



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

FACULTAD DE MEDICINA. GRADO EN MEDICINA.

***Clostridioides difficile*: SITUACIÓN
ACTUAL**

CURRENT SITUATION OF *Clostridioides difficile*

TRABAJO DE FIN DE GRADO

AUTORA: MARTA GUIJOSA MORÁN.

TUTOR: ENRIQUE GARCÍA SÁNCHEZ.

CURSO 2023/2024.

ÍNDICE

1. Resumen / Abstract.....	3
2. Introducción.....	5
2.1. Epidemiología.....	5
2.2. Factores de riesgo.....	5
2.3. Patogenia.....	7
2.4. Manifestaciones clínicas.....	9
2.5. Diagnóstico.....	9
2.6. Tratamiento.....	11
3. Justificación.....	13
4. Objetivos.....	13
5. Material y método.....	14
6. Resultados y discusión.....	16
6.1 Diferencias entre España, Europa y Estados Unidos.....	16
6.2 Nuevas perspectivas terapéuticas.....	21
7. Conclusiones.....	23
8. Bibliografía.....	25

RESUMEN

Introducción: *Clostridioides difficile* es el agente causante del cuadro diarreico más frecuente en el ámbito hospitalario. Está relacionado con la alteración de la microbiota intestinal, debida al consumo de antibióticos y de inhibidores de la bomba de protones, a edades avanzadas y a la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otros. El diagnóstico se basa en la detección de sus toxinas y, como tratamiento de primera línea se emplean vancomicina y/o fidaxomicina.

Objetivos: Conocer la situación epidemiológica de la infección por *C. difficile* y las expectativas terapéuticas existentes.

Material y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica sistemática. Se han seleccionado 64 artículos, elegidos en base a unos criterios de exclusión e inclusión. La búsqueda ha sido efectuada en las bases de datos online PubMed, Google Académico y Cochrane.

Resultados y discusión: Se investigaron las diferencias epidemiológicas entre España, Europa y Estados Unidos, analizando la distribución de ribotipos de *C. difficile*, la posible transmisión por alimentos o zoonótica en Europa y la eficacia de los tratamientos disponibles. Además, se recopiló información acerca de medidas terapéuticas y profilácticas en estudio, destacando aquellas basadas en la microbiota intestinal.

Conclusiones: La infección por *C. difficile* sigue siendo una de las más relevantes a nivel nosocomial, observándose también un aumento en la incidencia de casos comunitarios. Los ribotipos altamente virulentos (toxintipo IIIb) se han identificado en varios países. Es importante desarrollar e implementar nuevas medidas profilácticas y terapéuticas para reducir la incidencia y morbi-mortalidad asociadas con esta infección.

Palabras clave: *Clostridioides difficile*, infección, epidemiología, ribotipo, tratamiento, prevención.

ABSTRACT

Introduction: *Clostridioides difficile* is the causative agent of the most common diarrheal disease at hospitals. It is associated with alterations in the intestinal microbiota, which are due to antibiotic and proton pump inhibitors consumption, advanced age and inflammatory bowel disease, among other factors. Diagnosis is based on the detection of its toxins and, as first - line treatments vancomycin and/or fidaxomicin are used.

Objectives: To understand the epidemiological situation of *C. difficile* infection and the present therapeutic expectations.

Material and methods: A systematic literature review was conducted. A total of 64 articles were chosen based on exclusion and inclusion criteria. The search was performed in online databases including PubMed, Google Scholar and Cochrane.

Results and discussion: Epidemiological differences between Spain, Europe and the USA were investigated, analyzing the distribution of *C. difficile* ribotypes, the potential transmission through food or zoonotic means in Europe, and the efficacy of available treatments. Additionally, information on therapeutic and prophylactic measures under study was compiled, highlighting those based on intestinal microbiota.

Conclusions: *C. difficile* infection remains one of the most relevant nosocomial infections, with an observed increase in community - associated cases. Highly virulent ribotypes (toxintype IIIb) have been identified in several countries. It is important to develop and implement new prophylactic and therapeutic measures in order to reduce the incidence, morbidity and mortality of this infection.

Keywords: *Clostridioides difficile*, infection, epidemiology, ribotype, treatment, prevention.

INTRODUCCIÓN

Clostridioides difficile es un bacilo gram-positivo y anaerobio, conocido por provocar una infección a nivel epitelial del intestino grueso (1).

Epidemiología

C. difficile se encuentra en la flora intestinal normal del 20% de los adultos hospitalizados y del 1-3% de aquellos que viven en la comunidad, además, aparece en el 50% de los neonatos hasta los 6 meses de vida (2).

La infección por *C. difficile* (ICD) se produce sobre todo en mayores de 65 años ingresados en el hospital o residentes en centros geriátricos, con tasas de incidencia de hasta 228/100.000 habitantes (2). La mortalidad de esta infección oscila entre el 2 – 6%, siendo algo mayor en aquellos pacientes ingresados en la UCI y en los que padecen Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) (3).

Además, tanto en Europa como en EE.UU., se ha visto que la infección producida por *C. difficile* forma parte de las más frecuentes dentro de todas las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) (1,4). En los últimos años ha habido un incremento de las infecciones adquiridas a nivel comunitario, suponiendo estas hasta un 35% - 48% de los diagnósticos (5).

Desde el año 2000 la incidencia y la morbi-mortalidad de la ICD han ido en aumento debido a múltiples factores. Entre estos, están los avances en el diagnóstico microbiológico y la aparición de nuevos ribotipos más virulentos, destacando el 027 y el 078. Los ribotipos se suelen distribuir geográficamente, algunos como el 027, 014, 001 y 078 son dominantes y aparecen en múltiples regiones, persistiendo en el tiempo. El 078 se asocia con ICD adquirida en la comunidad y en personas más jóvenes. El 027, 106 y 018 presentan mayor resistencia antibiótica y mayores tasas de morbi-mortalidad. (3,4,6).

Factores de riesgo

La ICD es una de las IRAS más relevantes, ya que muchos de sus factores de riesgo se ven en este nivel asistencial, tales como el uso de antibióticos, la edad avanzada o los pacientes con múltiples comorbilidades (7).

En la siguiente tabla, quedan reflejados los principales factores de riesgo de la ICD, divididos en los propios del ámbito hospitalario y del comunitario y, en aquellos que han sido estudiados en las ICD recurrentes y en los pacientes con EII.

ICD nosocomial	ICD adquirida en la comunidad	ICD recurrente	ICD en pacientes con EII
Uso de antibióticos	Uso de antibióticos	Uso de antibióticos	Uso de antibióticos
Edad avanzada (> 65 años)	Menor edad (niños y adultos con < 65 años)	Edad avanzada (> 65 años)	Fármacos usados en EII: fármacos 5-ASA, corticoides e inmunosupresores
Uso de IBP	Uso de IBP	Uso de IBP	EII tipo colitis ulcerosa
Multimorbilidad	Sexo femenino	Infección por la cepa 027	Inflamación de la mucosa y disbiosis
EII	EII	EII	
Enfermedad hepática.	Entornos rurales y ganaderos	Enfermedad de base severa y/o ERC	
Hospitalizaciones múltiples y/o prolongadas	Exposición a atención médica ambulatoria	Hospitalizaciones múltiples y/o prolongadas	
Inmunosupresión	Contacto con lactantes	Inmunosupresión	
Cirugía abdominal		ICD previa severa o varias ICD previas.	

Tabla 1: Factores de riesgo implicados en la ICD.(2,3,5,6,8,9). Abreviaturas: 5 – ASA (ácido – 5 - aminosalicílico), IBP (inhibidores de la bomba de protones), EII (enfermedad inflamatoria intestinal) y ERC (enfermedad renal crónica).

La ICD recurrente aparece en el 18 – 35% de los pacientes (3). Respecto a los pacientes con EII, son un grupo más susceptible que la población general, tanto a padecer la enfermedad, como a padecer presentaciones más graves de la misma y, presentan mayores tasas de recurrencia y de mortalidad (5).

Respecto a los antibióticos, todos suponen riesgo, especialmente las fluoroquinolonas y los de acción anaerobicida, como clindamicina (2). Por tanto, es importante realizar una prescripción adecuada de los antibióticos y administrarlos de manera responsable (10).

En relación con los IBP, su riesgo radica en la reducción de la acidez estomacal, lo que disminuye la capacidad de defensa frente a *C. difficile* y favorece la germinación de sus esporas (5,8).

Patogenia

C. difficile se transmite por vía fecal – oral. Los pacientes suelen haber estado con tratamiento antibiótico, lo que favorece una alteración de la flora intestinal normal, facilitando la colonización del intestino por *C. difficile* (11).

La esporulación y la germinación desempeñan roles clave en la patogénesis, transmisión y persistencia de la ICD (12). Estas esporas son altamente resistentes y pueden sobrevivir meses en el medio ambiente (13).

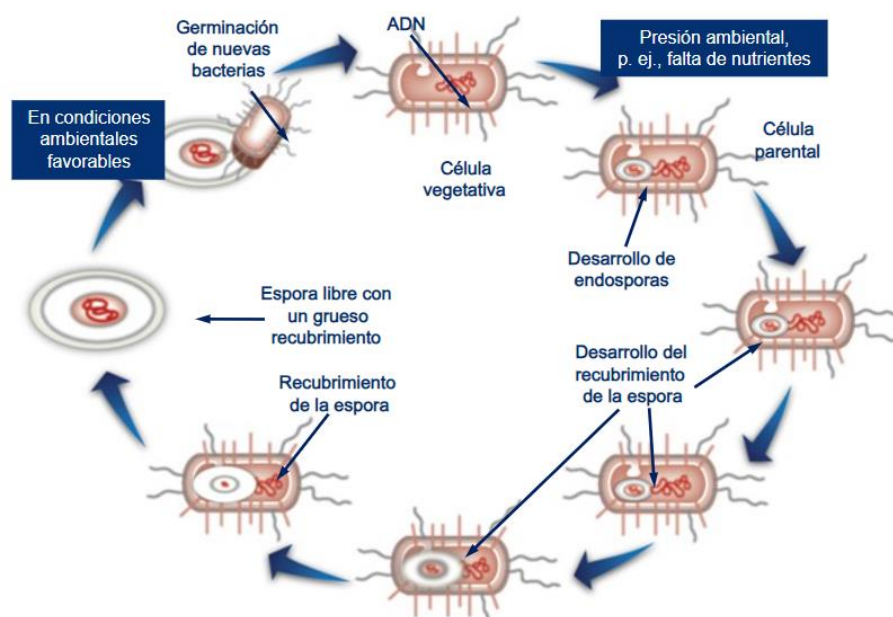


Figura 1: Ciclo vital del *C. difficile*. Tomado de <https://slideplayer.es/slide/1061056/>

Las esporas, una vez ingeridas, deben germinar y convertirse en células vegetativas, este proceso tiene lugar en el duodeno y está desencadenado por el ácido taurocólico, que forma parte de las sales biliares (11,12).

La patogenia de la ICD se fundamenta en las toxinas A y B que produce el germen, estas están codificadas en el PaLoc (*pathogenicity locus*), formado por 5 genes: TcdA y TcdB, que codifican las toxinas A y B y, TcdC, TcdE y TcdR, siendo este último un regulador positivo para la producción de las toxinas (11).

Las toxinas son internalizadas por las células del epitelio intestinal, y una vez dentro, glicosilan a las proteínas Rho GTPasas, produciendo necrosis celular y pérdida de la integridad del revestimiento intestinal. Además, el huésped reacciona con una importante respuesta inflamatoria inmunomediada, exacerbando así las características clínicas de la infección (11,14).

En cuanto a otros factores de virulencia, cabe destacar a las proteínas de superficie: la capa-S, que envuelve a la bacteria y que se cree que está involucrada en la liberación de toxinas, y las CWPs (*cell wall proteins*), que le confieren adherencia (11).

Por otro lado, los flagelos son importantes para la formación del biofilm y adherencia del patógeno al huésped (12).

Durante la infección, el biofilm actúa como un reservorio de las colonias de *C. difficile*, protegiéndolas de los antibióticos y, por lo tanto, influyendo en la aparición de recidivas de la enfermedad y jugando un papel clave en la ICD recurrente (15)

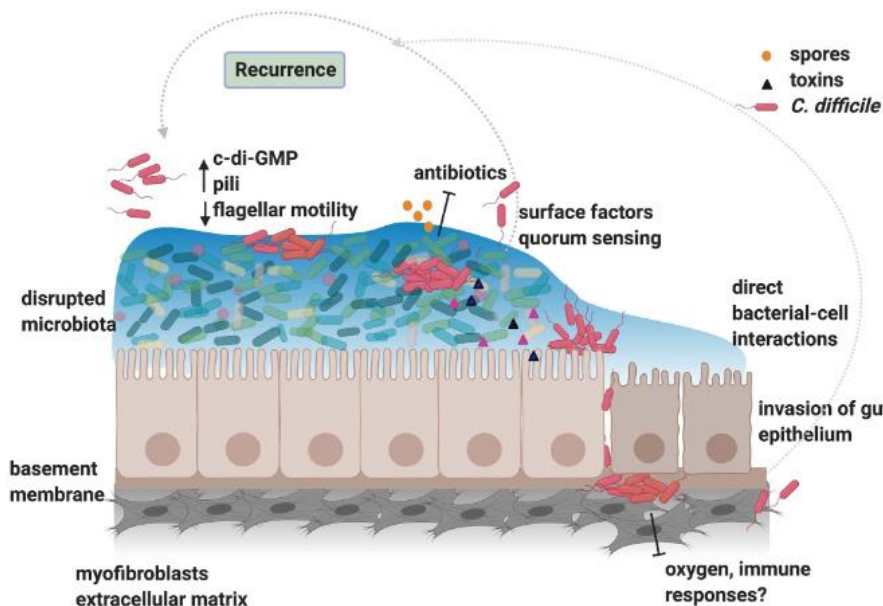


Figura 2: Modelo del biofilm producido por *C. difficile* durante la infección. Tomado de (15)

Manifestaciones clínicas

La ICD puede producir manifestaciones clínicas muy diversas, desde estados de portador asintomático hasta megacolon tóxico. Los síntomas típicamente aparecen a los 2 o 3 días de la colonización por *C. difficile* (16).

El síntoma principal es una diarrea acuosa, voluminosa y maloliente, a veces acompañada de sangre o moco. Esta clínica suele ir asociada a fiebre, vómitos y dolor cólico abdominal (2,16).

Los signos clínicos que sugieren mayor gravedad del cuadro son: leucocitosis por encima de $15 \times 10^9/L$, creatinina por encima de 1.5 mg/dL, albuminemia inferior a 3 g/dL e hipotensión arterial (17). Aunque aún no existen protocolos estandarizados a nivel global para reconocer la ICD severa (18).

El cuadro grave por excelencia de la ICD es la colitis pseudomembranosa, las pseudomembranas son acumulaciones de neutrófilos consecuencia de una sobreestimulación inmunitaria (19), en estos casos se puede producir íleo adinámico, caracterizado por distensión abdominal y por el cese de la expulsión de gases y heces, también, puede aparecer megacolon tóxico, que se caracteriza por una inflamación global y aguda de todo el colon, pudiendo llegar a perforarse y provocar una peritonitis y un shock séptico (2,16).

Las manifestaciones extraintestinales son extremadamente raras, pero en pacientes con EII se han descrito casos de bacteriemia, artritis, osteoporosis, pioderma gangrenoso y pancreatitis crónica (20,21).

Diagnóstico

El primer paso del algoritmo diagnóstico en la ICD es la sospecha clínica, se valora la presencia de factores de riesgo y/o de clínica, esto es esencial para clasificar a los pacientes con alta probabilidad pre-test y por tanto evitar los falsos positivos (22). Es importante señalar que en menores de 12 meses no está recomendado realizar tests diagnósticos debido a la alta prevalencia de portadores asintomáticos (17).

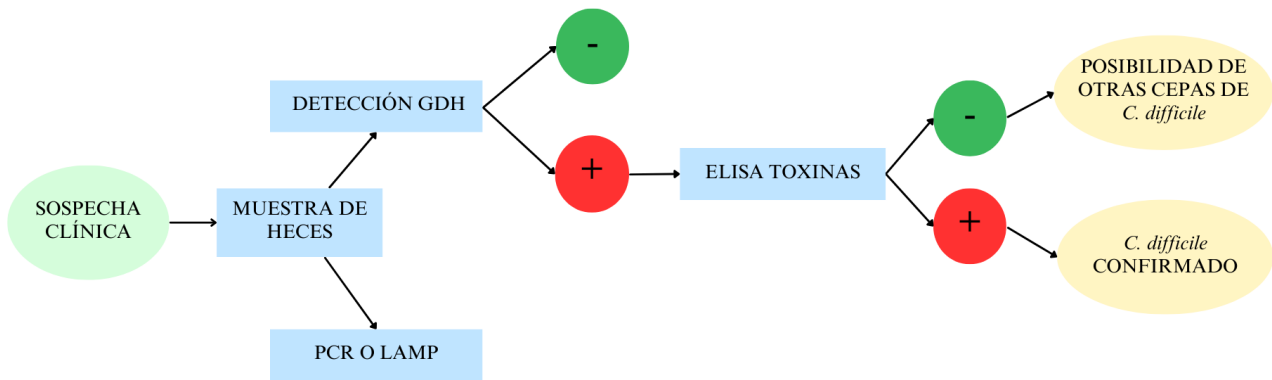


Figura 3: Algoritmo diagnóstico de la ICD.

La mayoría de los algoritmos comienzan por la detección de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH), una prueba que es altamente específica, ya que esta enzima se produce tanto por las cepas toxigénicas de *C. difficile* como por las no toxigénicas, por lo que si sale negativa, no deberemos realizar más estudios, y si sale positiva, será necesaria la detección de las toxinas (4,22).

El enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA), es una de las pruebas más usadas actualmente debido a su simplicidad, rentabilidad y rapidez para la detección de las toxinas A y B de *C. difficile* en las heces (4).

Los tests de amplificación de ácidos nucleicos, siendo los más empleados la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la amplificación isotérmica mediada por bucles (LAMP), detectan los genes que codifican las toxinas de *C. difficile*, pudiendo usarse como único test diagnóstico ya que presenta una elevada sensibilidad, pero con el inconveniente de que su valor predictivo positivo es menor del 50%, por lo que si la probabilidad pre – test no es alta, puede que el paciente en realidad tenga una colonización asintomática (4,22).

La colonoscopia queda reservada para los casos de alta sospecha y test diagnósticos previos negativos, síntomas sugerentes de colitis pseudomembranosa y fallos en la respuesta al tratamiento antibiótico convencional. Se observará una mucosa inflamada, con nódulos amarillentos agrupados, a veces hemorrágicos, y pseudomembranas de hasta 2 cm de diámetro, cubriendo la totalidad del colon en los casos más severos (19).

Esta prueba es muy poco útil en los pacientes con EII, ya que no se puede discernir si se corresponde con una ICD o un brote agudo de su enfermedad de base (20).



Figura 4: Imagen colonoscópica de colitis pseudomembranosa. Tomado de (19)

Existen unos métodos denominados “gold standard” por su alta sensibilidad que son:

- El cultivo de *C. difficile* toxigénico (TC), no es un método diagnóstico usado en la práctica diaria, ya que requiere medios de cultivo y condiciones de crecimiento muy específicos, por lo que queda reservado para ensayos clínicos (4,20).
- El análisis de neutralización citotóxica (CNA), consiste en aplicar un filtrado de heces sobre una capa de epitelio celular cultivada en el laboratorio, se incuba unas 24 – 48 horas y se ve si se ha producido lisis celular, siendo esta un marcador directo de la presencia de toxinas en las heces, posteriormente, se añade un antisuero de *C. difficile* que inhibirá los efectos de las toxinas y, de esta forma, se comprobará que efectivamente pertenecen a este patógeno. Esta prueba tampoco se realiza rutinariamente debido a la complejidad de la técnica (4).

Tratamiento

El tratamiento solo está indicado en los casos en los que se confirme ICD y no en casos de colonización asintomática (20).

El primer paso a seguir, es la retirada de cualquier antibiótico que estuviera tomando el paciente si esto fuese posible y, posteriormente, clasificar a los pacientes según la severidad de su cuadro (17,23).

- Primer episodio:
 - Casos leves – moderados: vancomicina es el antibiótico de primera línea. Metronidazol se asocia a una mayor tasa de recurrencias y de mortalidad

respecto a vancomicina, en especial en pacientes con múltiples factores de riesgo, se puede pautar en aquellos que no presenten factores de riesgo y que tengan una edad inferior a los 65 años. Fidaxomicina es considerado por muchos como tratamiento de primera línea, ya que elimina las formas vegetativas de *C. difficile* y se une a las esporas evitando su germinación, se ha visto que previene recurrencias en mayor medida que la vancomicina, en especial en mayores de 75 años. (17,23,24).

- Casos severos: vancomicina junto con metronidazol. Si no responden, puede que haya que realizar una colectomía total e incluso, si el cuadro es muy grave, se realizará de entrada. En estos casos el trasplante de microbiota fecal (FMT) ha demostrado resultados muy prometedores, aunque aún no está estandarizado (23).
- ICD recurrente: vancomicina o fidaxomicina, en pacientes con múltiples factores de riesgo la administración de bezlotoxumab concomitante, que es un anticuerpo monoclonal frente a la toxina B de *C. difficile*, ha tenido muy buenos resultados. El FMT se propone a la segunda o tercera recurrencia, ha demostrado una eficiencia del 80 % – 90 % en el cese de las mismas, ya que restaura la microbiota intestinal del paciente acabando con el principal factor etiológico de la enfermedad. (17,23,25).

Primer episodio	Leve o moderado	Vancomicina v.o. 125mg, 4/día, 10 días	Si no hay respuesta en 5 días: fidaxomicina v.o. 200mg 2/día, 10 días.
	Grave	Vancomicina v.o. 500mg, 4/día, + metronidazol i.v. 500mg 3/día; 14 días. * Si íleo adinámico vancomicina en forma de enema vía rectal.	
Recurrencias	Primera	Vancomicina o fidaxomicina +/- bezlotoxumab	+/- metronidazol i.v.
	Tercera o superior	FMT	

Tabla 2: Resumen del tratamiento de la ICD. Tomado de (17,23,26)

En cuanto al tratamiento de la ICD en los pacientes con EII las pautas son las mismas, salvo metronizadol en casos leves que estaría contraindicado (27). Hay que tener en cuenta el riesgo aumentado que tienen de padecer formas severas de la enfermedad.

En lo que respecta al tratamiento de los brotes de su enfermedad, muchos expertos aclaman que lo correcto es comenzar con el tratamiento para la ICD y retrasar los fármacos biológicos y/o inmunosupresores una semana (20).

JUSTIFICACIÓN

Actualmente, *C. difficile* es uno de los patógenos más problemáticos en términos de tratamiento y control, tanto a nivel nosocomial como comunitario.

Esto se debe principalmente a la aparición de nuevos ribotipos más virulentos y resistentes, lo que ha resultado en tasas elevadas de incidencia, recurrencia y morbi-mortalidad.

Por lo tanto, es necesario conocer la situación clínico – epidemiológica y terapéutica actual, así como las nuevas perspectivas de tratamiento.

OBJETIVOS

Objetivo general: Conocer la situación epidemiológica de la ICD e investigar las expectativas terapéuticas existentes.

Objetivos específicos:

- Investigar la situación epidemiológica en España, Europa y Estados Unidos (EE.UU.).
- Estudiar la posibilidad de transmisión por contaminación alimentaria o zoonosis.
- Analizar los diversos ribotipos de *C. difficile* y sus características.
- Conocer los tratamientos y medidas profilácticas en desarrollo para futuras aplicaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre el “Clostridioides difficile: situación actual”. Para su elaboración, se ha realizado una revisión de 64 artículos. La búsqueda se ha llevado a cabo en las bases de datos online PubMed, Google Académico y Cochrane.

A la hora de buscar la información se emplearon los siguientes descriptores en combinación con operadores booleanos:

Introducción
[(Clostridioides difficile infection) OR (Clostridium difficile infection)] AND [(risk factors) OR (epidemiology) OR (pathogeny) OR (diagnosis) OR (treatment)]
Diferencias entre España, Europa y EE.UU.
[(Clostridioides difficile infection) OR (Clostridium difficile infection)] AND [(Spain) OR (Europe) OR (United States)]
Nuevas perspectivas terapéuticas
[(Clostridioides difficile infection) OR (Clostridium difficile infection)] AND [(fecal microbiota trasplantation) OR (probiotic) OR (antibiotic) OR (microbiome) OR (new treatment)]

Tabla 3: Estrategia de búsqueda de la revisión bibliográfica.

La búsqueda se ha limitado a publicaciones de los últimos cinco años (2018 – 2023/24), a excepción de un artículo de 2017 (Bauer et al.) y uno de 2013 (Rodríguez-Pardo et al.), que se han incluido ya que aportaban datos relevantes para esta revisión.

Los criterios de inclusión y exclusión se recogen en la siguiente tabla:

Criterios de inclusión
1. Artículos publicados en los últimos 5 años (2018 – 2023/24).
2. Artículos de ensayos clínicos, cohorte y/o revisión sistemática.
3. Artículos a texto completo.
4. Artículos generales sobre la ICD para la introducción.
5. Artículos cuyo objeto de estudio se encuentre en España, Europa y/o EE.UU.
6. Artículos centrados en nuevos tratamientos para la ICD.

Criterios de exclusión
1. Artículos no relacionados con los objetivos de la revisión.
2. Artículos en los que el resumen y/o conclusiones no aportaran datos de interés.
3. Artículos en idiomas diferentes al inglés y al español.
4. Artículos a los que no se pudiera acceder desde los acuerdos suscritos por la Universidad de Salamanca.
5. Artículos fuera del periodo de referencia.

Tabla 4: Criterios de inclusión y de exclusión en la selección de artículos.

En total se obtuvieron 4906 artículos de 2005 a 2024, los anteriores a 2005 se descartaron de entrada debido a la gran cantidad de artículos disponibles. Tras aplicar los criterios de exclusión, se obtuvieron 515 artículos, tras aplicar los criterios de inclusión, 230 artículos y, tras analizar título y resumen, 110 artículos. Finalmente, tras la lectura de los mismos, se incluyeron un total de 64 artículos.

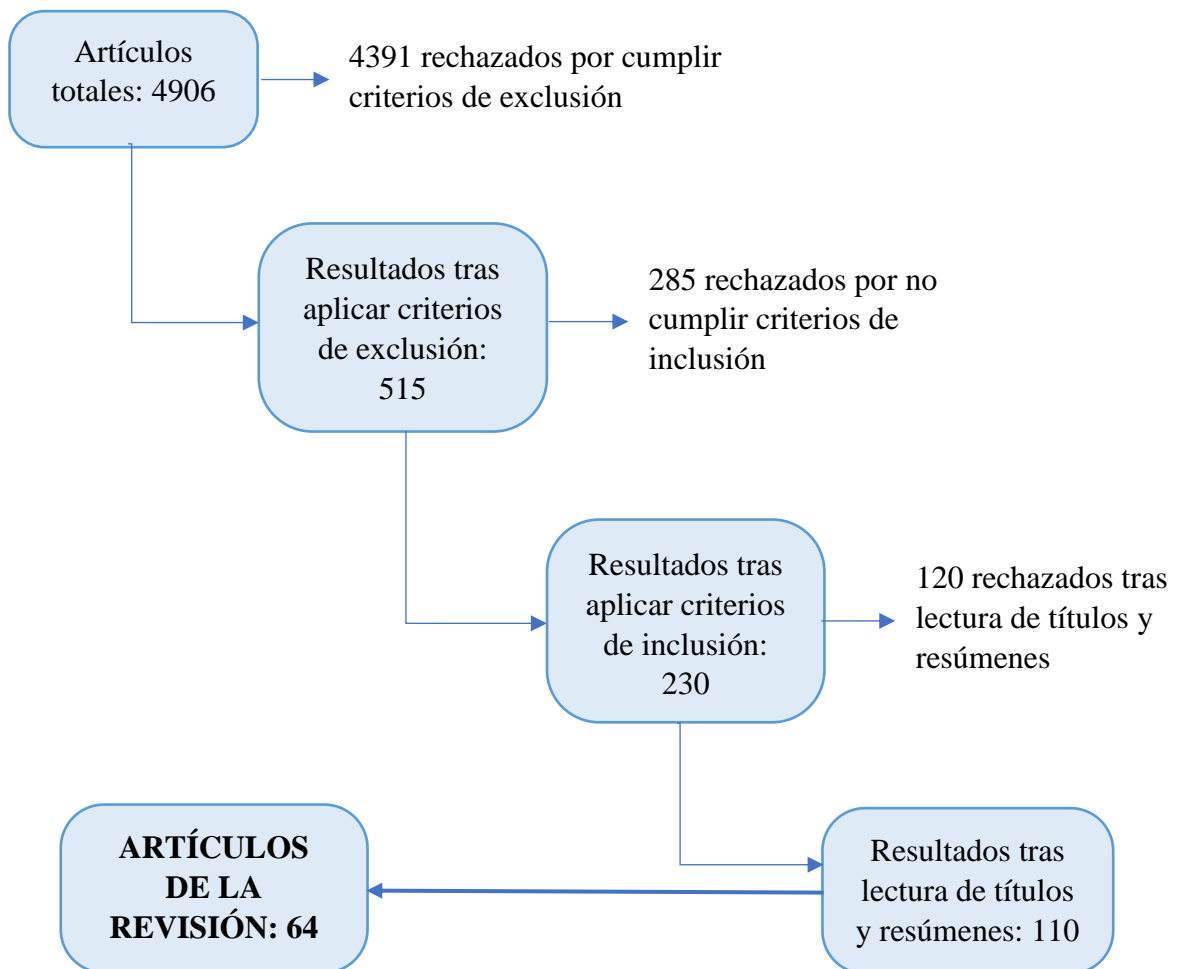


Figura 5: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Diferencias entre España, Europa y EEUU

- España:

Se ha estudiado la presencia de *C. difficile* en alimentos de consumo humano:

- En pollos se detectó la bacteria en el 17% (6/36) de las muestras, pero sin genes toxigénicos, en cerdos no se aisló (28).
- En moluscos bivalvos el 9% presentaron el germen, del cual un 36.3% sí resultaron ser toxigénicos, pudiendo producir infección, ya que se suelen consumir escasamente cocinados (29).

En el Hospital Royo Villanova de Zaragoza se quiso determinar la incidencia de la ICD mediante un estudio prospectivo de 5 meses de duración en el año 2013. Se analizaron muestras de 137 pacientes con diarrea, 14 (10.2%) fueron positivas para ICD, 9 de estas toxigénicas (64%). En el 55% el origen fue hospitalario y en el 45% comunitario. Muchos de los ribotipos detectados ya se habían caracterizado previamente en humanos y animales, lo que sugiere una transmisión entre especies (30).

En un estudio acerca del impacto de las IRAS se concluyó que la ICD era una de las más relevantes. En los últimos 10 años la incidencia de las IRAS se había estancado, pero con el COVID – 19 se ha producido un repunte de la mayoría (31).

En el estudio EXTEND se comparó la eficacia del tratamiento con un régimen extendido de pulsos de fidaxomicina (EFPX, por sus siglas en inglés) respecto a la vancomicina, concluyendo que el EFPX es coste – efectivo comparado con la vancomicina en mayores de 60 años, con una ganancia de 0.044 años de vida ajustados por calidad y un ahorro de 647€ por paciente (32).

El Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) recopiló la información disponible sobre el uso de probióticos como tratamiento profiláctico y adyuvante de la ICD. Entre sus mecanismos de acción están inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos, modular la respuesta inmune e

impedir la adhesión a la mucosa intestinal, este último en particular por cepas de bifidobacterias y lactobacilos. Los adyuvantes antibióticos más estudiados son *Lactobacillus rhamnosus* y *Saccharomyces boulardii*. (33).

- Europa:

El ribotipo 078 ha sido motivo de estudio por su implicación en la ICD comunitaria, su transmisión estaría relacionada con la colonización asintomática de ganadería porcina en países europeos, sobre todo en Irlanda (34).

En la siguiente tabla se recogen estudios realizados acerca de la presencia del *C. difficile* en alimentos de consumo humano.

País	Muestras	Prevalencia	Perfil / Ribotipos	Autores
Irlanda	Granjas, mataderos y venta al por menor	Heces de pollos: 43% (13/30). Heces ganado ovino: 13% (4/30). Heces de ganado bovino: 7% (2/30).	TcdB+: 100% TcdA+, TcdB+: 40%	Marcos et al. (35)
Holanda	N: 347. Animales próximos a granjas: Especies de animales insectívoros: 3 Especies de roedores: 7	Total: 39% Animales insectívoros: 1/12 Roedores: 136/335	RTs: 005*, 010*, 014*, 015*, 029, 035, 057, 058, 062, 073, 078*, 087*, 454. *RT asociados con ICD en humanos	Krijger et al. (36)
Eslovenia	N de alimentos de origen animal: 345 (2015), 363 (2016) y 462 (2017). N de alimentos de origen vegetal y listos para comer: 335 (2016) y 355 (2017).	Alimentos de origen animal: 3.6% (2015: 3/119, 2016: 5/130 y 2017: 4/87). Vegetales de venta al por menor: 6.1% (2016: 2/48 y 2017: 4/50).	RTs: 13. Más frecuentes: 001 (n:5) y 010 (n:2). Toxigénicos: 2/3 (n:12)	Tkalec et al. (37)

Tabla 5: Prevalencia de *C. difficile* en alimentos de consumo humano. RT: ribotipo.

En los tres estudios se detectaron cepas virulentas en las muestras analizadas, pudiendo producirse una transmisión alimentaria, pero al no haber una contaminación demasiado alta, no se tomaron medidas adicionales (35–37).

Una revisión bibliográfica evaluó la contaminación con *C. difficile* en alimentos y mataderos de Europa entre 2009 y 2012, su prevalencia fue inferior al 8%, mientras que, en estudios en EEUU fue de hasta un 42%, es por ello que se cree que la prevalencia en Europa estaría infra – estimada, ya que no se siguió ningún protocolo estandarizado en su detección (38).

No se han registrado brotes significativos por transmisión directa de la ICD desde los animales, alimentos o el entorno hacia los humanos. No obstante, el hallazgo de ribotipos compatibles con la ICD en humanos, junto a la capacidad de *C. difficile* de generar esporas, justifican una mayor vigilancia (39).

En la siguiente tabla se recogen estudios realizados sobre la epidemiología de la ICD en cuatro países europeos.

País	Material de estudio	Prevalencia	Ribotipos	Autores
Eslovaquia	14 hospitales. N: 381 casos de ICD entre 2018 y 2019.	Origen hospitalario: 75.6% Origen comunitario: 6.3%. ICD recurrente: 12.7% ICD complicada: 12.3%	RTs: 27. Más frecuentes: 176 (50%), 001 (34.6%). Perfil TcdA+, TcdB+, cdtAB+: 53% de los RTs 176, 027, 078, 023 y 026.	Plankaova et al. (40)
Grecia	10 unidades de atención médica. N: 419	ICD en el 52.7% (221/419)	RTs: 35. Más frecuentes: 181 (36%), 017 (10%), 126 (9%) y 078 (4%) Perfil TcdA+, TcdB+, cdtAB+: 51% (100% del RT 181).	Kachrimanidou et al. (41)

Serbia	N: 2724. 93 casos de CO - ICD.	Contacto con centros sanitarios (< 12 semanas): 74% Sin contacto con centros sanitarios (> 12 meses): 34% ICD recurrente: 12.9% (n:12), 027 el 58% (7/12).	RTs: 20. Más frecuentes: 001 (32%), 027 (24.7%), 014 (9.6%) y 955 (4.3%). Perfil TcdA+, TcdB+, cdtAB+: 100% de los RTs 027, 070, 078, 126 y 955	Stojanovic et al. (42)
Dinamarca	10 departamentos de microbiología clínica. N: 2692 casos de ICD (15% del total) entre 2016 - 2019	2 o 3 RTs concomitantes (< 8 semanas): 2.5% Perfil TcdA+, TcdB+, cdtAB-: 75%	RTs: 20. Más frecuentes: 014/020 (19%), 027 (10.8%), 078 (6.7%) y 002 (6.6%).	Persson et al. (43)

Tabla 6: Epidemiología de la ICD en diferentes países europeos. CO-ICD: ICD adquirida en la comunidad. cdtAB: gen que codifica la toxina binaria.

En los cuatro estudios se quiso conocer la epidemiología y distribución de diversas cepas de *C. difficile* (40–43). El estudio por Stojanovic et al. se centró en la ICD comunitaria, obteniéndose como principales factores de riesgo la ERC y el consumo de IBPs, tetraciclinas y cefalosporinas (42).

A nivel europeo se analizaron datos de 12 países con el fin de comparar los casos de ICD hospitalaria y comunitaria. La prevalencia fue del 4.4% en hospitales y del 1.3% en la comunidad, pero estos últimos probablemente estén infra – diagnosticados. La prevalencia del toxinotipo IIIb (ribotipos 027, 176 y 181), que se corresponde con TcdA+, TcdB+, cdtAB+, fue mayor en los países de Europa del este, coincidiendo con la zona con menor porcentaje de pruebas efectuadas (58%) (44).

- Estados Unidos:

El ribotipo 027, ha sido uno de los más estudiados debido a su asociación con casos graves de la enfermedad, su mayor incidencia ese ha registrado en América del Norte (45). Se descubrió que poseía un locus diferente al resto, el CdtLoc que codifica la toxina binaria (CDT), compuesta por CDTa, que destruye el citoesqueleto de las células intestinales y, por CDTb, que favorece la captación de CDTa (45,46).

Desde los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) se estudió la evolución de la ICD. En 2017, 1051 muestras fueron analizadas, detectándose 143 ribotipos, el 95% TcdA+, TcdB+ y, el 75% también TcdC+. El 027 apareció en 556 casos hospitalarios y fue el más frecuente en 5 áreas diferentes, por otro lado, el 106 apareció en 495 casos comunitarios y predominó en 6 áreas. El 076 aumentó del 2% al 5% de 2016 a 2017 y, reemplazó al 020 especialmente en hospitales (47).

En un programa para conocer la susceptibilidad de *C. difficile* a fidaxomicina, se estudió la distribución de los ribotipos del mismo durante 6 años (2011 - 2016). Inicialmente, el 027 era el de mayor prevalencia, pero disminuyó en un 60% con los años, se cree que por la restricción en el uso de fluoroquinolonas; el 106 fue de los más comunes y, de los 70 aislados, 19 se repitieron (48). En ninguna de las 1889 muestras se objetivó resistencia a fidaxomicina, solamente 5 casos de susceptibilidad reducida. Además, se vio disminución de la resistencia al metronidazol, difiriendo de otros estudios y, aumento en la resistencia a imipenem, contrario a lo observado en Europa (49).

En Carolina del Norte se llevó a cabo un estudio prospectivo para valorar la eficacia de vancomicina oral como profilaxis de la ICD. Para un total de 100 pacientes, en el grupo con vancomicina profiláctica no hubo ningún caso, y en el de no profilaxis, 6 casos (12%) (50).

Usando datos del Programa de Infecciones Emergentes (EIP), se definió la tendencia de la ICD entre 2011 y 2017. La carga de ICD nosocomial disminuyó un 36%, disminuyendo a su vez un 24% los hospitalizados por este motivo, esto

se cree que es debido a una disminución general en las IRAS y del uso de fluoroquinolonas. La adquirida en la comunidad, supuso un 50% de las ICDs y se mantuvo sin cambios, al igual que las recurrencias y los fallecimientos. (6).

Un estudio quiso investigar las diferencias diagnósticas de la ICD entre personas de distintas razas. Se recopiló información de 3 hospitales a lo largo de 6 años, de los 35160 tests realizados, el 62% fueron en personas de raza blanca y el 34% en personas de raza negra, a pesar de que en ambos grupos se obtuvo un 15% de tests positivos. Se requiere mayor investigación para conocer el porqué de esta diferencia (51).

Nuevas perspectivas terapéuticas

El aumento de la incidencia de la ICD, las altas tasas de recurrencia y la aparición de cepas altamente virulentas, ponen de manifiesto la necesidad de investigación de nuevas estrategias para abordarlo (14).

Las terapias basadas en la microbiota intestinal son de las más prometedoras, aunque todavía ninguna está estandarizada, hay numerosos ensayos en curso que están demostrando bastantes buenos resultados y perfiles de seguridad, siendo la principal preocupación la escasez de datos de seguridad a largo plazo (52–54).

- RBX2660: es una suspensión microbiana derivada de heces de donantes que se preserva congelada y se administra como enema (24,26). En un ensayo en fase III por Khanna et al. se determinó una tasa de éxito del 70% en los tratados con RBX2660 respecto al 57% en el grupo placebo (55).
- RBX7455: es un preparado oral liofilizado encargado de restaurar la microbiota intestinal, está actualmente en la fase I de ensayo clínico (24).
- VE303: es un preparado compuesto por 8 cepas comensales de *Clostridia* procedentes de heces de donantes sanos (56). En pacientes con 1 o más recurrencias de ICD, se comprobó que dosis altas de VE303 suponían una reducción absoluta del riesgo de un 30.5% respecto al grupo placebo (57).
- SER-109: es una cápsula oral con diferentes esporas bacterianas procedentes de heces humanas enriquecidas (24). En un estudio exploratorio se vieron tasas de curación de la ICD recurrente de un 96.7%, con un incremento tanto de los

microorganismos presentes en SER-109, como de otros propios del microbioma que no estaban en la cápsula (26). En un ensayo en fase III por Sims et al. se administró SER-109 a dos grupos de cohortes y, se objetivaron tasas de recurrencia menores en ambos, con un 53% efectos adversos leves/moderados y ninguno grave (58). En otro ensayo en fase III por Feuerstadt et al. presentaron ICD recurrente el 12% de los tratados con SER-109 y el 40% del grupo placebo (59).

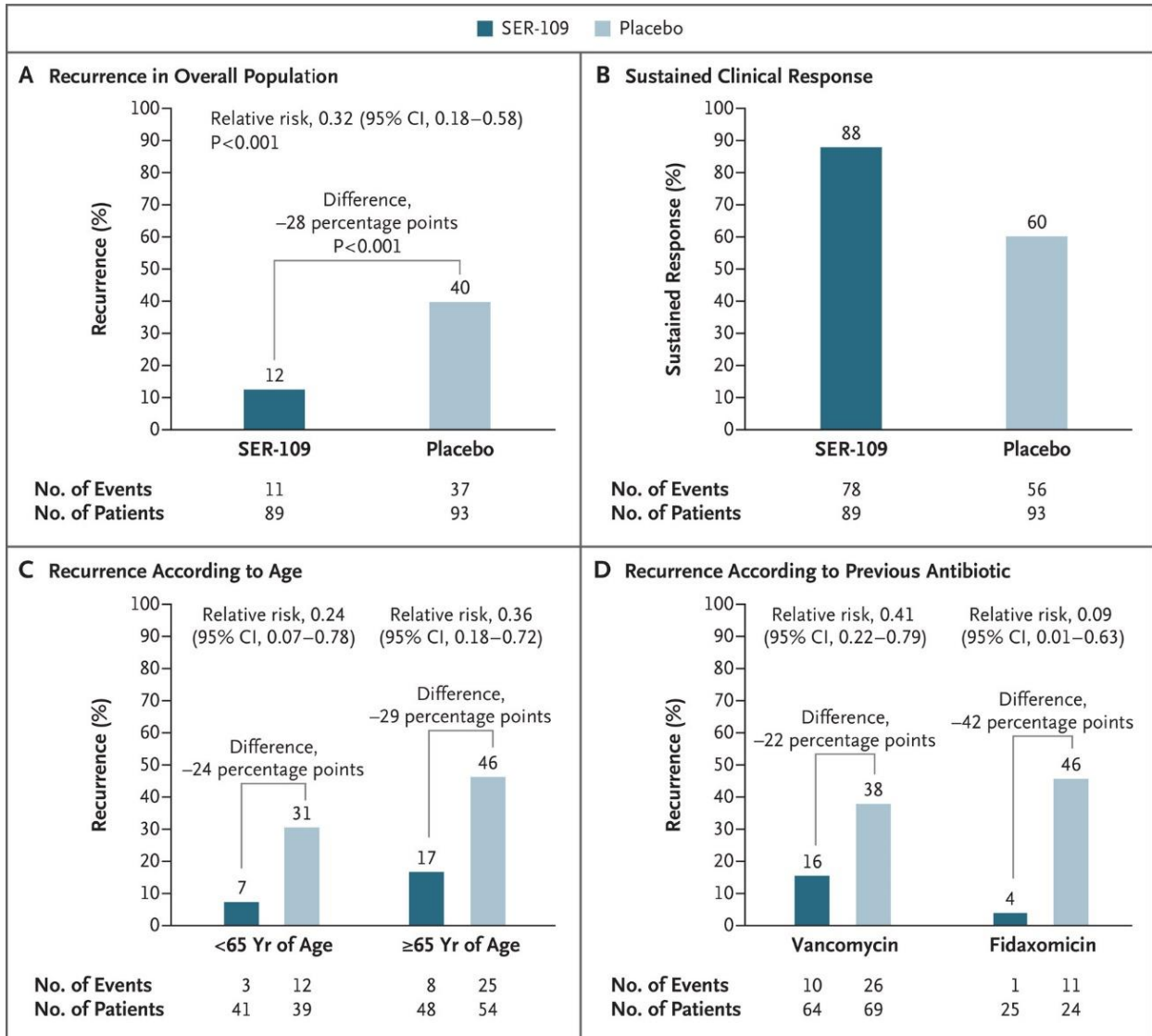


Figura 6: Recurrencia de la ICD en la población de estudio en 8 semanas. Tomado de (59).

Ridinilazol es un antibiótico no absorbible, cuyo mecanismo de acción consiste en impedir la división celular de *C. difficile* (26,60). Además, disminuye en un 91% la producción de toxina A y en un 100% la de toxina B, atenuando la respuesta inflamatoria del paciente (26,60). Algunos ensayos en fase II, lo comparaban con vancomicina,

observándose una tasa de cura inicial similar, pero la tasa de cura sostenida (30 días) más alta para ridinilazol (23). Los resultados de ensayos clínicos en fase I y II han sido esperanzadores y se espera que, una vez completados los de fase III, ridinilazol mejore el pronóstico de muchos pacientes afectados por ICD (60).

La administración de la cepa M3 de *C. difficile* no toxigénico (NTCD-M3), se está estudiando como profilaxis de la ICD recurrente, se esperan ensayos de fase III (26).

Ribaxamasa, es una beta – lactamasa que, administrada junto a antibióticos beta – lactámicos, prevendría la disrupción de la microbiota intestinal. En un ensayo en fase II, se observó una reducción del riesgo de un 2.4% en el grupo de ribaxamasa respecto al del placebo (61).

La administración en forma de biofilm de *Lactobacillus reuteri* ha demostrado en modelos animales la disminución de las tasas de colitis pre- y post-exposición al *C. difficile*. Actualmente está dentro de un ensayo clínico en fase I (62).

También, se han identificado dianas inmunogénicas candidatas para el desarrollo de vacunas frente a *C. difficile*, estas serían las proteínas de superficie de las esporas (CotA, CotE, CotCB y CdeC) y una metiltransferasa citosólica (63). PF – 06425090 es una vacuna que neutraliza TcdA y TcdB, que está actualmente en fase III (64).

CONCLUSIONES

1. La ICD sigue siendo una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial, para disminuir su tasa de incidencia, es fundamental desarrollar medidas de prevención primaria ya que muchos de sus factores de riesgo son inevitables.
2. La implementación de algoritmos diagnósticos ha sido determinante para tener una visión más precisa de su epidemiología y para el abordaje precoz de esta patología.
3. Se han observado diferencias en la distribución de ribotipos entre Europa y EE.UU., a pesar de ello, aquellos catalogados como hipervirulentos se detectan tanto en Europa como en Estados Unidos.
4. Se deben adoptar protocolos de vigilancia epidemiológica debido a la capacidad de mutación y de adaptación al medio de *C. difficile*, para así comprender mejor su mecanismo de actuación.

5. Es necesario potenciar la investigación y desarrollo de nuevas terapias para disminuir tanto la incidencia como la morbi-mortalidad. Actualmente, existen varias alternativas en diferentes fases de ensayos clínicos, siendo las más avanzadas aquellas que están basadas en la restauración de la microbiota intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taggart MG, Snelling WJ, Naughton PJ, La Ragione RM, Dooley JSG, Ternan NG. Biofilm regulation in *Clostridioides difficile*: Novel systems linked to hypervirulence. Blumenthal A, editor. PLOS Pathog. 2021;17(9):e1009817.
2. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. Enferm Infecc Microbiol Clínica. 2013;31(4):254-63.
3. De Roo AC, Regenbogen SE. *Clostridium difficile* Infection: An Epidemiology Update. Clin Colon Rectal Surg. 2020;33(2):49-57.
4. Somily AM, Khan MA, Morshed M. The Laboratory Diagnosis of *Clostridioides difficile* Infection: An update of current laboratory practice. J Infect Dev Ctries. 2021;15(10):1364-75.
5. Del Vecchio LE, Fiorani M, Tohumcu E, Bibbò S, Porcari S, Mele MC, et al. Risk Factors, Diagnosis, and Management of *Clostridioides difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Microorganisms. 2022;10(7):1315.
6. Guh AY, Mu Y, Winston LG, Johnston H, Olson D, Farley MM, et al. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes. N Engl J Med. 2020;382(14):1320-30.
7. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(7):1211-21.
8. Song JH, Kim YS. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. Gut Liver. 2019;13(1):16-24.
9. D'Silva KM, Mehta R, Mitchell M, Lee TC, Singhal V, Wilson MG, et al. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2021;27(5):697-703.
10. Song J, Cohen B, Liu J, Larson E, Zachariah P. The Association Between the Frequency of Interruptions in Antibiotic Exposure and the Risk of Health Care-Associated *Clostridioides difficile* Infection. Curr Ther Res. 2020;93:100600.
11. Buddle JE, Fagan RP. Pathogenicity and virulence of *Clostridioides difficile*. Virulence. 14(1):2150452.
12. Zhu D, Patabendige HMLW, Tomlinson BR, Wang S, Hussain S, Flores D, et al. Cwl0971, a novel peptidoglycan hydrolase, plays pleiotropic roles in *Clostridioides difficile* R20291. Environ Microbiol. 2021;23(9):5222-38.
13. Malyshev D, Jones IA, McCracken M, Öberg R, Harper GM, Joshi LT, et al. Hypervirulent R20291 *Clostridioides difficile* spores show disinfection resilience to sodium hypochlorite despite structural changes. BMC Microbiol. 2023;23(1):59.
14. Smith AB, Soto Ocana J, Zackular JP. From Nursery to Nursing Home: Emerging Concepts in *Clostridioides difficile* Pathogenesis. Infect Immun. 2020;88(7):10.1128/iai.00934-19.
15. Frost LR, Cheng KJ, Unnikrishnan M. *Clostridioides difficile* biofilms: A mechanism of persistence in the gut? PLOS Pathog. 2021;17(3):e1009348.

16. Mada PK, Alam MU. *Clostridioides difficile* Infection. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 20 de enero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431054/>
17. Rancich M, Roman C. Updated guidelines for diagnosing and managing *Clostridium difficile*. JAAPA. 2019;32(2):48-50.
18. Zhang VRY, Woo ASJ, Scaduto C, Cruz MTK, Tan YY, Du H, et al. Systematic review on the definition and predictors of severe *Clostridioides difficile* infection. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(1):89-104.
19. Salen P, Stankewicz HA. Pseudomembranous Colitis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 23 de enero de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470319/>
20. Bai M, Guo H, Zheng XY. Inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection: clinical presentation, diagnosis, and management. Ther Adv Gastroenterol. 2023;16:17562848231207280.
21. Hai Z, Peng Zhen L, Juan M, Fan Y, Jin Rong C, Jing Yao L, et al. Extraintestinal *Clostridioides difficile* infection. IDCases. 2020;22:e00921.
22. Khuvis J, Alsoubani M, Mae Rodday A, Doron S. The impact of diagnostic stewardship interventions on *Clostridioides difficile* test ordering practices and results. Clin Biochem. 2023;117:23-9.
23. Jarmo O, Veli-Jukka A, Eero M. Treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection. Ann Med. 52(1-2):12-20.
24. Saha S, Khanna S. Management of *Clostridioides difficile* colitis: insights for the gastroenterologist. Ther Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284819847651.
25. Baunwall SMD, Lee MM, Eriksen MK, Mullish BH, Marchesi JR, Dahlerup JF, et al. Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: An updated systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2020;29-30:100642.
26. Cho JM, Pardi DS, Khanna S. Update on Treatment of *Clostridioides difficile* Infection. Mayo Clin Proc. 2020;95(4):758-69.
27. Khanna S. Management of *Clostridioides difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease. Intest Res. 2021;19(3):265-74.
28. Candel-Pérez C, Santaella-Pascual J, Ros-Berruero G, Martínez-Graciá C. Occurrence of *Clostridioides (Clostridium) difficile* in Poultry Giblets at Slaughter and in Retail Pork and Poultry Meat in Southeastern Spain. J Food Prot. 2021;84(2):310-4.
29. Candel-Pérez C, Zapata-Galián E, López-Nicolás R, Ros-Berruero G, Martínez-Graciá C. Presence of toxigenic *Clostridioides (Clostridium) difficile* in edible bivalve mollusks in Spain. Food Sci Technol Int Cienc Tecnol Los Aliment Int. 2020;26(5):413-9.
30. Andrés Lasheras S, Martín Burriel I, Aspiroz C, Mainar Jaime RC, Robres P, Sevilla E, et al. Incidence and characterization of *Clostridium difficile* in a secondary care hospital in Spain. Rev Esp Enferm Dig. 2019;111(5):338-44.

31. Bouza Santiago E. Infección Nosocomial: situación en España. Rev Investig Educ En Cienc Salud RIECS. 2023;8(1):120-9.
32. Rubio-Terrés C, Aguado JM, Almirante B, Cobo J, Grau S, Salavert M, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin in patients 60 years and older with *Clostridium difficile* infection: cost-effectiveness analysis in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(6):1105-11.
33. Valdés-Varela L, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Probiotics for Prevention and Treatment of *Clostridium difficile* Infection. En: Mastrantonio P, Rupnik M, editores. Updates on *Clostridium difficile* in Europe: Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health Volume 8 [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citado 11 de abril de 2024]. p. 161-76. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-72799-8_10
34. Moloney G, Eyre DW, Mac Aogáin M, McElroy MC, Vaughan A, Peto TEA, et al. Human and Porcine Transmission of *Clostridioides difficile* Ribotype 078, Europe. Emerg Infect Dis. 2021;27(9):2294-300.
35. Marcos P, Whyte P, Rogers T, McElroy M, Fanning S, Frias J, et al. The prevalence of *Clostridioides difficile* on farms, in abattoirs and in retail foods in Ireland. Food Microbiol. 2021;98:103781.
36. Krijger IM, Meerburg BG, Harmanus C, Burt SA. *Clostridium difficile* in wild rodents and insectivores in the Netherlands. Lett Appl Microbiol. 2019;69(1):35-40.
37. Tkalec V, Jamnikar-Ciglenecki U, Rupnik M, Vadnjal S, Zelenik K, Biasizzo M. *Clostridioides difficile* in national food surveillance, Slovenia, 2015 to 2017. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2020;25(16):1900479.
38. Candel-Pérez C, Ros-Berruezo G, Martínez-Graciá C. A review of *Clostridioides [Clostridium] difficile* occurrence through the food chain. Food Microbiol. 2019;77:118-29.
39. Kong LY. Foodborne transmission of *Clostridioides difficile*: a review. Curr Opin Gastroenterol. 2020;36(1):5-8.
40. Plankaova A, Brajerova M, Capek V, Balikova Novotna G, Kinross P, Skalova J, et al. *Clostridioides difficile* infections were predominantly driven by fluoroquinolone-resistant *Clostridioides difficile* ribotypes 176 and 001 in Slovakia in 2018-2019. Int J Antimicrob Agents. 2023;62(1):106824.
41. Kachrimanidou M, Metallidis S, Tsachouridou O, Harmanus C, Lola V, Protonotariou E, et al. Predominance of *Clostridioides difficile* PCR ribotype 181 in northern Greece, 2016-2019. Anaerobe. 2022;76:102601.
42. Stojanovic P, Harmanus C, Kuijper EJ. Community-onset *Clostridioides difficile* infection in south Serbia. Anaerobe. 2023;79:102669.
43. Persson S, Nielsen HL, Coia JE, Engberg J, Olesen BS, Engsbro AL, et al. Sentinel surveillance and epidemiology of *Clostridioides difficile* in Denmark, 2016 to 2019. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2022;27(49):2200244.
44. Viprey VF, Davis GL, Benson AD, Ewin D, Spittal W, Vernon JJ, et al. A point-prevalence study on community and inpatient *Clostridioides difficile* infections (CDI): results from

- Combatting Bacterial Resistance in Europe CDI (COMBACTE-CDI), July to November 2018. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2022;27(26):2100704.
45. Fatima R, Aziz M. The Hypervirulent Strain of *Clostridium Difficile*: NAP1/B1/027 - A Brief Overview. Cureus. 11(1):e3977.
 46. Bauer KA, Johnston JEW, Wenzler E, Goff DA, Cook CH, Balada-Llasat JM, et al. Impact of the NAP-1 strain on disease severity, mortality, and recurrence of healthcare-associated *Clostridium difficile* infection. Anaerobe. 2017;48:1-6.
 47. Paulick A, Adamczyk M, Korhonen LC, Guh A, Gargis A, Karlsson M. 2404. Molecular Epidemiology of *Clostridioides difficile* in the United States, 2017. Open Forum Infect Dis. 2019;6(Supplement_2):S830.
 48. Snyderman DR, McDermott LA, Jenkins SG, Goldstein EJC, Patel R, Forbes BA, et al. Epidemiologic trends in *Clostridioides difficile* isolate ribotypes in United States from 2011 to 2016. Anaerobe. 2020;63:102185.
 49. U.S.-Based National Surveillance for Fidaxomicin Susceptibility of *Clostridioides difficile*-Associated Diarrheal Isolates from 2013 to 2016 [Internet]. [citado 2 de abril de 2024]. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/aac.00391-19>
 50. Johnson SW, Brown SV, Priest DH. Effectiveness of Oral Vancomycin for Prevention of Healthcare Facility-Onset *Clostridioides difficile* Infection in Targeted Patients During Systemic Antibiotic Exposure. Clin Infect Dis. 2020;71(5):1133-9.
 51. Warren BG, Burch CD, Barrett A, Graves A, Gettler E, Turner NA, et al. Racial disparities in *Clostridioides difficile* testing in three southeastern US hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2023;1-5.
 52. Fehily SR, Basnayake C, Wright EK, Kamm MA. The gut microbiota and gut disease. Intern Med J. 2021;51(10):1594-604.
 53. Minkoff NZ, Aslam S, Medina M, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Acra S, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2023 [citado 11 de marzo de 2024];(4). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013871.pub2/full/es>
 54. Rapoport EA, Baig M, Puli SR. Adverse events in fecal microbiota transplantation: a systematic review and meta-analysis. Ann Gastroenterol. 2022;35(2):150-63.
 55. Khanna S, Assi M, Lee C, Yoho D, Louie T, Knappe W, et al. Efficacy and Safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with a Bayesian Primary Analysis for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. Drugs. 2022;82(15):1527-38.
 56. Dsouza M, Menon R, Crossette E, Bhattarai SK, Schneider J, Kim YG, et al. Colonization of the live biotherapeutic product VE303 and modulation of the microbiota and metabolites in healthy volunteers. Cell Host Microbe. 2022;30(4):583-598.e8.

57. Louie T, Golan Y, Khanna S, Bobilev D, Erpelding N, Fratazzi C, et al. VE303, a Defined Bacterial Consortium, for Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *JAMA*. 2023;329(16):1356-66.
58. Sims MD, Khanna S, Feuerstadt P, Louie TJ, Kelly CR, Huang ES, et al. Safety and Tolerability of SER-109 as an Investigational Microbiome Therapeutic in Adults With Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e2255758.
59. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, Wang EEL, Diao L, Bryant JA, et al. SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2022;386(3):220-9.
60. Collins DA, Riley TV. Ridinilazole: a novel, narrow-spectrum antimicrobial agent targeting *Clostridium (Clostridioides) difficile*. *Lett Appl Microbiol*. 2022;75(3):526-36.
61. Kokai-Kun JF, Roberts T, Coughlin O, Le C, Whalen H, Stevenson R, et al. Use of ribaxamase (SYN-004), a β -lactamase, to prevent *Clostridium difficile* infection in β -lactam-treated patients: a double-blind, phase 2b, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(5):487-96.
62. Ragan MV, Wala SJ, Goodman SD, Bailey MT, Besner GE. Next-Generation Probiotic Therapy to Protect the Intestines From Injury. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:863949.
63. Pizarro-Guajardo M, Ravanal MC, Paez MD, Callegari E, Paredes-Sabja D. Identification of *Clostridium difficile* Immunoreactive Spore Proteins of the Epidemic Strain R20291. *Proteomics Clin Appl*. 2018;12(5):e1700182.
64. Durham SH, Le P, Cassano AT. Navigating changes in *Clostridioides difficile* prevention and treatment. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(12-a Suppl):10.18553/jmcp.2020.26.12-a.s3.