

Clostridioides Difficile: Infección, Diagnóstico y Tratamientos Prometedores. Revisión Bibliográfica

Nubia Guzmán Rodríguez¹

nubiaguzmanr@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-6301-0762>

Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital General de Zona No. 33
Departamento de Medicina Interna
México

Mabel Guzmán

mgr1@queensu.ca

<https://orcid.org/0000-0003-3165-419X>

Departamento de Medicina
Queen's University, Kingston, ON
Canada

RESUMEN

Clostridioides difficile (CD), la bacteria responsable de infecciones intestinales que se manifiestan tras el uso de antibióticos, puede desencadenar desde síntomas leves hasta colitis pseudomembranosa. El diagnóstico implica pruebas de heces y, en casos graves, colonoscopias. Aunque el tratamiento inicial incluye antibióticos, el trasplante fecal, restaurador de la microbiota intestinal, ha demostrado una efectividad superior al 90% en infecciones recurrentes. A pesar de los desafíos y cuestionamientos, su uso cuenta con el respaldo de la FDA. Por otro lado, otras investigaciones están explorando el uso de aislados bacterianos y esporas como alternativas para la prevención y tratamiento de la infección para mitigar los posibles efectos secundarios que conlleva el uso de los trasplantes fecales. Además, aunque su eficacia no está claramente establecida, en ciertos casos el empleo de probióticos también es considerado como una medida preventiva durante el uso de antibióticos. A pesar de los avances en las estrategias de tratamiento para esta infección, la prevención sigue siendo fundamental, y se logra mediante precauciones en el uso de antibióticos y prácticas de higiene que permitan controlar estas infecciones.

Palabras clave: clostridioides difficile; microbiota; probióticos; trasplante fecal

¹ Autor principal

Correspondencia: nubiaguzmanr@gmail.com

Clostridioides Difficile: Infection, Diagnosis and Promising Treatments.

Review

ABSTRACT

Clostridioides difficile (CD), the bacteria responsible for intestinal infections that occur after antibiotic use, can trigger symptoms ranging from mild to pseudomembranous colitis. Diagnosis involves stool tests and, in severe cases, colonoscopies. While initial treatment includes antibiotics, fecal transplant, a microbiota-restoring procedure, has shown over 90% effectiveness in recurrent infections. Despite challenges and questions, its use is supported by the FDA. On the other hand, ongoing research is exploring the use of bacterial isolates and spores as alternatives to prevent and treat the infection, aiming to mitigate potential side effects associated with fecal transplants. Additionally, although their effectiveness is not clearly established, in certain cases, the use of probiotics is also considered a preventive measure during antibiotic treatments. Despite advancements in treatment strategies for this infection, prevention remains crucial and is achieved through precautions in antibiotic use and hygiene practices to control these infections.

Keywords: clostridioides difficile; microbiota; probiotics; fecal transplant

Artículo recibido 10 noviembre 2023

Aceptado para publicación: 20 diciembre 2023

INTRODUCCIÓN

La infección por *Clostridioides difficile* es causada por la bacteria *Clostridioides difficile* (CD). Esta bacteria se encuentra comúnmente en el ambiente y a menudo coexiste en el intestino de muchas personas sin causar infecciones. Sin embargo, en ciertas circunstancias, como después de la toma de antibióticos, CD puede proliferar y causar una infección con severas afectaciones. (Kamiya 2023).

CD es una bacteria que puede causar una variedad de problemas gastrointestinales, desde diarrea leve, dolor abdominal, fiebre, náuseas hasta llevar a una inflamación grave del colon, lo que se conoce como colitis pseudomembranosa, que puede tener consecuencias mortales. Las infecciones por esta bacteria a menudo están asociadas con el uso excesivo de antibióticos (Rafey, Jahan et al. 2023), ya que estos medicamentos pueden alterar el equilibrio natural de bacterias en el intestino y permitir que CD se multiplique, causando una infección severa.

METODOLOGÍA

Se realizó revisión de la bibliografía relacionada en bases de datos como Pubmed, Scopus, Google Scholar y Elsevier, especializadas en el tema, considerando actualizaciones en los últimos 5 años, analizando los datos más relevantes en torno a diagnóstico y avances terapéuticos, aplicando el método descriptivo para búsqueda de la información y realizar una revisión sistemática de la literatura.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El diagnóstico de la infección por CD generalmente se realiza mediante pruebas que buscan la presencia de toxinas producidas por CD en las heces del paciente. (Planche, Aghaizu et al. 2008) Las pruebas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) también se utilizan para detectar el material genético de esta bacteria. (Chankhamhaengdecha, Hadpanus et al. 2013, Kohler, Quintanar Alfaro et al. 2022) En casos graves o complicados, se puede realizar una colonoscopia o sigmoidoscopia para evaluar directamente el colon y buscar signos de inflamación o lesiones características de la colitis pseudomembranosa. (McConnie and Kastl 2017)

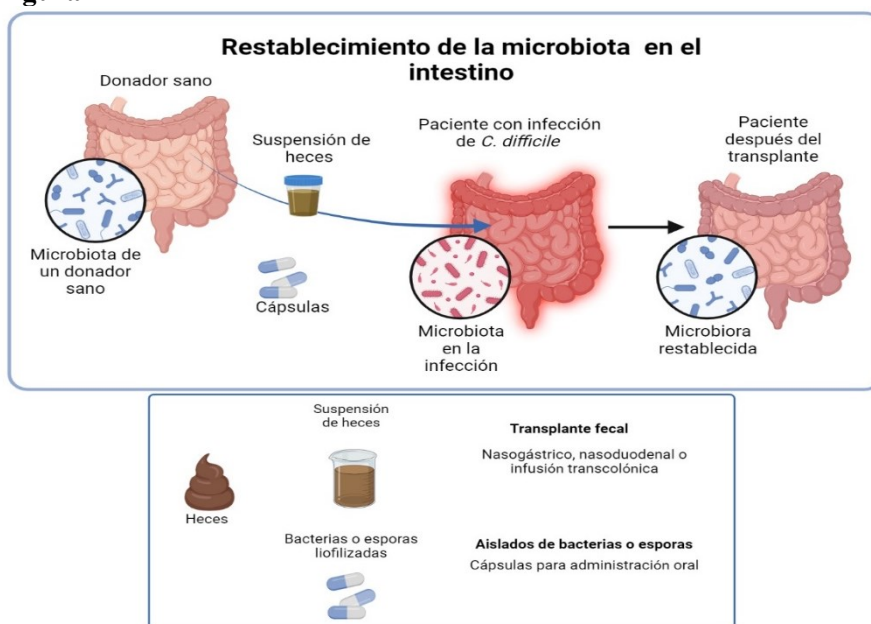
El tratamiento inicial para infecciones leves a moderadas generalmente involucra el uso de antibióticos como el metronidazol y la vancomicina. Los antibióticos se administran por vía oral y se toman durante un período específico, generalmente de 10 a 14 días; sin embargo, la elección del antibiótico y la duración del tratamiento pueden variar según la gravedad de la infección. La fidaxomicina es otra

alternativa a la vancomicina y el metronidazol, especialmente en infecciones recurrentes. (Watt, Dinh et al. 2017) En casos extremadamente graves de infección, como megacolon tóxico o perforación intestinal, se puede requerir cirugía que implica la extirpación del colon infectado (colectomía).

Una de las terapias más prometedoras para las infecciones recurrentes por CD es el trasplante fecal, también conocido como trasplante de microbiota fecal (FMT, por sus siglas en inglés, Fecal Microbial Transplant). En este procedimiento, las heces de un donante sano se transfieren al paciente que ha desarrollado la infección, esto permite restaurar el equilibrio de la microbiota intestinal ayudando a combatir la infección (Figura 1). (Popa, Neamtu et al. 2021)

Figura 1. La figura ilustra el proceso en el restablecimiento de las bacterias intestinales a través de los trasplantes fecales, aislados bacterianos y esporas, como enfoques terapéuticos prometedores en la lucha contra la infección por CD. Las muestras fecales se obtienen de donantes sanos, que son rigurosamente evaluados para garantizar la seguridad de la donación. Entre las diversas vías de administración de la infusión fecal se pueden mencionar la colonoscopia. Además, se destaca la importancia del aislamiento de aislados bacterianos y sus esporas que son encapsulados y pueden ser utilizados como otra alternativa con potencial terapéutico. Figura adaptada de “Fecal Transplant” en BioRender.com (2023). Tomada de <https://app.biorender.com/biorender-templates>.

Figura 1



Este enfoque ha demostrado ser altamente efectivo en el tratamiento de infecciones recurrentes por CD que no responden a los tratamientos convencionales con antibióticos. El mecanismo detrás del uso de los trasplantes fecales consiste en prevenir el crecimiento excesivo de este patógeno, incrementando la competencia por nutrientes cuando las bacterias del donante saludable son instauradas en el intestino del paciente, ayudando a restablecer la diversidad de bacterias beneficiosas en el intestino del receptor y, de esta manera, superar la infección por CD. El procedimiento se realiza a través de una colonoscopia, una endoscopia superior o una cápsula de geles entéricos que permite la liberación de las bacterias en el intestino del individuo receptor. (Kao, Roach et al. 2017)

La eficacia del trasplante fecal en el tratamiento de las infecciones por CD ha superado tasas de éxito del 90%. A pesar de su éxito y de utilizar tanto heces frescas como aquellas sometidas a procesos de congelación; todavía subsisten desafíos y cuestionamientos relacionados con este procedimiento, tales como la estandarización de las metodologías, la elección adecuada de donantes y la garantía de su seguridad a largo plazo. Cabe destacar que actualmente el trasplante fecal se utiliza principalmente para tratar infecciones recurrentes y no suele ser la primera línea de tratamiento.

Partiendo de la premisa de que la restauración de la microbiota en el intestino del paciente con CD puede ser fundamental para eliminar la infección, se han establecido vías de investigación alternativas. En estas líneas de investigación, se plantea el aislamiento de las bacterias que se encuentran en las heces de donantes sanos, previamente sometidos a una evaluación rigurosa, y la combinación de estos aislados con el fin de crear diversas formulaciones de concentrados bacterianos con potencial para combatir este patógeno. (Petrof, Gloor et al. 2013, Martz, Guzman-Rodriguez et al. 2017) Además, no solo se ha propuesto el uso de aislados bacterianos, si no que también el aislamiento de esporas bacterianas podrían representar una alternativa para combatir la infección. (Sims, Khanna et al. 2023)

Es importante señalar que a pesar de que la FDA ya ha registrado el uso de trasplantes de heces fecales como parte de los posibles tratamientos para erradicar la infección, su uso no es una práctica clínica convencional en la mayoría de los entornos médicos.

Por otro lado, el empleo de probióticos también ha sido considerado como una opción en la prevención de esta infección. (Nagamine 2020) Aunque este enfoque es objeto de investigación en constante

evolución y su eficacia no está completamente establecida, diversos estudios de investigación indican que los probióticos podrían representar una alternativa prometedora como tratamiento preventivo.

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, pueden conferir beneficios para la salud al equilibrar la microbiota intestinal. Algunos de los probióticos que se habían investigado incluyen las cepas de *Lactobacillus GG*, *bifidobacteria*, *Saccharomyces boulardii* entre otras. (De Wolfe, Eggers et al. 2018, Wombwell, Patterson et al. 2021)

En el contexto de CD, los probióticos se han estudiado principalmente como una medida preventiva, especialmente en pacientes que están tomando antibióticos, ya que el uso de antibióticos es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por CD. La producción de metabolitos secundarios, que incluyen ácidos grasos de cadena corta, vitaminas, enzimas, lípidos y sustancias antimicrobianas, es parte de su aporte para mantener un intestino en buen funcionamiento.

Es importante destacar que la eficacia de los probióticos en la prevención de la infección por CD no está claramente establecida y puede variar según la cepa de probiótico utilizada, la condición del paciente, así como las dosis administradas. Algunos estudios han demostrado beneficios modestos, mientras que otros no han encontrado una diferencia significativa en la prevención de infecciones por CD.

En el tratamiento de una infección activa por CD, los probióticos generalmente no se utilizan como terapia principal. El tratamiento principal en este caso suele ser el uso de antibióticos específicos como la vancomicina o la fidaxomicina, y en casos graves o recurrentes, el trasplante fecal se considera una opción.

En la tabla 1 se enlistan algunos de los estudios clínicos que se han completado y que corresponden a la evaluación de los trasplantes fecales y antibióticos tanto en niños, adultos y adultos mayores.

Tabla 1. Listado de los estudios terminados y activos en donde se ha evaluado el uso de trasplantes fecales y antibióticos para el tratamiento de CD.

Numero NTC	Estatus	Intervenciones	Sexo	Edad	Fases	Tipo de estudio	Patrocinador
NCT03778606	C	SUPLEMENTO DIETÉTICO: Almidón de patata	T	A, AM	NA	I	Colegio Médico de Wisconsin
NCT01925417	C	BIOLÓGICO: RBX2660 (suspensión de microbiota)	T	A, AM	F2	I	Rebiotix Inc.
NCT03353506	C	BIOLÓGICO: LFMT / BIOLÓGICO: LSFF	T	A, AM	F2	I	Dina Kao
NCT01983683	C	MEDICAMENTO: Vancomicina / MEDICAMENTO: Cadazolid Placebo Droga: Vancomicina- placebo	T	A, AM	F3	I	Actelion
NCT03617445	C	Droga: FMT capsula oral Droga: Vancomicina oral Droga: FMT placebo oral Droga: Vancomicina oral- placebo	T	A, AM	F2	I	Universidad de Wisconsin, Madison
NCT02589847	C	BIOLÓGICO: RBX2660 Droga: Antibióticos estándar de cuidados	T	A, AM	F2	I	Rebiotix Inc.
NCT01914731	C	Droga: Trasplante Fecal de Microbiota	T	N, A, AM	F1	I	Hospital General de Massachusetts
NCT02133651	C	La proporción de sujetos que experimentan la resolución de la diarrea asociada a la infección por <i>C. difficile</i> sin recaída a las 2 semanas y a las 10 semanas después del Trasplante de Microbiota Intestinal, a las 10 semanas después del trasplante.	O				A, AM
NCT03497806	C	BIOLÓGICO: CP101	T	A, AM	F2	I	Finch Research and Development LLC.
NCT02465463	C	Procedimiento: Trasplante Fecal de Microbiota Aparato: sigmoidoscopia flexible	T	A, AM	F1 F2	I	Universidad de Emory
NCT03117582	C	Otros: Especímenes de heces	T	NA, AM	O		Universidad del Norte de Carolina, Chapel Hill
NCT02857582	C	BIOLÓGICO: Microbiota intestinal cultivada Droga: Vancomicina Droga: Metronidazol	T	A, AM	F2	I	Per Hellström
NCT02865616	C	Droga: MET-2 Droga: Vancomicina	T	A, AM	F1	I	NuBiyota
NCT05447533	C	Otro: Evaluación geriátrica integral OTRO: Cuidado geriátrico continuado OTRO: Trasplante de microbiota fecal OTRO: Cuidado estándar	T	AM	NA	I	Universidad de Aarhus

NCT02423967	C	BIOLÓGICO: El trasplante utiliza heces anónimas congeladas BIOLÓGICO: El trasplante utiliza heces de familiares frescas	T	NA	F1	I	Clínica Mayo
NCT03427229	C	BIOLÓGICO: Infusión única de trasplante fecal Droga: Vancomicina (antes de asignación aleatoria) BIOLÓGICO: Infusión múltiple de trasplante fecal	T	A, AM	F2	I	Universidad Católica del Sagrado Corazón
NCT01704937	C	Droga: Trasplante fecal de microbiota	T	NA, AM	F1	I	Hospital General de Massachusetts
NCT02148601	C	Otra: Trasplante fecal de microbiota Droga: Antibiótico terapia estándar Droga: Vancomicina (antes de asignación aleatoria)	T	A, AM	F2	I	Universidad Católica del Sagrado Corazón
NCT02326636	C	BIOLÓGICO : Trasplante fecal de microbiota	T	A, AM	O		Universidad de California, Irvine
NCT01972334	C	BIOLÓGICO: Trasplante fecal de microbiota BIOLÓGICO: placebo	T	NA	F2	I	MemorialCare Health System
NCT02743234	C	OTHER: Trasplante de microbiota fecal Droga: Fidaxomicin Droga: Vancomicina	T	A, AM	F3	I	Universidad de Aarhus
NCT05703477	C	Procedimiento: Trasplante fecal de microbiota	T	A, AM	NA	I	Hospital de Shanghai 10th People's
NCT01398969	C	BIOLÓGICO: trasplante fresco de microbiota fecal BIOLÓGICO: trasplante fecal de microbiota congelado y descongelado.	T	A, AM	F2	I	Universidad de McMaster
NCT03621657	C	Droga: Capsulas de bajas dosis de heces como trasplante fecal Droga: Capsula de trasplante fecal de dosis única Droga: Placebo capsula oral	T	A, AM	F2	I	Universidad de Wisconsin, Madison
NCT03244644	C	Droga: RBX2660 DRUG: Placebo Droga: RBX2660 de etiqueta abierta (solo para recurrencia confirmada de la infección por <i>Clostridium difficile</i>)	T	A, AM	F3	I	Rebiotix Inc.
NCT01987895	C	Droga: Cadazolid Droga: Vancomicina Droga: Cadazolid-placebo Droga: Vancomicina-placebo	T	A, AM	F3	I	Actelion
NCT02254811	C	BIOLÓGICO: Trasplante fecal de microbiota	T	A, AM	F2 F3	I	Universidad de Alberta

NCT03268213	C	BIOLÓGICO: Trasplante fecal de microbiota	T	NA, AM	Inicio_F1	I	Universidad Stony Brook
NCT03106844	C	Droga: Trasplante fecal de microbiota	T	A, AM	F1 F2	I	Hospital de Brigham y Mujeres
NCT02299570	C	BIOLÓGICO: RBX2660 (suspensión de microbiota) Otro: Placebo	T	A, AM	F2	I	Rebiotix Inc.
NCT03107169	C	Otro: Trasplante fecal de microbiota Droga: Vancomicina	T	A, AM	NA	I	Universidad Autónoma de Nuevo León
NCT02327520	C	Otro: Colitis con tratamiento para CDI	T	A, AM		O	King Chulalongkorn Memorial Hospital
NCT01957761	C	Infecciones por CD	T	N, A		O	Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago
NCT02148601	C	Otro: Trasplante fecal de microbiota Droga: Terapia estándar con antibióticos Droga: Vancomicina (antes de asignación aleatoria)	T	A, AM	F2	I	Universidad Católica del Sagrado Corazón
NCT01560832	C	Infección por CD	T	A, AM		O	Yonsei University
NCT02951481	C	Conductual: Evaluación sistemática por un experto.	T	A, AM		O	José María Aguado García, MD, PhD
NCT02896244	C	Otro: Sin intervención	T	A, AM		O	MJM Bonten
NCT04247542	A/SR	Droga: Ibezapolstat Droga: Vancomicina	T	A, AM	F2	I	Acurx Pharmaceuticals Inc.
NCT03806803	A/SR	BIOLÓGICO: Trasplante de microbiota usando liofilizados fecales BIOLOGICAL: Filtrados fecales liofilizados estériles	T	A, AM	F2	I	University de Alberta
NCT02269150	A/SR	BIOLÓGICO: fecal microbiota transplantation/ Otro: Sin trasplante de microbiota, manejo de rutina	T	A, AM	F2	I	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NCT05304715	A/SR	Droga: Bezlotoxumab Droga: solución salina 0.9% or 5% dextrose en agua	T	A, AM	F2	I	Instituto Helenico para el estudio de sepsis
NCT02570477	A/SR	Procedimiento: Trasplante de microbiota Droga: Vancomicina	T	A, AM	NA	I	Universidad China de Hong Kong
NCT04885946	A/SR	Otro: Trasplante de microbiota Otro: Placebo	T	A, AM	NA	I	Christian Hvas
NCT03931941	A/SR	Droga: RBX2660	T	A, AM	F3	I	Rebiotix Inc.

C= Completo, T= todos, A= adultos, AM= adultos mayores, N= niños, F= fase, I= intervenciones, O= observacional, NA= no aplica

CONCLUSIONES

El uso indiscriminado de antibióticos ha traído consigo varios retos en la práctica médica, uno de ellos es la infección por *Clostridioides difficile*, un bacilo anaerobio, Gram positivo, que es capaz de alterar la microbiota normal intestinal, ocasionando la enfermedad diarreica de origen hospitalario más frecuente.

Este microorganismo productor de esporas se encuentra ampliamente en la naturaleza, sobre todo en hospitales, en donde se ha visto relacionado al uso de cefalosporinas de segunda y tercera generación, y fluoroquinolonas, siendo su tasa de colonización proporcional al tiempo de hospitalización. Estas esporas se encuentran en superficies y en las manos del personal sanitario sin una higiene adecuada, las cuales son ingeridas y colonizan el intestino grueso, capaces de producir dos tipos de toxinas, A y B, que llevan hacia la pérdida de función de barrera de las células epiteliales, produciendo la aparición de la diarrea, y en casos más severos megacolon tóxico.

Siempre que sea posible, se deberá suspender cualquier antibiótico como primer paso en el tratamiento de la infección por CD, y aunque esta medida ha sido suficiente en algunos casos, por la progresión hacia un deterioro clínico rápido se inicia de inmediato el tratamiento específico que consta de vancomicina o fidaxomicina vía oral. No existe un tratamiento convencional para las recurrencias, pero la investigación se inclina hacia el uso de nuevas técnicas como lo es el trasplante fecal, esto por el alto riesgo de complicaciones graves como choque séptico, megacolon, perforación y necesidad de colectomía, esta técnica a generado mucho interés en la actualidad en pacientes con recurrencias múltiples, y en las cuales se ha mostrado eficaz, y a pesar de encontrarse aprobado por la FDA, su uso no es aun generalizado en la práctica clínica, aunque el futuro sigue encaminado hacia bioterapias con microorganismo vivos que ayuden a restablecer y proteger la microbiota intestinal.

Es importante consultar con un profesional de la salud antes de tomar probióticos para prevenir o tratar infecciones por CD, ya que la elección de la cepa de probiótico y la dosis adecuada pueden variar según la situación clínica individual. Además, se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios, especialmente en personas con sistemas inmunológicos comprometidos o afecciones médicas subyacentes.

En infecciones como CD la prevención es la clave, y se debe tener precaución en el uso de antibióticos, mantener una higiene adecuada de manos a través de lavado con agua y jabón, ya que el alcohol en gel no es esporicida, así como seguir las pautas de control de infecciones en entornos de atención médica para reducir el riesgo de infección por CD.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés respecto a esta publicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Chankhamhaengdech, S., P. Hadpanus, A. Aroonual, P. Ngamwongsatit, D. Chotiprasitsakul, P. Chongtrakool and T. Janvilisri (2013). "Evaluation of multiplex PCR with enhanced spore germination for detection of *Clostridium difficile* from stool samples of the hospitalized patients." Biomed Res Int **2013**: 875437.
- De Wolfe, T. J., S. Eggers, A. K. Barker, A. E. Kates, K. A. Dill-McFarland, G. Suen and N. Safdar (2018). "Oral probiotic combination of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* alters the gastrointestinal microbiota during antibiotic treatment for *Clostridium difficile* infection." PLoS One **13**(9): e0204253.
- Kamiya, S. (2023). "Microbial ecology between *Clostridioides difficile* and gut microbiota." Biosci Microbiota Food Health **42**(4): 229-235.
- Kao, D., B. Roach, M. Silva, P. Beck, K. Rioux, G. G. Kaplan, H. J. Chang, S. Coward, K. J. Goodman, H. Xu, K. Madsen, A. Mason, G. K. Wong, J. Jovel, J. Patterson and T. Louie (2017). "Effect of Oral Capsule- vs Colonoscopy-Delivered Fecal Microbiota Transplantation on Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial." JAMA **318**(20): 1985-1993.
- Kohler, C. M., A. G. Quintanar Alfaro, R. T. Hayden and E. B. Margolis (2022). "Real-time quantitative PCR method for detection and quantification of *Clostridioides difficile* cells and spores." J Microbiol Methods **196**: 106458.
- Martz, S. L., M. Guzman-Rodriguez, S. M. He, C. Noordhof, D. J. Hurlbut, G. B. Gloor, C. Carlucci, S. Weese, E. Allen-Vercoc, J. Sun, E. C. Claud and E. O. Petrof (2017). "A human gut ecosystem

- protects against *C. difficile* disease by targeting TcdA." J Gastroenterol **52**(4): 452-465.
- McConnie, R. and A. Kastl (2017). "Clostridium Difficile, Colitis, and Colonoscopy: Pediatric Perspective." Curr Gastroenterol Rep **19**(8): 34.
- Nagamine, T. (2020). "Primary prevention of Clostridioides difficile infection with combination probiotics." J Hosp Infect **104**(1): 80-81.
- Petrof, E. O., G. B. Gloor, S. J. Vanner, S. J. Weese, D. Carter, M. C. Daigneault, E. M. Brown, K. Schroeter and E. Allen-Vercoe (2013). "Stool substitute transplant therapy for the eradication of Clostridium difficile infection: 'RePOOPulating' the gut." Microbiome **1**(1): 3.
- Planche, T., A. Aghaizu, R. Holliman, P. Riley, J. Poloniecki, A. Breathnach and S. Krishna (2008). "Diagnosis of Clostridium difficile infection by toxin detection kits: a systematic review." Lancet Infect Dis **8**(12): 777-784.
- Popa, D., B. Neamtu, M. Mihalache, A. Boicean, A. Banciu, D. D. Banciu, D. F. C. Moga and V. Birlutiu (2021). "Fecal Microbiota Transplant in Severe and Non-Severe Clostridioides difficile Infection. Is There a Role of FMT in Primary Severe CDI?" J Clin Med **10**(24).
- Rafey, A., S. Jahan, U. Farooq, F. Akhtar, M. Irshad, S. Nizamuddin and A. Parveen (2023). "Antibiotics Associated With Clostridium difficile Infection." Cureus **15**(5): e39029.
- Sims, M. D., S. Khanna, P. Feuerstadt, T. J. Louie, C. R. Kelly, E. S. Huang, E. L. Hohmann, E. E. L. Wang, C. Oneto, S. H. Cohen, C. S. Berenson, L. Korman, C. Lee, B. Lashner, C. S. Kraft, M. Ramesh, M. Silverman, D. S. Pardi, A. De, A. Memisoglu, D. A. Lombardi, B. R. Hasson, B. H. McGovern, L. von Moltke and E. I. Investigators (2023). "Safety and Tolerability of SER-109 as an Investigational Microbiome Therapeutic in Adults With Recurrent Clostridioides difficile Infection: A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Trial." JAMA Netw Open **6**(2): e2255758.
- Watt, M., A. Dinh, A. Le Monnier and P. Tilleul (2017). "Cost-effectiveness analysis on the use of fidaxomicin and vancomycin to treat Clostridium difficile infection in France." J Med Econ **20**(7): 678-686.
- Wombwell, E., M. E. Patterson, B. Bransteitter and L. R. Gillen (2021). "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 73(9): e2512-e2518.