

Infusión fecal de donadores de heces para recurrencia de *Clostridium difficile*

Rodrigo Julio G.¹, Carolina Pavez O.² y Patricio Ibáñez L.²

Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*

Pregunta clínica

¿En pacientes que cursan con recurrencia de *Clostridium difficile*, el tratamiento con infusión de material fecal de donantes sanos, comparado con el uso de terapia antibiótica convencional, es más efectivo en controlar la infección?

Para responder la pregunta clínica se revisará el siguiente artículo: van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos MM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2013; 368: 407-15¹.

Contexto

La infección por *Clostridium difficile* corresponde a la principal causa de diarrea asociada a antibióticos, siendo a su vez la primera causa de diarrea intrahospitalaria. La aparición de cepas hipervirulentas, asociada a una población particularmente predispuesta, trae consigo un aumento de los casos de diarrea por *C. difficile* recurrente^{2,3}, situación clínica de difícil manejo, cuya diversidad de estrategias terapéuticas sólo responde a la discreta respuesta vista con cada una de ellas⁴. Habitualmente, la infección recurrente por *C. difficile* es manejada con esquemas extendidos de antibióticos como metronidazol o vancomicina, cuya efectividad no alcanza 60%, presentando incluso múltiples recurrencias (hasta 10% tiene más de una recurrencia). Dado lo anterior, nuevas estrategias han ganado terreno en el último tiempo, dentro de las cuales la infusión de materia fecal o trasplante de materia fecal de donantes sanos parece tener un rol prometedor⁵⁻⁷.

El presente artículo evalúa la efectividad de la infusión de material fecal de donadores sanos mediante sonda nasoduodenal para el manejo de la infección recurrente por *C. difficile*, en comparación con una estrategia clásica de vancomicina.

Métodos

Pacientes

Fueron reclutados 43 pacientes mayores de 18 años, con expectativa de vida de al menos 3 meses y

que presentaran recurrencia de infección por *C. difficile* tras al menos un ciclo de tratamiento antibiótico adecuado, comprendido como vancomicina ≥ 125 mg cuatro veces al día o metronidazol 500 mg tres dosis diarias, al menos por 10 días, desde enero de 2008 a abril de 2010. A modo operacional, se definió infección por *C. difficile* como al menos 3 deposiciones diarias blandas o acuosas, al menos por 2 días consecutivos, u 8 o más deposiciones diarreicas en 48 h. Cualquiera de los criterios previamente descritos debía estar asociado a *test* de detección de toxina de *C. difficile* con resultado positivo. Se excluyeron todos aquellos pacientes que presentaran compromiso inmunitario (quimioterapia reciente, infección por VIH con recuento de CD4 menor a 240 o uso prolongado de prednisona al menos 60 mg diarios), uso de antibióticos para alguna infección distinta a infección por *C. difficile*, embarazo, ingreso a unidad de paciente crítico o uso de medicamentos vasopresores.

Intervención

Se realiza comparación entre tres grupos: 17 pacientes recibieron un régimen abreviado de vancomicina oral 500 mg cuatro veces al día entre 4 a 5 días, seguido de lavado intestinal con 4 litros de solución macrogol el último día de tratamiento antibiótico. Posteriormente se les realizó infusión de fecal de donantes sanos a través de sonda nasoduodenal. Trece (13) pacientes siguieron un régimen estándar con vancomicina oral por 14 días. Trece (13) pacientes recibieron régimen estándar de vancomicina oral y lavado intestinal en el día 4 ó 5. A aquellos pacientes en los cuales se produjo recurrencia de infección por *C. difficile* tras una primera infusión fecal, se realizó una segunda intervención con material fecal de un distinto donante. Fuera de protocolo se ofreció infusión fecal a aquellos pacientes en los cuales falló la terapia antibiótica.

Selección de donantes: Se creó un *pool* de 25 donantes menores de 60 años. Se realizó *screening* de infecciones parasitarias, *C. difficile* y bacterias enteropatógenicas; tamizaje serológico para detección de VIH, HTLV 1 y 2, VHA, VHB, VHC, CMV, VEB, sífilis, *Strongyloides stercoralis* y *Entamoeba*

¹Residente de Medicina Interna, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.
²Gastroenterólogo, Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: 24 de mayo de 2013
Aceptado: 27 de mayo de 2013

Correspondencia a:
Dr. Patricio Ibáñez L.
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367,
Santiago, Chile.
Tel.:(+56 2)
23543820
E-mail: pibanez@med.puc.cl

Medicina basada en la evidencia en Gastroenterología

histolytica. Se repitió el mencionado *screening* cada 4 meses, complementado con un nuevo cuestionario en el momento previo a la donación, para detección de infecciones recientes.

Preparación de muestras fecales: El día de la infusión se recolectó material fecal por el donante; luego se diluyó en suero fisiológico, para luego ser centrifugado. Se recolectó el sobrenadante, el cual fue infundido dentro de las primeras 6 h tras la toma de muestra.

Outcomes

Outcome primario: ausencia de diarrea o persistencia de diarrea que pudiese estar explicada por otra causa distinta a *C. difficile*, con al menos tres *test* consecutivos negativos para detección de toxina y ausencia de recurrencia de infección por *C. difficile*, luego de 10 sem de iniciada la terapia. En caso de requerir una segunda infusión, el seguimiento se extendió 10 sem luego de la segunda intervención. Se definió recurrencia como presencia de diarrea asociada a *test* positivo para toxina de *C. difficile*. **Outcome secundario:** ausencia de diarrea, sin recurrencia luego de 5 sem de iniciado tratamiento.

Tabla 1. Resultados

	Intervención 1	Intervención 2	Intervención 3
Número de pacientes	16	13	13
Cese de diarrea	13	4	3
Recurrencia a las 5 sem	1	8	7
Recurrencia a las 10 sem	(-)	(-)	(-)

Intervención 1: régimen de vancomicina 500 mg cada 6 h por 4 días + lavado intestinal con macrogol + infusión fecal por sonda nasoduodenal. Intervención 2: régimen de vancomicina 500 mg cada 6 h por 14 días. Intervención 3: régimen de vancomicina 500 mg cada 6 h por 14 días + lavado intestinal con macrogol.

Tabla 2. Medición de efecto

	Comparación 1	Comparación 2
Número necesario para tratar (tras una infusión fecal)	2	1,72
Número necesario para tratar (una y dos infusiones fecales)	1,58	1,41

Comparación 1: Grupo infusión duodenal fecal comparado con grupo vancomicina sola. Comparación 2: Grupo infusión duodenal fecal comparado con grupo vancomicina más lavado intestinal.

Evaluación de validez interna

- Diseño: Ensayo clínico randomizado, prospectivo.
- Randomización: No aclarada. Si bien en el artículo reiteradamente se hace mención al carácter randomizado del estudio, no se explicita cómo se lleva a cabo la aleatorización.
- Grupos similares en relación a variables conocidas: Sí. Se detallan variables demográficas y clínicas de todos los grupos, encontrándose mayor diferencia en la distribución de los sexos, donde sólo 23% correspondía a mujeres en el grupo de vancomicina y lavado intestinal, mientras que en los grupos restantes la distribución se acercaba a 50%.
- Ciego: Dado el diseño del estudio, tanto pacientes como tratantes no son ciegos. Si lo son quienes analizan los resultados de las intervenciones.
- Pacientes que completaron seguimiento: 41.
- Tipo de análisis de resultados: Por intención de tratar.
- Período de seguimiento: En principio se planeó medir recurrencia hasta 10 semanas post intervención. Sin embargo, dado que la mayoría de los pacientes en ambos grupos controles presentó recurrencia, se estimó innecesario seguir con el seguimiento; no queda claro cuánto fue el tiempo de duración del mismo.
- Interrumpido precozmente por beneficio: Sí.

Resultados

En las Tablas 1 y 2 se presentan los principales resultados.

De los 43 pacientes que iniciaron el estudio, 41 lo finalizaron, de los dos que no finalizaron el estudio, uno se excluyó tras discontinuar el uso de vancomicina, tras presentar compromiso respiratorio posiblemente por cuadro no relacionado con la intervención, falleciendo posteriormente sin entregar información analizable. En el análisis por intención de tratar se asumió como fracaso de la intervención. El segundo correspondió a un caso de rechazo de trasplante renal, que requirió uso de altas dosis de corticoides, por lo que se prefirió no proceder a la infusión fecal.

Trece (13) de 16 (81%) pacientes que recibieron infusión fecal presentaron resolución de su diarrea tras una única intervención. De los tres restantes, dos presentaron cura luego de una nueva infusión, proveniente de un donante fecal distinto al primero. Cuatro (4) de 13 pacientes (31%) en la rama de vancomicina, y 3 de 13 (23%) en el grupo de vancomicina y lavado intestinal presentaron mejoría de su infección.

Con los datos obtenidos, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de infusión fecal y ambos grupos controles ($p < 0,01$ para

ambas comparaciones tras una primera intervención, $p < 0,001$ comparando ambos controles con pacientes curados tras una y dos infusiones).

A las cinco semanas luego de iniciado el tratamiento, un paciente en el grupo infusión duodenal presentó recurrencia, mientras que 8 y 7 lo hicieron en los grupos de vancomicina sola y vancomicina más lavado intestinal, respectivamente.

En relación a efectos adversos, queda explicitado que 15 pacientes (94%) presentó diarrea inmediatamente después de recibir infusión fecal, 3 presentaron flatulencia y 2 dolor abdominal, molestias que cesaron a las 3 h de realizada la intervención. Durante el seguimiento, no hubo decesos relativos a la intervención.

Comentario

Riesgo de sesgo: Mayor riesgo sesgo está dado por el pequeño tamaño muestral, aún con grupos comparables y por la ausencia de ciego, tanto por parte de los pacientes como de los tratantes.

Resultados: Independiente de los riesgos de error en la metodología que pudiesen verse involucrados en el estudio (pequeño tamaño muestral, ausencia de ciego), la magnitud del beneficio visto en el grupo con infusión fecal parece ser suficiente como para considerar esta intervención como efectiva en el tratamiento de la infección por *C. difficile* recurrente.

Validez externa: La intervención estudiada parece tener una indicación clara en algún grupo determinado de pacientes. Consideramos que este tratamiento debiese ser dado a conocer para ser considerado dentro de las alternativas terapéuticas en el grupo de pacientes con diarrea por *C. Difficile* recurrente.

Conclusiones

Pacientes con infección recurrente por *C. difficile* se verían beneficiados del tratamiento con infusión duodenal de material fecal proveniente de donadores sanos, si se compara con un tratamiento convencional con vancomicina. Este beneficio sería aún mayor en pacientes con múltiples recurrencias de diarrea por *C. difficile*.

Referencias

- 1.- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos MM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2013; 368: 407-15.
- 2.- Johnson S. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. J Infect 2009; 58: 403-10.
- 3.- Pépin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2006; 42: 758-6.
- 4.- Cocanour CS. Best strategies in recurrent or persistent *Clostridium difficile* infection. Surg Infect (Larchmt) 2011; 12: 235-9.
- 5.- Borody TJ. "Flora Power"-fecal bacteria cure chronic *C. difficile* diarrhea. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3028-9.
- 6.- van Nood E, Speelman P, Kuijper EJ, Keller JJ. Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor faeces the solution? Euro Surveill 2009; 14 (34) pii: 19316.
- 7.- Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2011; 53: 994-1002.