



## REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



### MICROBIOTA E INFECCIONES GASTROINTESTINALES

## Infeción por *Clostridium difficile*

M. E. Icaza-Chávez

Hospital Star Médica de Mérida, Mérida, Yucatán, México

Recibido el 2 de junio de 2019; aceptado el 10 de junio de 2019

Los estudios de inmunoensayo enzimático (EIA) para detectar la toxina de *Clostridium difficile* (CD) en la materia fecal tienen una baja sensibilidad, mientras que las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) poseen una alta sensibilidad, si bien un riesgo de sobrediagnóstico.<sup>1</sup> El cultivo toxigénico tiene excelente sensibilidad pero es costoso y también puede sobreestimar la infección. La prueba de deshidrogenasa de glutamato (GDH) es muy sensible a la infección. Yoshimura y colaboradores demostraron que ningún paciente con cultivo toxigénico positivo tuvo una prueba negativa de GDH.<sup>2</sup> Las guías de la Infectious Diseases Society of America recomiendan un algoritmo diagnóstico para infección por *Clostridium difficile* (ICD) de varias fases, con NAAT seguida de EIA de toxina de CD. En niños de uno a 18 años sintomáticos (N = 45) y asintomáticos (N = 24) con NAAT positivo, el EIA de toxina de CD fue positivo en 36% y 21%. No hubo diferencias significativas entre la positividad del EIA entre niños sintomáticos y asintomáticos ( $p = 0.21$ ). A los 90 días, ninguno de los niños asintomáticos desarrolló ICD. Los autores concluyen que este algoritmo tiene limitaciones.<sup>3</sup>

### Corticoesteroides y enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

En varios estudios se analizó el efecto del uso de esteroides en la ICD. Bar-Yoseph y colaboradores analizaron de forma retrospectiva a 111 pacientes ingresados por EII con un episodio inicial de ICD. La exposición a esteroides en las primeras 48 h del ingreso hospitalario por exacerbación de la EII no se relacionó con efectos adversos.<sup>4</sup> Hendler y colaboradores condujeron un análisis retrospectivo de cohorte de 82 pacientes hospitalizados por CUCI con pruebas positivas para ICD que recibieron corticoesteroides intravenosos (CIV). En el análisis multivariado, el uso de CIV no se vinculó con efectos adversos.<sup>5</sup> Por último Heron y colegas presentaron un metaanálisis de seis estudios que evaluaron a 894 pacientes con EII e ICD y encontraron una tasa significativamente más alta de colectomía y de estancia hospitalaria en pacientes con ICD y EII tratada con esteroides (PO o IV). No hubo diferencias en mortalidad, cirugía abdominal y rehospitalización.<sup>6</sup>

Correspondencia de autor: Calle 26 No. 199, Interior 430, Colonia Altabrisa, C. P. 97300. Mérida, Yucatán, México.  
Teléfono celular: 01 9992874584. Correo electrónico: maruicaza@gmail.com (M. E. Icaza-Chávez)

## Tratamiento

Para analizar la relación costo-beneficio del tratamiento de la ICD de acuerdo con las guías de la *Infectious Diseases Society of America* se utilizó un modelo de Markov para simular una cohorte de pacientes con diagnóstico inicial de ICD. Se compararon 48 estrategias y quedaron seis mejores. La menos costosa y efectiva consistió en iniciar metronidazol en la ICD no grave y vancomicina para la ICD grave y todas las recurrencias. Las estrategias más efectivas en términos del costo fueron fidaxomicina para la ICD no grave, vancomicina para la ICD grave, fidaxomicina para la primera recurrencia y trasplante de microbiota fecal (TMF) para la recurrencia subsecuente.<sup>7</sup>

En sesión oral se presentó un estudio similar para analizar el tratamiento de la ICD de leve a moderadamente grave, incluidas recaídas y recurrencias. Se analizó el tratamiento con metronidazol, vancomicina, vancomicina en dosis descendentes, fidaxomicina y TMF por colonoscopia. El algoritmo de tratamiento dominante fue iniciar con TMF por su alta eficacia y menor costo.<sup>8</sup>

## Trasplante de microbiota fecal (TMF)

La posibilidad de producir daño a un paciente mediante la introducción de agentes infecciosos conocidos, o bacterias, virus, hongos y otras sustancias desconocidas, siempre es un motivo de preocupación. Drewes y colaboradores investigaron si tres especies potencialmente carcinogénicas (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Escherichia coli* productora de colibactina) podrían transmitirse de manera duradera con un TMF en pacientes pediátricos. Se recolectaron muestras de donadores y de los receptores antes y 2 a 10 semanas, 10 a 20 semanas y 6 meses después del TMF. Seis de 11 pacientes recibieron alguna bacteria procarcinogénica y en 4/6 individuos la bacteria persistía a los seis meses.<sup>9</sup> Con la finalidad de comparar el resultado del TMF de donadores escogidos por el clínico o procedente de bancos de microbiota fecal (OpenBiome) se analizó de modo retrospectivo a 109 pacientes. El éxito en resolver la ICD fue igual en ambos grupos (84.8% y 88.2% con un TMF, 87.9% y 93.4% con dos TMF; y 90.9% y 97.4% al agregar tratamiento antibiótico en donadores clínicos y OpenBiome, respectivamente). La única diferencia entre grupos fue el tiempo para iniciar el tratamiento: 22 días en donadores clínicos y 12 días de banco ( $p = 0.005$ ).<sup>10</sup> Las vías de administración del TMF son múltiples: sonda nasogástrica, enema, cápsulas congeladas y colonoscopia.

En una revisión sistemática y metaanálisis de 1,191 pacientes con ICD recurrente (ICDr), Ramai y colegas analizaron los estudios publicados entre 2010 y 2018. La tasa conjunta de curación de la administración por colonoscopia fue de 95.1%, por cápsula de 92%, por enema de 84.7% y por sonda nasogástrica de 77.8%. Por tipo de preparación, las tasas de curación fueron similares, fresco de 91.7% y congelado de 89.4%.<sup>11</sup> Para evaluar la eficacia del TMF en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y evaluar la posibilidad de exacerbarla después del trasplante, se realizó un estudio multicéntrico, abierto y prospectivo en pacientes con EII e ICDr. Después del tratamiento con TMF, 64% y 57% de los

pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (CUCI) tuvieron una mejoría de la actividad de la enfermedad y 35% y 40% no registraron cambio, respectivamente. Sólo 4% de los pacientes con CUCI tuvo una exacerbación de la enfermedad de base.<sup>12</sup> Por otra parte, el TMF fue seguro y efectivo en 69 individuos con cirrosis, con una curación del 84.1% con el primer TMF.<sup>13</sup>

## Metronidazol

Las guías de tratamiento de la ICD recomiendan agregar metronidazol a la vancomicina en la infección grave o fulminante. En un estudio retrospectivo de 2010 a 2018 de pacientes tratados con vancomicina con adición de metronidazol se analizaron como objetivo primario un índice compuesto de colectomía, la recurrencia y la mortalidad a los 90 días. Se estudió a 1,629 pacientes (1,059 con tratamiento dual y 570 en monoterapia). Los porcentajes de colectomía e ICDr fueron similares con la monoterapia o tratamiento dual, pero la mortalidad fue mayor en el grupo con la modalidad dual (25% vs. 17%,  $p < 0.01$ ). En cuanto al índice compuesto, fue mayor en el grupo de tratamiento dual (37% vs. 29%,  $p < 0.01$ ). Al ajustar por gravedad, no hubo diferencias entre grupos, por lo que los autores concluyen que debe reconsiderarse la adición de metronidazol a la vancomicina en el tratamiento de la ICD en pacientes hospitalizados con enfermedad grave o no grave.<sup>14</sup>

## Prevención de la ICDr

VE303 es un fármaco que consiste en un conglomerado bacteriano definido de acuerdo con ciertas características de utilidad para la prevención de la ICDr. Se integra con ocho especies distintas de *Clostridium* de los grupos IV, XIVa y XVII comensales, no patógenos ni virulentos; se relacionan con la respuesta clínica al TMF, suprimen el crecimiento del CD *in vitro* y mejoran la sobrevida en modelos de ICD. En un estudio en seres humanos de fase 1 de escalamiento posológico se evaluó la seguridad y tolerabilidad de VE303 en 23 voluntarios sanos después de provocarles disbiosis con 125 mg de vancomicina cuatro veces al día por cinco días. Se administraron dosis únicas o múltiples de  $1.6 \times 10^9$  a  $1.1 \times 10^{11}$  UFC. Se analizaron la colonización, la durabilidad y la restauración de la microbiota residente después de antibióticos por medio de secuenciación metagenómica bacteriana de muestras fecales. Se detectó una colonización durable, abundante y dependiente de dosis. VE303 aceleró la recuperación de la microbiota en menos tiempo y de manera más completa que en los individuos que no la recibieron. En algunos voluntarios se detectó VE303 hasta 12 semanas después.<sup>15</sup> RBX7455 y RBX2660 son conglomerados bacterianos de restauración terapéutica diseñados para la prevención de la ICDr. En un estudio abierto de fase 1 ( $N = 30$ ) se administraron cápsulas liofilizadas a temperatura ambiente de RBX7455 y en un estudio abierto de fase 2 ( $n = 149$ ) se administró el RBX2660 por enema. La eficacia primaria fue la ausencia de ICD recurrente a las ocho semanas desde el tratamiento. La eficacia primaria fue de 90% para RBX7455 y 80% para RBX2660. Los respondedores primarios con RBX7455 permanecieron sin ICDr a los seis meses. De los respondedores a RBX2660, 97% permaneció

sin recurrencias.<sup>16,17</sup> Los respondedores a tratamiento con RBX2660 tenían microbiomas similares a los de individuos sanos.<sup>18</sup>

## Viroma

Los caudovirales son bacteriófagos del intestino que regulan a las bacterias intestinales.<sup>19</sup> Se ha demostrado que los filtrados de estériles fecales que contienen partículas virales reducen los síntomas de ICDr.<sup>20</sup> Por esta razón, Phillips y colaboradores exploraron las diferencias en el viroma de pacientes con ICDr antes y después del TMF en comparación con los donadores. En promedio, a los 4.2 meses luego del estudio se analizaron los viomas, lo que sugirió un agotamiento de *Myoviridae* y una abundancia de *Siphoviridae* en pacientes con ICDr antes del TMF y un viroma de los receptores más parecido al de los donadores después del TMF.<sup>21</sup>

## Cirugía

En un análisis de 1.67 millones de casos de ICD entre 2009 y 2013 se identificaron 926 cuadros de megacolon tóxico. Un tercio de los pacientes falleció durante la hospitalización y 51.2% de los pacientes se sometió a cirugía. A pesar de operarse, la mortalidad posoperatoria fue del 13.6%. En el análisis multivariado, la intervención tuvo un menor riesgo de mortalidad (HR = 0.5, p = 0.04) y la diabetes se vinculó con mayor riesgo de mortalidad (HR = 2.1, p = 0.04).<sup>22</sup>

En conclusión, prosigue el estudio intensivo de la ICD y la ICDr en relación con los métodos diagnósticos y el mejor tratamiento, sea con medicamentos, TMF, filtrados de TMF o conglomerados bacterianos.

## Financiamiento

No se recibió financiamiento para este trabajo.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Garvey MI, Bradley CW, Wilkinson MAC, et al. Can a toxin gene NAAT be used to predict toxin EIA and the severity of *Clostridium difficile* infection? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:127.
- Yoshimura D, Ochiai T, Ihara E, Ogawa Y. Toxin A and C combined with glutamate dehydrogenase immunoassays can save toxigenic culture for the diagnosis of *clostridium difficile* infection. Presentación en cartel en la DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. Mo1958.
- Nicholson MR, Parnel JM, Fazili I, et al. Nucleic acid amplification followed by enzyme immunoassay testing for *clostridium difficile* is inadequate in differentiating infection versus colonization in pediatric patients. Sesión oral presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. 238.
- Bar-Yoseph H, Daoud H, Hur DB, et al. Does corticosteroid therapy affect prognosis in inflammatory bowel disease patients hospitalized with *clostridium difficile* infection? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21: San Diego, CA. Su1931.
- Hendler S, Li K, Nock R, et al. Outcomes following intravenous steroid use in hospitalized patients with ulcerative colitis and *clostridium difficile* infection: a multi-center cohort study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. Su1929.
- Heron V, Tariq R, Loftus EV, et al. Corticosteroids and adverse outcomes in inflammatory bowel disease patients with *clostridium difficile* infections: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. Mo1960.
- Vaughn BP, Enns EA, Khoruts A, et al. Cost-effectiveness of treatment regimens for *clostridium difficile* infection -an evaluation of the 2018 Infectious Diseases Society of America Guidelines. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. Su1961.
- Hansen S, Fennimore B, Gerich ME, et al. Identifying the most cost-effective treatment algorithm for initial and recurrent *clostridium difficile* infection. Sesión oral presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. 423.
- Drewes JL, Corona A, Sánchez U, et al. Durable transfer of candidate procarcinogenic bacteria during fecal microbiota transplantation in a prospective cohort study of pediatric patients with recurrent *Clostridioides difficile*. Sesión oral presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. 425.
- Shah RN, Pedroso CR, Parvataneni S, et al. Outcomes of fecal microbiota transplantation for refractory *clostridioides difficile* infection using openbiome compared to donor: a retrospective cohort study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. Mo1978.
- Ramai D, Zakhia K, Fields PJ, et al. Efficacy of colonoscopy, nasogastric tube, enema, and capsule fecal microbiota transplantation in the treatment of 1,191 patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. Mo1970.
- Allegretti JR, Hurtado J, Carrellas M, et al. The icon study: inflammatory bowel disease and recurrent *Clostridium difficile* infection: outcomes after fecal microbiota transplantation. Sesión oral presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. 7.
- Cheng YW, Alhaffar D, Saha S, et al. Fecal microbiota transplantation is safe and effective for the treatment of *Clostridium difficile* infection in patients with liver cirrhosis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. Mo1954.
- Wang Y, Schluger A, Li J, et al. Does addition of metronidazole to oral vancomycin improve outcomes in *Clostridioides difficile* infection? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-2; San Diego, CA. Mo1963.
- Bobilev D, Vaickus L, DePetrillo P, et al. VE303, a live biotherapeutic product for prevention of recurrent *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) infection. Preliminary results of a phase 1, open-label healthy volunteers study of oral VE303 after vancomycin. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. Mo1955.
- Blount K, Gerding DN, Khanna S, et al. Comparison of two open-label trials demonstrates similar 6-month outcomes for RBX2660 and RBX7455—investigational microbiota restoration therapeutics administered by enema or oral capsules for preventing recurrent *clostridium difficile* infections. Sesión oral presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. Presentación 624.
- Khanna S, Pardi D, Gerding DN, et al. Freedom from *clostridium difficile* infection recurrence and microbiome restoration during six-month follow-up for a phase 1 clinical trial of RBX7455—an investigational room temperature-stable, oral microbiota-based therapeutic. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. Tu1880.

18. Ward T, Knights D, Jones CR, et al. Towards health: recurrent *Clostridium difficile* infection patients with a successful outcome following RBX2660 treatment share microbiome similarities with healthy individuals. Sesión oral presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. 1141.
19. Barr JJ, Youle M, Rohwer F. Innate and acquired bacteriophage-mediated immunity. *Bacteriophage*. 2013;3:e25857.
20. Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, et al. efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with *clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2017;152:799-811.
21. Phillips L, Verma S, Firnberg E, et al. Marked alterations in the fecal virome in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection before and after fecal microbiota transplant. Sesión oral presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. 426.
22. Goyal A, Chatterjee K, Abrol S, et al. Does surgical intervention reduce mortality in *Clostridium difficile* related toxic megacolon? Sesión oral presentada en: DDW; 2019 Mayo 18-21; San Diego, CA. 938.



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## MICROBIOTA E INFECCIONES GASTROINTESTINALES

### Infeción por *Helicobacter pylori*

F. J. Bosques-Padilla

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, NL, México

Recibido el 5 de junio de 2019; aceptado el 12 de junio de 2019

Los trabajos presentados durante la DDW realizada en San Diego en el área de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) pueden organizarse en temas relacionados con el cambio en el patrón epidemiológico, la relación con el cáncer gástrico y la pauta de seguimiento de lesiones preneoplásicas y el riesgo residual posterior a la erradicación, la optimización del diagnóstico y el patrón de resistencia, esquemas de tratamiento más eficientes, el efecto del uso de antibióticos en el pasado y la tasa de éxito de la erradicación y por último el papel del médico especialista en la conducta del tratamiento médico de atención primaria.

El primer trabajo revisa cómo la relación del Hp con la enfermedad ulceropéptica (UP) ha disminuido en forma marcada; para ello, el grupo de Genta y colaboradores<sup>1</sup> analiza una cohorte representativa de EUA atendida en centros médicos comunitarios e incluye a 1,289,641 pacientes, de quienes determina la prevalencia de UP estratificados por edad y género, estado del Hp, año de diagnóstico y tipo de úlcera. Observaron que entre el 2009 y el 2018, la prevalencia general del Hp se redujo en grado significativo de 10.7% a 9.2% ( $r = 0.95$ ,  $p < 0.001$ ). Esta disminución se acompañó de un decremento de la fracción de UP gástricas de 17% a 14% y de UP duodenal positiva a Hp de 25% a 21% ( $r = 0.85$ ,  $p < 0.002$ ). Concluyeron que en la actualidad sólo el 17% de todos los pacientes con úlcera alberga a Hp.

En otro trabajo, Peek y colegas<sup>2</sup> señalaron la forma en que el Hp induce una serie de cambios que transforman al epitelio gástrico, un fenómeno conocido como la cascada de Correa, que incluye la gastritis no atrófica, la gastritis atrófica multifocal sin metaplasia intestinal (MAG), metaplasia intestinal (IM), y displasia, la que al final puede dar lugar al cáncer gástrico (GC). La vigilancia endoscópica de los pacientes con IM se usa en muchas áreas del mundo para reducir la mortalidad del GC, pero las guías europeas recomiendan al respecto la vigilancia endoscópica sólo en los pacientes con IM del antro y cuerpo. Los autores analizan una cohorte de 795 pacientes colombianos con lesiones precancerosas (MAG, IM y displasia) que se sortearon para recibir tratamiento para erradicar el Hp o placebo y fueron seguidos durante 16 años para observar si presentaban GC. Las endoscopias se realizaron a los años 3, 6, 12 y 16°. Se tomaron biopsias de la incisura angular, ambas curvaturas del antro y la pared anterior del cuerpo, así como biopsias dirigidas de lesiones sospechosas. En sus resultados identificaron a 10 individuos que desarrollan GC, mostradas en la **Tabla 1**, y concluyeron que las lesiones premalignas son más frecuentes y avanzadas en el antro gástrico, lo que sugiere que la vigilancia endoscópica del paciente con IM debe individualizarse y no incluir sólo a los pacientes con IM con extensión al antro.

Correspondencia de autor: Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Av. Madero y Gonzalitos s/n, Colonia Mitras. Monterrey, Nuevo León. C.P. 64700. Tel. 018183333664. Correo electrónico: fbosques58@hotmail.com (F. J. Bosques-Padilla)

Tabla 1

Caso de GC	Sexo	Tratamiento anti-Hb	Edad al Dx de GC	Dx de GC (años después de la basal)	IM en antro/cuerpo					Dx más avanzado							
					Años					Años							
					0	3	6	12	16	0	2	3	6	10	12	16	
1	M	No	41	2	A						M	GC					
2	M	Sí	60	2	A+C						M	GC					
3	M	Sí	67	3	A+C	A+C					D		GC				
4	F no		54	3	A+C	A					M		GC				
5	F no		65	6	A	A+C	A+C				M	M	GC				
6	M	Sí	71	10	A	A	A+C				M	M	D	GC			
7	M	Sí	61	10	A	A+C	A+C				LGD	LGD	LGC	GC			
8	M	Sí	71	12	A+C	A+C	A+C	A+C			D	LGD	M			GC	
9	M	No	68	12	A+C	A+C		A+C			M	M				GC	
10	F no		83	16	A	A+C	A	A	A+C		M	M	D				GC

En otro trabajo realizado en el estado de California<sup>3</sup> se buscó identificar los factores de riesgo para el desarrollo de GC posterior al tratamiento de erradicación del Hp. Se analizó en forma retrospectiva una cohorte de 166 078 pacientes con infección por Hp acumulada entre 2006 y 2017 en el sur de California, de los cuales 124 528 (75%) se trataron dentro de los 90 días del diagnóstico. Los pacientes tenían una edad promedio de 50 años y 59% correspondía a hispanos. Documentaron 391 casos de GC y en el análisis multivariado se advirtió que factores de riesgo significativos para desarrollar un GC luego del tratamiento fueron una edad > 65 (HR, 2.86 [2.3, 3.54];  $p < 0.001$ ), sexo masculino (HR, 1.66 [1.35, 2.04];  $p < 0.001$ ), UP (HR, 1.69 [1.24, 2.30];  $p = 0.001$ ), y antecedente familiar de GC (HR, 2.64 [1.85, 3.75];  $p < 0.001$ ). Este trabajo documentó que a pesar de la erradicación del Hp hay un grupo de pacientes con riesgo latente de desarrollar un GC. Un tema relevante es optimizar el diagnóstico de la infección por Hp.

Un grupo de investigadores<sup>4</sup> evaluó el sistema automatizado de microarreglos en técnica multiplex llamado Hpylori-Q Assay, que permite detectar al Hp y la presencia de resistencia a la claritromicina en biopsias endoscópicas y heces fecales. Incluyó 100 biopsias gástricas para aislar el DNA genómico (50 Hp positivos y 50 negativos). Los resultados muestran que 48 de los 50 especímenes eran positivos a Hp y el total de los 50 negativos tenía un valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 96%, además de identificar a los 17 especímenes resistentes a la claritromicina. Esta metodología sería muy útil en un país como México con un número limitado de laboratorios de microbiología con capacidad para llevar a cabo este tipo de análisis en forma expedita y confiable.

Por otro lado, existe el problema emergente de los pacientes con falla a esquemas de erradicación contra Hp, por lo que el trabajo presentado por Shinozaki y colaboradores abre una alternativa de solución.<sup>5</sup> Estos investigadores usaron un esquema de segunda línea que incorpora al bloqueador competitivo de canales de potasio (PCAB) y los IBP. En forma retrospectiva incluyeron a 624 pacientes atendidos entre 2014 y 2017, todos los cuales habían fallado a un esquema de primera línea. El esquema triple empleado fue metronidazol, amoxicilina y un inhibidor del ácido (vonoprazan de 20 mg, lansoprazol de 30 mg o rabeprazol de 10 mg)

cada 12 horas por siete días. Los pacientes tratados con PCAB tuvieron una tasa de erradicación superior a los IBP tanto en intención de tratamiento (90% [298/330] vs. 85% [250/294],  $p = 0.045$ ) como por protocolo (96% [298/309] vs. 91% [250/274],  $p = 0.008$ ), y concluyeron que el uso de los PCAB es mejor y deben considerarse en un esquema de segunda línea.

Una recomendación emergente recomendada por el *American College of Gastroenterology* es evitar usar esquemas de erradicación contra Hp en el que se incluya a la claritromicina en los pacientes que previamente se expusieron a este antibiótico, pero los datos que sustentan esta propuesta son escasos, por lo que los autores buscaron determinar esto en su región.<sup>6</sup> Se incluyó a 7,842 pacientes con edad promedio de 40 años, de los cuales 3,062 (39%) refirieron exposición previa a un macrólido. La eficacia del tratamiento tripe con claritromicina fue de 74% y 82% entre aquéllos con y sin exposición a la claritromicina (OR, 0.62; IC 95%, 0.55-0.70;  $p < 0.0001$ ). Por otro lado, el tratamiento secuencial y el concomitante mostraron tasas de curación de 83% y 81%, respectivamente, y no se vieron alterados por la exposición a macrólidos, por lo que los autores documentan como efecto adverso la exposición previa a los macrólidos en la tasa de curación y afirman que el tratamiento secuencial o un esquema basado en bismuto puede preferirse en este escenario, lo que es congruente con lo recomendado en el Consenso de tratamiento de Hp de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG).<sup>7</sup>

Por último, un grupo de médicos españoles exploró el desempeño de los médicos de primer contacto acerca del tratamiento contra Hp.<sup>8</sup> Este grupo analizó el uso apropiado de las pruebas de aliento (UBT), regímenes de tratamiento y tasas de erradicación tras comparar a los médicos de primer contacto (PCP) contra los especialistas en gastroenterología (GS), así como el efecto de introducir un programa de consejería para los PCP en el control de la infección por Hp. Se observó que el uso inapropiado de la UBT fue mayor en los PCP respecto de GS (36% vs. 7%;  $p < 0.001$ ), así como el empleo de esquemas inapropiados de erradicación fue mayor en los PCP (66% vs. 26%;  $p < 0.001$ ). En consecuencia, las tasas de erradicación fueron menores en los pacientes tratados por los PCP en comparación con los GS (64% vs. 81%;  $p = 0.004$ ). Observaron además que, después de implementar

un sistema de consejería específico, la adherencia a esquemas de tratamiento apropiados aumentó de manera significativa (76% vs. 34%;  $p < 0.001$ ), así como las tasas de erradicación (80% vs. 64%;  $p = 0.002$ ). Los autores concluyeron que el tratamiento de la infección del Hp en los médicos de atención primaria es inapropiado y que la introducción de un sistema de consejería lo mejoró, pero no las indicaciones de éste. Esta medida plantea la posibilidad de que la AMG establezca una estrategia semejante en México con los médicos de atención primaria.

## Financiamiento

Este trabajo recibió financiamiento de la Asociación de Gastroenterología de México

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Referencias

1. Genta RM, Turner K, Sonnenberg A. Low prevalence of *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcers in the United States. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-2; San Diego, CA. Su1260.
2. Piazuolo MB, Bravo LE, Bravo JC, et al. Assessment of gastric premalignant lesions by anatomic subsite in individuals who subsequently developed *Helicobacter pylori*-associated gastric cancer in a high-risk colombian cohort. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Su1263.
3. Dong E, Chen Q, Wu BU. Residual risk of gastric cancer following *Helicobacter pylori* treatment [abstract] gastroenterology, 2019, 156, (Issue 6), S-90
4. Wu W-K, Wang T, Kuo M, et al. Automated molecular detection of *Helicobacter pylori* and its resistance to clarithromycin in endoscopic biopsy and stool specimens. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, Ca. Tu1891
5. Shinozaki S, Nabeta H, Abe Y, et al. A potassium-competitive acid blocker-based regimen as second-line therapy improves *Helicobacter pylori* eradication. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Su1286.
6. Boltin D, Levi Z, Gingold-Belfer R, et al. Impact of prior exposure to macrolide antibiotics on *Helicobacter pylori* infection treatment outcomes. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Su1279.
7. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, et al. The fourth mexican consensus on *Helicobacter pylori*. Rev Gastroenterol Mex. 2018; 83:325-41.
8. Laredo V, Alfaro E, Sostres C, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection at primary care level. The implementation of specific counselling improves eradication rates. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2019 mayo 18-21; San Diego, CA. Su1267.



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## MICROBIOTA E INFECCIONES GASTROINTESTINALES

# Disbiosis, trasplante de microbiota fecal y otras microbiomaterapias en enfermedades digestivas

M. A. Valdovinos-Díaz

*Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*

Recibido el 29 de mayo de 2019; aceptado el 10 de junio de 2019

Los prebióticos, probióticos, simbióticos, así como el trasplante de microbiota fecal (TMF), microbiomas mínimos, conglomerados bacterianos y uso de moléculas bioactivas o productos bacterianos son las herramientas mediante las cuales pueden corregirse hoy día los estados de disbiosis relacionados con enfermedades gastrointestinales. En este artículo se presentan los trabajos más sobresalientes sobre disbiosis y estas microbiomaterapias en los trastornos gastrointestinales.

### Disbiosis

El grupo de Pimentel<sup>1</sup> presentó el primer estudio a gran escala para definir las características del microbioma en el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO, por su sigla en inglés), resultado de un análisis detallado del estudio REIMAGINE. Este grupo de investigadores utilizó una técnica novedosa mediante la aspiración estéril con catéter y cultivo en agar de MacConkey (MAC). Se definió SIBO como  $10^3$  cfu/ml. Se efectuó un análisis metagenómico de la microbiota en los aspirados. Se evaluó a 149 sujetos, de los cuales 45 tenían SIBO. Se observó un incremento significativo del filo de proteobacteria y dicho aumento se correlacionó con una disminución de la abundancia relativa de los firmicutes. La relación proteobacteria/firmicutes (P/F) fue

mayor en los individuos con SIBO en comparación con aquellos sin SIBO. La abundancia relativa de proteobacterias se correlacionó con una disminución de la diversidad  $\alpha$  y una diferente diversidad  $\beta$  en los pacientes con SIBO.

### Prebióticos

Los oligosacáridos de la leche materna (HMO o *human milk oligosaccharides* en inglés) han mostrado, en estudios experimentales, modular la microbiota intestinal y regular la respuesta inmunitaria celular en el epitelio intestinal, lo que reduce la infiltración y activación de leucocitos. En estudios preclínicos, los HMO se han propuesto para la prevención de la enterocolitis necrosante en prematuros. Su papel en el síndrome de intestino irritable (SII) se desconoce. Iribarren y colaboradores presentaron dos trabajos de un estudio clínico controlado (ECC) en 61 pacientes con SII.<sup>2,3</sup> Los pacientes se aleatorizaron para recibir placebo (glucosa) o 5 y 10 g de HMO cada día por cuatro semanas. Se evaluaron los síntomas gastrointestinales y se estudió la microbiota intestinal al inicio y al final del tratamiento. Los resultados no mostraron ninguna diferencia en el puntaje de síntomas entre los grupos y un incremento significativo de *Actinobacteria*, *Bifidobacterium spp.*, *Alistipes*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.* y *Parabacteroides* en el grupo tratado con 10 g de HMO,

*Correspondencia de autor:* Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14000, Ciudad de México. Tel. 55733418. *Correo electrónico:* miguelvaldovinos@gmail.com (M. A. Valdovinos-Díaz)

pero sin diferencias entre el grupo tratado con placebo o 5 g de HMO.

## Probióticos

Hellstrom y colegas<sup>4</sup> presentaron un estudio traslacional de los efectos de *Lactobacillus gasseri* DSM 27123 en los receptores de potencial transitorio V1 (TRPV1, por su sigla en inglés), la motilidad intestinal y su valor terapéutico en mujeres con estreñimiento crónico. Los efectos de esta cepa probiótica en la motilidad se estudiaron en un modelo murino *ex vivo* e *in vivo*. Usaron loperamida para reducir la actividad motora intestinal. La adición del probiótico en estos modelos revirtió los efectos inhibitorios de la loperamida. En cultivos celulares Jurkat, el transporte de calcio a través de los TRPV1 se indujo por capsaicina. El *Lactobacillus gasseri* inhibió la activación de estos receptores. Con estos hallazgos se sugirió que este probiótico podía aumentar la motilidad colónica y atenuar el dolor abdominal. Por ello, los autores realizaron un ECC en 20 mujeres con estreñimiento funcional. Después de un periodo basal de 14 días, las pacientes recibieron *Lactobacillus gasseri* o placebo por 28 días y con un seguimiento posterior de dos semanas. Los resultados mostraron que el tratamiento con *Lactobacillus gasseri* redujo el dolor abdominal y hubo una tendencia a incrementar el número de evacuaciones espontáneas completas. Se observó una correlación significativa con el tiempo durante la defecación y una correlación negativa con la consistencia de las evacuaciones.

## Trasplante de microbiota fecal

Los primeros dos ECC del TMF en pacientes obesos se presentaron en esta DDW en San Diego. En el primero, Allegretti y colegas<sup>5</sup> hicieron un ECC en 22 pacientes obesos metabólicamente sanos (sin diabetes mellitus, esteatosis hepática ni síndrome metabólico). De modo inicial, los pacientes recibieron por sorteo 30 cápsulas, seguidas de 12 cápsulas por 12 semanas de TMF o cápsulas de placebo. Los desenlaces primarios fueron seguridad y cambio en el área bajo la curva (AUC) del péptido parecido al glucagón tipo 1 (GLP-1) a 12 semanas comparado con la basal. Los secundarios fueron los perfiles de microbioma intestinal, diversidad y sales biliares a las 12 semanas después del TMF. Los resultados mostraron que el TMF de un donador delgado en pacientes obesos fue seguro, produce el injerto de filotipos específicos del donador y una disminución sostenida del ácido taurocólico. No hubo diferencias en el índice de masa corporal (IMC) entre los grupos de tratamiento.

En el segundo estudio, Yu y colaboradores<sup>6</sup> trataron a 24 individuos obesos con resistencia a la insulina leve a moderada con TMF en cápsulas, dosis semanal por seis semanas, o cápsulas de placebo. Se evaluó la captación de glucosa estimulada con insulina, la resistencia a la insulina, la hemoglobina glucosilada (HBA1c), el peso, la composición corporal y el gasto de energía en reposo. Los resultados mostraron una mejoría no significativa en la sensibilidad a la insulina en el grupo con TMF. No hubo diferencias en el resto de los parámetros evaluados entre los grupos. Se identificó un adecuado injerto de la microbiota de los donadores en los

receptores y no hubo diferencia en el número de efectos adversos entre los grupos.

## Microbiomas mínimos

El trasplante de microbiomas mínimos, también conocidos como microbiomas sintéticos o definidos, se han utilizado en lugar del TMF para el tratamiento de algunas enfermedades digestivas. Es el caso de RBX2660, que consiste en una suspensión estable y estandarizada de microbiota con fines terapéuticos administrado por enema y del RBX7455 en cápsulas. Esta microbiomaterapia se ha usado en estudios de fases 1 y 2 en forma de enemas en el tratamiento de la infección recurrente por *C. difficile*, en colitis ulcerosa en niños, en infecciones por microorganismos multi-resistentes y en la encefalopatía hepática. Blount y colegas<sup>7</sup> compararon los resultados de dos estudios clínicos. El primero fue uno de fase 1, abierto, en un centro único, de RBX7455 administrado en cápsulas en tres dosis diferentes en 30 pacientes con primera infección y multi-recurrencia por *Clostridium difficile* (ICD). Este protocolo se comparó con otro estudio de fase 2, abierto, multicéntrico de RBX2660 administrado por enema. Para ambos estudios se consideró como parámetro de eficacia la ausencia de recurrencia de ICD a las ocho semanas después del último tratamiento. La seguridad y durabilidad se evaluaron a los seis meses. La restauración del microbioma se valoró con técnicas de metagenómica en muestras fecales y mediante el índice de salud del microbioma (MHI, por su sigla en inglés). Los resultados mostraron una eficacia del 90% para el RBX7455 y del 80% para RBX2660. Todos los respondedores a RBX7455 permanecieron sin ICD a los seis meses; 109 de los que respondieron a RBX2660 se evaluaron a los seis meses, y 97% estuvo libre de ICD. La seguridad fue similar en ambos estudios. Los cambios en el microbioma también fueron similares en ambos estudios y se caracterizaron por predominio de *Gammaproteobacteria/Bacilli* antes del tratamiento y de *Bacteroidia/Clostridia* después. El MHI fue significativamente diferente antes y después del tratamiento.

## Conclusiones

1. El SIBO se define por un marcado cambio en el microbioma del intestino delgado caracterizado por abundancia de proteobacterias a expensas de la diversidad de otros filos como los firmicutes.
2. La complementación con HMO son modificadores potenciales de la microbiota en pacientes con SII, específicamente por el incremento que producen en la población de bifidobacterias, y no agravan los síntomas gastrointestinales.
3. Los tratamientos con los microbiomas mínimos RBX7455 y RBX2660 administrados por vía oral o por enema en estudios abiertos son igual de efectivos y seguros para prevenir la ICD y restaurar el microbioma intestinal. Se requieren los estudios controlados con placebo para confirmar estos resultados.
4. El tratamiento con *Lactobacillus gasseri* DSM 27123 en mujeres con estreñimiento alivia el dolor, tal vez por mejoría de la motilidad intestinal.

5. El TMF es seguro en pacientes obesos y produce el injerto de taxas específicos del donador en el intestino del receptor. A 12 semanas no es posible observar cambios en el metabolismo del sujeto obeso. Se requiere un mayor número de estudios a largo plazo con este tratamiento emergente.
6. El trasplante de microbiomas definidos como RBX7455 y RBX2660, administrados por vía oral o en enemas, son efectivos y seguros para prevenir la ICD recurrente.

## Financiamiento

No se recibió ningún financiamiento.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

## Referencias

1. Leite G, Villanueva-Millan MJ, Celly SC, et al. First large scale study defining the characteristic microbiome signatures of small intestinal bacterial overgrowth (sibo): detailed analysis from the reimagine study. Sesión oral presentada en: DDW Mayo 17-21; San Diego CA. 4
2. Iribarren C, Magnusson MK, Törnblom H, et al. Efficacy of human milk oligosaccharides on fecal microbiota in patients with IBS. Sesión oral presentada en: DDW Mayo 17-21; San Diego CA. 1102
3. Iribarren C, Törnblom H, Aziz I, et al. The effects of human milk oligosaccharides on bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients: a parallel, double blind, randomized, placebo- controlled trial. Sesión oral presentada en: DDW Mayo 17-21; San Diego CA. 1142
4. Hellström PM, Roos S, Nilsson K, et al. Translational studies of lactobacillus gasseri effects on trpv1 and motility, and therapeutic value in women with chronic constipation. Sesión oral presentada en: DDW Mayo 17-21; San Diego CA. 1018
5. Allegretti JR, Kassam Z, Chiang AL, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of obesity: a randomized, placebo- controlled pilot trial. Sesión oral presentada en: DDW Mayo 17-21; San Diego CA. 621
6. Yu EW, Gao L, Stastka P, et al. Double-blind randomized placebo-controlled trial of weekly fecal microbiota transplantation (fmt) capsules in obese adults: evaluating microbiota engraftment and improvements in insulin sensitivity. Sesión oral presentada en: DDW Mayo 17-21; San Diego CA. 622
7. Blount K, Gerding DN, Khanna S. Comparison of two open-label trials demonstrates similar 6-month outcomes for rbx2660 and rbx7455—investigational microbiota restoration therapeutics administered by enema or oral capsules for preventing recurrent clostridium difficile infections. Sesión oral presentada en: DDW Mayo 17-21; San Diego CA. 624