



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Antibioticoterapia y nuevas terapias no farmacológicas en infecciones por *Clostridium difficile*

Barrientos Jiménez, Maryam¹; Esquivel Zúñiga, María Rebeca²; Álvarez Umaña Silvia Vanessa³; Tencio Araya, José⁴; Soto Cerdas Jahaira⁵

Resumen:

La infección por *Clostridium difficile* es la principal causa de diarrea infecciosa en pacientes hospitalizados. Los pacientes pueden ser portadores asintomáticos o presentar desde una diarrea leve a una colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, sepsis y muerte. El manejo de esta infección sigue presentando puntos de controversia, tanto en la elección del mejor método diagnóstico como en el tratamiento. En los casos en los cuales la infección por este agente fue confirmada la primera y más efectiva medida es suspender la antibioticoterapia que el paciente este recibiendo, en la medida de lo posible. El tratamiento se basa en tres agentes clásicos: metronidazol, vancomicina y teicoplanina con la más reciente adición de fidaxomicina y ridinilazol. Pacientes con presentación severa muchas veces requieren resolución quirúrgica además de las medidas de soporte y monitoreo. El objetivo de esta revisión es ofrecer información actualizada sobre la patogénesis y estrategias terapéuticas sobre el manejo de la infección por este patógeno.

Palabras claves:

Clostridium difficile, infección por *Clostridium difficile*, colitis pseudomembranosa.

Fuente: MeSH

Abstract:

Clostridium difficile infection is the leading cause of hospital acquired diarrhea. The patients can be asymptomatic carriers or present a mild diarrhea, a pseudomembranous colitis, toxic megacolon, sepsis and death. There is controversy in this infection's including the best method of diagnosis and also regarding therapeutic regimen. In cases in which *Clostridium* infection is confirmed, the first and most effective measure is the withdrawal of any antibiotic treatment the patient is receiving, if possible. The antimicrobial treatment is based on three classic agents: metronidazole, vancomycin and teicoplanin, along with the recent addition of fidaxomicin and ridinilazol. Patients presenting serious symptoms, in addition to appropriate support and monitoring measures, may require surgical treatment. This review's aim is to provide an update on the pathogenesis, and therapeutic strategies on the management of this pathogen.

1. Residente de Oncología Médica, Hospital México, San José, Costa Rica.
2. Residente de Pediatría, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.
3. Médico General, Área de Salud de Coto Brus, Puntarenas, Costa Rica.
4. Residente de Pediatría, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica
5. Médico General, Servicio de Radiología, Hospital San Juan De Dios, San José, Costa Rica

Recibido para publicación: 10/01/2017

Aceptado: 31/01/2017

**Key words:**

Clostridium difficile, *Clostridium difficile* infection, pseudomembranous colitis.

INTRODUCCIÓN

El *Clostridium difficile* es el principal patógeno responsable de la diarrea adquirida en pacientes hospitalizados, o denominada también nosocomial [1].

Estudios realizados en Estados Unidos, en Canadá y en Europa han demostrado un importante aumento de la incidencia de los casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* desde finales de los años noventa, convirtiéndose en una importante causa de morbilidad y mortalidad [1] [2]. Desafortunadamente, nuestra región no ha sido la excepción, específicamente Costa Rica fue el primero en identificar la cepa NAP1 por primera vez en Latinoamérica como responsable del brote de 2008 -2009 en el Hospital San Juan de Dios, en donde se documentó un exceso de 216 casos sobre lo esperado en 2009 [3][4].

Tradicionalmente se ha caracterizado como una infección nosocomial, sin embargo se ha incrementado el número de casos de infección por *Clostridium difficile* asociadas a la comunidad. Un reporte del Centro de Control de Enfermedades del año 2012 revela que en un 94% de los casos de infección hubo contacto con el sistema de salud, pero en un 75% de los casos, el inicio de la enfermedad ocurrió en pacientes no hospitalizados. Interesantemente y aun sin explicación, en un tercio de los pacientes con infección asociada a la comunidad no hubo historia de uso de antibióticos recientes [37].

Sin embargo el uso de antibióticos sigue siendo el principal factor de riesgo para la patología y la gran mayoría de los antibióticos de uso clínico se han asociado en mayor o menor grado con la infección [37].

El aumento de la incidencia es multifactorial, incluyendo la aparición de cepas hipervirulentas, pero también a la mejora en los métodos diagnósticos disponibles y al uso a veces indiscriminado de antibióticos, por lo que en los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias para el control de esta infección emergente, objetivo de esta revisión [5].

MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

El *Clostridium difficile* fue descubierto en 1953. Su nombre proviene de la dificultad de cultivar este microorganismo por lo lento de su crecimiento en relación con otros *Clostridium* sp. Es un bacilo anaerobio obligado, gram positivo y formador de esporas. Las esporas son la forma transmisible, son metabólicamente inactivas, sobreviven por largos periodos de tiempo y resisten gran variedad de factores físicos y químicos. Estas son las responsables de la recidiva de la enfermedad una vez que se detiene el tratamiento antibacteriano. Este microorganismo causa un espectro de presentación desde diarrea autolimitada, diarrea muy severa, colitis pseudomembranosa y colitis fulminante, la que puede ser mortal. Actualmente causa aproximadamente del 10 al 35% del total de casos de diarrea asociada al uso de antibióticos [6].

La virulencia asociada al uso de antibióticos se da mediante la elaboración de dos toxinas principales. Las principales toxinas involucradas son la A y B, ambas son glucosiltransferasas, transfieren UDP-glucosa a GTPasas como Rhoc, Rac y Cdc42 los cuales son importantes segundos mensajeros que cuando son glicosilados provocan cambios



morfológicos, inhibición de la división celular, aumento de especies reactivas de oxígeno y eventualmente muerte celular [7] [8].

Se estima que alrededor del 1 al 3% de los de los adultos sanos, y casi un 50% de aquellos que se encuentran en un centro hospitalario están colonizados por *Clostridium difficile*, evidenciado por la presencia del microorganismo en sus heces. La mayoría de los cuales se encuentran asintomáticos. Se considera que el *Clostridium difficile* es la principal causa de diarrea infecciosa nosocomial en los centros de cuidado, con una mortalidad total asociada a la infección por este agente de hasta el 17% en adultos mayores. La infección sintomática por *Clostridium difficile* ocurre hasta en un 8% de los pacientes hospitalizados con una incidencia de 40-80 casos por 100,000 habitantes en los Estados Unidos [9].

El aumento en la incidencia y severidad de la enfermedad se atribuye a distintos factores como cambios demográficos, incremento en el uso de antibióticos de amplio espectro y la emergencia de una cepa hipervirulenta conocida como NAP1/BI/027, la cual se caracteriza por la producción incrementada de toxinas A y B, cuya principal característica es la presencia de 16 y 20 veces más de la toxina A y B respectivamente. [6][9].

TRANSMISIÓN Y FACTORES DE RIESGO

La principal ruta de transmisión del bacilo del *Clostridium difficile* es la fecal-oral, con la ingestión de esporas o de formas vegetativas encontradas en las heces tanto de los portadores como de los enfermos [9]. La mayoría de las cepas son adquiridas de los ambientes hospitalarios por el contacto con superficies u objetos contaminados con materia fecal infectada. Así mismo, se ha documentado la diseminación vía aérea [10].

Existen múltiples factores de riesgo relacionados con la infección por *Clostridium difficile*, estos pueden ser divididos en factores de exposición y factores inherentes al individuo. Los principales factores de exposición son: exposición al agente, duración de internamiento, procedimientos gastroenterológicos y proximidad con pacientes infectados. Los factores inherentes al individuo incluyen: edad avanzada, presencia de comorbilidades, compromiso del sistema inmune y consumo de antibacterianos (Tabla 1). Estos factores van a afectar de una u otra medida el riesgo que va a tener el paciente de adquirir la infección [9].

Tabla 1. Antibióticos relacionados con el desarrollo de susceptibilidad a la infección por *Clostridium difficile* [5]

MUY FRECUENTES	FRECUENTES
Ampicilina	Quinolonas
Amoxicilina	Macrólidos
Cefalosporinas	Tetraciclinas
Clindamicina	Cloranfenicol
	Trimetoprim

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, HISTOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

La infección por *Clostridium difficile* puede tener múltiples manifestaciones clínicas, con base en estas se ha establecido un espectro clínico. Se establece primeramente el **portador asintomático**, el cual tiene niveles séricos adecuados de IgG capaces de contrarrestar las toxinas. **La diarrea asociada a *Clostridium difficile*** por lo general es autolimitada, de intensidad media, se puede acompañar por dolor abdominal, y usualmente se presenta después



de un ciclo de antibacterianos. La **colitis asociada a *Clostridium difficile*** es la condición más frecuente, y puede presentarse: malestar, dolor abdominal, anorexia y diarrea acuosa. La **colitis pseudomembranosa** se manifiesta más comúnmente en el área recto-sigmoidea, se observa como placas amarillas en la región y su sintomatología es más severa que la observada en la colitis común. La **colitis fulminante** se presenta como un dolor severo en los cuadrantes inferiores o inclusive dolor difuso, acompañado por distensión abdominal y diarrea intensa, también puede asociar leucocitosis, fiebre y escalofríos. Finalmente, la **colitis recurrente** se presenta después de una semana de haber terminado con el tratamiento contra *Clostridium difficile*, se puede deber a la persistencia del organismo en la flora intestinal, a una respuesta inmune deficiente o a que es común que el intestino delgado y el apéndice funcionen como reservorios de esporas. Se estima que entre un 15-20% de los pacientes recaen después de un esquema exitoso de antibacterianos [9].

La histopatología de la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* es característica. La mucosa muestra generalmente edema, ulceración y la formación de la pseudomembrana característica. Esta está formada por mucosa colónica necrótica con formación de una membrana exudativa, fibrosa, con apariencia de hongo que consiste de mucina, leucocitos y células epiteliales. Además, se encuentra adherida a la mucosa, se observa como placas pequeñas de color amarillo que pueden converger en placas de hasta 2 cm. La mucosa que se encuentra entre las placas puede observarse hiperémica, inflamada o normal, sin embargo, la submucosa generalmente muestra inflamación o necrosis [11].

El diagnóstico de una infección por *Clostridium difficile* puede ser llevado a cabo de distintas formas, puede ser por clínica, endoscopia, radiológicamente o por la identificación del germen involucrado o de las toxinas que este produce. Clínicamente los hallazgos característicos comprenden la presencia de diarrea acuosa, profusa, verde, maloliente o sanguinolenta asociada a dolor abdominal. Se puede observar leucocitosis con predominio polimorfonuclear, leucocitos en heces y una temperatura de 38-39°C. Endoscópicamente se observan las placas amarillas descritas anteriormente y una biopsia puede confirmar el diagnóstico. A través de imágenes radiológicas, en una tomografía axial computarizada se puede observar el engrosamiento difuso o un edema en la pared del colon junto con inflamación pericolónica. Se puede realizar un cultivo para *Clostridium difficile* en medios como cefoxitin, cicloserina o agar fructosa. Después de esto se realiza una PCR para delimitar el diagnóstico. Finalmente, el medio más común de diagnóstico sigue siendo la realización de un ELISA en muestras de heces, el cual puede detectar tanto la toxina A como la B [10].

FARMACOTERAPIA APROBADA EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

El tratamiento de oro contra la infección causada por este patógeno va a ser aquel que logre frenar la producción de toxinas, erradicar el microorganismo, atenuar la sintomatología, disminuir la recurrencia y prevenir por tanto la morbilidad y mortalidad asociada [9].

Según la instauración y algunos parámetros de laboratorio en sangre periférica, se ha clasificado a la infección por *Clostridium difficile* en cuatro categorías: **primer episodio moderado**, cuando tiene un conteo de leucocitos ≤ 15 mil células y niveles de creatinina sérica \leq de 1.5 veces del valor normal; **primer episodio severo**, al presentar conteos de leucocitos > 15 mil y creatinina $>$ de 1.5 veces el valor normal; **primer episodio complicado severo** cuando se presenta: hipotensión o shock, compromiso íleo o megacolon; finalmente están las **recurrencias** [12].

El metronidazol es el prototipo de antibiótico imidazólico, originalmente usado para tratar *Trichomonas vaginalis*, sin embargo, en la actualidad se utiliza como tratamiento de infecciones causadas por anaerobios tanto Gram negativos y positivos, así como en infecciones causadas por protozarios. Su actividad bactericida parece ser dependiente de la formación de un metabolito intermedio que favorece una reacción de reducción-oxidación en la bacteria. Este



metabolito tóxico puede interactuar principalmente con el ADN, ARN o proteínas intracelulares. Sin embargo, su efecto principal es la ruptura del ADN bacteriano; en cuanto a resistencia tanto clínica como microbiológica, se ha descrito sólo en raras ocasiones [13].

Las formas farmacéuticas disponibles del metronidazol son: oral, intravenoso, vaginal y tópico. Posterior a la administración oral el fármaco es bien absorbido (biodisponibilidad >90%), presentando el pico de concentración plasmática de 1 a 2 horas posteriores a su ingesta, el metronidazol representa el principal componente encontrado en el plasma; sin embargo, se contabilizan otros metabolitos en cantidades más bajas. Presenta una baja unión a proteínas plasmáticas de <20%. Concentraciones bactericidas de metronidazol también se han detectado en pus de abscesos hepáticos [14].

La ruta de eliminación principal es renal (>75%), la excreción fecal se presenta en una menor medida, su vida media de eliminación promedia las 8 horas [13]. El metronidazol es metabolizado en el hígado, por lo cual la administración simultánea con fármacos que aumentan o disminuyan la actividad microsomal de enzimas hepáticas podría conducir a concentraciones plasmáticas alteradas [14]. Cuando no se puede medicar vía oral, la administración IV sería la elección porque sufre circulación entero hepática con lo cual provee concentraciones comparables a nivel intestinal con las obtenidas con la administración oral [15]. Pacientes con daño hepático, neonatos especialmente durante la primera semana de vida y población geriátrica van a requerir de ajustes en la dosificación [13][16].

Es el medicamento de elección en primer episodio o ante un episodio de gravedad media a moderada, la dosis es 500mg vía oral 3 veces al día durante 10-14 días y se espera resolución de la diarrea en 2 semanas en el 80% de los pacientes. Es también de elección en el primer episodio recurrente. No se debe usar metronidazol más allá del primer episodio recurrente ni en terapia a largo plazo por su potencial toxicidad [10][12].

Por su parte la vancomicina es un antibiótico tipo glucopéptido tricíclico complejo con actividad principalmente contra bacterias gram positivas, con excepción del enterococo, actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular al unirse con gran afinidad a la terminal D-ala-D-ala de unidades precursoras, con lo que inhibe la transglicosilasa y la posterior síntesis de peptidoglicano. Su biodisponibilidad con la administración oral es mínima, no obstante con esta se logran concentraciones en heces que exceden los valores de concentración inhibitoria mínima (MIC) para este agente [17]. La otra forma de administración es la intravenosa, misma que debe darse en un periodo estimado de 1 hora con el fin de reducir al mínimo los efectos adversos. La ruta de eliminación es principalmente por la vía renal, recuperándose en la orina >80-90% de forma inalterada a las 24 horas posteriores a la administración de una dosis única. En pacientes con función renal conservada presenta una fase de distribución de 30 min a 1 h y una vida media de eliminación de 6 a 12 h. La unión a proteínas ha sido reportada en un rango de 10% a 50% [18].

Este glucopéptido es el tratamiento de elección en primer episodio severo y en la infección recurrente; la dosis para primer episodio severo es de 125mg 4 veces al día por 10-14 días, vía oral; se usa la misma dosis en el episodio complicado con la adición de 500mg de metronidazol IV cada 8 horas. Cuando hay presencia de íleo completo se debe considerar administrar vancomicina rectal en una preparación de 500mg en 100ml de solución salina cada 6 horas como un enema de retención [12]. Dosis de vancomicina de 500 mg 4 veces al día se recomiendan en guías clínicas en pacientes con infección severa y complicada; sin embargo, datos que apoyen una dosis mayor a 125 mg no están disponibles. A la fecha no se ha reportado resistencia del microorganismo ante este fármaco [17].

La aparición de una cepa hipervirulenta denominada BI/NAP1/027 durante el cambio de siglo, trajo consigo una mayor incidencia de infecciones nosocomiales causadas por *Clostridium difficile*. En 2007 se detectaron en Alemania casos severos de infección por *Clostridium difficile*, los cuales fueron relacionados con el uso de cefalosporinas



y fluoroquinolonas en los tres meses anteriores a la aparición de los síntomas. Los fracasos del tratamiento con metronidazol y vancomicina se han incrementado. Así como el aumento en los casos de colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, colectomía y la muerte secundarios a la infección. Esta cepa hipervirulenta fue identificada en ocho instituciones en seis estados diferentes de Estados Unidos, en donde más del 80 % de los afectados tenían más de 65 años. Además, se ha reportado en Reino Unido, Países Bajos, Bélgica, Francia, Austria, Luxemburgo, Polonia, Japón, Finlandia y Costa Rica [4] [19].

La virulencia aumentada de las nuevas cepas de la bacteria ha llevado a la búsqueda de nuevas terapias más eficientes, por lo anterior en mayo del 2011 la Food and Drug Administration (FDA) aprueba la fidaxomicina, siendo el primer antibiótico adjudicado en las pasadas tres décadas para el tratamiento de la diarrea causada por *Clostridium difficile* [19].

La fidaxomicina es un antibiótico macrocíclico con un espectro estrecho de actividad contra microorganismos gram positivos anaerobios incluyendo el *Clostridium* (particularmente *C. difficile* y *C. perfringens*), con menor actividad contra gram positivos no productores de esporas y prácticamente ninguna contra gram negativos anaerobios [20]. Presenta limitada biodisponibilidad sistémica, sin embargo, se logran altas concentraciones de su metabolito activo en heces. La evaluación de especímenes fecales obtenidos de pacientes en estudios de fase II, han mostrado efecto protector de la Fidaxomicina contra la reducción de Bacterioides y otros comensales colónicos. Adicionalmente se encontró que la Fidaxomicina tiene un efecto post antibiótico más largo (12,5 horas) en comparación con vancomicina (0-3 horas) y metronidazol (0-3 horas). Un aspecto muy importante es que hasta el momento no se ha reportado resistencia contra este antibacteriano [17][21].

Es bactericida contra el *Clostridium difficile*, ya que inhibe en fase inicial la transcripción bacteriana al unirse a la ARN polimerasa. La MIC del 90% de los microorganismos varía entre 0,125 ug/ml a 0.5 ug/ml [20]. El compuesto activo de Fidaxomicina se ha denominado de varias maneras: *lipiarmycin*, *tiacumicina B*, *OPT-8060,61*, *PAR-10162* y *difimicin*. Después de su administración oral el compuesto original se convierte en OPT-1118, probablemente a través de la hidrólisis por ácido gástrico o por actividad enzimática de microsomas intestinales. La eliminación se da en un 92% por heces y 0,59% a través de la orina. La MIC es cuatro veces menor que la del metronidazol y la vancomicina y es igual para las cepas NAP1 y no -NAP1. La actividad bactericida es dependiente del tiempo y no de la concentración [19]. La dosis que se ha recomendado es de 200 mg dos veces al día por 10 días y se utiliza en pacientes que ya han recibido tratamiento con vancomicina-metronidazol y que son diagnosticados con enfermedad recurrente no asociada a la cepa Nap1/BI/027 [21].

En estudios realizados in vivo se ha demostrado una efectividad equivalente a la vancomicina, así como en efectos adversos. Se ha evidenciado que desde el punto de vista de respuesta clínica, la fidaxomicina y la vancomina son similares, no obstante, la fidaxomicina demostró superioridad en respuesta clínica sostenida y en la disminución de la recurrencia, siendo estadísticamente significativa en cepas que no son NAP1/O27 [20] [21].

Por otro lado, la fidaxomicina y su metabolito reducen la expresión de las toxinas A y B en más del 60 % en una semana e inhiben la producción de esporas incluso en las cepas de NAP1/O27. La vancomicina y el metronidazol no tienen efecto sobre la expresión de las toxinas y tampoco inhiben la esporulación. La fidaxomicina tiene efectos mínimos en la flora anaeróbica preservando los componentes de la microflora asociando menos infecciones recurrentes, por lo que podría ser considerado como la primera línea de tratamiento [20] [22].



ALGUNAS CONSIDERACIONES EN CUANTO A EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS APROBADOS

Se debe tener presente que el objetivo terapéutico es alcanzar una respuesta sostenida, la cual consiste en la resolución de los síntomas durante el tratamiento así como ausencia de recurrencia durante el mes posterior a la finalización del esquema antibiótico [17].

Metronidazol generalmente es recomendado como terapia inicial básicamente por dos razones: su bajo costo y la preocupación porque el uso generalizado de vancomicina pueda promover el desarrollo de enterococos resistentes dentro del ambiente hospitalario. Posterior al año 2000 varios reportes observacionales indicaron un aumento en el fallo terapéutico con el uso de metronidazol. Datos de un estudio randomizado doble ciego realizado de 1994 al 2002, con una población de 162 pacientes, mostró mejores tasas de respuesta con vancomicina frente a metronidazol en la enfermedad severa [23]. Un meta análisis de 39 artículos (7005 pacientes), que estudió la falla terapéutica y la recurrencia reportada durante 10 años concluye que en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* se presentó un fallo terapéutico de 22.4% y 14.2% y una recurrencia de 27.1% y 24.0% luego de medicar con metronidazol y vancomicina respectivamente [24].

Una revisión sistemática publicada en 2011 sobre la efectividad de los tratamientos para la infección por *Clostridium difficile* que incluyó 11 ensayos clínicos y 2 estudios de cohorte, reporta 3 estudios donde se compara la efectividad del metronidazol y vancomicina en la infección severa con una población total de 335, las dosis de los medicamentos varían, pero la duración del tratamiento fue de 10 días para todos, esta revisión concluye que no se encontraron diferencias entre ambos tratamientos en relación con el inicio de la curación, duración de la diarrea, aclaramiento de toxina en el organismo, recurrencia o mortalidad [25]. Si bien en cuanto a efectividad metronidazol y vancomicina han mostrado resultados equivalentes durante la infección leve, cuando la infección es catalogada como severa, vancomicina es el tratamiento de elección por su superioridad terapéutica [26]. Ofreciendo vancomicina mejores tasas de curación inicial y sostenida especialmente en infección severa, como se recalcó antes, por lo que debe ser considerada la terapia de primera línea en el cuadro severo [27].

En estudios donde se ha comparado vancomicina o metronidazol con otros agentes antimicrobianos como bacitracina, nitazoxanida, rifampicina, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a inicio de la curación, duración de la diarrea, aclaramiento de las toxina o mortalidad; sólo se documentó menor recurrencia con el uso de Fidaxomicina en comparación con vancomicina [25]. Se ha observado una mejor respuesta sostenida con rifaximina en comparación con vancomicina, se tiene entonces que rifaximina es inferior en cuanto a curación inicial pero representa un mejor tratamiento en cuanto a menores tasas de recurrencia frente a vancomicina [17].

En el 2010, la Sociedad para la Salud Epidemiológica y Enfermedades Infecciosas de América define la infección complicada severa como la que se acompaña de hipotensión, choque, íleo, o megacolon. La incidencia de casos graves y complicados ha aumentado a partir del año 2000, lo que coincidió con la propagación de la cepa BI/NAP1/027, muchos de estos pacientes no responden a los antibióticos siendo las tasas de mortalidad muy altas. En los casos complicados se recomienda vancomicina oral (500 mg 4 veces al día) más metronidazol por vía intravenosa (500 mg 3 veces al día), así como considerar la aplicación de enemas rectales de vancomicina en íleo severo, sin embargo, la evidencia que apoya estas recomendaciones es limitada. Si los pacientes no responden al tratamiento antibiótico, deben ser considerados para intervención quirúrgica, en dado caso una colectomía subtotal e ileostomía final es el procedimiento de elección. Incluso después de la colectomía, la mortalidad a 30 días es de alrededor de 40%, aunque la mortalidad es más alta si el nivel de lactato en suero es superior a 5 mmol/L, el recuento de glóbulos blancos es igual o mayor a 50.000 células/ml o si se ha desarrollado falla multisistémica. Tabla 2 resume las estrategias terapéuticas de acuerdo con la condición clínica. [17].



OTROS TRATAMIENTOS ANTIMICROBIANOS CONTRA LA INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*

Antes del 2011, la vancomicina oral era el único tratamiento aprobado por la FDA para infección por *Clostridium difficile*. Actualmente el gold standard es la cesación inmediata del tratamiento antimicrobiano seguido por el uso de metronidazol o vancomicina oral. A pesar de su indicación, existen limitaciones para el manejo de estas infecciones debido a resistencia antimicrobiana, multidosis y baja efectividad en casos recurrentes o severos [20]. Con el fin de crear nuevos y efectivos antibacterianos contra infecciones por *Clostridium difficile* surgió la Fidaxomicina, la cual se aprobó recientemente por la FDA con indicación de uso en los casos recurrentes.

Debido a la persistencia de esporas del *Clostridium difficile*, la recurrencia de la infección se estima en un 20 a 25%. Al presentar un episodio recurrente aumenta la posibilidad de tener otro episodio recurrente en un 65%. Por esta razón se han buscado nuevas alternativas de tratamiento para erradicar las esporas y combatir la infección [15]

Ridinilazol

Antibiótico nuevo que no parece actuar mediante las vías clásicas asociadas a los antibióticos como por ejemplo inhibiendo síntesis de pared o síntesis proteica.

Actúa alterando la división celular. En varios estudios de susceptibilidad, el ridinilazol mostró una potente inhibición del crecimiento y menores concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) con respecto a vancomicina o metronidazol. [37].

En general el ridinilazol, al igual que la fidaxomicina ha mostrado limitada actividad contra gram negativos anaerobios, lo que sugiere que estas drogas podrían potenciar la reposición de la microbiota intestinal normal. [37].

Ridinilazol es un antibiótico nuevo que podría satisfacer los requerimientos para mejorar el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*.

Es un antibiótico bactericida contra el *Clostridium difficile*, lo cual resulta en una disminución de los títulos de citotoxinas y del conteo de esporas y además exhibe un prolongado efecto postantibiótico disminuyendo así las recurrencias. [37].

Se requieren más estudios para validar la eficacia de este tratamiento, sin embargo, los que se han realizado hasta ahora, han demostrado superioridad del ridinilazol sobre la vancomicina en la respuesta clínica sostenida (66.7% vrs 42.4% respectivamente) [37].

Nitazoxanida

La nitazoxanida es un tiazol con actividad contra bacterias anaerobias tanto gram positivas como negativas. Inhibe el *Clostridium difficile* in vitro en bajas concentraciones.

Aproximadamente, dos tercios de la dosis oral es excretada en heces como su metabolito activo que es la tizoxanida. En dosis de 500 mg dos veces al día dado por diez días puede ser tan efectivo como el metronidazol y con respuesta similar a la vancomicina [28].

Los estudios se han desarrollado en poblaciones pequeñas por lo que no se pueden obtener conclusiones generales. En un estudio en pacientes que recibieron diez días de tratamiento con nitazoxanida después de una infección por *Clostridium difficile* que no respondió al tratamiento inicial con metronidazol, se logró una curación clínica del 54%, pero 20% presentaron recaída y 26% fallo del tratamiento [29].

Rifamicinas



El grupo de las rifamicinas incluye la rifaximina y el rifampin con actividad in vitro potente contra el *Clostridium difficile*. El rifampin a una dosis de 300-600 mg cada doce horas en combinación con vancomicina durante tres días demostró respuesta clínica. La rifaximina tiene una resistencia menor contra el *Clostridium difficile* en comparación con el rifampin [30]. Estudios pequeños han demostrado que la rifaximina utilizada después del tratamiento con vancomicina en los pacientes con múltiples recurrencias y con fracaso de estrategias previas puede tener un papel importante. También se ha reportado la negativización de cultivos en 64% de los pacientes tratados con este medicamento y que inicialmente no respondieron al metronidazol. La dosis efectiva de la rifaximina es de 400 mg vía oral tres veces al día por diez días [29].

Tigeciclina

La tigeciclina posee un amplio espectro de acción contra microorganismos gram positivos, negativos, aerobios y anaerobios. En modelos experimentales de intestino humano detiene el crecimiento de *Clostridium difficile*, así como la producción de toxinas con una concentración mínima inhibitoria del 90% de 0.0016-0.25 mg/l [28]. No hay informes suficientes de su efectividad en casos de infección severa, sin embargo, se ha utilizado satisfactoriamente en estos casos sin hallazgos de recurrencia. El tratamiento con tigeciclina se ha prescrito a una dosis de 50 mg IV cada doce horas por diez días [29] con una penetración fecal importante, ya que se excreta por vía biliar de forma intacta [28].

Bacitracina

La bacitracina es un antibiótico polipéptido con actividad principalmente contra gram positivos. Estudios iniciales que comparaban la bacitracina con vancomicina mostraron algunas similitudes, siendo la bacitracina menos efectiva en eliminar el *Clostridium difficile*. En estudios recientes se ha visto alto nivel de resistencia con una concentración mínima inhibitoria mayor a 0.128mg/ml. Por lo anterior, la bacitracina puede tener limitaciones en la eficacia para el manejo de estos patógenos, por lo que se prefiere la vancomicina. La dosis que se ha utilizado son 25 000 unidades vía oral cuatro veces al día por diez días [29].

Teicoplanina

La teicoplanina es un glucopéptido con tasas de curación clínica y recurrencia similares a la vancomicina. En estudios realizados, la teicoplanina ha demostrado ser efectivo contra casos de colitis pseudomembranosa. Con este fármaco también se han obtenido menores tasas de persistencia de citotoxinas al final de la terapia en comparación con el metronidazol. La dosis usual de administración es de 400 mg vía oral dos veces al día por diez días [29].

Ramoplanina

La ramoplanina inhibe la síntesis de la membrana celular actuando a nivel de la formación de intermediarios lipídicos. Se establecieron efectos adversos y una eficacia equivalente a la de la vancomicina con dosis de 200-400mg dos veces al día por diez días [30]. Este antibacteriano podría en un futuro convertirse en una alternativa para el uso de vancomicina.

Bacteriocinas

Las bacteriocinas son péptidos ribosomales antimicrobianos con actividad contra el *Clostridium difficile*. Dentro de las más ventajosas de las bacteriocinas está la turicina la cual actúa directamente sobre el *Clostridium difficile* con bajo impacto contra la microbiota intestinal en comparación con la vancomicina y otras bacteriocinas [30].

Anticuerpos monoclonales

Se han desarrollado anticuerpos monoclonales contra las toxinas A y B, los cuales han reportado reducción de infecciones recurrentes en humanos cuando se administran junto con la antibióticoterapia oral como vancomicina o



metronidazol. La vida media de estos anticuerpos es prolongada con más de veinte días. Entre las limitantes que esta terapia tiene es la administración intravenosa, sin embargo, estos se aplican en una única dosis de infusión sin requerir continuar con el tratamiento de manera ambulatoria [31].

SYN-004

No existe actualmente tratamiento profiláctico contra la infección por *Clostridium difficile*, sin embargo, se encuentra en estudios clínicos en fase I y II, la beta-lactamasa llamada SYN-004 que podría prevenir este tipo de infecciones. Es un medicamento oral encapsulado que permanece en el tracto gastrointestinal y degrada el antibiótico intravenoso que se excreta a nivel intestinal [31].

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS CONTRA LA INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*

Como se mencionó anteriormente, se ha reportado recurrencia hasta en un 25% de los pacientes. Es por esta razón que se han desarrollado tratamientos alternativos con distintos fines terapéuticos como por ejemplo: eliminación de esporas, restitución de flora bacteriana, reducción de las toxinas A/B y reforzamiento de la actividad inmune del paciente. Uno de los principales tratamientos alternativos que se han estudiado es el uso de probióticos como prevención y tratamiento, se han demostrado múltiples beneficios potenciales de este acercamiento. Sin embargo, las guías internacionales aún no recomiendan esta práctica debido a la falta de evidencia científica, por lo que la realización de estudios en este momento podrían cambiar las estrategias a futuro [15].

Otra de las prácticas alternativas es la fecoterapia o trasplante de heces, este consiste en la introducción de materia fecal a través de una sonda nasoyeyunal, con lo que se busca restituir la composición y función de la flora bacteriana intestinal [15]. El trasplante fecal ha sido utilizado para tratar otros padecimientos gastrointestinales, entre ellos: enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de colon irritable [32].

Múltiples estudios han sido realizados con el fin de comprobar la eficacia de esta terapia. Se han descrito vías de administración a través de enemas, por vía endoscópica o sonda nasoyeyunal. Así mismo, se recomienda que el donador sea un familiar o individuo cercano al paciente, obteniéndose los mejores resultados en el caso de los cónyuges. Se reportan porcentajes de resolución de alrededor de un 85%-91% posterior a un solo tratamiento y de un 5% adicional en caso de retratamiento posterior a fallo terapéutico o recaída [32] [33].

Así mismo, los protocolos utilizados para este tratamiento varían. Se han utilizado desde suspensiones en agua o suero fisiológico, hasta el uso de otros diluyentes como: yogurt, leche o solución salina con psyllium. Se reportan mayores tasas de éxito con volúmenes mayores de instilación (97% con más de 500ml vs 80% con menos de 200 ml). Además, se observan cambios en la microbiota posterior al tratamiento, semejándose esta más a la del donador [32].

Con respecto a los eventos adversos relacionados a este procedimiento, en distintos estudios experimentales se han atribuido a esta terapia eventos menores como: diarrea, calambres, náusea, dolor abdominal, mareo y fiebre transitoria. No obstante, no se han atribuido efectos adversos mayores al uso de esta terapia. Por lo que se establece que el trasplante fecal puede ser seguro, bien tolerado y con pocos efectos adversos asociados [33] [34].

Tomando en cuenta la información con la que se cuenta hasta el momento, dos organizaciones de salud internacionales han establecido su criterio en relación con este tratamiento. Las guías europeas establecen que el trasplante fecal es fuertemente recomendado, con un nivel de evidencia A-I posterior a la segunda recurrencia de infección por *Clostridium difficile*. En contraposición, el Colegio Americano de Gastroenterología propone una recomendación más cautelosa en la cual establece que posterior a una tercera recurrencia se podría considerar el tratamiento con trasplante fecal [34].

También se han utilizado resinas intercambiadoras de iones con el fin de capturar las moléculas de toxina. Las que más han sido estudiadas son la colestiramina y el colestipol, debido a su capacidad para intercambiar cloruros por



las toxinas y formar complejos. A pesar que las guías establecen esta práctica como no recomendada porque se ha observado que disminuyen la concentración de vancomicina intraluminal hasta en un 80%, algunos autores han reportado buenos resultados distanciando la ingesta 2 o 3 horas después de la vancomicina. No hay información clara en relación con el metronidazol. A excepción de estas interacciones el uso de estos productos produce pocos efectos adversos y podrían ser utilizados cuando una toxina negativa en el laboratorio sea necesaria para dar de alta al paciente [15].

Otras alternativas se encuentran en fase II de estudio, como por ejemplo: vacunas que pretenden establecer inmunidad pasiva o activa en contra del *Clostridium difficile* y la utilización de anticuerpos monoclonales, por lo que se puede esperar que en el futuro se encuentren en el mercado [15] [31] [35][36].

CONCLUSIÓN

El uso irracional de antibióticos de amplio espectro ha sido una de las aristas de la infección por *Clostridium difficile*, que ha causado brotes en América del Norte, Europa y nuestro país. Este uso indiscriminado provoca una perturbación en la microflora intestinal dejándola indefensa contra patógenos oportunistas. Esto en ocasiones puede provocar un círculo continuo de infección por *Clostridium difficile* y su recurrencia, ya que tratamiento con antibióticos inhibe la restauración de la microbiota intestinal comensal. Por lo anterior es clara la necesidad de opciones terapéuticas alternativas y/o adyuvantes de la terapia usual con metronidazol y vancomicina para hacer frente a esta disyuntiva y evitar la recurrencia.

Referencias Bibliográfica

- [1] J. Freeman, M. P. Bauer, S. D. Baines, J. Corver, W. N. Fawley, B. Goorhuis, E. J. Kuijper, and M. H. Wilcox, "The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 23, no. 3, pp. 529–549, 2010.
- [2] V. Loo, L. Poirier, M. Miller, M. Oughton, M. Libman, S. Michaud, A. M. Bourgault, T. Nguyen, C. Frenette, M. Kelly, A. Vibien, P. Brassard, S. Fenn, K. Dewar, T. Hudson, R. Horn, P. René, Y. Monczak, and A. Dascal, "A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of," *N. Engl. J. Med.*, vol. 353, no. 23, pp. 2442–9, 2005.
- [3] C. Quesada-Gómez, C. Rodríguez, M. Gamboa-Coronado, E. Rodríguez-Cavallini, T. Du, M. Mulvey, M. Villalobos-Zúñiga, and R. Boza-Cordero, "Emergence of *Clostridium difficile* NAP1 in Latin America," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 48, no. 2, pp. 669–670, 2010.
- [4] V.-Z. Manuel Antonio and B.-C. Ricardo, "Caracterización epidemiológica, clínica y microbiológica del brote de diarrea asociado a *Clostridium difficile*, ocurrido en el Hospital San Juan de Dios, 2008-2009," *Acta méd. costarric.*, vol. 54, no. 3, pp. 152–158, 2012.
- [5] L. Meyer, R. Espinoza, and R. Quera, "Infección por *Clostridium difficile*: Epidemiología, Diagnóstico y Estrategias Terapéuticas," *Rev. Med. Clin. Condes*, vol. 25, no. 3, pp. 473–484, 2014.
- [6] F. Y. Khan and A.-N. Elzouki, "*Clostridium difficile* infection: a review of the literature.," *Asian Pac. J. Trop. Med.*, vol. 7S1, no. Suppl 1, pp. S6–S13, 2014.
- [7] K. C. Carroll and J. G. Bartlett, "Biology of *Clostridium difficile*: implications for epidemiology and diagnosis.," *Annu. Rev. Microbiol.*, vol. 65, pp. 501–21, 2011.
- [8] C. Frädrich, L.-A. Beer, and R. Gerhard, "Reactive Oxygen Species as Additional Determinants for Cytotoxicity of *Clostridium difficile* Toxins A and B," *Toxins (Basel)*, vol. 8, no. 25, 2016.
- [9] E. B. Chahine and A. J. Sucher, "An Update on *Clostridium difficile* Infection and its Management," *Drug Topics*, vol. 154, no. 12, pp. 30–41, 2010.



- [10] C. Vaishnavi, "Clostridium difficile infection: clinical spectrum and approach to management," *Indian J. Gastroenterol.*, vol. 30, no. 6, pp. 245–54, 2011.
- [11] B. Faris, a Blackmore, and N. Haboubi, "Review of medical and surgical management of Clostridium difficile infection.," *Tech. Coloproctol.*, vol. 14, no. 2, pp. 97–105, 2010.
- [12] S. H. Cohen, D. N. Gerding, S. Johnson, C. P. Kelly, V. G. Loo, L. C. McDonald, J. Pepin, and M. H. Wilcox, "Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) •," *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 31, no. 5, pp. 431–455, 2010.
- [13] D. K. C. Lamp, C. D. Freeman, N. E. Klutman, and M. K. Lacy, "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Nitroimidazole Antimicrobials," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 36, no. 5, pp. 353–373, 1999.
- [14] S. Löfmark, C. Edlund, and C. E. Nord, "Metronidazole Is Still the Drug of Choice for Treatment of Anaerobic Infections," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 50, no. s1, pp. S16–S23, 2010.
- [15] C. R. Musgrave, P. B. Bookstaver, S. S. Sutton, and A. D. Miller, "Use of alternative or adjuvant pharmacologic treatment strategies in the prevention and treatment of Clostridium difficile infection," *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 15, no. 7, pp. e438–e448, 2011.
- [16] L. C. Pineda and K. M. Watt, "New Antibiotic Dosing in Infants," *Clin. Perinatol.*, vol. 42, no. 1, pp. 167–176, 2014.
- [17] M. M. Soriano and S. Johnson, "Treatment of Clostridium difficile Infections," *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 29, no. 1, pp. 93–108, 2015.
- [18] M. J. Rybak, "The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin.," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 42 Suppl 1, no. Suppl 1, pp. S35–S39, 2006.
- [19] C. Vaishnavi, "Fidaxomicin - the new drug for Clostridium difficile infection," *Indian J Med Res*, vol. 141, no. April, pp. 398–407, 2015.
- [20] G. G. Zhanel, A. J. Walkty, J. A. Karlowky, G. G. Zhanel, A. J. Walkty, J. A. Karlowky, and A. Fidaxomicin, "Fidaxomicin : A novel agent for the treatment of Clostridium difficile infection," *Can J Infect Dis Med Microbiol*, vol. 26, no. 6, pp. 305–312, 2015.
- [21] T. Crawford, E. Huesgen, and L. Danziger, "Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic approved for treatment of Clostridium difficile infection," *Am. J. Heal. Pharm.*, vol. 69, no. 6, pp. 933–943, 2012.
- [22] O. A. Cornely, D. Nathwani, C. Ivanescu, O. Odufowora-Sita, P. Retsa, and I. A. O. Odeyemi, "Clinical efficacy of fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole in Clostridium difficile infections: a meta-analysis and indirect treatment comparison," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 69, no. 11, pp. 2892–2900, 2014.
- [23] S. Curry, "Clostridium difficile.," *Clin. Lab. Med.*, vol. 30, no. 1, pp. 329–42, 2010.
- [24] K. Z. Vardakas, K. a. Polyzos, K. Patouni, P. I. Rafailidis, G. Samonis, and M. E. Falagas, "Treatment failure and recurrence of Clostridium difficile infection following treatment with vancomycin or metronidazole: A systematic review of the evidence," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 40, no. 1, pp. 1–8, 2012.
- [25] M. Drekonja, M. Butler, R. MacDonald, D. Bliss, G. A. Filice, T. S. Rector, and T. J. Wilt, "Comparative Effectiveness of Clostridium difficile Treatments," *Ann. Intern. Med.*, vol. 155, no. 12, pp. 839–847, 2011.
- [26] R. Li, L. Lu, Y. Lin, M. Wang, and X. Liu, "Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis," *PLoS One*, vol. 10, no. 10, 2015.
- [27] X. Di, N. Bai, X. Zhang, B. Liu, W. Ni, J. Wang, K. Wang, B. Liang, Y. Liu, and R. Wang, "A meta-analysis of metronidazole and vancomycin for the treatment of Clostridium difficile infection, stratified by disease severity.," *Brazilian J. Infect. Dis.*, vol. 19, no. 4, pp. 339–349, 2015.



- [28] K. B. To and L. M. Napolitano, "Clostridium difficile Infection: Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment Strategies," *Surg. Infect. (Larchmt.)*, vol. 15, no. 5, pp. 490–502, 2014.
- [29] A. a. Venugopal and S. Johnson, "Current state of clostridium difficile treatment options," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 55, no. SUPPL.2, pp. 71–76, 2012.
- [30] H. Mathur, M. C. Rea, P. D. Cotter, R. Paul Ross, and C. Hill, "The potential for emerging therapeutic options for Clostridium difficile infection.," *Gut Microbes*, vol. 5, no. 6, pp. 696–710, 2014.
- [31] E. J. Goldberg, S. Bhalodia, S. Jacob, H. Patel, K. V. Trinh, B. Varghese, J. Yang, S. R. Young, and R. B. Raffa, "Clostridium difficile infection: A brief update on emerging therapies," *Am. J. Heal. Pharm.*, vol. 72, no. 12, pp. 1007–1012, 2015.
- [32] E. Gough, H. Shaikh, and A. R. Manges, "Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent Clostridium difficile Infection," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 53, no. 10, pp. 994–1002, 2011.
- [33] Y.-T. Li, H.-F. Cai, Z.-H. Wang, J. Xu, and J.-Y. Fang, "Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 43, pp. 445–457, 2016.
- [34] D. Drekonja, J. Reich, S. Gezahegn, N. Greer, A. Shaukat, R. MacDonald, I. Rutks, and T. J. Wilt, "Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection," *Ann. Intern. Med.*, vol. 162, no. 9, p. 630, 2015.
- [35] I. L. Scully, K. Swanson, L. Green, K. U. Jansen, and A. S. Anderson, "Anti-infective vaccination in the 21st century-new horizons for personal and public health," *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 27, pp. 96–102, 2015.
- [36] A. Le Monnier, J. R. Zahar, and F. Barbut, "Update on Clostridium difficile infections," *Med. Mal. Infect.*, vol. 44, no. 8, pp. 354–365, 2014.
- [37] R. vichers, G. Tillotson, E. Goldstein, D. Citron, K. Garey, M. Wilcox, "Ridinilazole: a novel therapy for Clostridium difficile infection", *International Journal of Antimicrobial Agents*, no 48, pp.137-143, 2016.