

# Actualización en el diagnóstico y manejo de la Infección por *Clostridioides difficile*

CHRISTIAN VON MUHLENBROCK<sup>1,2,3</sup>, PAULINA NÚÑEZ<sup>1,2,4</sup>,  
RICARDO ESPINOZA<sup>5</sup>, RODRIGO QUERA<sup>1,2</sup>

## Update in diagnosis and management of *Clostridioides difficile*

*Clostridioides difficile* (*C. difficile*) is one of the leading causes of infection associated with health care with high morbidity and mortality, especially among hospitalized older adults. The increase in the use of antibiotics has been associated with a higher number of cases and greater virulence. Its clinical presentation ranges from asymptomatic carriers to toxic megacolon. Studies with stool tests (glutamate dehydrogenase, toxins A and B, and nuclear acid amplification techniques) should be considered in these cases. Fidaxomicin, fecal microbiota transplant, and new therapies such as monoclonal antibodies have been incorporated into the therapeutic arsenal, with a higher level of evidence. Nevertheless, the severity, patient comorbidity, recurrence risk factors, and the economic cost of each therapeutic option must be considered. This review aims to update the last guidelines proposed by the Chilean Societies of Gastroenterology and Infectious Diseases published in 2016, providing the latest recommendations regarding prevention, diagnosis, and treatment of *C. difficile* infection.

(Rev Med Chile 2023; 151: 887-898)

**Key words:** *Clostridioides*; Diagnosis; Recurrence; Treatment.

### RESUMEN

El *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) es una de las principales causas de infección asociada a la atención de salud con una elevada morbimortalidad, sobre todo en adultos mayores hospitalizados. El aumento en el uso de antibióticos ha ido de la mano con el incremento en el número de casos y de una mayor virulencia. Su presentación clínica va desde portadores asintomáticos hasta megacolon tóxico, escenarios que deben ser considerados al momento de realizar el estudio con exámenes de deposiciones (glutamato deshidrogenasa, toxinas A y B y técnicas de amplificación ácidos nucleares). Se han incorporado al arsenal terapéutico, con mayor nivel de evidencia, la fidaxomicina, trasplante microbiota fecal y recientemente nuevas terapias como anticuerpos monoclonales. Sin embargo, la gravedad de la infección, comorbilidad del paciente, presencia factores de recurrencia, el acceso y el costo económico de cada una de las opciones terapéuticas deben ser considerados. El objetivo de esta revisión es actualizar el manejo propuesto por las Sociedades Chilenas de Gastroenterología e Infectología publicadas el 2016 incorporando las últimas recomendaciones con respecto a prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por *C. difficile*.

**Palabras clave:** *Clostridioides*; Diagnóstico; Recurrencia; Tratamiento.

<sup>1</sup>Departamento Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Centro de Enfermedades Digestivas, Clínica Universidad de los Andes. Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Sección de Gastroenterología, Departamento Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, Facultad Medicina Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>5</sup>Unidad Infectología, Servicio Medicina Interna, Clínica Universidad de los Andes. Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

Conflictos de intereses: No  
Financiamiento: No

Recibido el 25 de julio de 2022,  
aceptado el 24 de julio de 2023.

Correspondencia a:  
Christian von Muhlenbrock P.  
Departamento Medicina Interna,  
Universidad de los Andes. Av. San  
Carlos de Apoquindo 2200, Las  
Condes. Santiago, Chile.  
christianvon@uandes.cl

El *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), inicialmente llamado *Clostridium difficile*, es una bacteria anaerobia gram positiva formadora de esporas y productora de toxinas que fue identificada por primera vez en 1978<sup>1</sup>. El cambio de nombre se debió a su reclasificación en la familia de las *Peptostreptococcaceae* denominándolo *Peptoclostridium* mediante estudios moleculares de la 16S rRNA<sup>2</sup>. Para minimizar el impacto en el mundo médico y confusión de nombres, se optó por el término *Clostridioides* para mantener la letra "C" en las abreviaciones como la que usaremos en esta revisión<sup>3</sup>. Este patógeno puede colonizar el tracto digestivo humano pudiendo producir un cuadro de diarrea cuando se altera la microbiota intestinal como ocurre con el uso de antibióticos. El *C. difficile* es una de las principales causas de infección asociada a atención de salud con elevada morbimortalidad, sobre todo en adultos mayores hospitalizados<sup>4</sup>. Sus manifestaciones clínicas van desde portadores asintomáticos hasta megacolon tóxico<sup>5</sup>. El objetivo de esta revisión es actualizar el manejo propuesto por las Sociedades Chilenas de Gastroenterología e Infectología publicadas el 2016<sup>6</sup> incorporando las últimas recomendaciones con respecto a prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por *C. difficile* (ICD). Se realizó una evaluación sistemática de la literatura, utilizando los términos MeSH: "*Clostridioides difficile*" "treatment" "epidemiology" "infection" "guideline" "recurrence" "fecal microbiota" mediante metabuscadores Pubmed y Medline. Se buscaron publicaciones posteriores al 2016 con mejor nivel de evidencia como metanálisis revisiones sistemáticas y estudios randomizados en español e inglés.

### Epidemiología, factores de riesgo y definiciones

La ICD es una causa frecuente de diarrea asociada a antibióticos y su colonización ocurre vía fecal-oral favorecida por la disrupción de la flora intestinal, término conocido como disbiosis<sup>7</sup>. El aumento en el uso de antibióticos, ha ido de la mano con el incremento en el número de casos particularmente en mayores de 65 años<sup>8</sup>. En el último boletín del Ministerio de Salud de Chile (periodo 2013-2018), se confirmaron 1687 casos de *C. difficile* con mayor frecuencia el 2015 y menor el año 2017<sup>9</sup>. Se estima que el 3% de los adultos sanos es portador asintomático, prevalencia que aumenta a 10-50% en residentes de hogares

de larga estadía<sup>10,11</sup>. Estudios han demostrado que las personas portadoras de *C. difficile* tienen una menor probabilidad de presentar una ICD al compararlos con el grupo que se expone por primera vez a esta bacteria, probablemente debido a diferencias en la inmunidad innata y adaptativa<sup>12</sup>. Este aumento en la incidencia también se ha observado en población pediátrica siendo mayor en niños con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)<sup>13,14</sup>.

El principal factor de riesgo de ICD es el uso de antibióticos, sin embargo, otros factores como edad avanzada, hospitalización y algunas comorbilidades deben ser también consideradas<sup>15</sup>. En esta última destaca la alimentación enteral<sup>16</sup>, quimioterapia<sup>17</sup>, EII<sup>18</sup>, cirrosis hepática<sup>19</sup>, obesidad<sup>20</sup> y, en menor medida, la supresión ácida<sup>21</sup>. Esta última ha sido cuestionada durante los últimos años, dado que la mayoría de los estudios incluyeron pacientes con mayores comorbilidades (Tabla 1). Con respecto al uso de antibiótico, su rol podría estar dado por la alteración de la microbiota, en especial la disminución de Bacteroides<sup>22</sup>. Los antibióticos que se han asociado con mayor frecuencia son las fluoroquinolonas, clindamicina, penicilinas y cefalosporinas, sin embargo, todo antimicrobiano, incluyendo metronidazol y vancomicina, pueden predisponer a la ICD (Tabla 2)<sup>23</sup>. Esto se observó durante la pandemia por COVID-19 donde el mayor uso de cefalosporinas se correlacionó con un aumento en los casos de *C. difficile*<sup>24</sup>. Por el contrario, en Inglaterra, la disminución en el uso de quinolonas, se reflejó en una menor incidencia de ICD<sup>10</sup>. El riesgo, tras el cese de tratamiento puede ser hasta 3 meses, siendo mayor en las primeras 4 semanas<sup>25</sup>.

### Infección por *C. difficile*

La diarrea (más de 3 deposiciones en 24 hrs) es la manifestación principal, pudiendo presentar dolor abdominal, febrículas, náuseas y anorexia. La fiebre se puede presentar en un 15% de los casos<sup>26</sup>. Las deposiciones líquidas se producen por la producción de toxina A y B que inactivan la guanosina trifosfatasa tipo Rho (Rho GTPasa) llevando a la muerte del colonocito, pérdida de la barrera intestinal y a una colitis neutrofílica<sup>27</sup>. Esto puede manifestarse en diarrea con mucosidad o sangre, llegando a presentarse en algunos casos como hematoquecia. La ICD se puede definir

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a ICD<sup>7,10-21</sup>

Factores de riesgo asociados a primer episodio de ICD	Factores de riesgo asociados a recurrencia de ICD	Factores de riesgo para desarrollar ICD grave
Uso de ATB (Tabla 2)	Mayores de 65 años	Mayores de 65 años
Número de ATB usados	Comorbilidades:	Leucopenia < 4.000
Inhibidores bomba de protones	- Diabetes	Leucocitosis > 20.0000
Mayores de 65 años	- Insuficiencia cardíaca	Hipoalbuminemia 2,5 g/dL
Hospitalización reciente	- Demencia	Proteína C reactiva 15 mg/dL
Alimentación enteral	Requerir otro tratamiento ATB intra-tratamiento ICD	
Obesidad	Creatinina sérica 1,2 mg/dL	
Enfermedad inflamatoria intestinal		
Cirrosis hepática		
Pacientes oncológicos en quimioterapia		

ICD: Infección por *Clostridioides difficile*; ATB: Antibiótico.

Tabla 2. Riesgo relativo según familia de antibióticos asociados a ICD<sup>46</sup>

ATB frecuentemente asociados	ATB ocasionalmente asociados	ATB rara vez asociados (pero no exentos de riesgo)
- Fluoroquinolonas	- Macrólidos	- Aminoglicósidos
- Clindamicina	- Cefalosporinas primera generación.	- Tetraciclinas
- Penicilinas	- Trimetropin-sulfametoxazol	- Tigeciclina
- Cefalosporinas segunda, tercera y cuarta generación	- Sulfonamidas	- Cloramfenicol
- Carbapenémicos		- Metronidazol
		- Vancomicina

ICD: Infección por *Clostridioides difficile*; ATB: Antibiótico.

como grave cuando se asocia a leucocitosis > 15.000 cel/mL y/o creatinina  $\geq$  1,5 mg/dL y como fulminante cuando se presenta con hipotensión, shock, íleo o megacolon (diámetro en colon transverso  $\geq$  7 cm o  $\geq$  12 cm en ciego)<sup>28</sup>.

La recurrencia de la ICD se define como un nuevo episodio que se presenta dentro de las 8 semanas posteriores al fin del tratamiento antibiótico<sup>28</sup>. Hasta 25% de los pacientes puede presentar una recurrencia los primeros 30 días<sup>29</sup>, prevalencia que puede aumentar hasta 60% tras un tercer episodio. Este aumento del riesgo de nuevos episodios de ICD se debe al mayor grado de disbiosis producido por los antibióticos<sup>30</sup>. Los factores asociados a un mayor riesgo de recurrencia se muestran en la Tabla 1. El diagnóstico diferencial debe considerar diarrea asociada a antibióticos, Síndrome de Intestino Irritable post infeccioso, EII, diarrea infecciosa de otra causa, enfermedad celíaca y colitis microscópica, entre otras.

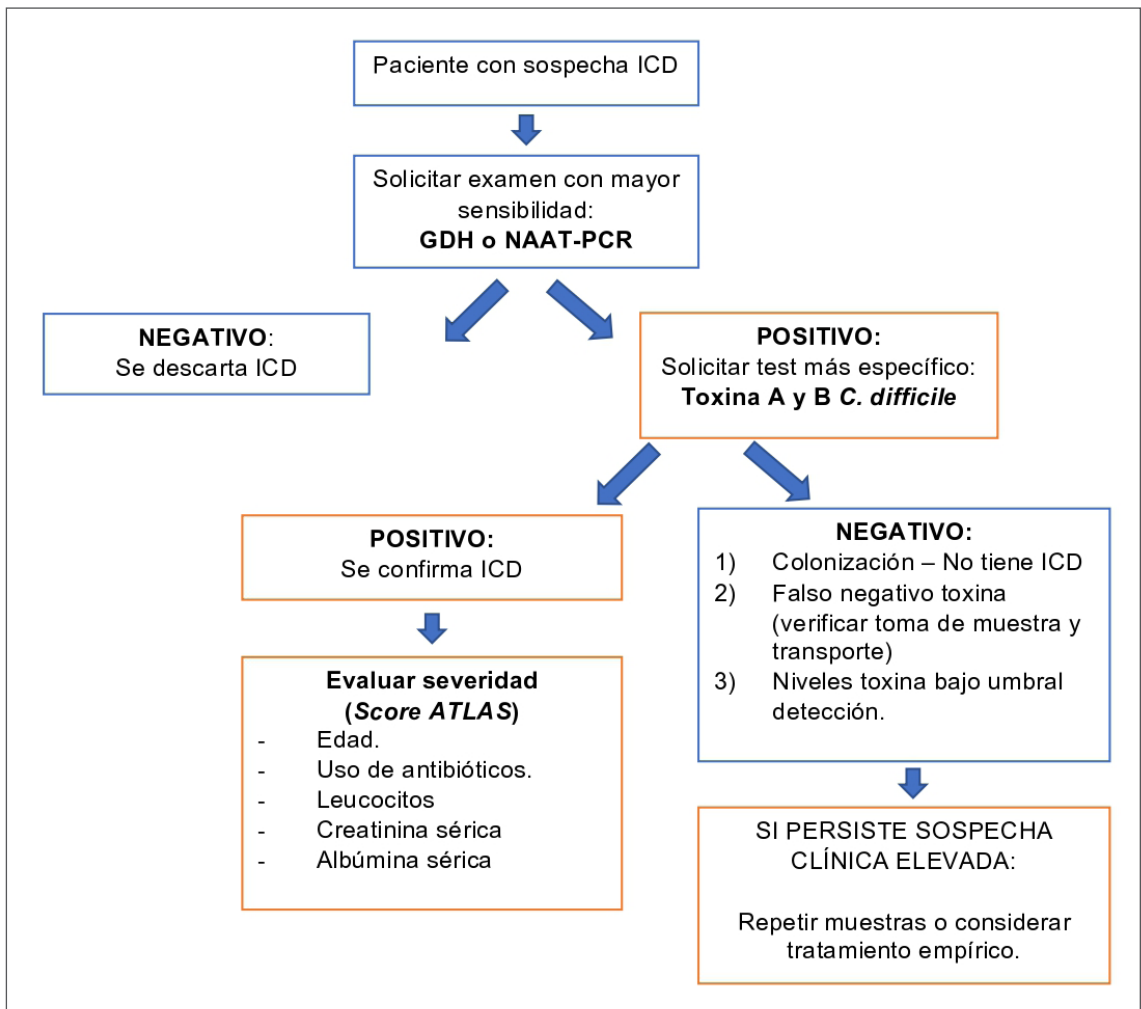
Se han descrito presentaciones inusuales de ICD como enteropatía perdedora de proteínas,

fiebre de origen desconocido en pacientes hospitalizados, apendicitis, enteritis y casos anecdóticos de celulitis, bacteremia y artritis reactiva<sup>31-34</sup>.

### Aproximación diagnóstica

Se debe estudiar ICD cuando cuadro clínico sea sugerente y en presencia de deposiciones líquidas<sup>35</sup>. No se recomienda tomar exámenes para controlar curación, dado que pueden permanecer positivos posterior al tratamiento<sup>35</sup>. En pacientes con sospecha de ICD e íleo, se puede tomar una muestra con hisopado rectal<sup>36</sup>.

Dentro de los estudios disponibles, la Amplificación de los Ácidos Nucleicos (NAATs-PCR) del gen toxina B *C. difficile* (tcdB) posee una alta sensibilidad pero discreta especificidad para ICD<sup>37</sup>. Su resultado se obtiene de manera rápida pero no distingue portadores asintomáticos, pudiendo generar un sobrediagnóstico<sup>38</sup>. Otro método diagnóstico utilizado, disponible y económico, es el inmunoensayo para antígeno glutamato

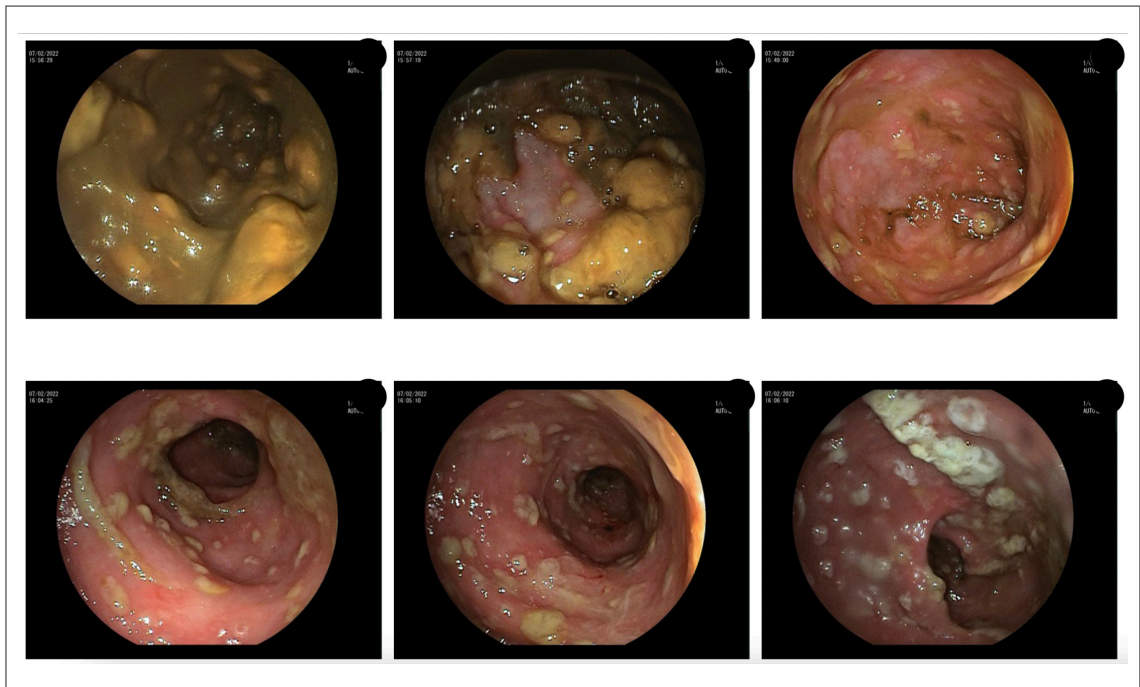


**Figura 1.** Propuesta estudio inicial frente sospecha de Infección por *Clostridioides difficile* (ICD). Adaptado de Kelly C, et al. 2021<sup>28</sup>.

deshidrogenasa (GDH) es producido por todos los subtipos de *C. difficile*, por lo tanto, no puede distinguir entre una cepa toxigénica de una no toxigénica. Es útil como aproximación diagnóstica y buen método de pesquisa<sup>38</sup>. El inmunoensayo para toxinas en deposiciones A y B, por su parte, una opción más económica con buena especificidad pero menor sensibilidad (75-90%) con relación al NAAT-PCR<sup>39</sup>. Se debe tener en cuenta que la toxina se degrada a temperatura ambiente, debiendo conservar la muestra a 4°C y enviar a la brevedad. Los cultivos para *C. difficile* requieren varios días, se debe complementar con estudio NAATs y son sólo de utilidad en estudios epidemiológicos<sup>39</sup>.

Se ha visto que la detección de la toxina ultrasensible y su concentración se correlacionan con la gravedad de la ICD y mejora su sensibilidad en comparación con el estudio de toxinas convencional<sup>40</sup>. Recientemente, se validaron modelos predictivos de gravedad, destacando el ATLAS (*Age Treatment Leukocyte Albumin Serum Creatinine*) con un ROC 0.78 para predecir gravedad<sup>41</sup>. En la Figura 1 proponemos un algoritmo diagnóstico.

El estudio imagenológico con tomografía de abdomen y pelvis o incluso radiografía de abdomen simple, debe realizarse ante la sospecha de un cuadro grave o fulminante con el fin de descartar la presencia de megacolon tóxico. Dado el riesgo de perforación, se sugiere realizar la colonoscopia



**Figura 2.** Paciente con colitis ulcerosa e Infección por *Clostridioides difficile* se realiza colonoscopia que muestra en transverso, descendente y sigmoideas abundantes mucosidades amarillas bien adheridas compatibles con pseudomembranas, visualizando erosiones menores a 5 mm al lavar con suero fisiológico.

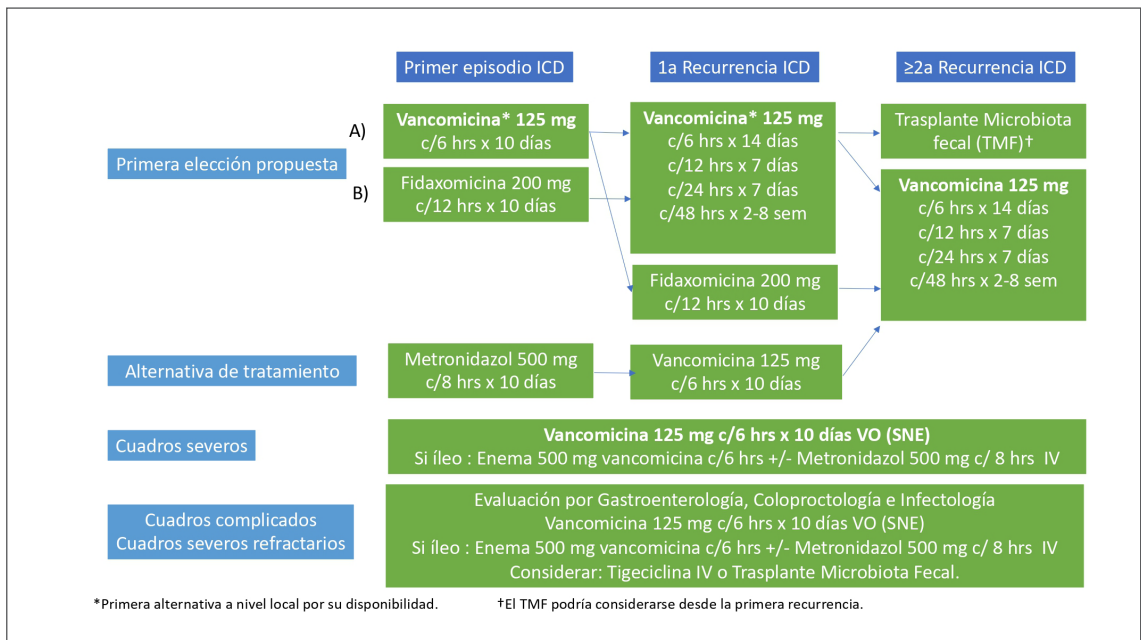
solo en caso de sospechar otro diagnóstico. La presencia de una mucosa edematosa, con pérdida del patrón vascular, friabilidad y pseudomembranas amarillo-blanquecinas (Figura 2) son sugerentes de ICD<sup>42,43</sup>.

### Principios generales del manejo

Ante la sospecha de ICD, se deben establecer precauciones de contacto y recalcar la importancia de la higiene de manos con agua y jabón, dado que las esporas de *C. difficile* son resistentes al alcohol gel. Un estudio reciente mostró que el uso de guantes no reemplaza las precauciones estándar<sup>44</sup>. Se deben interrumpir los antibióticos no indispensables o disminuir la duración de estos de no ser posible su suspensión<sup>45</sup>. De ser necesario, se sugiere cambiar a una terapia antibiótica que tenga un menor riesgo de ICD tales como aminoglicósidos, tetraciclinas, tigeciclina, cloranfenicol, metronidazol y vancomicina (Tabla 2)<sup>46,47</sup>. Se debe además suspender en lo posible inhibidores de la bomba de protones (IBP)<sup>39</sup>.

Se debe definir la necesidad de hospitaliza-

ción observando la hidratación, tolerancia oral, o criterios de gravedad señalados previamente. Pacientes con sospecha de ICD con PCR positiva para *C. difficile* y toxina negativa no se beneficiarían de iniciar tratamiento<sup>48</sup>. En caso de ICD grave o fulminante debe considerarse el ingreso a Unidad de Paciente Crítico. El manejo de soporte incluye hidratación y evitar el desbalance hidroelectrolítico. Preferir dieta liviana baja en residuos. Dado que la diarrea es de causa colónica, no se requieren medidas como dietas libres de lactosa. Evitar agentes antiespasmódicos como loperamida o derivados de atropina por el mayor riesgo de megacolon tóxico. En cuadros de diarrea con persistencia de desequilibrio hidroelectrolítico, preferir antisecretores como racecadotril, un inhibidor de la encefalina<sup>49</sup>. El manejo específico dependerá de la gravedad y número de recurrencias. En la Figura 3 proponemos una aproximación al manejo basado en las últimas recomendaciones publicadas el año 2021 tanto de las Sociedades Gastroenterología Norteamericana<sup>27,34</sup> como de Infectología y Microbiología Europea<sup>39</sup>.



**Figura 2.** Paciente con colitis ulcerosa e Infección por *Clostridioides difficile* se realiza colonoscopia que muestra en transversos, descendente y sigmoides abundantes mucosidades amarillas bien adheridas compatibles con pseudomembranas, visualizando erosiones menores a 5 mm al lavar con suero fisiológico.

### Manejo infección inicial y recurrente no fulminante

En un primer episodio, las últimas guías internacionales recomiendan el tratamiento inicial con fidaxomicina dado que ha demostrado ser superior a metronidazol con menor tasa de recurrencia<sup>50,51</sup>. En contraposición, la guía nacional publicada el 2016 sugiere el uso de metronidazol como primera alternativa, basado en estudios de cohorte previos al año 2010<sup>6</sup>. El uso de fidaxomicina se fundamentaría en una menor tasa de recurrencia en comparación con vancomicina (13 vs 27%) aunque con similar tasa de curación (88 vs 86%). Fidaxomicina también provocaría una menor alteración de la microbiota intestinal<sup>52</sup>. Sin embargo, es importante considerar el acceso a este antibiótico y el costo económico (tratamiento \$5360 USD). Sin embargo lo anterior, estudios recientes señalan que, en un primer episodio leve en pacientes de bajo riesgo, el metronidazol podría ser una opción cuando vancomicina o fidaxomicina no estén disponibles<sup>53,54</sup>. En casos graves, fidaxomicina, de estar disponible, sería la primera opción terapéutica por tener una menor

tasa de recurrencia comparado con vancomicina y metronidazol pese a tener igual efectividad<sup>55-56</sup>. Por lo expuesto previamente, proponemos que metronidazol pudiera ser indicado en pacientes con ICD leve sin factores de riesgo de recurrencia (Tabla 1) y en nuestro medio, la vancomicina por su mayor efectividad, debería ser indicada en pacientes con ICD leve con comorbilidad asociada y/o factores de recurrencia y en ICD grave.

Ante la primera recurrencia, si el tratamiento inicial fue con metronidazol, se debe tratar con vancomicina oral o, de estar disponible, fidaxomicina<sup>57</sup>. En pacientes con alto riesgo de recurrencia (mayores de 65 años, ICD grave o en tratamiento con inmunosupresores) o aquellos que recibieron vancomicina como primer tratamiento, preferir terapia con vancomicina por período prolongado en pulsos<sup>58</sup>. La dosis recomendada de vancomicina debiese ser 125 mg c/6 h, dado que dosis mayores a 500 mg c/ 6 h, no ha demostrado ser más efectiva, sino por el contrario, aumentaría los efectos adversos y el riesgo de absorción<sup>59</sup>. En una segunda recurrencia, se recomienda repetir el tratamiento con vancomicina VO prologada en pulsos o como alternativa vancomicina por 14 días seguido de

rifaximina por 20 días. La adición de rifaximina ha sido controversial, con un estudio randomizado que mostró disminución de recurrencia a 12 semanas de 29,5% a 15,3% ( $p = 0,06$ )<sup>60</sup>. El uso de fidaxomicina en dosis prolongada ha sido estudiada en un estudio multinacional europeo que mostró que este fármaco tendría una mayor tasa de respuesta sostenida al compararlo con vancomicina prolongada (70 vs 59%  $p = 0,006$ )<sup>61</sup>. A partir de la segunda recurrencia, distintas sociedades concuerdan en evaluar la posibilidad del Trasplante de Microbiota fecal (TMF) según técnica estandarizada o en caso de que el tratamiento de la primera recurrencia haya sido con vancomicina en dosis prolongada<sup>62-66</sup>. El TMF tiene el fin de restaurar la disbiosis<sup>67</sup>. La vía de administración sugerida en la actualidad es por colonoscopia. Un metaanálisis que incluyó 37 estudios con 1.973 pacientes con ICD recurrente y refractaria, mostró que, en este escenario, el TMF es más efectivo que el tratamiento con vancomicina (RR: 0,23 95% IC 0,07-0,80) con una resolución clínica de 92%<sup>64</sup>. Dos estudios nacionales con un número pequeño de pacientes también han mostrado la efectividad y seguridad del TMF en pacientes con ICD recurrente<sup>65,66</sup>. Recientemente, un estudio de costo-efectividad ha planteado que el TMF podría ser una opción terapéutica en caso de una primera recurrencia de ICD<sup>68</sup>. Sin embargo, se debe considerar lo heterogéneos de los grupos estudiados y que se requieren más estudios antes de generalizar esta indicación. El uso de cápsulas y enemas de superdonantes de microbiota se ha planteado como una opción válida con una eficacia de 82% recientemente aprobado por la FDA<sup>69</sup>.

Actualmente, bezlotoxumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la toxina B del *C. difficile*, ha mostrado reducir hasta en 19% la recurrencia dentro de los primeros 6 meses del primer episodio cuando es asociado a la terapia antibiótica. Por este motivo, su uso ha sido sugerido en caso de estar disponible<sup>70</sup>. Sin embargo, el costo de este fármaco debe ser considerado (valor \$4.5 USD).

### Manejo infección fulminante

En pacientes con colitis fulminante, se debe agregar metronidazol 500 mg c/8 h IV a la vancomicina oral, dado su excreción biliar<sup>71</sup>. En caso de íleo, podría indicarse enemas de vancomicina. No se recomienda el uso de fidaxomicina en

estos pacientes dado que la mayoría de los estudios excluyeron casos fulminantes<sup>57,72</sup>. En casos fulminantes o refractarios, el uso de tigeciclina IV mostró mayor tasa de curación (76 vs 53%) y menor tasa de sepsis por ICD (16 vs 40%)<sup>73</sup>. Dado al mayor riesgo de perforación en la colonoscopia, se debe reservar el TMF para aquellos pacientes que no hayan respondido a la terapia antibiótica estándar, siendo ideal una evaluación por un equipo multidisciplinario<sup>74</sup>. Debe considerarse que, en pacientes con disrupción de la mucosa, puede existir absorción de vancomicina enteral, teniendo precaución en pacientes con daño renal. Se recomienda una monitorización sérica para mantener niveles plasmáticos menores a 20 mg/L<sup>59</sup>. El uso de vancomicina IV no tiene ningún rol en el manejo de la ICD, independiente de su gravedad, dado que ésta no tiene excreción colónica<sup>75</sup>. Ante la falla de tratamiento médico, debe plantearse la opción de colectomía con ileostomía o una ileostomía en asa según criterio de equipo quirúrgico con lavado colónico con vancomicina intraluminal<sup>28,35</sup>.

### Poblaciones especiales

En pacientes con EII, la ICD debe ser descartada en cada brote de actividad inflamatoria y en caso de ser confirmada debe ser tratada con vancomicina<sup>76,77</sup>. En estos pacientes, el uso de vancomicina en dosis prolongadas (21 vs 10 días) ha mostrado tener menor recurrencia (1.8 vs 11,7%)<sup>77</sup>. Sin embargo, el costo económico de esta estrategia debe ser considerado. Se debe evitar el uso de corticoides durante el episodio de ICD, siendo necesario la intensificación de la terapia en caso de que no exista una respuesta a la terapia antibiótica y la actividad inflamatoria intestinal persista<sup>76</sup>. En estos pacientes, el TMF ha mostrado ser efectivo sin afectar la EII de base<sup>79,80</sup>.

En caso del embarazo y lactancia, el uso de vancomicina ha sido sugerido como tratamiento de primera línea<sup>81</sup>.

### Prevención primaria y secundaria

La principal estrategia en la profilaxis primaria radica en el uso racional de los antibióticos. El uso de IBP aumenta discretamente el riesgo de ICD y se recomienda evitar su uso de no tener clara indicación. En casos seleccionados de alto riesgo (Tabla 1), el uso de vancomicina 125 mg 1 vez al

día VO por 14 días mostró disminuir el riesgo de un primer episodio de ICD. Esta estrategia, no aumentaría el riesgo de infección por enterococo resistente a vancomicina. Sin embargo, su indicación debe ser evaluada caso a caso<sup>82-85</sup>. Si bien no hay evidencia de calidad que respalde el uso de probióticos en prevención de recurrencia de ICD<sup>86</sup>, un estudio retrospectivo (n = 8.7) mostró que la administración de *S. boulardii* reduciría el riesgo de ICD intrahospitalario (OR 0,57)<sup>87</sup>.

En aquellos pacientes con alto riesgo (mayores de 65 años o inmunosuprimidos) que requieran uso de antibióticos sistémicos y que hayan cursado con una ICD en los últimos 3 meses, se podría usar profilaxis con vancomicina 1 vez al día VO durante el tratamiento más una semana posterior al cese de los antibióticos sistémicos<sup>85</sup>, lo que debe ser evaluado caso a caso por equipo de gastroenterología e infectología. Se encuentra en estudio inmunizaciones o colonización con cepas no toxigénicas que podrían disminuir el riesgo de recurrencias<sup>87</sup>.

## Conclusión

El *C. difficile* es el patógeno más frecuente de diarrea nosocomial y diarrea asociada a antibióticos. El número de casos de ICD ha aumentado en las últimas décadas, asociándose a una elevada morbimortalidad y consumo de recursos sanitarios. Es importante diferenciar entre portadores asintomáticos y la ICD mediante la correcta interpretación de las técnicas diagnósticas disponibles. El tratamiento habitual de la ICD se basa en la suspensión del antibiótico asociado y el empleo de antibióticos como vancomicina, metronidazol, fidaxomicina y rifaximina, siendo la vancomicina el antibiótico de primera línea en nuestro medio por su efectividad, acceso y costo. Sin embargo, aproximadamente el 20% de los pacientes puede experimentar una recurrencia. En caso de dos o más recurrencias, otras estrategias como el TMF y el uso de anticuerpos monoclonales deben ser planteadas. Dado los altos costos asociados a nuevas terapias las cuales aún no están disponibles en Chile, el TMF resulta una opción realista y costo efectiva que debe considerarse. No obstante lo anterior, nuestro esfuerzo como personal sanitario, debe estar siempre en la prevención.

## Referencias

1. Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology*. 1978; 75: 778.
2. Lawson PA, Rainey FA. Proposal to restrict the genus *Clostridium* Prazmowski to *Clostridium butyricum* and related species. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016; 66: 1009-16.
3. The Lancet Infectious Diseases. *C. difficile* - a rose by any other name. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 449.
4. Caupenne A, Ingrand P, Ingrand I, Forestier E, Roubaud-Baudron C, Gavazzi G, et al. Acute *clostridioides difficile* infection in hospitalized persons aged 75 and older: 30-day prognosis and risk factors for mortality. *J Am Med Directors Assoc* 2019; 21: 110-4.
5. Guery B, Galperine T, Barbut F. *Clostridioides difficile*: diagnosis and treatments. *BMJ*. 2019; 366: 4609.
6. Hernández-Rocha C, Pidal P, Ajenjo M C, Quera R, Quintanilla M, Lubascher J, et al. Consenso chileno de prevención, diagnóstico y tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33: 98-118.
7. Belizário JE, Faintuch J. Microbiome and Gut Dysbiosis. *Exp Suppl*. 2018; 109: 459-76.
8. Demir KK, Cheng MP, Lee TC. Predictive factors of *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients with new diarrhea: A retrospective cohort study. *PLoS One* 2018; 13:e0207128.
9. Boletín de Vigilancia Epidemiológica *Clostridium difficile* 2013-2018 Vol 9, No. 9 Septiembre 2019. [Consultado el 23 de julio de 2022], disponible en sitio web: [https://www.ispch.cl/sites/default/files/Bolet%C3%ADnClostridium-07012020A%20\(1\).pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/Bolet%C3%ADnClostridium-07012020A%20(1).pdf).
10. Guh AY, Mu Y, Winston LG, Johnston H, Olson D, Farley M, et al. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes. *N Engl J Med* 2020; 382: 1320.
11. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein E, Jump R, Donskey C. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 992.
12. Kelly CP, Chen X, Williams D, Xu H, Cuddemi C, Daugherty K, et al. Host Immune Markers Distinguish *Clostridioides difficile* Infection From Asymptomatic Carriage and Non-*C. difficile* Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2020; 70(6): 1083-93.
13. Kuenzig ME, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW, Griffiths AM, et al. Hospitalization with *Clostridioides difficile* in pediatric inflammatory bowel



- disease: a population-based study J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022; Jun 7 [Epub ahead of print].
14. Kociolek LK, Crews JD, Schwenk HT. Recent advances in *Clostridioides difficile* infection epidemiology, diagnosis and treatment in children. *Curr Opin Infect Dis*. 2021; 34(5): 527-32.
  15. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 2011; 365: 1693.
  16. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1012.
  17. Kamthan AG, Bruckner HW, Hirschman SZ, Agus SG. *Clostridium difficile* diarrhea induced by cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1715.
  18. Singh H, Nugent Z, Yu BN, Lix L, Targownik L, Bernstein C. Higher Incidence of *Clostridium difficile* Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017; 153: 430.
  19. Yan D, Chen Y, Lv T, Huang Y, Yang J, Li Y, et al. *Clostridium difficile* colonization and infection in patients with hepatic cirrhosis. *J Med Microbiol* 2017; 66: 1483.
  20. Bishara J, Farah R, Mograbi J, Khalaila W, Abu-Elheja O, Mahamid M, et al. Obesity as a risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 489.
  21. Mehta P, Nahass RG, Brunetti L. Acid Suppression Medications During Hospitalization as a Risk Factor for Recurrence of *Clostridioides difficile* Infection: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e62.
  22. Britton RA, Young VB. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. *Gastroenterology* 2014; 146: 1547.
  23. Fortin E, Thirion DJG, Ouakki M, Garenc C, Lalancette C, Bergeron L, et al. Role of high-risk antibiotic use in incidence of health-care-associated *Clostridioides difficile* infection in Quebec, Canada: a population-level ecological study. *Lancet Microbe*. 2021; 2: 182-90.
  24. Maro A, Asrat H, Qiu W, Liang R, Sunny S, Aslam S, et al. Trends in *Clostridioides difficile* infection across a public health hospital system in New York City 2019-2021: A cautionary note [published online ahead of print, 2022 May 17]. *Am J Infect Control*. 2022;S0196-6553(22)00403-5.
  25. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 742.
  26. Nwachuku E, Shan Y, Senthil-Kumar P, Braun T, Shadis S, Kirton O, et al. Toxic *Clostridioides* (formerly *Clostridium*) *difficile* colitis: No longer a diarrhea associated infection. *Am J Surg* 2021; 221: 240.
  27. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA* 2015; 313: 398.
  28. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart S, Limketkai B et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 1124.
  29. Alicino C, Giacobbe DR, Durando P, Bellina D, Di Bella A, Paganino C, et al. Increasing incidence of *Clostridium difficile* infections: results from a 5- year retrospective study in a large teaching hospital in the Italian region with the oldest population. *Epidemiol Infect* 2016;144:2517e26.
  30. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 6: 21.
  31. Dansinger ML, Johnson S, Jansen PC, Opstad N, Bettin K, Gerding DN. Protein-losing enteropathy is associated with *Clostridium difficile* diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 932.
  32. Gupta A, Patel R, Baddour LM, Pardi D, Khanna S. Extraintestinal *Clostridium difficile* infections: a single-center experience. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1525.
  33. Brown TA, Rajappannair L, Dalton AB, Bandi R, Myers J, Kefalas C. Acute appendicitis in the setting of *Clostridium difficile* colitis: case report and review of the literature. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:969.
  34. Jacobs A, Barnard K, Fishel R, Gradon JD. Extracolonic manifestations of *Clostridium difficile* infections. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 88.
  35. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, González-Luna A, Garey K, Kelly C, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e1029.
  36. Kundrapu S, Sunkesula VC, Jury LA, Sethi A, Donskey C. Utility of perirectal swab specimens for diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1527.
  37. Sopena N, Wang-Wang JH, Casas I, Mateu L, Catella L, García-Quesada MJ, et al. Impact of the Introduction of a Two-Step Laboratory Diagnostic Algorithm in the Incidence and Earlier Diagnosis of *Clostridioides difficile* Infection. *Microorganisms*. 2022; 10: 1075.
  38. Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA, Leslie J, Chin

- D, Wang S, et al. Overdiagnosis of *Clostridium difficile* Infection in the Molecular Test Era. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1792.
39. Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang E, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: S1-S21.
  40. Alonso CD, Kelly CP, Garey KW, Gonzalez-Luna A, Williams D, Daugherty K, et al. Ultrasensitive and Quantitative Toxin Measurement Correlates With Baseline Severity, Severe Outcomes, and Recurrence Among Hospitalized Patients With *Clostridioides difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2022; 74: 2142-9.
  41. Madden GR, Petri WA Jr, Costa DVS, Warren CA, Ma JZ, Sifri CD. Validation of Clinical Risk Models for *Clostridioides difficile*-Attributable Outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66: e0067622.
  42. Seppälä K, Hjelt L, Sipponen P. Colonoscopy in the diagnosis of antibiotic-associated colitis. A prospective study. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16: 465.
  43. Tang DM, Urrunaga NH, von Rosenvinge EC. Pseudo-membranous colitis: Not always *Clostridium difficile*. *Cleve Clin J Med*. 2016; 83: 361-6.
  44. Morgan DJ, Dubberke ER, Hink T, Burnham C, Pineles L, Magder L, et al. The impact of universal glove and gown use on *Clostridioides difficile* acquisition, a cluster randomized trial [published online ahead of print, 2022 Jul 1]. *Clin Infect Dis*. 2022;ciac519.
  45. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDoughall C, Schuetz A, Septimus E, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 51-77.
  46. Jin SJ, Seo KH, Wi YM. The effect of concomitant use of systemic antibiotics in patients with *Clostridium difficile* infection receiving metronidazole therapy. *Epidemiol Infect* 2018; 146: 558-64.
  47. Fitzpatrick F, Safdar N, van Prehn J, Tschudin-Sutter S. How can patients with *Clostridioides difficile* infection on concomitant antibiotic treatment be best managed? *Lancet Infect Dis*. 2022; 22: S1473-3099.
  48. Hogan CA, Hitchcock MM, Frost S, KappahnK, Holubar M, Tompinks L, et al. Clinical Outcomes of Treated and Untreated *C. difficile* PCR-Positive/Toxin-Negative Adult Hospitalized Patients: a Quasi-Experimental Non-inferiority Study. *J Clin Microbiol*. 2022; 60: e0218721.
  49. 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.
  50. Stevens VW, Khader K, Echevarría K, Nelson R, Zhang Y, Jones M, et al. Use of Oral Vancomycin for *Clostridioides difficile* Infection and the Risk of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis*. 2020; 71: 645-51.
  51. Sarna KV, Gross AE. Vancomycin Versus Metronidazole for Nonsevere *Clostridioides difficile* Infection: Are the Data Adequate to Change Practice?. *Ann Pharmacother*. 2019; 53: 845-52.
  52. Cornely OA, Crook DW, Espósito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281.
  53. Zilberman-Itskovich S, Youngster I, Lazarovitch T, Bondarenko M, Toledano L, Kachlon Y, et al. Potential impact of removing metronidazole from treatment armamentarium of mild acute *Clostridioides difficile* infection. *Future Microbiol*. 2019; 14: 1489-95.
  54. Najjar-Debbiny R, Bazazhina A, Schwartz N, Shaked P, Saliba W, Weber G. Non-inferiority of metronidazole to vancomycin in the treatment of first episode non-severe *Clostridioides difficile* infection: a single center retrospective cohort study [published online ahead of print, 2022 Feb 22]. *Infection*. 2022; 10.1007/s15010-022-01778-y.
  55. Darkoh C, Keita K, Odo C, Oyaro M, Brown E, Arias C, et al. Emergence of Clinical *Clostridioides difficile* Isolates With Decreased Susceptibility to Vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2022; 74: 120-6.
  56. Sholeh M, Krutova M, Forouzesh M, Mironov S, Sadeghifard N, Molaeipor L, et al. Antimicrobial resistance in *Clostridioides (Clostridium) difficile* derived from humans: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020; 9: 158.
  57. Gentry CA, Nguyen PK, Thind S, Kurdgelashvili G, Skrepnek GH, Williams RJ 2nd. Fidaxomicin versus oral vancomycin for severe *Clostridium difficile* infection: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(8): 987-93.
  58. 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.
  59. Cimolai N. Does oral vancomycin use necessitate therapeutic drug monitoring? *Infection* 2020; 48: 173e82.
  60. Major G, Bradshaw L, Boota N, Sprange K, Diggle 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(7): 1224-31.

61. Cornely OA, Vehreschild MJGT, Adomakoh N, Georgopali A, Karas A, Kazeem G, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: EXTEND study subgroup analyses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019; 38(6): 1187-94.
62. Allegretti JR, Kao D, Phelps E, Roach B, Smith J, Ganapini VC, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with systemic antimicrobial therapy following successful fecal microbiota transplant: should we recommend anti-*Clostridium difficile* antibiotic prophylaxis? *Dig Dis Sci* 2019; 64: 1668-71.
63. Saha S, Mara K, Pardi DS, Khanna S. Durability of response to fecal microbiota transplantation after exposure to risk factors for recurrence in patients with *Clostridioides difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 1706-12.
64. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, Moore D, Price M, Sharma N, et al. Systematic review with metaanalysis: The efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 479-93.
65. Quera R, Ibáñez P, Simián D, Rivera D, Acuña G, Espinoza R. Fecal microbiota transplantation through colonoscopy for *Clostridium difficile* recurrent infection. Report of eight cases. *Rev Med Chil* 2018; 146: 859-66.
66. Cruz R, Monroy H, Flández J, Pérez C, Álvarez-Lobos M, Hernández-Rocha C. Practical clues for a fecal microbiota transplantation by colonoscopy for recurrent *Clostridium difficile* infection. Experience in a University center. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35: 566-73.
67. Thomson P, Núñez P, Quera R, Bay C. Gastrointestinal microbiome, what is behind faecal microbiota transplantation? *New Microbes New Infect*. 2021; 13: 42: 100898.
68. Aby ES, Vaughn BP, Enns EA, Rajasingham R. Cost-effectiveness of fecal microbiota transplantation for first recurrent *Clostridioides difficile* infection [published online ahead of print, 2022 Mar 11]. *Clin Infect Dis*. 2022; ciac207.
69. Du C, Luo Y, Walsh S, Grinspan A. Oral Fecal Microbiota Transplant Capsules Are Safe and Effective for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2021; 55: 300-8.
70. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection in patients at increased risk for recurrence. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 649-56.
71. Escudero-Sánchez R, Ruiz-Ruizgómez M, Fernández-Fradejas J, García Fernández S, Olmedo Samperio M, Cano Yuste A, et al. Real-World experience with bezlotoxumab for prevention of recurrence of *clostridioides difficile* infection. *J Clin Med* 2020; 10.
72. Vega AD, Heil EL, Blackman AL, Banoub M, Kristie Johnson J, Leekha S, et al. Evaluation of addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin therapy in critically ill patients with non-fulminant severe *clostridioides difficile* infection. *Pharmacotherapy* 2020; 40: 398e407.
73. Gergely Szabo B, Kadar B, Szidonia Lenart K, Dezsényi B, Kunovszki P, Fried K, et al. Use of intravenous tigecycline in patients with severe *Clostridium difficile* infection: a retrospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22: 990e5.
74. Kechagias KS, Chorepsima S, Triarides NA, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of patients with *Clostridium difficile* infection: an update of the clinical evidence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39: 1053-8.
75. Tixier EN, Verheyen E, Ungaro RC, Grinspan AM. Faecal microbiota transplant decreases mortality in severe and fulminant *Clostridioides difficile* infection in critically ill patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 1094.
76. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: S35-S39.
77. Dalal RS, Allegretti JR. Diagnosis and management of *Clostridioides difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021; 37: 336-43.
78. Tariq R, Law CCY, Khanna S, Murthy S, McCurdy JD. The impact of *Clostridium difficile* infection on mortality in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53: 127-33.
79. Lei DK, Ollech JE, Andersen M, Weisshof R, Zmeter N, Sossenheimer P, et al. Long-Duration Oral Vancomycin to Treat *Clostridioides difficile* in Patients with Inflammatory Bowel Disease Is Associated With a Low Rate of Recurrence. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1904-8.
80. Allegretti JR, Kelly CR, Grinspan A, Mullish BH, Hurtado J, Carrellas M, et al. Inflammatory Bowel Disease Outcomes Following Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *C. difficile* Infection. *Inflamm Bowel Dis*. 2021; 27: 1371-8.
81. Saha S, Pardi R, Pardi D, Kahanna S. The effect of *Clostridium difficile* infection on pregnancy and neonatal outcomes: An observational study. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: S125.
82. Tariq R, Disbrow MB, Dibaise JK, Orenstein R, Saha S, Solanky D, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *C. difficile* Infection in Inflamm

- matory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020; 26: 1415-20.
83. Maraolo A, Mazzitelli M, Zappulo E, Scotto R, Granata G, Andini R, et al. Oral Vancomycin Prophylaxis for Primary and Secondary Prevention of *Clostridioides difficile* Infection in Patients Treated with Systemic Antibiotic Therapy: A Systematic Review, Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Antibiotics* 2022; 11: 183.
84. Tariq R, Laguio-Vila M, Waqas M, Orenstein R, Pardi D, Khanna S. Efficacy of oral vancomycin prophylaxis for prevention of *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol* 2021; 14: 1-11.
85. Caroff DA, Menchaca JT, Zhang Z, Rhee C, Calderwood MS, Kubiak DW, et al. Oral vancomycin prophylaxis during systemic antibiotic exposure to prevent *Clostridioides difficile* infection relapses. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019; 40: 662.
86. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD006095.
87. Wombwell E, Patterson ME, Bransteitter B, Gillen LR. The Effect of *Saccharomyces boulardii* Primary Prevention on Risk of Hospital-onset *Clostridioides difficile* Infection in Hospitalized Patients Administered Antibiotics Frequently Associated with *C. difficile* Infection. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(9): e2512-e2518.
88. Gerding DN, Meyer T, Lee C, Cohen SH, Murthy UK, Poirier A, et al. Administration of spores of nontoxigenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 1719.