



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



MICROORGANISMOS GASTROINTESTINALES

Actualidades en cuanto a la infección por *Clostridium difficile*

M. E. Icaza-Chávez

Hospital Star Médica de Mérida

Recibido el 9 de junio de 2016; aceptado el 23 de junio de 2016

Se calcula que, en los Estados Unidos, hubo durante el 2011 una incidencia de 453,000 casos de infección por *Clostridium difficile* (ICD) y 29,000 muertes causadas por esta bacteria, casi el doble de las estimaciones de los años previos.¹ Desconocemos los datos de incidencia en México, pero, igualmente, esta infección va en aumento. Presentamos lo nuevo en cuanto al diagnóstico y el tratamiento de la ICD de este año.

Diagnóstico

Barkin y cols. reportaron el resultado de los análisis por medio de PCR de muestras fecales para investigar la bacteria *Clostridium difficile* (CD) enviadas a su laboratorio en Estados Unidos. De 894 muestras, 159 (17.8%) fueron positivas para CD, de las cuales el 34% fue positivo para ambas toxinas (A y B), 46.5% sólo para toxina A y 19.5% sólo para toxina B.² Sorprendentemente, se ha entrenado a los perros para hacer el diagnóstico de ciertos tipos de cáncer e infecciones por medio del olfato.³ Los innovadores aparatos denominados "nariz electrónica" (*E-nose*) convierten los olores que provienen de los compuestos orgánicos volátiles en patrones digitales útiles para el diagnóstico de distintas enfermedades. Se estudiaron 232 muestras fecales de sujetos con diarrea infecciosa: 99 con infección por *Clostridium difficile* y 133

negativas para esta bacteria. La sensibilidad de la nariz electrónica fue del 87%, la especificidad del 86% y área bajo la curva de 0.91 para la presencia de CD. Los resultados fueron mejores cuando se analizaron muestras de menos de 72 horas de recolección.⁴

Tratamiento

Antibióticos

En una revisión de la evidencia sobre la ICD, se concluyó que la vancomicina es más efectiva para el tratamiento exitoso del primer cuadro de ICD en comparación con metronidazol, e igualmente efectiva que fidaxomicina.⁵ En 159 pacientes positivos para CD se encontró que el 44.6% eran resistentes a imidazoles y el 3.1% a vancomicina.² Spiceland y cols. analizaron todos los casos de ICD tratados en tres centros de referencia con 200 mg de fidaxomicina, dos veces al día por 10 días. De los 81 pacientes estudiados, el 75% habían tenido episodios previos de ICD (mediana de dos episodios previos, intervalo de 0-8), los pacientes habían recibido tratamiento con metronidazol y vancomicina, y cinco habían tenido un trasplante de microbiota fecal (TMF) previo. La respuesta completa al tratamiento con fidaxomicina fue del 90% y la recurrencia del 19%. Los pacientes que cursaban

Correspondencia de Autor: Calle 26 No. 199 X 15 y 7 Int. 430, Col. Altabrisa, Mérida, Yuc. C.P. 97133.
Correo electrónico: maruica@gmail.com

con su primer episodio tuvieron el 100% de respuesta con una recurrencia de 0%.⁶

Trasplante de microbiota fecal

La eficacia clínica del TMF obtenido de un banco público internacional de heces (OpenBiome, Massachusetts) y aplicado en 482 hospitales de 49 estados de la Unión Americana y otros seis países, se estudió durante los años 2014 y 2015. El objetivo primario fue la curación clínica de la ICD reportada por el médico. Se informó el resultado de 1,406 TMF. La curación global fue del 86.3% (n = 821), cuando el TMF se administró por vía rectal. La administración por esta vía con preparaciones de 250 mL fue significativamente más eficaz que las preparaciones de 30 mL por vía gastrointestinal superior (p = 0.008).⁷ Van Beurden y cols. reportaron la tasa de curación y las complicaciones de la infusión por vía nasogástrica de TMF en 59 pacientes con ICD recurrente. La tasa de curación primaria fue del 86%. Un paciente falleció por neumonía una semana después y uno tuvo regurgitación del TMF. Se dio seguimiento a los pacientes por un promedio de 47 meses (7-111 meses) sin que se demostraran otros efectos adversos.⁸ Un modo de administración del TMF que puede ser más cómodo para el paciente y el médico son las cápsulas. En Massachusetts se hizo un estudio de seguridad sobre la administración de cápsulas de TMF a 19 pacientes con ICD, ya sea a dosis bajas o altas, para el tratamiento de la enfermedad recurrente. Los pacientes que recibieron dosis bajas (30 cápsulas en una toma) tuvieron una respuesta del 70% y los pacientes que recibieron dosis altas una respuesta del 77% (30 cápsulas en una toma por dos días) (p = 0.15).⁹ Con el fin de comparar el microbioma de los donadores de TMF y los receptores tratados por ICD refractaria a tratamiento médico, se analizó su microbioma 30 y 90 días después del procedimiento. Las unidades taxonómicas operacionales y la diversidad filogenética fueron mayores en los donadores que en los receptores. Sin embargo, en los receptores fueron aumentando del día 0 al día 90 (p < 0.05) y en este punto ya no eran diferentes entre donadores y receptores, por lo que los autores concluyen que la recuperación del microbioma no es instantánea.¹⁰ Al comparar las muestras fecales de pacientes con ICD recurrente antes, a la semana y a las 8 semanas después del TMF, Allegretti y cols. encontraron que antes del TMF había niveles elevados de bacterias de la familia Enterobacteriaceae. Después del TMF la diversidad microbiana aumentó y, particularmente las bacterias del género Bacteroides y Akkermansia muciniphila estaban significativamente aumentadas.¹¹

Anticuerpos

MODIFY I y MODIFY II son estudios globales aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad del anticuerpo monoclonal bezlotoxumab, para la prevención de la recurrencia de la ICD en adultos que recibieron tratamiento antibiótico estándar para la ICD primaria o recurrente. El objetivo fue demostrar si una dosis de 10 mg/kg de bezlotoxumab IV es superior al placebo para la prevención de la recurrencia de ICD durante 12 semanas. La mayoría de los pacientes incluidos tenían por lo menos un factor de riesgo. Los anticuerpos aportaron una reducción del 10% de la recurrencia y un 9.7% de incremento en la

curación durante el primer episodio. El efecto fue mayor en los que tenían un factor de riesgo para recurrencia.¹²

Factores de riesgo para recurrencia y falla de tratamiento

Los ácidos biliares primarios in vitro estimulan la germinación de las esporas de CD y los ácidos biliares secundarios inhiben el crecimiento de la forma vegetativa.¹³ Se estudió un grupo de pacientes con ICD inicial (n = 20), recurrente (n = 19) y controles (n = 21). Los ácidos biliares secundarios, litocólico y deoxicólico, se encontraban significativamente elevados en los controles en comparación con los pacientes con ICD inicial y recurrente, y también entre los dos grupos de pacientes. Por otro lado, los ácidos biliares primarios (cólico y quenodesoxicólico) estaban elevados en los pacientes con ICD recurrente en comparación tanto con los controles como con los pacientes con ICD inicial. De hecho, el mejor factor de predicción del estado de los individuos fue el ácido desoxicólico plasmático.¹⁴ Dimitry y cols., de Alberta, Canadá, estudiaron los predictores de la falla al TMF en un análisis retrospectivo de 136 pacientes con ICD recurrente (por lo menos, tres episodios) o ICD complicada. En el análisis multivariado, los factores asociados con la recurrencia fueron: internamiento hospitalario en el momento del TMF (RM 7.4, IC 95%, 2.2-24.6; p = 0.001), inmunosupresión (RM 4.5, IC 95%, 1.3-16.2; p = 0.020) e ICD grave (RM 5.2, IC 95%, 1.2-21.6; p=0.025).¹⁵ Para evaluar si hay un perfil de la microbiota en el momento de la primera infección con CD que prediga el riesgo de recaída, se analizaron las muestras fecales de 88 pacientes con un primer episodio de ICD. Tuvieron una recurrencia del 28.5% de los pacientes con respuesta a antibióticos. Encontraron un incremento de especies de Veillonella, Enterobacteriaceae, Streptococcus, Parabacteroides y Lachnospiraceae al diagnóstico inicial. Elaboraron un índice de riesgo que mostró un área bajo la curva de 0.85. (p < 0.0001).¹⁶

Prevención

Para averiguar si el uso profiláctico de antibióticos anti-CD (vancomicina, metronidazol o fidaxomicina) o los probióticos pueden prevenir la recurrencia de la ICD, se contactó a 152 pacientes con historia de ICD recurrente que fueron sometidos exitosamente a un TMF con seguimiento promedio de 62 semanas. Usaron antibióticos no anti-CD en el 38% de los individuos por diversas infecciones. Recibieron antibióticos profilácticos anti-CD en el 47% de los pacientes y un 50% tomó probióticos. La recurrencia de la ICD fue del 10.5%. Después del uso de un antibiótico no anti-CD fue del 62.5%. De todos los individuos que recibieron antibióticos, el 17.2% desarrollaron recurrencia de la ICD. No pudieron demostrar una disminución del riesgo de ICD con el uso profiláctico de probióticos o antibióticos.¹⁷ Para evaluar si la lactulosa modifica el microambiente intestinal e inhibe el crecimiento del CD, Agarwalla y cols. compararon 112 casos de ICD y 928 controles. Encontraron que el uso de lactulosa se asoció con un riesgo reducido de ICD (RM 0.6, IC 95%, 0.37-0.97; p = 0.04).¹⁸ Por último, se presentó una revisión sistemática y meta-análisis de 18 estudios (n = 6,129) para evaluar si los probióticos son útiles para prevenir la ICD en adultos hospitalizados que

recibían antibióticos. La incidencia de ICD en la cohorte de probióticos fue significativamente menor que en los controles (1.6 vs. 3.9; $p = 0.003$; NNT = 43).¹⁹

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para elaborar este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015;372:825-834.
2. Barkin J, Fifadara N, Barkin JS. *Clostridium difficile* infection antimicrobial resistance testing reveals a high metronidazole resistance rate. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2016 Mayo 21-24; San Diego CA. Mo1663.
3. McCulloch M, Jexierski T, Broffman M, et al. Diagnostic accuracy of canine scent detection in early- and late-stage lung and breast cancers. *Integr Cancer Ther* 2006;5:30-9.
4. Chan DK, Anderson M, Leggett CL, et al. *Clostridium difficile* detection by fecal headspace volatile organic compound analysis with an electronic-nose device is best suited for point-of-care testing due to time-dependent factors. Sesión de carteles presentada en: DDW;2016 Mayo 21-24; San Diego CA. Mo1664.
5. Butler M, Olson A, Drekonja D, et al. Early diagnosis, prevention, and treatment of *Clostridium difficile*: Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Mar.
6. Spiceland CM, Saffouri G, Pardi D, et al. Outcomes of fidaxomicin treatment of *Clostridium difficile* infection. Sesión de carteles presentada en: DDW;2016 Mayo 21-24; San Diego CA. Mo1656.
7. O'Brien K, Osman M, Eysenbach, et al. Clinical efficacy of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection from an international public stool bank: Results from a 1,406 patient multi-center cohort. Sesión de carteles presentada en: DDW;2016 Mayo 21-24;San Diego CA. Su1737.
8. Van Beurden YH, De Groot PF, Van Nood E, et al. Complications and long term follow-up of fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. Sesión de carteles presentada en: DDW;2016 Mayo 21-24;San Diego CA. Su1748.
9. Allegretti J, Fischer M, Papa E, et al. Fecal microbiota transplantation delivered via oral capsules achieves microbial engraftment similar to traditional delivery modalities: Safety, efficacy and engraftment results from a multi-center cluster randomized dose-finding study. Sesión de carteles presentada en: DDW;2016 Mayo 21-24; San Diego CA. Su1738.
10. Farrell JJ, Martin D, Bogner A, et al. Evolving composition of the human intestinal microbiota following fecal transplantation. Sesión de carteles presentada en: DDW;2016 Mayo 21-24: San Diego CA. Sa2006.
11. Allegretti JR, Storm M, Smith M, et al. Strain-level analysis of microbial engraftment associated with resolution of recurrent *Clostridium difficile* following fecal microbiota transplantation. Sesión de carteles presentada en: DDW;2016 Mayo 21-24: San Diego CA. Su1739.
12. Kelly CP, Gerding DN, Rahav G, et al. The monoclonal antibody, bezlotoxumab targeting *C. difficile* toxin B shows efficacy in preventing recurrent *C. difficile* infection (CDI) in patients at high risk of recurrence or of CDI-related adverse outcomes. Sesión oral presentada en DDW;2016 Mayo 21-24: San Diego CA. 599.
13. Theriot CM, Bowman AA, Young VB. Antibiotic-induced alterations of the gut microbiota alter secondary bile acid production and allow for *Clostridium difficile* spore germination and outgrowth in the large intestine. *mSphere* 2016;6:1.
14. Allegretti JR, Kearney S, Li N, et al. *Clostridium difficile* infection associates with distinct bile acid and microbiome profiles. Sesión oral presentada en: DDW;2016 Mayo 21-24: San Diego CA. BQ1004.
15. Dimitry J, Keshteli AH, Kao D. Predictors of failure of fecal microbiota transplantation (FMT) in the management of recurrent *Clostridium difficile* infection. Sesión de carteles presentada en: DDW;2016 Mayo 21-24:San Diego CA.Su1746.
16. Khanna S, Montassier E, Patel R, et al. Gut microbiome signatures at the time of primary *Clostridium difficile* infection predict recurrence. Sesión oral presentada en: DDW;2016 Mayo 21-24: San Diego, CA. 92 .
17. Fischer M, Phelps E, Bolla R, et al. Long-term risk of *Clostridium difficile* infection recurrence with or without antibiotic exposure following successful fecal microbiota transplant. Sesión oral presentada en: DDW;2016 Mayo 21-24: San Diego CA. 93.
18. Agarwalla A, Rhim A, Weber AT et al. Lactulose and the risk of *Clostridium difficile*-infection in decompensated cirrhosis. Sesión de carteles presentada en: DDW;2016 Mayo 21-24: San Diego CA. Mo1657.
19. Shen NT, Tmanova L, Pino A, et al. The use of probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* infection (CDI) in hospitalized adults receiving antibiotics: A systematic review and meta-analysis. Sesión oral presentada en DDW;2016 Mayo 21-24: San Diego CA. 661.