



MICROORGANISMOS GASTROINTESTINALES

Actualidades en infección por *Clostridium difficile*

M. E. Icaza-Chávez

Hospital Star Médica de Mérida

Recibido el 26 de mayo de 2017; aceptado el 13 de junio de 2017

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es un tema que sigue preocupando por el incremento de su frecuencia y sus riesgos. La incidencia anual de la ICD y la ICD multirrecurrente fue analizada de manera retrospectiva entre los años 2001 a 2012 en Estados Unidos. Se demostró un incremento de la incidencia anual de ICD de 42.7% pero un incremento de la incidencia de ICD multirrecurrente de 188.8%.¹ Se sabe que el riesgo de ICD depende en parte en la carga de esporas del ambiente. Con el objetivo de determinar si hay habitaciones hospitalarias con más riesgo de desarrollo de ICD, se investigaron las habitaciones ocupadas por todos los pacientes que presentaron ICD después de 48 horas de ser internados. Se encontraron ocho habitaciones con mayor incidencia de ICD, cinco habitaciones estándar y tres de terapia intensiva, con 4.8 y 3.4 veces el riesgo de ICD respectivamente.²

Tratamiento

Nuevos medicamentos: la ceragenina (CSA13) es un análogo de catelicidina, un péptido antimicrobiano con efectos antiinflamatorios contra la toxina A de *Clostridium difficile* (CD). En ratones infectados con CD, la administración de catelicidina por vía subcutánea y por vía oral demostró ser efectiva en el tratamiento de la ICD primaria y la prevención de la recurrencia.³

Trasplante de microbiota fecal (TMF): ¿hay donadores para TMF más efectivos que otros para el tratamiento de la ICD recurrente (ICDr)? Se analizaron 59 donadores en el tratamiento de 1,413 individuos con ICDr con una curación global de 84.9%. Los donadores se separaron en aquellos con efectividad superior ($\geq 90\%$) o normal (80-89%). Se analizaron la diversidad microbiana y los niveles de ácidos grasos de cadena corta. No se encontraron diferencias en el microbioma o el metaboloma que expliquen la superioridad de algunos donadores.⁴ La administración del TMF en cápsulas podría ser menos invasiva que el TMF administrado por sonda o por endoscopia. En varios centros están desarrollándose preparaciones congeladas y liofilizadas para facilitar la administración del TMF.⁵ En un meta-análisis de la eficacia y seguridad del TMF encapsulado y congelado en el tratamiento de la ICDr, se eligieron cuatro estudios, dos prospectivos y dos retrospectivos, con 239 pacientes. Las tasas ponderadas de resolución clínica (8 semanas sin recurrencia) fueron de 79% después de un solo tratamiento y de 91% después de dos tratamientos, mostrando baja heterogeneidad de los resultados. Los autores consideran el uso de TMF encapsulado una opción promisorio.⁶ El número de cápsulas liofilizadas puede administrarse en una o varias dosis y en algunos estudios se han administrado 30 cápsulas cada día,⁷ lo cual podría resultar difícil para el paciente. En la Universidad de Minnesota

Correspondencia de Autor: Calle 26 No. 199 Int. 430, Col. Altabrisa, Mérida, Yuc., México. C.P. 97133. Teléfono (999) 2006947.
Correo electrónico: maruicaza@gmail.com (M. E. Icaza-Chávez)

se desarrolló un producto liofilizado y se administró a una cohorte de 49 pacientes con ICDr. Se trataron en un solo día con dosis bajas ($2.1\text{-}2.5 \times 10^{11}$ bacterias en dos a cuatro cápsulas) o dosis altas ($1.24\text{-}2.5 \times 10^{12}$ bacterias en 24-27 cápsulas). La respuesta con dosis bajas fue de 93.3% y de 78.9% con dosis altas. Los autores sugieren estudios controlados a largo plazo.⁸ No hubo diferencias en los eventos adversos en una comparación retrospectiva de la administración líquida (colonoscopia y enema) o encapsulada por vía oral en el tratamiento de 20 pacientes con ICDr.⁹ En un pequeño e interesante estudio con cinco pacientes con ICDr se administraron filtrados de materia fecal sin bacterias para realizar lo que denominaron transferencia de microambiente intestinal por sonda nasoyeyunal y se logró 100% de curación en 6 meses.¹⁰

MODIFY I y MODIFY II fueron estudios aleatorizados, doble ciego y controlados para evaluar la eficacia y 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; tales estudios demostraron una reducción de 10% de la recurrencia y 9.7% de incremento de la curación en el primer episodio.¹¹ En la DDW 2017 se presentó un análisis conjunto de los datos de estos dos estudios para determinar la curación y recurrencia de la ICD en las 12 semanas posteriores al tratamiento para comparar subgrupos de pacientes con ninguno, 1 o ≥ 2 episodios previos de ICD. Incluyeron a 1,526 pacientes, 67% con cero episodios previos, 18% con un episodio previo y 15% con ≥ 2 episodios previos. Bezlotoxumab mostró una disminución de la recurrencia de la ICD en un periodo de 12 semanas en comparación con placebo (14% de diferencia absoluta), incluso en pacientes con múltiples episodios previos.¹² En las guías de tratamiento de la ICD se ha sugerido el uso de una disminución gradual o tratamiento en pulsos de vancomicina oral después de una segunda recurrencia de ICD,¹³ pero la recomendación se basa en observaciones en pocos pacientes. En la Clínica Mayo se analizó retrospectivamente la evolución de 128 pacientes con ICDr (en promedio tres episodios) a los que se administró una dosis de reducción de vancomicina durante un promedio de 50 días (20 a 162 días). Los tratados < 42 días tuvieron una recaída de 56.5% vs. 37% de los tratados ≥ 42 días (IC 95% 1.03-6.88, $p = 0.04$).¹⁴

Pronóstico

Los principales factores de virulencia de la ICD son dos exotoxinas grandes, la A y la B, que son enterotóxicas y proinflamatorias en el intestino humano.¹⁵ Cohen NA y colaboradores estudiaron en Israel si la cantidad de toxinas fecales bacterianas puede ser determinante de la gravedad y el pronóstico de la ICD. Realizaron un estudio transversal en 102 pacientes con ICD entre 2011 y 2014. Documentaron la mortalidad y los niveles de toxina de CD en heces por medio de ELISA. Encontraron que los pacientes con ICD grave tenían niveles significativamente más altos en comparación con los pacientes con ICD leve a moderada [651 ng/mL (IQR 138-3200) vs. 164 ng/mL (IQR 55.2-400.1) respectivamente; $p = 0.001$]. Un nivel mayor de 1,575 ng/mL tuvo especificidad de 100% y sensibilidad de 45% para enfermedad grave. También la mortalidad a los 30 días se asoció con los niveles de toxina.¹⁶ En el análisis de regresión ajustado a edad y

comorbilidades de un estudio de 145 pacientes hospitalizados se encontró una asociación entre el uso de opioides durante la hospitalización de la ICD y un incremento de la gravedad y la duración de la hospitalización.¹⁷ Un estudio reciente de 1,888 pacientes con ICD mostró una mejoría en la mortalidad de pacientes que ingerían estatinas;¹⁸ otros trabajos no han confirmado esta relación.¹⁹ Fatima S y colaboradores estudiaron de manera retrospectiva a los pacientes y los dividieron con base en la gravedad de su ICD, comparándolos con el uso de estatinas y su dosificación. No encontraron asociación alguna entre la administración de estos medicamentos y la gravedad de la ICD.²⁰

Recurrencia

Fischer y colaboradores reportaron un estudio retrospectivo multinacional de 426 pacientes que recibieron TMF exitoso por ICD. La tasa global de reinfección fue de 10.3% y de 18.3% después de la administración de antibióticos. De manera interesante, la tasa de los pacientes con uso profiláctico de antibióticos anti-CD junto con los antibióticos no CD fue de 27.8% contra 14.3% sin su uso ($p = 0.12$), con el uso de probióticos de 27.5% vs. 13.8% ($p = 0.08$) y con uso de probióticos más antibióticos anti-CD el riesgo fue mayor y significativo, 46.7% vs. 14.3% sin su uso ($p = 0.007$). Los autores sugieren un estudio prospectivo.²¹ El análisis de la recurrencia de la ICD en 55 individuos con niveles normales de zinc en los 90 días pre-TMF y 40 individuos con niveles bajos mostró que la recurrencia al año fue de 27.5% en el primer grupo y de 12.7% en el segundo ($p = 0.04$). Cuando se administró zinc a los que tenían deficiencia, se logró una reducción de la recaída a 14.3% contra 58.3%.²²

Prevención

Se han demostrado efectos positivos del uso de *Saccharomyces boulardii* (SB) como agente profiláctico. Se realizó un estudio prospectivo no aleatorizado de intervención con SB $5 \times 10^9 + 200$ mg de oligosacáridos de manano dos veces al día en 1,114 pacientes tratados con antibióticos en tres departamentos de medicina interna. Se compararon con los resultados históricos en los mismos hospitales. La prevalencia de ICD disminuyó de 3.6% a 1.3% en los hospitales en que se usó SB, OR = 0.19 (IC 95% 0.08-0.39). La prevalencia no cambió en los hospitales control. Hubo un caso de fungemia por *Saccharomyces*.²³

Metabolismo biliar

Los ácidos biliares primarios inducen la germinación de las esporas de CD en el intestino. La microbiota transforma los ácidos biliares primarios en secundarios, los cuales inhiben la germinación. Mullish B y colaboradores analizaron muestras fecales de donadores y receptores de TMF antes y después de la aplicación del trasplante. Fue posible hacer una separación de las muestras con base en sus perfiles de ácidos biliares. Se sugiere que con el TMF se enriquece la microbiota productora de hidrolasas de sales biliares, lo que inhibe el crecimiento del CD.²⁴ El efecto de SB como protector de ICD después del uso de antibióticos se visualiza en el estudio de Duboc y colaboradores. Incluyeron a cuatro

grupos de individuos sanos: a n = 12 les administraron SB CNM I-745, 500 mg × 2 por 14 días; a n = 12, amoxicilina-clavulanato (AC) 875/125 mg × 2 por 7 días; a n = 12, SB por 14 días y AC por 7 días; y a n = 12 no les administraron nada. El grupo solo AC tuvo una reducción significativa de ácidos biliares secundarios al día 7 en comparación con el grupo control. En el grupo AC y SB la reducción fue menor que en el grupo solo AC.²⁵

Financiamiento

La autora no recibió financiamiento para la realización de este trabajo

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Ma GK, Bresinger CM, Wu Q, et al. Rising incidence of multiply-recurrent *Clostridium difficile* infection in the United States. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. Sa 1766.
- Freedberg D, Salmasian H, Wang T, et al. Specific hospital rooms are associated with increased risk for *Clostridium difficile* infection. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. Sa 1780.
- Mussatto C, Wang J, Koon HW. Orally active cathelicidin mimic ceragenin CSA13 modulates *Clostridium difficile*-associated colitis in mice via a modification of intestinal microbiome. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. Sa 1788.
- Budree S, Wong WF, Tu E, et al. Do specific bacteria drive clinical in fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection?: Clinical, microbial and metabolomic characterization of universal FMT donors. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. Sa 1793.
- Youngster I, Russell GH, Pindar C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. JAMA 2014;312:1772-8.
- Hammad T, Khan MA, Srouf K, et al. Efficacy and safety of oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. A systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. Sa 1783.
- 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. Su 1738.
- Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, et al. Successful resolution of recurrent *Clostridium difficile* infection using freeze-dried, encapsulated fecal microbiota. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. Sa 1775.
- Mitchell SW, DeZoysa P, Leis S, et al. Adverse effects of liquid vs. encapsulated lyophilized full-spectrum microbiota for the treatment of *Clostridium difficile* infection. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. Sa 1784.
- Ott S, Waetzig GH, Rehmann A. Sterile intestinal microenvironment transfer: A case series for the therapy of *Clostridium difficile* infection. UEG Journal 2016;2(Suppl. 1) 799-811.
- 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.
- YacchynB, Rahav G, Kao D, et al. Efficacy of bezlotoxumab in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI): pooled analysis of data from the MODIFY trials. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. Sa 1773.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013;108:478-98.
- Meehan A, Khanna S, Pardi D. Outcomes in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection treated with vancomycin taper. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. Sa 1791.
- Sun X, Savidge T, Feng H. The enterotoxicity of *Clostridium difficile* toxins. Toxins 2010;2:1848-80.
- Cohen N, Miller T, Na'amin W, et al. *Clostridium difficile* fecal toxin level is associated with disease severity and prognosis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. Sa 1763.
- John ES, Huss B, Schaer DA. Opioids in *Clostridium difficile* infections: decreasing pain but increasing severity? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. Sa 1787.
- Saliba W, Barnett-Griness O, Elias M, et al. Statins use and risk of mortality in patient with *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect 2014;20:1061-6.
- Atamna A, Yahav D, Eliakim-Raz N, et al. The effect of statins on the outcome of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016;35:779-84.
- Fatima S, AbdulHadi B, Mulki R, et al. Do statins decrease the severity of *Clostridium difficile* infection?: A retrospective cohort study in a tertiary medical center. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. 1781.
- Fischer M, Kao DH, Phelps EL, et al. Should we recommend anti-*Clostridium difficile* antibiotic or probiotic prophylaxis?: Risk of *Clostridium difficile* infection with systemic antimicrobial therapy following successful fecal microbiota transplant. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. Tu 1914.
- Niccum B, Stein D, Behm B, et al. Zinc deficiency predicts fecal microbiota transplant failure in recurrent *Clostridium difficile* infection. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. Sa 1786.
- Carstensen J, Chehri M, Schonning K, et al. Use of prophylactic *Saccharomyces boulardii* to prevent *Clostridium difficile* infection: A prospective intervention study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. Sa 1779.
- Mullish B, McDonald J, Kao D, et al. Understanding the mechanisms of efficacy of fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infection: the potential role of bile-metabolising enzymes. Sesión oral presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. 168.
- Duboc H, Kabbani T, Nguyen CC, et al. *Saccharomyces boulardii* I-175 lowers fecal cholic acid concentrations during antibiotherapy in healthy volunteers: a new potential mechanism in the protection against *Clostridium difficile* infection. Sesión oral presentada en: DDW; 2017 mayo 6-9, Chicago, IL. 120d.