



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Elección del tratamiento en la diarrea asociada a *Clostridium difficile*: guías de práctica clínica o clasificaciones de riesgo



Choice of treatment in *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: Clinical practice guidelines or risk classifications

Miguel Salavert Lletí

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Actualmente la infección por *Clostridium difficile* (*C. difficile*) (ICD) se considera la principal causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados y cada vez cobra más relevancia como agente etiológico de diarreas comunitarias y de infecciones asociadas a los cuidados sanitarios¹. Su acción patógena ocurre merced a la producción por algunas cepas de toxinas A y/o B en el contexto de una alteración de la flora intestinal habitual, dando lugar a cuadros gastrointestinales que comprenden desde diarreas leves o moderadas hasta colitis pseudomembranosa, íleo y megacolon tóxico². Esta enfermedad se asocia a grupos epidemiológicos concretos, como enfermos ingresados y de edad avanzada, y a factores de riesgo como el uso de antibióticos y de fármacos supresores del ácido gástrico, inmunocompromiso o con otras comorbilidades digestivas, neoplásicas o cardiopulmonares³. La ICD ha despertado un gran interés debido a su asociación con los cuidados sanitarios y a su impacto en la morbimortalidad en los ancianos e inmunodeprimidos⁴.

En los últimos años ha habido un creciente incremento en el número de estudios publicados sobre la incidencia, los cambios en la presentación clínica y la epidemiología con la descripción de nuevos factores de riesgo. La frecuencia de la ICD en España no está suficientemente caracterizada, pero los datos disponibles indican que la incidencia está dentro del rango de los países de nuestro entorno, aunque en aumento⁵. Además, la elevada y creciente utilización de los antibióticos de amplio espectro, tanto en nuestros hospitales como en la comunidad, son factores que favorecen el crecimiento de esta enfermedad. La irrupción de la cepa del ribotipo 027 ha incrementado en algunos países la incidencia y la gravedad de la ICD. Recientemente, el ribotipo hipervirulento 027 ha emergido en algunos centros hospitalarios de nuestro país causando brotes relevantes, pero controlados, con un especial perfil clínico y epidemiológico⁶. Uno de cada 2 episodios de ICD no

es diagnosticado en los hospitales españoles por falta de sospecha clínica o por el uso de métodos diagnósticos poco sensibles. En el diagnóstico microbiológico, se recomiendan algoritmos diagnósticos basados en la detección de glutamato deshidrogenasa y en la detección molecular de los genes de las toxinas, con o sin la detección directa de las toxinas. Sin embargo, frente al fenómeno del *infradiagnóstico* de la ICD sobre el que se han dedicado estudios dirigidos y atención cada vez más concienciada⁷, hoy emerge en el sentido contrario del péndulo, un posible fenómeno de *supradiagnóstico* derivado de la sensibilidad y refinamiento de las técnicas microbiológicas de detección⁸, especialmente de las moleculares, y que puede llevar a confusión en determinados casos donde no se ejerza el adecuado criterio clínico⁹.

Una de las principales complicaciones de la ICD son las *recurrencias*, definidas como la aparición de un nuevo episodio de ICD dentro de las 8 semanas posteriores a un primer episodio que ha sido tratado correctamente y cuyos síntomas han sido inicialmente resueltos. Cerca del 85% de los pacientes diagnosticados de ICD responden adecuadamente al tratamiento antibiótico, aunque la enfermedad recurre en torno a un 20% de los pacientes en las semanas siguientes. El impacto de la recurrencia es enorme, por cuanto ha sido asociado con aumento de la mortalidad y altos costes⁵. La recurrencia se relaciona con la persistencia de esporas, una respuesta inmunitaria insuficiente y la pérdida de la diversidad de la microbiota intestinal^{1,4}. Las recurrencias, descritas entre un 15 y un 30% de los episodios, pueden ser debidas tanto a un nuevo episodio producido por la misma cepa (recidiva) como a una nueva infección causada por una cepa diferente (reinfección). Tras una primera recurrencia el paciente adquiere un 35-50% de posibilidades de presentar recaídas de nuevo y esa proporción va manteniéndose como riesgo de recurrencias subsiguientes¹⁰⁻¹². Esta recaída puede manifestarse como un cuadro clínico severo asociado a íleo o perforación intestinal hasta en el 11% de los casos. Los pacientes con una primera recurrencia tienen altas posibilidades (33-60%) de presentar nuevas recurrencias. Generalmente las recaídas ocurren durante el primer mes tras el tratamiento, aunque pueden observarse hasta transcurridos más de 4 meses¹³. Son más frecuentes en

Véase contenido relacionado en DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.07.013>

Correo electrónico: Salavert_mig@gva.es

pacientes mayores de 65 años y en los que siguen hospitalizados después del episodio inicial de diarrea por ICD. Otros factores de riesgo relacionados con la aparición de recurrencias son la persistencia de la alteración de la flora del colon (p. ej., por continuar la administración de tratamiento antibiótico durante y/o después del episodio), la gravedad del episodio inicial, la respuesta inmunitaria inadecuada frente a la toxina A de *C. difficile*, el haber sufrido episodios previos de la enfermedad, polimorfismos en el gen promotor de la interleucina-8 o continuar con la administración de medicación antiácida concomitante. Las recidivas de la enfermedad pueden ser causadas por la misma cepa inicial de *C. difficile* o por una nueva cepa. Las recaídas por la misma cepa suelen producirse en los primeros 10-14 días tras la suspensión del tratamiento dirigido frente a *C. difficile*, y se cree que son debidas a la germinación de esporas acantonadas de *C. difficile* y no por el desarrollo de resistencias bacterianas al tratamiento antibiótico utilizado. Las reinfecciones suelen ser más tardías (sobre las 4 semanas después de haber suspendido el tratamiento) y se deben a reexposición del paciente que permanece en un entorno hospitalario o de cuidados sanitarios, y en el que persisten los factores de riesgo que motivaron el episodio inicial. El diagnóstico precoz de los episodios de ICD y el tratamiento adecuado de los mismos es de extraordinaria importancia para mejorar el pronóstico de la enfermedad, posibilitar la toma de medidas que ayuden a evitar su transmisión a otros pacientes y reducir al mínimo la posibilidad de recurrencias¹⁴.

Aunque hoy es preferible hablar de estrategias de manejo, cualquiera de los fármacos utilizados en el tratamiento de la ICD debería intentar cumplir, o cubrir, al menos 4 objetivos: eliminar las formas vegetativas de *C. difficile*, bloquear la producción y actividad de las toxinas, evitar o reducir la esporulación y conservar o proteger la microbiota normal, o favorecer su reconstitución incluso. Del éxito alcanzado en todos y cada uno de estos aspectos, en ausencia de efectos adversos relevantes y en presencia de un coste asumible, se obtendrá la ecuación que favorezca o rehúse el uso de una determinada opción terapéutica.

El *tratamiento recomendado* de la ICD depende del tipo de infección y las características del paciente. Por tales motivos, en las guías terapéuticas de la ESCMID¹⁵, y en otras similares correspondientes a los grupos norteamericanos y a distintas especialidades, se clasifican las ICD en 5 grupos terapéuticos: ICD inicial no grave, ICD inicial grave, ICD con primera recurrencia (o alto riesgo de ella), ICD con múltiples recurrencias e ICD en pacientes sin posibilidad de tratamiento oral. Según esta y otras guías de sociedades científicas¹⁶, ante la aparición de una primera recurrencia o cuando exista una sospecha fundada de que el paciente pueda presentar recaídas o no responder bien a metronidazol, por sus factores de riesgo, el tratamiento de elección es vancomicina o fidaxomicina por vía oral. En caso de que aparezca una segunda recurrencia, el tratamiento que se ha mostrado más eficaz es el trasplante fecal, tras preparación durante unos días con vancomicina por vía oral. El trasplante fecal consiste en trasvasar al colon del paciente una muestra de heces de un donante sano mediante colonoscopia, sonda nasoduodenal o con material fecal encapsulado. La recolonización del colon con las bacterias trasplantadas ayuda a eliminar a *C. difficile* toxigénico y prevenir así nuevos episodios. En un metaanálisis realizado recientemente sobre más de 600 pacientes con trasplante fecal se comprobó que la eficacia de este método terapéutico a largo plazo (≥ 90 días) es de un 94,5%¹⁷. En otro estudio de evaluación del coste-efectividad de 6 estrategias de tratamiento para pacientes con ICD, bajo la perspectiva de aseguramiento público en los servicios sanitarios de Ontario (Canadá) y con un modelo de decisión analítico que simulaba costes y efectos en salud a lo largo de la vida para cada estrategia, en un paciente típico con hasta 3 recurrencias (18 semanas), fue el trasplante fecal por colonoscopia la opción dominante respecto a las otras estrategias por el caso base (87% probabilidad de ser la estrategia más beneficiosa), y siendo el umbral

dispuesto a pagar de 50.000 \$/años de vida ajustados a calidad (AVAC) ganado¹⁸. Sin embargo, en ICD recurrente, fue fidaxomicina la opción más coste-efectiva cuando no hubo posibilidad de implantar el trasplante fecal en un centro determinado, a un coste adicional de 25.968 \$ por AVAC ganado, comparada con metronidazol.

Una alternativa al trasplante es el uso de vancomicina por vía oral en dosis más elevadas en un régimen de descenso progresivo hasta hacer tratamientos de 4 o más semanas de duración, finalizando con dosis intermitentes para favorecer la eliminación de *C. difficile* del intestino, tanto en sus formas vegetativas como esporuladas. El principal inconveniente de este tratamiento que se ha invocado, pero no siempre comprobado, es que puede inducir la aparición de cepas de enterococo resistentes a vancomicina. Por ello, la consideración de nuevos fármacos frente a *C. difficile*, como fidaxomicina, que ha demostrado reducir la tasa de recurrencias en el tratamiento de un primer episodio de ICD respecto a vancomicina, e incluso el diseño y comprobación de nuevas estrategias de uso, como el tratamiento extendido en pulsos con este fármaco, permite alcanzar una mayor eficacia respecto a los tratamientos estándar, logrando no solo una tasa de curación sostenida de la ICD mucho mayor, sino además una capacidad superior en la prevención de las recurrencias, como recientemente se ha comunicado en la exposición de los datos del Estudio EXTEND¹⁹. Aparte de los estudios pivotaes de registro de fidaxomicina, los estudios «en vida real» han sido muy favorables para este fármaco en la perspectiva de disminuir el número de recurrencias en pacientes a riesgo elevado de las mismas. En un reciente trabajo cuyo objetivo del sistema de salud inglés era poder reducir la incidencia de ICD para disminuir la morbimortalidad, se obtuvieron datos consistentes del mundo real sobre la eficacia de fidaxomicina en la práctica rutinaria. La conclusión del estudio (7 hospitales, datos de 12 meses antes y de 12 meses después de la introducción de fidaxomicina) fue que el patrón de adopción del uso de fidaxomicina parecía influir y tener impacto en los resultados y evolución de la ICD, con una reducción máxima en las recurrencias y en mortalidad global en aquellos centros en que era usado como tratamiento de primera línea²⁰. Además se demostró que acortaba el tiempo medio de resolución de síntomas desde el diagnóstico, reducía la duración media de la estancia, disminuía la tasa de reingresos y reducía la tasa de ingresos en UCI (aunque no en todos los centros). Previamente ya se había demostrado incluso una reducción en la contaminación ambiental por *C. difficile* por el tratamiento con fidaxomicina en pacientes hospitalizados²¹. También la evaluación económica de fidaxomicina en el tratamiento de la ICD en poblaciones especiales de pacientes con neoplasias, tratamiento antibiótico concomitante o enfermos con enfermedad renal crónica ha demostrado que es un tratamiento coste-efectivo en comparación con vancomicina, de acuerdo con el modelo económico que se diseñó y las premisas consideradas²².

Recientemente han sido dados a conocer también los datos procedentes de los ensayos que han evaluado el uso de un anticuerpo monoclonal, bezlotoxumab, específico de la toxina de *C. difficile*, adicionado al fármaco central elegido para tratamiento de los episodios de ICD²³. Pese a configurar una estrategia atractiva de tratamiento de combinación (bezlotoxumab sumado a metronidazol, vancomicina o incluso fidaxomicina), con lo que ello pueda conllevar de costes aditivos, los resultados aún mostraron que la tasa de recurrencias se establecía en el 17%, una cifra en nada cercana a las expectativas creadas a priori y que deberá influir en la actualización de las guías de recomendaciones en el manejo de la ICD. No olvidemos que los 2 principales objetivos del tratamiento de la ICD deben ser la curación del episodio agudo, en primer lugar, y la disminución de la tasa, retraso o evitación de las recurrencias.

Con todo ello, haciendo balance e intentando conseguir un apropiado *focus and scope* en el tratamiento de la ICD, los clínicos que manejan casos de pacientes complicados, graves, o de alto riesgo de recurrencia de ICD, deberán optar por una estrategia²⁴ que pueda

alcanzar la mejor tasa de cura clínica sostenida junto a la menor tasa de recurrencias posibles, con el menor coste ecológico asumible sobre la microbiota fecal y la mayor seguridad deseable. Por ello, frente a la estrategia de «restauroterapia» del microbioma intestinal mediante procedimientos de trasplante (o transferencia) de microbiota fecal de donantes sanos, cuya eficacia ha sido demostrada y contrastada, o la opción de la «inmunoterapia» mediante tratamientos biológicos basados en anticuerpos monoclonales neutralizantes de la toxina cuya capacidad deberá ser aún confirmada²⁵, cabe la posibilidad de plantear una estrategia de «extensoterapia», es decir, un tratamiento extendido por pulsos (por ello, también podría ser denominado como «pulsoterapia»). ¿Con cuál fármaco? Probablemente ya no con vancomicina, sino con el fármaco anti-*C. difficile* más eficaz existente en estos momentos para tratamiento de las primeras recurrencias y para la prevención de las mismas, fidaxomicina, por toda la información acumulada y disponible en ensayos clínicos, estudios de cohortes y datos de «vida real»²⁶. De esta forma, tal vez podamos mejorar el manejo y conseguir una mayor minimización de las recurrencias de la ICD en pacientes de alto riesgo²⁷, en los cuales causa mayor grado de fragilidad, dependencia, pérdida de calidad de vida individual y familiar, problemas en la sostenibilidad del sistema sanitario y una elevada morbimortalidad.

Con el fin de elegir el fármaco más adecuado, o la estrategia más óptima, o de combinarlas adecuadamente, puesto que no tendrían por qué ser excluyentes (recordemos entre otros el tratamiento actual de la tuberculosis, o el de la infección por *Helicobacter pylori*, por ejemplo), necesitamos de herramientas discriminativas que ayuden a la selección de la mejor opción. Clásicamente, han sido las guías de práctica clínica y sus recomendaciones los instrumentos elegidos para tal fin, pese a su necesidad constante de actualización e incorporación de nuevas evidencias en un mundo en transformación digital constante, lo cual ha podido limitar su versatilidad, adecuación al momento, aplicación al entorno clínico y epidemiológico propio y, en definitiva, idoneidad y fiabilidad que pudiera orientar de forma fiable y segura a los distintos especialistas que abordan el manejo de la ICD. En ocasiones, distintas guías han sembrado recomendaciones antagónicas y contradictorias²⁸, o incluso anacrónicas y desfasadas, que han generado más confusión y perplejidad que verdadera ayuda y consejo práctico. Es más, una de las limitaciones principales de las guías, internamente a ellas y entre sí, es la variabilidad de las definiciones y criterios de gravedad (o levedad) de la ICD, del riesgo de complicaciones, de los factores de riesgo de recurrencia y, en ocasiones, hasta de los mismos factores promotores de la ICD, absolutamente heterogéneos y nada uniformes entre unas y otras. Una potencial manera de subsanar estas limitaciones de las guías ha sido el diseño y la utilización de escalas o clasificaciones de riesgo, los llamados «scores» o sistemas de puntuación, con intención muchos de ellos de tener aplicación útil e inminente «a la cabecera del enfermo», bien se hubieran proyectado en la evaluación de los criterios de gravedad de la ICD como respecto a los factores de riesgo de recurrencia de la misma. Podrían actuar no solo como herramientas discriminativas, sino también disfrutar de un carácter predictivo. No olvidemos que la obtención de un buen «score» no es nada fácil, requiere mucha observación clínica y conocimiento de la materia, una pericia especial en la selección de los ítems y valores, y especialmente un apoyo matemático y estadístico notables. Además, es aconsejable establecer la necesaria cohorte de derivación, y subsiguientemente la comprobación y buen «rodaje» del «score» en una adecuada cohorte de validación. Todo ello para hacerlo aplicable, de la forma más fácil posible, a nuestro medio, a nuestros pacientes y al «mundo real». Estas herramientas discriminativas y predictivas podrían ser de ayuda en la mejor elección de un fármaco, o de una estrategia terapéutica, haciendo la decisión más óptima y coste-efectiva, en un momento donde la crisis económica y el gasto sanitario tanto

influyen en las decisiones de los gestores de salud y en los propios clínicos asistenciales hacia políticas más bien restrictivas.

Desde esta perspectiva y con esta intención se da cabida en este número de la revista EIMC al artículo de Vivanco-Gallego et al. sobre el uso de un sistema de puntuación para la prescripción de fidaxomicina en la ICD en el tratamiento de pacientes de alto riesgo de recurrencias²⁹. En el sistema de puntuación planteado por los autores, cuando los pacientes con ICD sintomática confirmada microbiológicamente alcanzaban ≥ 4 puntos se consideraba el tratamiento con fidaxomicina. Las variables incluidas eran la edad (> 65 años: 1 punto; > 80 años: 2 puntos), la insuficiencia renal ($\text{Cr} > 1,5$ mg/dl: 1 punto), el índice de Horn modificado 3 o 4 (1 punto), los episodios previos (1 episodio: 1 punto; 2 episodios: 3 puntos) y la necesidad de seguir con antibióticos (1 punto). Pese al escaso número (13) de pacientes analizados en la serie y la indicación muchas veces en segundos o subsiguientes episodios de recurrencia de ICD, se consiguió en el periodo de estudio un 71,4% de no recurrencias de los mismos tras el tratamiento con fidaxomicina. La mediana de edad de los pacientes incluidos era de 80,5 años y un tercio eran clasificados como episodios graves, si bien no se describen casos de ribotipo 027 en la serie, factores todos ellos que podrían haber «estresado» el uso del sistema de puntuación e influido en los resultados del tratamiento con fidaxomicina. Llama la atención la no inclusión de algunos biomarcadores (PCR) o algún parámetro analítico adicional (lactato, albúmina, recuento de leucocitos) entre las variables de evaluación de los episodios que los autores seleccionaron para su escala y la insuficiente justificación de su exclusión en la metodología, aunque probablemente estos factores se relacionan más con la predicción de gravedad y complicaciones que no con el hecho del riesgo de recurrencia. La escala ideada queda como una propuesta interesante aunque pendiente de ratificación en cohortes de validación complementarias por el propio grupo investigador o en otros centros, dado que además no se pudo asegurar que la herramienta de decisión clínica fuera aplicada a toda la cohorte de ICD en ese periodo y todos aquellos con puntuación ≥ 4 puntos fueran tratados con fidaxomicina. Más interesante incluso pudo ser la experiencia aportada en cuanto a la utilidad de fidaxomicina en primeras recidivas (éxito de tratamiento del 100%; 6/6), mientras que el porcentaje de respuesta caía drásticamente (al 55%; 5/9) si se utilizaba en recidivas posteriores, aun en el marco de limitación del tamaño de la serie.

Aunque existen otros varios «scores» en la literatura, con diferente bondad de rendimiento discriminatorio o predictivo, no es objeto de este editorial realizar una comparativa exhaustiva entre los mismos; el objetivo de todo ello debe tener como intención no tanto el proponer un sistema de puntuación concreto sino más bien estimular la implementación del uso razonado de alguno de ellos. Mientras tanto, quedamos a la espera de poder evaluar nuevas herramientas predictivas de recurrencia de ICD más completas, «refinadas» y precisas que calculen este riesgo con mayor exactitud a fin de promover una decisión terapéutica más óptima, segura y sobre todo coste-efectiva para el enfermo, y para nuestro sistema sanitario. ¿Podría ser esta el recientemente publicado GEIH-ICD score?, una genuina y oriunda herramienta clínica predictiva del riesgo de recurrencia³⁰.

Bibliografía

- Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:529–49.
- Voth DE, Ballart JD. *Clostridium difficile* toxins: Mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:247–63.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:431–55.

4. Cózar-Llistó A, Ramos-Martínez A, Cobo J. *Clostridium difficile* infection in special high-risk populations. *Infect Dis Ther.* 2016;5:253–69.
5. Alcalá Hernández L, Reigadas Ramírez E, Bouza Santiago E. *Clostridium difficile* infection. *Med Clin (Barc).* 2017;148:456–63.
6. 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. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-017-2991-y> [Epub ahead of print].
7. Alcalá L, Martín A, Marín M, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez T, et al., Spanish *Clostridium difficile* Study Group. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: Where is the problem? *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:E204–13.
8. Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA, Leslie JL, Chin DL, Wang S, et al. Overdiagnosis of *Clostridium difficile* infection in the molecular test era. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1792–801.
9. Dubberke ER, Burnham CA. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: Treat the patient, not the test. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1801–2.
10. Wilcox MH, Fawley WN, Settle CD, Davidson A. Recurrence of symptoms in *Clostridium difficile* infection—relapse or reinfection. *J Hosp Infect.* 1998;38:93–100.
11. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:1–26. Suppl 3.
12. Alonso R, Gros S, Peláez T, García de Viedma D, Rodríguez-Creixéms M, Bouza E. Molecular analysis of relapse vs re-infection in HIV-positive patients suffering from recurrent *Clostridium difficile* associated diarrhoea. *J Hosp Infect.* 2001;48:86–92.
13. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. [Infections caused by *Clostridium difficile*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:254–63.
14. Alcalá Hernández L, Mena Ribas A, Niubó Bosh J, Marín Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:595–602.
15. Crobach MJ, Planché 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 Suppl 4:S63–81.
16. Fehér C, Mensa J. A comparison of current guidelines of five international societies on *Clostridium difficile* infection management. *Infect Dis Ther.* 2016;5:207–30.
17. Li YT, Cai HF, Wang ZH, Xu J, Fang JY. Systematic review with meta-analysis: Long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:445–57.
18. Lapointe-Shaw L, Tran KL, Coyte PC, Hancock-Howard RL, Powis J, Poutanen SM, et al. Cost-effectiveness analysis of six strategies to treat recurrent *Clostridium difficile* infection. *PLoS One.* 2016;11:e0149521.
19. Guery B, Menichetti F, Goldenberg S, Bisnauthsing K, Aguado JM, Anttila VJ, et al. Randomised, controlled, open-label study comparing the efficacy of extended-pulsed fidaxomicin (EPFX) with vancomycin therapy for sustained clinical cure of *Clostridium difficile* infection in an older population: The EXTEND study [abstract EP0363] 27th ECCMID. [consultado Abril 2017]. Viena, Austria. 2017. Disponible en: <http://www.eccmidlive.org/>
20. Goldenberg SD, Brown S, Edwards L, Gnanarajah D, Howard P, Jenkins D, et al. The impact of the introduction of fidaxomicin on the management of *Clostridium difficile* infection in seven NHS secondary care hospitals in England: A series of local service evaluations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35:251–9.
21. Biswas JS, Patel A, Otter JA, Wade P, Newsholme W, van Kleef E, et al. Reduction in *Clostridium difficile* environmental contamination by hospitalized patients treated with fidaxomicin. *J Hosp Infect.* 2015;90:267–70.
22. Rubio-Terrés C, Cobo Reinoso J, Grau Cerrato S, Mensa Pueyo J, Salavert Lletí M, Toledo A, et al. Economic assessment of fidaxomicin for the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) in special populations (patients with cancer, concomitant antibiotic treatment or renal impairment) in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:2213–23.
23. 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.
24. Fehér C, Soriano A, Mensa J. A review of experimental and off-label therapies for *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Ther.* 2017;6:1–35. <http://dx.doi.org/10.1007/s40121-016-0140-z>.
25. Bartlett JG. Bezlotoxumab – A new agent for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2017;376:381–2.
26. Fehér C, Múñez Rubio E, Merino Amador P, Delgado-Iribarren García-Campero A, Salavert M, Merino E, et al. The efficacy of fidaxomicin in the treatment of *Clostridium difficile* infection in a real-world clinical setting: A Spanish multi-centre retrospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36:295–303.
27. Dieterle MG, Young VB. Reducing recurrence of *C. difficile* infection. *Cell.* 2017;169:375.
28. Goyal H, Singla U. Infectious Diseases Society of America or American College of Gastroenterology guidelines for treatment of *Clostridium difficile* infection: Which one to follow? *Am J Med.* 2015;128:e17.
29. Vivanco-Gallego MJ, Jiménez-López MA, Gioia F, Ibañez-Segura D, Romero-Vivas J, Cobo J. Uso de un sistema de puntuación para la prescripción de fidaxomicina en la infección por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.07.013>, pii: S0213-005X(16)30243-9. [Epub ahead of print].
30. Cobo J, Merino E, Martínez C, Cózar-Llistó A, Shaw E, Marrodán T, et al. Prediction of recurrent *Clostridium difficile* infection at the bedside: The GEIH-CDI score. *Int J Antimicrob Agents.* 2017. pii: S0924-8579(17)30350-3. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.010. [Epub ahead of print].