 8 h. Si presenta íleo: metronidazol intravenoso junto con vancomicina rectal (500 mg diluidos en 100 ml cada 6 h).
- 3) ICD fulminante: pauta anterior. Valorar cirugía.
- 4) Primera recurrencia: fidaxomicina 200 mg cada 12 h o vancomicina pauta prolongada con reducción gradual (ver tabla 4).
- 5) Segunda recurrencia o sucesivas: TMF tras tratamiento con vancomicina, o si no está disponible, se podría utilizar cualquiera de las opciones no empleadas en la primera recurrencia. Tratamiento adyuvante con bezlotoxumab de forma intravenosa (10 mg/kg) con precaución en pacientes con cardiopatía o antecedente de insuficiencia cardiaca.

Son necesarios estudios de fragilidad en pacientes con ICD para valorar si contribuye al riesgo de su desarrollo, en su respuesta al tratamiento y pronóstico, al margen de la mayor probabilidad de recurrencia y complicaciones posquirúrgicas ya demostrada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Donskey CJ. *Clostridium difficile* in older adults. *Infect Dis Clin N Am*. 2017;31:743–56.
2. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2015;372:1539–48.
3. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) *Prévo*t 1938. *Anaerobe*. 2016;40:95–9.
4. García-Sánchez J, García-Sánchez E, García-Moro M. El microbiólogo clínico ante los cambios taxonómicos en el género *Clostridium*. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29:239–43.
5. Asensio Á, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Cost of *Clostridium difficile* associated diarrhea in Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2013;87:25–33.
6. Asensio A, Di Bella S, Lo Vecchio A, Grau S, Hart WM, Isidoro B, et al. The impact of *Clostridium difficile* infection on resource use and costs in hospitals in Spain and Italy: a matched cohort study. *Int J Infect Dis*. 2015;36:31–8.
7. Rea MC, O'Sullivan O, Shanahan F, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, et al. *Clostridium difficile* carriage in elderly subjects and associated changes in the intestinal microbiota. *J Clin Microbiol*. 2012;50:867–75.
8. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RL, Donskey CJ. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and non-epidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis*. 2007;45:992–8.

9. Donskey CJ, Kundrapu S, Deshpande A. Colonization versus carriage of *Clostridium difficile*. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29:13–28.
10. Halstead FD, Ravi A, Thomson N, Nuur M, Hughes K, Brailey M, et al. Whole genome sequencing of toxigenic *Clostridium difficile* in asymptomatic carriers: insights into possible role in transmission. *J Hosp Infect*. 2019;102:125–34.
11. Kundrapu S, Sunkesula V, Tomas M, Donskey CJ. Response to Prior and Fitzpatrick. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:362–3.
12. Curry SR, Muto CA, Schlackman JL, Pasculle AW, Shutt KA, Marsh JW, et al. Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers of *Clostridium difficile* transmission. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1094–102.
13. Alcalá Hernández L, Reigadas Ramírez E, Bouza Santiago E. Infección por *Clostridium difficile*. *Med Clín (Barc)*. 2017;148:456–63.
14. Bhutto A, Morley JE. The clinical significance of gastrointestinal changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:651–60.
15. Olsen MA, Stwalley D, Demont C, Dubberke ER. Increase age has limited impact on risk of *Clostridium difficile* infection in an elderly population. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5:ofy160.
16. Hopkins MJ, MacFarlane GT. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection. *J Med Microbiol*. 2002;51:448–54.
17. Hengsgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time of interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:742–8.
18. Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerding DN, Galgiani JN. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann Intern Med*. 1994;120:272–7.
19. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Wares KD, et al. Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:194–206.
20. Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med*. 1998;128:989–95.
21. Dingle KE, Didelot X, Quan TP, Eyre DW, Stoesser N, Golubchik T, et al. Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:411–21.
22. Bouza E, Alcalá L, Marín M, Valerio M, Reigadas E, Muñoz P, et al. An outbreak of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Spain: risk factors for recurrence and a novel treatment strategy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1777–86.
23. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:699–706.
24. McNulty C, Logan M, Donald IP, Ennis D, Taylor D, Baldwin RN, et al. Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40:707–11.
25. Settle CD, Wilcox MH, Fawley WN, Corrado OJ, Hawkey PM. Prospective study of the risk of *Clostridium difficile* diarrhoea in elderly patients following treatment with cefotaxime or piperacillin-tazobactam. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:1217–23.
26. Khan R, Cheesbrough J. Impact of changes in antibiotic policy on *Clostridium difficile*-associated diarrhoea (CDAD) over a five-year period in a district general hospital. *J Hosp Infect*. 2003;54:104–8.
27. Nelson DE, Auerbach SB, Baltch AL, Desjardin E, Beck-Sague C, Rheel C, et al. Epidemic *Clostridium difficile*-associated diarrhea: role of second- and third-generation cephalosporins. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15:88–94.
28. Guh AY, Kutty PK. *Clostridioides difficile* infection. *Ann Intern Med*. 2018;169:ITC49–64.
29. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66:e1–48.
30. Shah S, Lewis A, Leopold D, Dunstan F, Wood-house K. Gastric acid suppression does not promote clostridial diarrhoea in the elderly. *QJM*. 2000;93:175–81.
31. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Sussa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 2005;294:2989–95.
32. Sahay T, Ananthakrishnan AN. Vitamin D deficiency is associated with community-acquired *Clostridium difficile* infection: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2014;4:661, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-014-0661-6>.
33. Wang WJ, Gray S, Sison C, Arramraju S, John BK, Hussain SA, et al. Low vitamin D level is an independent predictor of poor outcomes in *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Therap Adv Gastroenterol*. 2014;7:14–9.
34. Bauer MP, Hengsgens MP, Miller MA, Gerding DN, Wilcox MH, Dale AP, et al. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl. 2:S149–53.
35. Miller MA, Louie T, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis*. 2013;13:148, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-148>.
36. Nathanson BH, Higgins TL, McGeer WT. The dangers of extreme body mass index values in patients with *Clostridium difficile*. *Infection*. 2017;45:787–93.
37. Boone A, Kennedy-Malone L, McCoy T, Lekan D, Wallace D, Rourk R. Development of a frailty index for older adults hospitalized with *Clostridium difficile* infection. *Innov Aging*. 2018;2:716–7.
38. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Hernandez AV, et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36:452–60.
39. Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9:e98400, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098400>.
40. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, Dupont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 2008;70:298–304.
41. D'Agostino RB, Collins SH, Pencina KM, Kean Y, Gorbach S. Risk estimation for recurrent *Clostridium difficile* infection based on clinical factors. *Clin Infect Dis*. 2014;58:1386–93.
42. Song JH, Kim YS. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Gut Liver*. 2019;13:16–24.
43. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet*. 2001;357:189–219.
44. Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L. Prediction tools for unfavourable outcomes in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7:e30258, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0030258>.
45. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debast SB, Harmanus C, Notermans DW, et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis*. 2008;47:1162–70.
46. Abou Chakra CN, McGeer A, Labbé AC, Simor AE, Gold WL, Muller MP, et al. Factors associated with complications of *Clostridium difficile* infection in a multicenter prospective cohort. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1781–8.
47. Lamont J.T. Kelly C.P. Bakken J.S. *Clostridioides* (formerly *Clostridium*) *difficile* infection in adults: Clinical manifestations and diagnosis, UptoDate. [actualizado 25 Oct 2018; consultado 14 Ago 2019].
48. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 2005;353:2442–9.
49. Barra-Carrasco J, Hernández-Rocha C, Ibáñez P, Guzmán-Durán AM, Álvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. *Clostridium difficile* spores and its relevance in the persistence and transmission of the infection. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31:694–703.
50. Pareja Sierra T, Hornillos Calvo M. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en el paciente anciano. *Rev Clin Esp*. 2007;207:86–90.
51. Barlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Eng J Med*. 2002;346:334–9.
52. Gateau C, Couturier J, Coia J, Barbut F. How to: diagnose infection caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:463–8.
53. Alcalá-Hernández L, Mena-Ribas A, Niubó-Bosh J, Marín-Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2016;34:595–602.
54. Bouza E, Alcalá L, Reigadas E. Optimizing the diagnostic testing of *Clostridium difficile* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14:801–8.
55. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:S63–81.
56. Cho JM, Pardi DS, Khanna S. Update on Treatment of *Clostridioides difficile* Infection. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:758–69.
57. Koo HL, Koo DC, Musher DM, DuPont HL. Antimotility agents for the treatment of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:598–605.
58. Gerding DN. Antimotility agents for the treatment of *Clostridium difficile*: is the juice worth the squeeze? *Clin Infect Dis*. 2009;48:606–8.
59. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl. 2:1–26.
60. Wong SS, Woo PC, Luk WK, Yuen KY. Susceptibility testing of *Clostridium difficile* against metronidazole and vancomycin by disk diffusion and Etest. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;34:1–6.
61. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1769–75.
62. Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol*. 1985;80:867–8.
63. Hota SS, Sales V, Tomlinson G, Salpeter MJ, McGeer A, Coburn B, et al. Oral vancomycin followed by fecal transplantation versus tapering oral vancomycin treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection: an open-label, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2017;64:265–71.
64. Sirbu BD, Soriano MM, Manzo C, Lum J, Gerding DN, Johnson S. Vancomycin taper and pulse regimen with careful follow-up for patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1396–9.
65. Bakken JS. Staggered and tapered antibiotic withdrawal with administration of kefir for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2014;59:858–61.
66. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg*. 2011;254:423–37.

67. Peprah D, Chiu AS, Jean RA, Pei KY. Comparison of outcomes between total abdominal and partial colectomy for the management of severe, complicated Clostridium difficile infection. *J Am Coll Surg*. 2019;228:925–30.
68. Ferrada P, Callcut R, Zielinski MD, Bruns B, Yeh DD, Zakrisson TL, et al. Loop ileostomy versus total colectomy as surgical treatment for Clostridium difficile-associated disease: An Eastern Association for the Surgery of Trauma multicenter trial. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83:36–40.
69. Nelson RL, Sudans KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for Clostridium difficile associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004610.
70. Carignan A, Poulin S, Martin P, Labbé AC, Valiquette L, Al-Bachari H, et al. Efficacy of secondary prophylaxis with vancomycin for preventing recurrent Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1834–40.
71. Kelly CP, Lamont JT, Bakken JS. Clostridioides (formerly Clostridium) difficile infection in adults: Treatment and prevention. *UpToDate*. 2019 [actualizado Dec 2019; consultado 12 Ago 2019].
72. Wilcox MH, Howe R. Diarrhoea caused by Clostridium difficile: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. *J Antimicrob Chemother*. 1995;36:673–9.
73. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2006;43:411–20.
74. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007;45:302–7.
75. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile Infection: Results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59:345–54.
76. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallacheru S, Bhaila I, Borchert F, et al. Relatively poor outcome after treatment of Clostridium difficile colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1586–90.
77. Asempa TE, Nicolau DP. Clostridium difficile infection in the elderly: an update on management. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1799–809.
78. Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K, Rafailidis PI, Samonis G, Falagas ME. Treatment failure and recurrence of Clostridium difficile infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systemic review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40:1–8.
79. Cober ED, Malani PN. Clostridium difficile infection in the “oldest” old: clinical outcomes in patients aged 80 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:659–62.
80. Fernandez A, Anand G, Friedenber F. Factors associated with failure of metronidazole in Clostridium difficile-associated disease. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:414–8.
81. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to Clostridium difficile. *Gut*. 1986;27:1169–72.
82. Hu MY, Maroo S, Kyne L, Cloud J, Tummala S, Katchar K, et al. A prospective study of risk factors and historical trends in metronidazole failure for Clostridium difficile infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1354–60.
83. Louie TJ, Miller MA, Crook DW, Lentnek A, Bernard L, High KP, et al. Effect of age on treatment outcomes in Clostridium difficile infection. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:222–30.
84. Yamamoto T, Abe K, Anjiki H, Ishii T, Kuyama Y. Metronidazole-induced neurotoxicity developed in liver cirrhosis. *J Clin Med Res*. 2012;4:295–8.
85. Cunha BA, Sessa J, Blum S. Enhanced efficacy of high dose oral vancomycin therapy in Clostridium difficile diarrhea for hospitalized adults not responsive to conventional oral vancomycin therapy: antibiotic stewardship implications. *J Clin Med*. 2018;7:E75.
86. Venugopal AA, Johnson S. Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic approved for treatment of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis*. 2012;54:568–74.
87. Housman ST, Thabit AK, Kuti JL, Quintiliani R, Nicolau DP. Assessment of Clostridium difficile burden in patients over time with first episode infection following fidaxomicin or vancomycin. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:215–8.
88. Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl. 2:S93–103.
89. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med*. 2011;364:422–31.
90. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe Clostridium difficile colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002;35:690–6.
91. Malamood M, Nellis E, Ehrlich AC, Friedenber FK. Vancomycin enemas as adjunctive therapy for Clostridium difficile infection. *J Clin Med Res*. 2015;7:422–7.
92. Pettit NN, DePestel DD, Fohl AL, Eyler R, Carver PL. Risk factors for systemic vancomycin exposure following administration of oral vancomycin for the treatment of Clostridium difficile infection. *Pharmacotherapy*. 2015;35:119–26.
93. Rokas KE, Johnson JW, Beardsley JR, Ohl CA, Luther VP, Williamson JC. The addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin is associated with improved mortality in critically ill patients with Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis*. 2015;61:934–41.
94. Popovic N, Korac M, Nestic Z, Milosevic B, Urosevic A, Jevtovic D, et al. Oral teicoplanin versus oral vancomycin for the treatment of severe Clostridium difficile infection: a prospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:745–54.
95. Woods EC, Wetzel D, Mukerjee M, McBride SM. Examination of the Clostridioides (Clostridium) difficile VanZ ortholog, CD1240. *Anaerobe*. 2018;53:108–15.
96. Davido B, Lepley C, Bouchand F, Dinh A, Villart M, Le Quintrec JL, et al. Oral teicoplanin as an alternative first-line regimen in Clostridium difficile infection in elderly patients: a case series. *Clin Drug Investig*. 2017;37:699–703.
97. De Lalla F, Nicolini R, Rinaldi E, Scarpellini P, Rigoli R, Manfrin V, et al. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and Clostridium difficile-associated diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:2192–6.
98. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhüdl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1996;22:813–8.
99. Vely A, Ferrada P. Role of Surgery in Clostridium difficile Infection. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33:87–91.
100. Lamontagne F, Labbé AC, Haeco O, Lesur O, Lalancette M, Patino C, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant Clostridium difficile colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg*. 2007;245:267–72.
101. Venkat R, Pandit V, Telemi E, Trofymenko O, Pandian TK, Nfonsam VN. Frailty predicts morbidity and mortality after colectomy for Clostridium difficile colitis. *Am Surg*. 2018;84:628–32.
102. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl. 2:S154–61.
103. Cobo J, Merino E, Martínez C, Cózar-Llistó A, Shaw E, Marradán T, et al. Prediction of recurrent clostridium difficile infection at the bedside: the GEIH-CDI score. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51:393–8.
104. Beinortas T, Burr NE, Wilcox MH, Subramanian V. Comparative efficacy of treatments for Clostridium difficile infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:1035–44.
105. Cornely OA, Watt M, McCrea C, Goldenberg SD, De Nigris E. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection in patients aged ≥60 years (EXTEND): Analysis of cost-effectiveness. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:2529–39.
106. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection. *N Engl J Med*. 2017;376:305–17.
107. Yang Z, Ramsey J, Hamza T, Zhang Y, Li S, Yfantis HG, et al. Mechanisms of protection against Clostridium difficile infection by the monoclonal anti-toxin antibodies actoxumab and bezlotoxumab. *Infect Immun*. 2015;83:822–31.
108. Alonso CD, Mahoney MV. Bezlotoxumab for the prevention of Clostridium difficile infection: a review of current evidence and safety profile. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1–9.
109. Informe de posicionamiento terapéutico de bezlotoxumab (Zinplava®) en la prevención de la recurrencia de la infección por Clostridium difficile en adultos con alto riesgo de recurrencia. Ministerio de Sanidad. Consumo y Bienestar Social; 2018 [consultado 22 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-bezlotoxumab-Zinplava-inf-Clostridium-difficile.pdf>
110. Garey KW, Ghantoji SS, Shah DN, Habib M, Arora V, Jiang ZD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2850–5.
111. Major G, Bradshaw L, Boota N, Sprange K, Diggie M, Montgomery A, et al. Follow-on RifAximin for the Prevention of recurrence following standard treatment of Infection with Clostridium Difficile (RAPID): a randomised placebo controlled trial. *Gut*. 2019;68:1224–31.
112. Zhang K, Beckett P, Abouanaser S, Stankus V, Lee C, Smieja M. Prolonged oral vancomycin for secondary prophylaxis of relapsing Clostridium difficile infection. *BMC Infect Dis*. 2019;19:51. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-019-3676-1>.
113. Bermejo Boixareu C, Ramos Martínez A, Tutor-Ureta P. Ninety-eight years old female treated with fecal microbiota transplantation after recurrent Clostridium difficile infection. *Med Clin (Barc)*. 2019;153:e27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2018.11.024>.
114. Bowden TA Jr, Mansberger AR Jr, Lykins LE. Pseudomembranous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis. *Am Surg*. 1981;47:178–83.
115. Guo B, Harstall C, Louie T, Veldhuyzen van Zanten S, Dieleman LA. Systematic review; faecal transplantation for the treatment of Clostridium difficile-associate disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:865–75.
116. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2017;66:569–80.
117. Hvas CL, Jorgensen SMD, Jorgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology*. 2019;156:1324–32.
118. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53:994–1002.
119. Friedman-Korn T, Livovsky DM, Maharshak N, Aviv Cohen N, Paz K, Bar-Gil Shritrit A, et al. Fecal transplantation for treatment of Clostridium difficile infection in elderly and debilitated patients. *Dig Dis Sci*. 2018;63:198–203.

120. Kassam Z, Hundal R, Marshall JK, Lee CH. Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*. 2012;172:191–3.
121. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, Greer N, Shaukat A, MacDonald R, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2015;162:630–8.
122. Burke KE, Lamont JT. Fecal transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in older adults: a review. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:1394–8.
123. Anand R, Song Y, Garg S, Girotra M, Sinha A, Sivaraman A, et al. Effect of aging on the composition of fecal microbiota in donors for FMT and its impact on clinical outcomes. *Dig Dis Sci*. 2017;62:1002–8.
124. Lagier JC, Delord M, Million M, Parola P, Stein A, Brouqui P, et al. Dramatic reduction in *Clostridium difficile* ribotype 027-associated mortality with early fecal transplantation by the nasogastric route: a preliminary report. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:159–601.
125. García-Fernández S, Morosini MI, Cobo M, Foruny JR, López-Sanromán A, Cobo J, et al. Gut eradication of VIM-1 producing ST9 *Klebsiella oxytoca* after fecal microbiota transplantation for diarrhea caused by a *Clostridium difficile* hyper-virulent R027 strain. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;86:470–1.
126. Juul FE, Garborg K, Bretthauer M, Skudal H, Øines MN, Wiig H, et al. Fecal microbiota transplantation for primary *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2018;378:2535–6.
127. Han S, Shannahan S, Pellish R. Fecal microbiota transplant: treatment options for *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2016;31:577–86.
128. Fischer M, Sipe BW, Rogers NA, Cook GK, Robb BW, Vuppalachchi R, et al. Faecal microbiota transplantation plus selected use of vancomycin for severe-complicated *Clostridium difficile* infection: description of a protocol with high success rate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:470–6.
129. Khoruts A, Rank KM, Newman KM, Viskocil K, Vaughn BP, Hamilton MJ, et al. Inflammatory bowel disease affects the outcome of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1433–8.
130. Reigadas E, Olmedo M, Valerio M, Vázquez-Cuesta S, Alcalá L, Marín M, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: Experience, protocol, and results. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31:411–8.
131. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*. 2019;118 Suppl. 1:523–31.
132. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1044–9.
133. Ramai D, Zakhia K, Ofosu A, Ofori E, Reddy M. Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness. *Ann Gastroenterol*. 2019;32:30–8.
134. Davidovics ZH, Michail S, Nicholson MR, Kocielek LK, Pai N, Hansen R, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection and other conditions in children: A Joint Position Paper From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68:130–43.
135. Ramai D, Zakhia K, Fields PJ, Ofosu A, Patel G, Shahnazarian V. Fecal Microbiota Transplantation (FMT) with Colonoscopy Is Superior to Enema and Nasogastric Tube While Comparable to Capsule for the Treatment of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2020 Mar 12 [Epub ahead of print].
136. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA*. 2014;312:1772–8.
137. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46:479–93.
138. Lee CH, Chai J, Hammond K, Jeon SR, Patel Y, Goldeh C, et al. Long-term durability and safety of fecal microbiota transplantation for recurrent or refractory *Clostridioides difficile* infection with or without antibiotic exposure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:1731–5.
139. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:500–8.
140. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteriemia transmitted by fecal microbiota transplant. *N Engl J Med*. 2019;381:2043–50.
141. Tariq R, Pardi DS, Tosh PK, Walker RC, Razonable RR, Khanna S. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection reduces recurrent urinary tract infection frequency. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1745–7.
142. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1012–7.
143. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA*. 1994;271:1913–8.
144. Barker AK, Duster M, Valentine S, Hess T, Archbald-Pannone L, Guerrant R, et al. A randomized controlled trial of probiotics for *Clostridium difficile* infection in adults (PICO). *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:3177–80.
145. Saha S, Khanna S. Management of *Clostridioides difficile* colitis: insights for the gastroenterologist. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12, 1756284819847651.
146. Aziz M, Desai M, Fatima R. Surotomycin (a novel cyclic lipopeptide) vs. vancomycin for treatment of *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Curr Clin Pharmacol*. 2019;14:166–74. <http://dx.doi.org/10.2174/1574884714666190328162637>.
147. Banach DB, Bearman G, Barnden M, Hanrahan JA, Leekha S, Morgan DJ, et al. Duration of contact precautions for acute care settings. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39:127–44.
148. Dubberke ER, Carling P, Carrico R, Donskey CJ, Loo VG, McDonald LC, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:628–45.
149. Barker AK, Zellmer C, Tischendorf J, Duster M, Valentine S, Wright MO, et al. On the hands of patients with *Clostridium difficile*: A study of spore prevalence and the effect of hand hygiene on *C. difficile* removal. *Am J Infect Control*. 2017;45:1154–6.
150. Boyce JM, Pittet D. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51:1–45.
151. Jabbar U, Leischner J, Kasper D, Gerber R, Sambol SP, Parada JP, et al. Effectiveness of alcohol-based hand rubs for removal of *Clostridium difficile* spores from hands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:565–70.
152. Oughton MT, Loo VG, Dendukuri N, Fenn S, Libman MD. Hand hygiene with soap and water is superior to alcohol rub and antiseptic wipes for removal of *Clostridium difficile*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:939–44.
153. Kundrapu S, Sunkesula V, Jury I, Deshpande A, Donskey CJ. A randomized trial of soap and water hand wash versus alcohol hand rub for removal of *Clostridium difficile* spores from hands of patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:204–6.
154. Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 2000;31:995–1000.
155. Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N, Parnell P, Verity P, Freeman J. Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 2003;54:109–14.
156. Longtin Y, Paquet-Bolduc B, Gilca R, Gervais P, Trottier S, Roussy JF, et al. Effect of detecting and isolating *Clostridium difficile* carriers at hospital admission on the incidence of *C. difficile* infections: a quasi-experimental controlled study. *JAMA Intern Med*. 2016;176:796–804.
157. Hickson M, D'Souza AL, Muthu N, Rogers TR, Want S, Rajkumar C, et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2007;335:80.
158. Lau CS, Chamberlain RS. Probiotics are effective at preventing *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med*. 2016;9:27–37.
159. Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. *Lactobacilli* and *bifidobacteria* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013;382:1249–57.
160. Liong MT. Safety of probiotics: translocation and infection. *Nutr Rev*. 2008;66:192–202.
161. Costa RL, Moreira J, Lorenzo A, Lamas CC. Infectious complications following probiotic ingestion: a potentially underestimated problem? A systematic review of reports and case series. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18:329. <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-018-2394-3>.