

Infección por *Clostridium difficile* tratada satisfactoriamente con rifaximine

Clostridium difficile infection successfully treated with rifaximine

NICOLÁS CORONEL, JUAN GUILLERMO TAMAYO • MEDELLÍN (COLOMBIA)

Resumen

La infección por *Clostridium difficile* (CD) es una de las causas más comunes de diarrea adquirida en el ámbito hospitalario, y su espectro clínico puede ir desde casos leves, autolimitados, hasta situaciones como colitis de muy difícil manejo que pueden poner en riesgo la vida del paciente (1). Generalmente se ha asociado al uso crónico de antibióticos de amplio espectro (2).

La incidencia de la enfermedad ha aumentado en los últimos años, haciendo que aparezcan nuevas opciones terapéuticas y diagnósticas a las ya conocidas.

El objetivo de este artículo es hacer la revisión de un caso de un paciente con infección por CD documentada de difícil manejo, que respondió satisfactoriamente al manejo con rifaximine. (**Acta Med Colomb 2013; 38: 177-181**).

Palabras clave: *diarrea, colitis pseudomembranosa, Clostridium difficile, diagnóstico, tratamiento, rifaximine, metronidazol, vancomicina.*

Abstract

Infection with *Clostridium difficile* (CD) is one of the most common causes of diarrhea acquired in the hospital, and its clinical spectrum can range from mild, self-limiting cases to situations like colitis with difficult management that can put at risk the life of the patient (1). It has been generally associated with chronic use of broad spectrum antibiotics (2).

The incidence of the disease has increased in recent years, causing the emergence of new therapeutic and diagnostic options different to those already known.

The aim of this article is to review the case of a patient with documented CD infection with difficult management, that responded successfully to treatment with rifaximine. (**Acta Med Colomb 2013; 38: 177-181**).

Keywords: *diarrhea, pseudomembranous colitis, Clostridium difficile, diagnosis, treatment, rifaximine, metronidazole, vancomycin.*

Dr. Nicolás Coronel-Restrepo: Residente de Medicina Interna; Dr. Juan Guillermo Tamayo: Médico Internista, Docente. Universidad CES. Medellín (Colombia). Correspondencia. Dr. Nicolás Coronel-Restrepo. Medellín (Colombia). E-mail: ncoronel.restrepo@gmail.com Recibido: 18/VI/2012 Aceptado: 27/VI/2013

Introducción

La infección por CD normalmente se presenta en 5% de las personas sanas y alcanza valores de 30-70% en los infantes (1). La mayoría de los pacientes infectados por CD son portadores asintomáticos comportándose así, como reservorio silente para perpetuar la contaminación del ambiente hospitalario. Esto es de suma importancia, pues no solo el uso de antibióticos de manera indiscriminada sino también el manejo de este tipo de pacientes en el ámbito hospitalario evita el crecimiento de cepas hipervirulentas, como las que se han visto en la última década.

Típicamente y basados en las recomendaciones de las diferentes guías de tratamiento, se recomienda el uso de

metronidazol oral o en su defecto el uso de vancomicina en pacientes que se hayan infectado por CD y que tengan sintomatología aguda. Este artículo lo que busca es enseñar el caso de un paciente con CD de difícil manejo que respondió satisfactoriamente a la rifaximine.

Caso clínico

Paciente de 78 años de edad con historia de hipertensión arterial (HTA), hipotiroidismo y crisis de ausencia. En noviembre de 2011 presentó cuadro de obstrucción intestinal asociado a colangitis siendo necesario realizar laparotomía de urgencia y manejo intrahospitalario en unidad de cuidado intensivo con meropenem, fue dado de alta sin complicaciones. Tiene

historia adicional de prostatectomía por hiperplasia prostática benigna, caracterizándose por múltiples infecciones urinarias a repetición desde el postoperatorio. Igualmente en noviembre de 2011 presentó fractura de cadera izquierda, requiriendo manejo intrahospitalario. Durante esta estancia cursó con sepsis severa de origen urinario aislándose *Serratia* y *Enterobacter Cloacae* BLEE (+) – AmpC (+). Recibió meropenem y posteriormente doripenem según sensibilidad de antibiograma que reporta nuevamente *Enterobacter cloacae* (Grupo Spice).

Terminado el ciclo de antibiótico, cinco días después presenta cuadro constitucional dado por astenia, adinamia asociado a múltiples deposiciones diarreas abundantes, alcanzando frecuencias de hasta seis deposiciones en un día, siendo éstas de características acuosas, fétidas y con pintas de sangre. Ante la persistencia del cuadro consulta por urgencias el 25 noviembre de 2012, donde encuentran paciente en regulares condiciones generales, taquicárdico, hipotenso, con palidez y sequedad mucocutánea generalizada. Es llamativo al examen físico la presencia de distensión abdominal asociado a edemas de miembros inferiores grado II. Toman paraclínicos de ingreso evidenciándose: leucocitos: 23800; hemoglobina: 7.8 g/dL; plaquetas: 325000; nitrógeno ureico: 26 mg/dL; creatinina: 0.8 mg/dL; magnesio: 1.47 mg/dL; sodio: 134 mmol/L; cloro: 102 mmol/L; PCR: 31 mg/dL. Se inicia ertapenem bajo la sospecha diagnóstica de posible infección urinaria por germen multirresistente dada la exposición previa a antibiótico de amplio espectro. Es trasladado a la unidad de cuidado especial para reanimación volumétrica y vigilancia clínica.

Es policultivado aislándose en orina *Enterobacter cloacae* AmpC y BLEE. Test de Hodge negativo (26 de enero de 2012), hemocultivos negativos, coprocultivos negativos. Valorado por urología quienes ordenan realizar ecografía renal cuyos resultados son dentro de parámetros normales con cambios postoperatorio en próstata (30 de enero de 2012).

Se continúa la misma pauta terapéutica; sin embargo, el paciente presenta múltiples episodios diarreicos, siendo necesario la realización de colonoscopia (28 de enero de 2012), evidenciándose mucosa colónica comprometida en su totalidad por proceso inflamatorio, con ulceración superficial de la mucosa, edema y friabilidad de la misma, recubierta en casi la totalidad por lesiones blanquecinas y abundante moco, desde el ciego hasta el recto (Figura 1: fotos 2 y 4, ciego y colon ascendente; foto 1, recto), con ocasionales zonas de menor compromiso (Figura 1: foto 3). Hay sangrado al contacto con el endoscopio y no es fácil evaluar la mucosa en su totalidad por lo recubierta que está por estas lesiones. Se observan pequeñas hemorroides internas a la retrovisión de la región anal (Figura 1: foto 1). Ante estos hallazgos se concluye: enfermedad inflamatoria intestinal compatible con colitis pseudomembranosa y descartar posible infección por *Cándida*. Se toman biopsias escalonadas de colon y se aísla en éstas, toxina A y B de *Clostridium difficile* (0.55, control: 0.000-0.13). A raíz de estos hallazgos se ajusta tratamiento antibiótico con meropenem, metronidazol y fluconazol.

El paciente presenta mejoría clínica con disminución de reactantes de fase aguda, disminución de los episodios diarreicos, por lo que es trasladado a sala de medicina in-

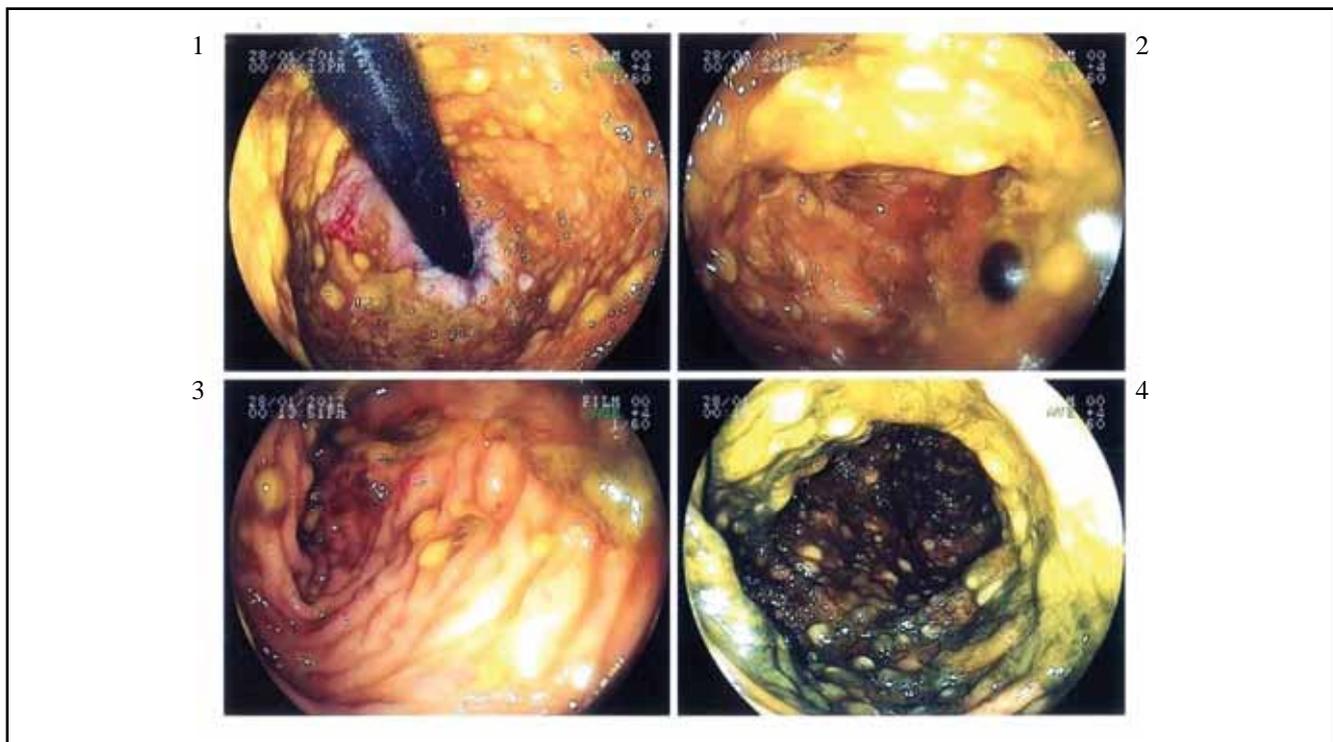


Figura 1. Foto 1, 2, 3 y 4 de la colonoscopia tomada el 28.01.2012, donde se observa: proceso inflamatorio con ulceración superficial de la mucosa, edema y friabilidad de la misma recubierta en casi la totalidad por lesiones blanquecinas y abundante moco, desde el ciego hasta el recto.

terna general para continuar manejo. Durante su estancia hospitalaria no presenta nuevos episodios febriles y es dado de alta el 1o. de febrero de 2012 para completar 14 días de tratamiento antibiótico por el servicio de salud en casa.

Sin embargo, el 13 de febrero de 2012 ingresa nuevamente por el servicio de urgencias refiriendo cuadro clínico de aproximadamente dos días de evolución de diarrea profusa, fétida, con presencia de moco, asociado a fiebre alta cuantificada en 39 grados. Inapetencia y distensión abdominal asociado a dolor en mesogastrio. Anasarca con edema grado III en miembros inferiores. Toman laboratorios de ingreso documentándose síndrome anémico (hemoglobina: 6.9 g/L) siendo necesario la transfusión de tres unidades de glóbulos rojos (hemoglobina postransfusión: 10.2 g/L) e hipoalbuminemia severa siendo necesario manejo concomitante con nutrición ajustando aporte calórico a 25 Kcal/día y módulo proteico 25 g/día de caseinato de calcio (1.36 g/Kg/proteína). Valorado por medicina interna quien considera como primera instancia colitis pseudomembranosa parcialmente tratada por lo que se inicia manejo con vancomicina oral 1 g tres veces al día, asociado a fluconazol endovenoso 200 mg dos veces al día. El paciente no tolera la vancomicina oral por presencia de episodios repetitivos de emesis viéndose en la necesidad de iniciar nuevamente metronidazol; sin embargo, se considera que, dado que se trataba de cuadro recurrente de colitis pseudomembranosa se inicia el 14 de febrero de 2012 rifaximina vía oral 400 mg tres veces al día. Presenta mejoría clínica importante dándose de alta el 21 de febrero de 2012 para continuar manejo ambulatorio. Tres semanas después de haber terminado terapia antibiótica se le realizó colonoscopia total evidenciándose resolución macroscópica completa de lesiones a nivel de mucosa colónica compatibles con colitis pseudomembranosa.

Discusión

Clostridium difficile (CD) es un bacilo anaerobio, gram positivo que tiene la capacidad de formar esporas (exotoxinas) las cuales tienden a unirse a receptores epiteliales específicos en el intestino ocasionando el cuadro típico de inflamación, diarrea o situaciones amenazantes para la vida como perforación colónica o megacolon tóxico (solamente el 3% de los pacientes) (1). Este microorganismo generalmente existe en dos formas a tener en cuenta, una forma vegetativa, dependiente de oxígeno y que suele habitar en el colon, y una forma en espora, la cual tiene la capacidad de resistir al calor, sobrevivir a ambientes más hostiles, incluyendo la exposición a antibióticos (1). La transmisión del germen ocurre fecal – oral de persona a persona, o en pacientes que han sido instrumentados por procedimientos quirúrgicos. Incluso se ha logrado aislar prácticamente de cualquier superficie, como por ejemplo utensilios de la habitación del paciente y más preocupante aún, de las manos, ropa y estetoscopios de trabajadores de la salud (3-4).

Se le atribuyó ser el causante de diarrea y colitis pseudomembranosa en el contexto de uso de antibióticos desde

1978, sobre todo con el uso de clindamicina (5). Desde entonces ha habido un gran despliegue de investigaciones y reconocimientos moleculares del germen, con el ánimo de brindar un adecuado soporte profiláctico y terapéutico a estos pacientes. Sin embargo, desde hace aproximadamente 10 años se ha observado que las infecciones por este germen ha tendido a ser más frecuentes, más agresivas y más refractarias al tratamiento estándar (2). Estas observaciones han ocurrido en Norte América y Europa, demostrándose que hay una nueva cepa conocida como BI, NAP1 o ribotipo 027 (Cepa NAP1/BI/027) que tiene una capacidad virulenta mucho mayor que las cepas convencionales inicialmente descritas (6). Lastimosamente estudios con el ánimo de identificar diferentes cepas y su capacidad virulenta no se han realizado en Latinoamérica y el diagnóstico sólo se basa en la presencia de las dos principales toxinas; toxina A (enterotoxina: recluta células inflamatorias y citoquinas proinflamatorias) y B (citotoxina: esencial para la virulencia del germen), las cuales son las responsables de la inflamación, del daño de la mucosa intestinal con la consecuente secreción de moco y líquido (7), como se demuestra en el caso clínico descrito. A raíz del nacimiento de esta cepa con mayor capacidad virulenta, a mediados de 2000 se realizaron revisiones retrospectivas en Quebec, Canadá, notificando el aumento en la incidencia de esta enfermedad de 35.6 casos por 100000 personas en 1991 a 156.3 por 100000 en 2003 (8). Adicionalmente la severidad de la infección aumentó de 7.1% en 1991-1992 a 18.2% en el 2003 (9). Sin embargo cuando se revisan reportes en otras regiones del mundo, se observa que los datos epidemiológicos varían de una región a otra indicando que estos cambios se deben parcialmente a nuevas cepas emergentes con mayor capacidad virulenta y al mayor dinamismo de éstas (ej. ribotipos por PCR 001, 018, 078 y 106) (1, 10, 11).

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad es cuando hay una alteración de la flora intestinal normal, la cual actúa como una barrera natural frente a la infección por CD. Esta barrera se pierde con el uso de antibióticos (12), principalmente con el uso de fluoroquinolonas, clindamicina, penicilinas de amplio espectro y cefalosporinas (13, 14). Sin embargo cualquier antibiótico puede predisponer a la colonización por CD, reportándose inclusive casos con el uso de metronidazol y vancomicina, los cuales se usan para el manejo de esta entidad (15). El tiempo de uso de antibióticos y la terapia de amplio espectro son factores de riesgo asociados con el desarrollo de la enfermedad (16). Otros factores de riesgo son la hospitalización a mayores de 65 años, los cuales se estiman que pueden estar colonizados por el germen hasta en 75% de los casos (17), el uso de inmunosupresores como metotrexate (18) y el uso de inhibidores de bomba de protones, parece que está asociado con el desarrollo y la severidad de esta entidad (19, 20). A raíz de estos hallazgos en 2012 la FDA emitió un comunicado de seguridad para el uso de estos medicamentos (21).

El paciente que cursa con una colitis pseudomembranosa, su situación clínica debe evaluarse en el contexto de una enfermedad sistémica, cursando el paciente con síntomas como los descritos en el caso clínico dados por, dolor abdominal, fiebre y diarrea severa que puede estar acompañada de sangre. Generalmente hay leucocitosis (20000 o más) e hipoalbuminemia (3 g/dL o menos) (1). A la colonoscopia, es evidente el patrón clásico pseudomembranoso, caracterizándose por placas amarillas levantadas entre 2-10 mm de diámetro a lo largo de toda la mucosa colorrectal (ver fotos del caso clínico), comprometiéndose principalmente el área rectosigmoidea y en un pequeño grupo de pacientes compromiso de colon derecho, pero sin componente diarreico tan marcado (22). Una vez se tenga la sospecha clínica, asociado a factores predisponentes el diagnóstico se confirma con la realización de exámenes de laboratorio, entre los que se incluyen la detección de citotoxinas en materia fecal (idealmente tomas seriadas si la sospecha clínica es muy alta) o por biopsias de tejido (como el caso descrito) y evaluar la relación de éstas con cultivo celular evidenciándose la características citopáticas típicas de la entidad. El cultivo se considera la prueba de oro para el diagnóstico, con una sensibilidad de 67-100% y una especificidad de 85-100% (23). Otras pruebas diagnósticas incluyen test de ELISA en materia fecal para documentar la presencia de toxinas A y B, con una sensibilidad de 75-85% y una excelente especificidad de 95-100% (23), cultivo anaerobio de material fecal, siendo la prueba con mayor sensibilidad, pero no es muy específica dado la posibilidad de aislar cepas no toxigénicas (23). Finalmente las técnicas moleculares (PCR Ribotipo, PFGE, MLVA, MLST), además de proveer detección rápida del CD, simultáneamente genera la genotipificación del germen, siendo esto importante para identificar de manera temprana cepas de mayor virulencia y de esta manera realizar las intervenciones apropiadas para prevenir transmisibilidad (1, 23).

Acorde con *The Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y *The Society for Health Care Epidemiology of America* (SHEA) (24), el manejo se realiza según la severidad de la enfermedad, siendo para los casos leves a moderados el manejo con metronidazol 500 mg vía oral tres veces al día, los casos severos vancomicina 125 mg vía oral cuatro veces al día (de la cual nosotros no disponemos de presentación oral en Colombia) y complicada el manejo conjunto con metronidazol 500 mg EV tres veces al día y vancomicina 125 mg vía oral cuatro veces al día. El metronidazol tiene la ventaja de ser un medicamento barato comparado con la vancomicina y no inducir resistencia a enterococo. Generalmente el tratamiento se da por un periodo entre 10-14 días, tanto para metronidazol como para vancomicina (24). En casos donde no hay respuesta clínica favorable se considerara la realización de colectomía. A parte de estos medicamentos, en los últimos años se ha venido estudiando la posibilidad de nuevos medicamentos para el tratamiento de la infección por CD (25) entre los que se incluyen fidaxomicina, nitazoxanida, rifaximine,

ramoplanine, tigeciclina, rifalazil, probióticos e inmunoterapia pasiva. Nuestro paciente fue tratado con rifaximine, dada la no disponibilidad de vancomicina oral y la pobre respuesta clínica al metronidazol. El rifaximine es un antibiótico sintético modificado de la rifamicina, el cual tiene la característica de conseguir una absorción gastrointestinal nula (menos de 0.4%) con capacidad bactericida de amplio espectro a nivel intestinal (26), sin alterar la microflora intestinal (27). Debido a esta característica farmacocinética su uso se ha extendido para encefalopatía hepática, sobre crecimiento bacteriano en el intestino delgado, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad diverticular. En la actualidad son muy pocos los estudios que soportan el uso de rifaximine para infección recurrente o refractaria por CD, limitándose la evidencia a seis pequeños estudios, reporte de casos y serie de casos (28), siendo muy difícil caracterizar la dosis óptima y la duración del tratamiento para esta entidad Boero et al (29), realizaron un pequeño estudio aleatorizado comparando 10 días de tratamiento con rifaximine 200 mg tres veces al día (n=10) con vancomicina 500 mg dos veces al día (n= 10), observándose tasas de curación y resolución de los síntomas (4.9 ± 2.38 días Vs 3.8 ± 1.48 días) similares en ambos grupos.

Nelson et al (30), realizaron una revisión sistemática de 15 estudios (total de 1152 pacientes) en donde se incluían pacientes con diarrea asociada a CD. Se evaluó el impacto clínico que tenían diferentes antibióticos comparativamente con vancomicina. Llamativamente muchos de los estudios evaluados excluían a pacientes con cuadros severos por CD. Por otro lado se encontró que en términos de eficacia no hubo diferencias significativas entre vancomicina y rifaximine, concluyéndose que los estudios actuales aportan mínima evidencia para el tratamiento de CD severa.

El tratamiento para CD debe cumplir dos metas fundamentales, mejorar la condición clínica del paciente y prevenir la diseminación del CD a otros individuos y queda demostrado en este caso que el rifaximine cumple estas características. A pesar de que no hay significancia estadística con el uso de rifaximine, consideramos que es una opción segura y eficaz que debe tenerse en cuenta dentro de las opciones terapéuticas de esta entidad.

Por último debe tenerse en cuenta que a pesar que el rifaximine tiene excelente actividad *in vitro* con CD, la resistencia a este germen debe ser monitorizada cuidadosamente para no limitar su uso en un futuro (25).

Referencias

1. **Kachrimanidou M, Malisiovas N.** Clostridium difficile Infection: A Comprehensive Review. *Critical Rev Microbiol* 2011; **37(3)**: 178-87.
2. **Bartlett JG.** Narrative review: the new epidemic of Clostridium difficile-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006; **145(10)**: 758-64.
3. **Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J Jr.** Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; **16(8)**: 459-77.
4. **Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J Jr, et al.** Isolation of Clostridium difficile from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. *J Infect Dis* 1981; **143(1)**: 42-50.
5. **Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB.** Role of Clostridium

- difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1978; **75**(5): 778–82.
6. Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A, et al. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis* 2010; **50**(2): 194–201.
 7. Akerlund T, Svenungsson B, Lagergren A, Burman LG. Correlation of disease severity with fecal toxin levels in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea and distribution of PCR ribotypes and toxin yields in vitro of corresponding isolates. *J Clin Microbiol* 2006; **44**(2): 353–8.
 8. Pépin J, Valiquette L, Alary M-E, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; **171**(5): 466–72.
 9. 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**(23): 2442–9.
 10. Belmares J, Johnson S, Parada JP, Olson MM, Clabots CR, Bettin KM, et al. Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* over the course of 10 years in a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 2009; **49**(8): 1141–7.
 11. 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**(9): 1162–70.
 12. Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003; **51**(6): 1339–50.
 13. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, Killgore GE, Tenover FC, Lyras D, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med* 1999; **341**(22): 1645–51.
 14. Pépin J, Saheb N, Coulombe M-A, Alary M-E, Corriveau M-P, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; **41**(9): 1254–60.
 15. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994; **330**(4): 257–62.
 16. Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; **46** Suppl 1: S19–31.
 17. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* 2005; **173**(9): 1037–42.
 18. Keven K, Basu A, Re L, Tan H, Marcos A, Fung JJ, et al. *Clostridium difficile* colitis in patients after kidney and pancreas-kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2004; **6**(1): 10–4.
 19. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; **170**(9): 772–8.
 20. Morrison RH, Hall NS, Said M, Rice T, Groff H, Brodine SK, et al. Risk factors associated with complications and mortality in patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; **53**(12): 1173–8.
 21. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm> (Accessed on February 14, 2012).
 22. Gebhard RL, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, McClain CJ, Ansel HJ, et al. Clinical and endoscopic findings in patients early in the course of *Clostridium difficile*-associated pseudomembranous colitis. *Am J Med* 1985; **78**(1): 45–8.
 23. Crobach MJT, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; **15**(12): 1053–66.
 24. 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**(5): 431–55.
 25. Koo HL, Garey KW, Dupont HL. Future novel therapeutic agents for *Clostridium difficile* infection. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; **19**(7): 825–36.
 26. Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; **51** Suppl 1: 36–66.
 27. DuPont HL, Jiang Z-D, Okhuysen PC, Ericsson CD, de la Cabada FJ, Ke S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med* 2005; **142**(10): 805–12.
 28. Rivkin A, Gim S. Rifaximin: new therapeutic indication and future directions. *Clin Ther* 2011; **33**(7): 812–27.
 29. Boero M, Berti E, Morgando A, Verme G. Treatment for colitis caused by *Clostridium difficile*: results of a randomized, open-label study of rifaximin vs. vancomycin. *Microb Med* 1990; **5**: 74–7.
 30. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9): CD004610.