

Clostridium difficile: desde el metronidazol al trasplante fecal

Cristian Hernández-Rocha¹

¹Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

Recibido: 29 de junio de 2016
Aceptado: 25 de agosto de 2016

Correspondencia a:
Dr. Cristian Hernández Rocha
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.
Teléfono:
[+56] 223543820
cristian.hernandez.rocha@gmail.com

Clostridium difficile: from metronidazole to fecal transplant

Clostridium difficile has become one of the main health care-associated infections. During the last decade increase in its incidence, recurrence, colectomy rate and mortality rate has made it necessary to establish the effectiveness of traditional therapies and has motivated the development of new therapies. New antibiotic treatments and alternative therapies have challenged management algorithms, especially in recurrent *C. difficile* infection. These include the fidaxomicin antibiotic which is selective against *C. difficile* and fecal microbiota transplantation. This review discussed therapies that are currently in use, their place in management algorithms and provides insight on developing therapies.

Key words: *Clostridium difficile* infection, antibiotics, fecal microbiota transplantation, fidaxomicin, tratamiento.

Resumen

Clostridium difficile se ha convertido en una de las principales infecciones asociada a la atención de salud. El aumento en la última década de su incidencia, recurrencia, tasa de colectomía y mortalidad ha hecho necesario establecer la efectividad de las terapias tradicionalmente usadas y ha motivado el desarrollo de nuevas terapias. Nuevos tratamientos antibióticos, así como terapias alternativas a los antibióticos han desafiado los algoritmos de manejo, sobre todo en la infección por *C. difficile* recurrente. Entre éstos destacan el antibiótico fidaxomicina que es selectivo contra *C. difficile* y el trasplante de microbiota fecal. En esta revisión se analizan las terapias en uso actualmente, su lugar en los algoritmos de manejo y se dan luces sobre las terapias en desarrollo.

Palabras clave: Infección por *Clostridium difficile*, antibióticos, trasplante de microbiota fecal, fidaxomicina, tratamiento.

Introducción

Clostridium difficile (CD) es actualmente una de las más importantes infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS), lo cual se debe al aumento de su incidencia, gravedad, capacidad de recurrencia y mortalidad. Este fenómeno, que se ha observado desde comienzos de siglo con los brotes en Quebec, Canadá y luego en Estados Unidos y Europa, ha determinado un gran interés en establecer mejores algoritmos de tratamiento, incorporando las antiguas y nuevas terapias¹. Al tradicional tratamiento con metronidazol, vancomicina y colectomía en los casos más graves, se han agregado nuevos antibióticos y el trasplante de microbiota fecal (TMF), sobre todo en casos recurrentes.

Para descifrar el lugar de las terapias en uso actual

es importante recordar la patogénesis de la infección por *C. difficile* (ICD). *C. difficile* es un bacilo Gram positivo, anaerobio estricto y productor de esporas, las cuales son su principal mecanismo de propagación y persistencia, dado que presentan resistencia a todos los antibióticos conocidos y sobreviven a las condiciones adversas del medioambiente. Las esporas de *C. difficile* una vez que son adquiridas por vía fecal-oral llegan al colon donde la microbiota normal y la presencia de ácidos biliares secundarios (producidos por la microbiota del colon) impiden su germinación en formas vegetativas, facilitan su eliminación y evitan la aparición de síntomas. Si existe un deterioro de la microbiota producida por antibióticos u otras condiciones, las esporas germinan transformándose en células vegetativas productoras de toxinas, dando lugar a los síntomas de la ICD. Las exotoxinas A y

B de *C. difficile* producen alteración de las uniones estrechas del colon y daño epitelial, lo cual, asociado a la respuesta inflamatoria del huésped, produce desde una diarrea leve autolimitada hasta una colitis fulminante que puede requerir una colectomía de urgencia o determinar la muerte del paciente. Los antibióticos actualmente en uso destruyen exclusivamente las formas vegetativas de *C. difficile*, y no afectan a las esporas, de ahí que, si la alteración de la microbiota persiste, las esporas son capaces de germinar una vez suspendido el tratamiento antibiótico, producir una o múltiples recurrencias y adquirir la capacidad de propagarse a otros sujetos susceptibles. Es por esto que las terapias actualmente en desarrollo comprenden nuevos antibióticos y aproximaciones no antibióticas, estas últimas sobre todo en ICD recurrente².

Estos importantes cambios en la epidemiología y avances en la terapia para la ICD han determinado el desarrollo de múltiples guías clínicas. El 2016 un trabajo conjunto entre la Sociedad Chilena de Infectología y la Sociedad Chilena de Gastroenterología dio como resultado la publicación del "Consenso Chileno de prevención, diagnóstico y tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*" el cual resume la evidencia disponible a la fecha³.

El objetivo del presente artículo es revisar brevemente las terapias actualmente disponibles para la ICD, su lugar en el tratamiento del primer episodio y posteriores recurrencias de acuerdo a las recomendaciones del consenso previamente señalado, y dar luces sobre las nuevas aproximaciones de tratamiento.

Terapias en uso actual: desde metronidazol a TMF

Terapias basadas en antibióticos

Metronidazol

Los primeros reportes de la utilidad de metronidazol oral y endovenoso en ICD se remontan a fines de los años 60. Corresponde a un compuesto nitroimidazol activo contra un amplio espectro de bacterias anaerobias y parásitos, lo que produce efectos deletéreos en la microbiota intestinal y no sólo en *C. difficile*. Su efecto se produce a través del daño en el ADN bacteriano. Su biodisponibilidad es de 100% y se absorbe casi por completo en intestino delgado. Esto determina bajas concentraciones en el colon las cuales se aproximan a la concentración inhibitoria mínima (CIM). Estas concentraciones aumentan en la presencia de colitis por la difusión pasiva del fármaco a través de la mucosa del colon inflamada. Esto último, además de los efectos adversos como neuropatía periférica, determinan que su uso no debe ser prolongado más de 14 días, ya que en ausencia de diarrea es casi indetectable en deposiciones. Se han detectado

cepas resistentes a metronidazol; sin embargo, dado que la CIM de estas cepas (> 32 µg/ml) sobrepasa las concentraciones alcanzadas en colon (0,8 a 24,2 µg/g), la aparición de resistencia podría volverse clínica y epidemiológicamente significativa⁴.

Vancomicina

Corresponde a un antibiótico glicopéptido que inhibe la síntesis de la pared celular de bacterias Gram positivas, como *C. difficile*. Vancomicina es administrada en forma oral y tiene mínima absorción sistémica, resultando en altas concentraciones en el colon. Dado su amplio espectro contra Gram positivos, produce una significativa alteración de la microbiota intestinal. Se han identificado asilados de *C. difficile* con susceptibilidad reducida a vancomicina (CIM 4 µg/ml); sin embargo, dada las altas concentraciones alcanzadas en el colon (> 1.000 µg/g), el significado clínico de este fenómeno no es claro. No obstante, la rápida diseminación mundial de *C. difficile* hace que cualquier desarrollo de resistencia deba ser motivo de preocupación desde el punto de vista epidemiológico.

Rifaximina

Es un análogo semi-sintético de la rifampicina, de amplio espectro. La adición de un anillo benzimidazólico le otorga la característica de ser casi no absorbible (< 1%). Inhibe la síntesis de ARN bacteriano y tiene un amplio espectro de acción contra bacterias Gram positivas y negativas, pero con menor efecto en la microbiota intestinal que metronidazol y vancomicina. Dado que se absorbe escasamente, al igual que vancomicina, alcanza altas concentraciones en el colon (> 8.000 µg/g) que superan las CIM identificadas para *C. difficile* (0,78 µg/ml). Sin embargo, se ha identificado el desarrollo rápido de resistencia en cepas de *C. difficile* expuestas a rifaximina⁵.

Fidaxomicina

Corresponde a un nuevo antibiótico macrocíclico de uso oral que inhibe la polimerasa de ARN bacteriano y, por lo tanto, la síntesis de ARN. A diferencia del amplio espectro de acción de metronidazol, vancomicina y rifaximina; fidaxomicina muestra un efecto selectivo para *C. difficile* sobre otras especies bacterianas intestinales. Un efecto único de fidaxomicina es su capacidad de inhibir la producción de esporas de *C. difficile*. Esto último, junto con la menor alteración de la microbiota nativa, darían cuenta de la disminución de recurrencias observada en estudios clínicos. Al igual que rifaximina y vancomicina, tiene mínima absorción sistémica, alcanzando altas concentraciones en el colon (> 1.000 µg/g) que sobrepasan las CIM identificadas en estudios clínicos (hasta 16 µg/ml). Sin embargo, algunas mutaciones pueden producir CIM mayores de 256 µg/ml.

Patología Intestinal

Otros antibióticos

Antibióticos como nitazoxanida, tigeciclina, linezolid y el compuesto con actividad antimicrobiana, subsalicilato de bismuto; han mostrado actividad *in vitro* contra *C. difficile*; sin embargo, no hay estudios que muestren una ventaja sobre las terapias usadas actualmente.

Terapias no basadas en antibióticos

Trasplante de microbiota fecal (TMF)

El TMF consiste en el traspaso de material fecal que contiene bacterias intestinales esenciales, desde un donante sano al tracto intestinal enfermo de un receptor apropiado. Reportes de bacterioterapia datan desde la dinastía China Dong-Jin en el siglo IV d.C., en los que se hacía referencia a la administración de un licuado de heces por vía oral en pacientes con intoxicación alimentaria y diarreas graves. En la última década múltiples estudios han mostrado una alta efectividad del TMF en el tratamiento de la ICD recurrente, dado que trata el factor determinante fisiopatológico esencial en la persistencia de las esporas: la alteración de la microbiota intestinal.

Otras terapias no basadas en antibióticos

Múltiples terapias aparte del TMF han sido evaluadas. Destacan dentro de éstas los probióticos, que tienen un rol reconocido en la prevención de ICD en usuarios de antibióticos; sin embargo, no han mostrado un beneficio claro para el tratamiento de la ICD ni prevención de las recurrencias. La evidencia es también controversial para inmunoglobulina intravenosa policlonal, por lo que su uso no es recomendado en guías clínicas.

Tratamiento del primer episodio de ICD

Estudios comparativos entre metronidazol y vancomicina en ICD

La terapia con metronidazol tiene menores costos que la vancomicina. Esto ha llevado al desarrollo de estudios comparativos de ambos fármacos que han intentado dilucidar la mejor terapia de primera línea. Debido a diferentes definiciones de respuesta a tratamiento y gravedad de la ICD, los resultados han sido difíciles de analizar. Sin embargo, estudios randomizados han mostrado una mayor tasa de respuesta de vancomicina cuando la ICD es grave y similar respuesta entre metronidazol y vancomicina cuando el cuadro es leve-moderado. Esto fue corroborado en un reciente meta-análisis de 6 estudios randomizados en los cuales la tasa de respuesta fue 81% para vancomicina y 68% para metronidazol en pacientes con ICD grave ($p = 0,009$), sin mostrar diferencias en cuadros leves ($p = 0,21$). Las tasas de recurrencia no alcanza-

ron diferencias significativas ($p = 0,42$) independiente de la gravedad del episodio inicial⁶. Este metaanálisis y estudios previos avalan las recomendaciones de nuestro consenso que señala que el tratamiento del primer episodio de ICD debe ser con metronidazol si es leve-moderado y con vancomicina si es grave. En ambos casos el tratamiento debe ser por 10 a 14 días. Con respecto a la formulación farmacéutica de vancomicina en ICD grave, un reciente estudio retrospectivo mostró similar efectividad de vancomicina en cápsulas comparado con vancomicina en solución reconstituida para administración oral (polvo para inyección reconstituido)⁷.

Terapia biasociada en cuadros de ICD grave complicada

En cuadros muy graves, denominados ICD grave complicada, la terapia debe ser más agresiva. Esto se ha evaluado en escasos estudios retrospectivos con diseños sub-óptimos que han mostrado que el tratamiento biasociado con vancomicina oral y metronidazol endovenoso tendría mayor tasa de respuesta y menor mortalidad que la monoterapia con vancomicina oral⁸. Esto se debería a un efecto sinérgico entre ambos antibióticos y a las frecuentes alteraciones farmacocinéticas (por hipoperfusión, isquemia o íleo) observadas en estos pacientes, las que producirían menores concentraciones de los fármacos en el colon. En esta misma línea, en pacientes con íleo o megacolon se sugiere agregar vancomicina en enemas. No hay que olvidar la participación precoz del equipo de cirugía en estos pacientes, ya que el excesivo retraso de la colectomía podría aumentar la mortalidad postoperatoria.

Tratamiento de la ICD recurrente

La mejor terapia para la ICD recurrente no está claramente definida. La aparición de tratamientos con demostrada menor tasa de recurrencia como fidaxomicina y el TMF han desafiado los algoritmos de manejo de la ICD recurrente.

Tratamiento de la primera y segunda recurrencia

Tradicionalmente se ha considerado que la terapia de la primera recurrencia debe ser similar al primer episodio de acuerdo a la gravedad (metronidazol para cuadro leve-moderado y vancomicina para cuadro grave). Esto se basa en evidencia indirecta que señala que la tasa de respuesta durante la primera recurrencia se mantiene para metronidazol y vancomicina; y que la probabilidad de una segunda recurrencia, es similar, independientemente del antibiótico usado en la primera recurrencia⁹.

En una segunda recurrencia se recomienda el uso de vancomicina en dosis decreciente o en pulso (o una combinación de ambas estrategias), métodos que han

demostrado reducir la recurrencia en comparación con el esquema habitual de vancomicina o metronidazol por 14 días. El sustrato fisiopatológico de esta estrategia se basa en la posibilidad que tienen las esporas con dosis bajas o en pulso de vancomicina de germinar a sus formas vegetativas y así hacerlas susceptibles a los antibióticos¹⁰.

Tratamiento de la tercera y posteriores recurrencias

Estudios observacionales de pequeño tamaño y un estudio randomizado han mostrado la eficacia de agregar, posterior a un esquema habitual de vancomicina por 14 días, un curso de 20 a 28 días de rifaximina oral (400 mg c/8 h). Sin embargo, si bien los estudios observacionales incluyeron pacientes con múltiples recurrencias, el único estudio randomizado evaluó esta estrategia principalmente durante el primer episodio de ICD, con escasos pacientes con recurrencia. Se observó una menor tasa de ICD recurrente que en un esquema habitual de metronidazol y vancomicina. Sin embargo, a pesar de la evidencia de baja calidad, esta estrategia es usada habitualmente durante la tercera recurrencia.

El año 2013 se publica el primer estudio randomizado de TMF por sonda nasogástrica el cual mostró una significativa mayor efectividad por sobre vancomicina para prevenir la ICD recurrente en pacientes con al menos 1 recurrencia previa¹¹. Una revisión sistemática evaluó 36 estudios de TMF con un total de 536 pacientes que incluyó el estudio randomizado mencionado previamente, siendo el resto de los artículos series de casos. La efectividad del TMF fue: 81% por sonda nasogástrica, 86% por sonda nasoduodenal/yeyunal, 93% por colonoscopia total y 84% por enemas. La mayoría de los pacientes incluidos en este meta-análisis tuvieron múltiples recurrencias antes del TMF. No hubo efectos adversos graves registrados en esta revisión¹². Esto es concordante con un reciente estudio retrospectivo en pacientes inmunocomprometidos por diversas causas, que corroboró la seguridad del TMF¹³. Sin embargo, se han publicado casos de bacteremia, respuesta inflamatoria sistémica, neumonía aspirativa y transmisión de infecciones intestinales autolimitadas no sospechadas previo al trasplante.

La alta efectividad y seguridad del TMF ha determinado que algunos expertos y guías clínicas indiquen esta terapia como de elección durante las primeras recurrencias si estas han sido graves o cuando existe refractariedad a las terapias habituales¹⁴.

Fidaxomicina ha sido evaluada en 2 estudios randomizados que fueron resumidos en un meta-análisis. La tasa de respuesta de fidaxomicina fue similar a vancomicina. Sin embargo, las tasas de recurrencia fueron significativamente menores con fidaxomicina que con vancomicina (13% vs 24%; OR 0,47, IC 95% 0,34-0,65)¹⁵. El alto costo de este fármaco, que es 120

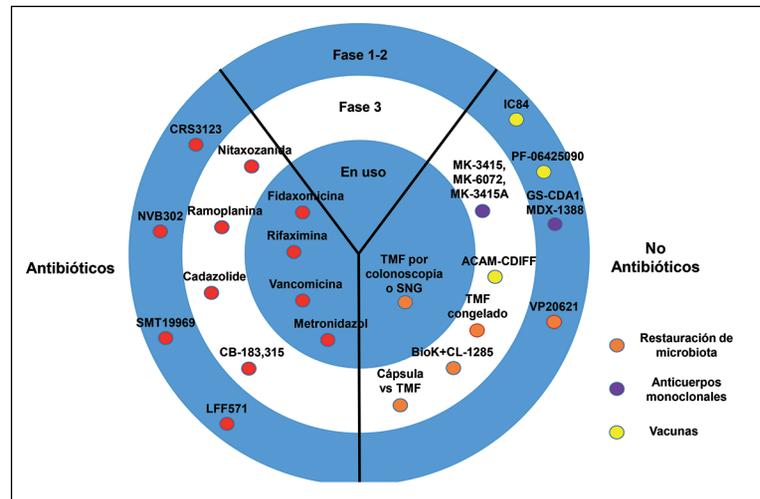


Figura 1. Antiguas y nuevas terapias para ICD categorizadas según nivel de desarrollo (estudios fase 1-2, 3 o en uso actual) y agrupadas por tipo de terapia (antibióticos y no antibióticos). TMF, trasplante de microbiota fecal; SNG: sonda nasogástrica.

veces mayor que metronidazol y 3 a 10 veces mayor que vancomicina, ha impedido su masificación, y no se encuentra disponible actualmente en Chile.

Nuevas terapias

Múltiples nuevas terapias se encuentran en desarrollo, las cuales se pueden agrupar en nuevos antibióticos y terapias no antibióticas y se grafican junto a su etapa de desarrollo en la Figura 1. Dentro del primer grupo, destacan los antibióticos ramoplanina y cadazolide, los cuales han iniciado su evaluación en estudios fase 3. Resulta relevante el desarrollo de terapias dirigidas al tratamiento de cuadros recurrentes, como nuevas aproximaciones en bacterioterapia: TMF basado en bancos de heces congeladas, cápsulas de microbiota fecal o cultivos bacterianos específicos y cepas no toxigénicas de *C. difficile*. Por otro lado, la inmunización pasiva y activa contra *C. difficile* se ha buscado a través de anticuerpos monoclonales y vacunas, respectivamente^{4,16}.

En conclusión, la importancia que ha adquirido la ICD durante la última década ha motivado múltiples estudios para evaluar la efectividad de las terapias ya conocidas, así como la búsqueda de nuevos tratamientos, sobre todo en casos recurrentes. Guías clínicas, incluyendo la recientemente publicada guía chilena para el manejo de la ICD, condensan esta evidencia y deberían mejorar la calidad del cuidado de este grupo de pacientes. Nuevos estudios podrían cambiar los paradigmas de manejo de la ICD.

Patología Intestinal

Referencias

- 1.- Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 529-49.
- 2.- Barra-Carrasco J, Hernández-Rocha C, Ibáñez P, Guzmán-Durán AM, Álvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. [*Clostridium difficile* spores and its relevance in the persistence and transmission of the infection]. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31: 694-703.
- 3.- Hernández-Rocha C, Pidal P, Ajenjo MC, Quera R, Quintanilla M, Lubascher J, et al. [Chilean consensus of prevention, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea]. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33: 98-118.
- 4.- Jarrad AM, Karoli T, Blaskovich MA, Lyras D, Cooper MA. *Clostridium difficile* drug pipeline: challenges in discovery and development of new agents. *J Med Chem* 2015; 58: 5164-85.
- 5.- Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 846-8.
- 6.- Di X, Bai N, Zhang X, Liu B, Ni W, Wang J, et al. A meta-analysis of metronidazole and vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection, stratified by disease severity. *Braz J Infect Dis* 2015; 19: 339-49.
- 7.- Bass SN, Lam SW, Bauer SR, Neuner EA. Comparison of oral vancomycin capsule and solution for treatment of initial episode of severe *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract* 2015; 28: 183-8.
- 8.- Rokas KE, Johnson JW, Beardsley JR, Ohl CA, Luther VP, Williamson JC. The addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin is associated with improved mortality in critically ill patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 934-41.
- 9.- Pepin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canadá. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 758-64.
- 10.- McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1769-75.
- 11.- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-15.
- 12.- Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 693-702.
- 13.- Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1065-71.
- 14.- Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1044-9.
- 15.- Cornely OA, Nathwani D, Ivanescu C, Odufowora-Sita O, Retsa P, Odeyemi IA. Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in *Clostridium difficile* infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2892-900.
- 16.- Musgrave CR, Bookstaver PB, Sutton SS, Miller AD. Use of alternative or adjuvant pharmacologic treatment strategies in the prevention and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e438-48.