

Infección por *Clostridioides difficile*: Revisión sobre el manejo actual y perspectivas futuras

Clostridioides difficile infection: Review of current management and future perspectives

Raquel Fernández González¹, Javier De la Fuente Aguado²

¹ Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense.

² Hospital Ribera POVISA. Vigo.

ABSTRACT

In the last years, *Clostridioides difficile* infection is getting more important on the health care field due to the increase in its incidence. Moreover, in the last decade there have emerged new treatments, some of them already included in the guidelines published on 2021, others still in phase I trials.

In the last guidelines, metronidazole is not on the first line treatment, where appeared fidaxomicina (together with vancomicine). One of the main points is the assesment of the risk of recurrence. Because of this news, we consider it of interest to carry out a review of the latest updates in the management of this disease.

Keywords: Management, treatment, *Clostridioides difficile*, diarrhea, *Clostridioides difficile* infection.

RESUMEN

La infección por *Clostridioides difficile* está ganando importancia en los últimos años en el ámbito sanitario por un aumento creciente de su incidencia. Además, en la última década contamos con nuevos tratamientos, algunos ya incluidos en las guías publicadas en 2021, otros se encuentran en primeras fases de estudio.

Uno de los cambios más destacables es la desaparición del metronidazol de primera línea de tratamiento en primer episodio y la introducción de la fidaxomicina. Un punto clave en las guías y protocolos es el cálculo de riesgo de recurrencia. Atendiendo a estos cambios en los últimos años, consideramos de interés realizar una revisión bibliográfica de las actualizaciones en el manejo de esta infección incluyendo los últimos tratamientos en primeras fases de estudio.

Palabras clave: Manejo, tratamiento, *Clostridioides difficile*, diarrea, infección por *Clostridioides difficile*.

INTRODUCCIÓN

El *Clostridioides difficile*; conocido hasta 2016 como *Clostridium difficile*, es una bacteria anaerobia estricta gram positiva, productora de esporas. Este cambio taxonómico vino de la mano de Lawson y Rainey, reclassificándose en base a la secuencia de 16S RNA.¹

En las últimas décadas, el interés por esta bacteria es creciente. Esto se debe tanto al aumento de su incidencia, que en la pasada década se incrementó en un 43%, como al aumento de las recurrencias². En términos de supervivencia, en Estados Unidos en 2011, se estimaron cerca de 29.000 muertes anuales atribuibles a esta entidad³. En nuestro país, Asensio *et al.* estimaron en 2013 la cifra de 7.601 episodios/año lo que traduciría en un gasto anual de 32.157.093 €, con un coste desglosado de 3.901 € para el primer episodio, 4.874 € para la primera recurrencia y 5.915 € para la segunda.⁴

La capacidad del *C. difficile* (CD) para causar infección depende de factores del huésped y de factores de virulencia; diferenciando así individuos colonizados (asintomáticos) de los infectados (sintomáticos). La transmisión del CD se produce a través de esporas, que pueden sobrevivir en el entorno largos periodos de tiempo⁵. No obstante, el contacto con las esporas no es suficiente para presentar una infección por CD (ICD); factores de riesgo para ICD son la edad avanzada, la antibioterapia, la estancia hospitalaria, el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y padecer alguna patología gastrointestinal; no siendo una condición imprescindible el antecedente de antibioterapia.⁶

En los factores del huésped, juega un papel destacable la microbiota, única de cada individuo, condicionada y modificada por múltiples

factores. Su alteración no solo se traduce en una pérdida de una barrera defensiva que recubre la mucosa colónica, sino también en una alteración en la transformación de ácidos biliares (mediante la secreción de enzimas, transforma los ácidos biliares primarios en secundarios). El ácido cólico (ácido biliar primario) estimula la germinación de CD, mientras que chenodesoxicólico (ácido biliar secundario) la inhibe. Se cree que la antibioterapia produce una alteración del ratio cólico/chenodesoxicólico.⁷

No todos los antibióticos se relacionan con el mismo riesgo de infección por CD, siendo los que suponen un mayor riesgo tras un ciclo de antibioterapia de 7 días: cefepime (riesgo relativo ajustado (RRA) 4,26), ceftriaxona (RRA 4,04) clindamicina (RRA 4,04), moxifloxacino (RRA 3,39) y amoxicilina-clavulánico (RRA 2,43); a mayor duración más riesgo (aumento del 27% en duración de 14 días frente a 7)⁸. También debemos mencionar uno de sus factores de virulencia: producción de exotoxinas (toxina A y toxina B), dan lugar a desestructuración epitelial y respuesta inflamatoria.⁷

Se define como sintomático aquel paciente que presente 3 o más deposiciones diarias no formes. El diagnóstico de episodio de ICD se establece en las últimas guías europeas al cumplir alguno de los siguientes supuestos:

- Clínica compatible y toxina *Clostridioides difficile* (TCD) positiva.
- Clínica compatible y PCR positiva o cultivo toxigénico positivo.
- Colitis pseudomembranosa en colonoscopia, tras colectomía o en autopsia y test positivo.

Tabla1

	Cobo (12)	Hu (13)	Raplh (14)	Bouza (15)	Wilcox (16)
1 punto	<ul style="list-style-type: none"> • 70-79 años • Toxina positiva 	<ul style="list-style-type: none"> • >65 años • Score Horn 3-4p • Antibioterapia concomitante 		<ul style="list-style-type: none"> • >64años • Inmunosupresión • ICD severa • Antibioterapia concomitante • Toxina B CT<24 • Diarrea > 5 días tras tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • >65 años • Inmunodepresión • Episodio de ICD en 6 meses previos • ICD (cepa 027, 078, 244) • ICD grave: >2p en escala ZAR*
2 puntos	<ul style="list-style-type: none"> • >80 años • Diarrea >5 días tras tratamiento 	Detección IgG antitoxina <1,20		<ul style="list-style-type: none"> • Episodio previo ICD (12m previos) • Enfermedad inflamatoria intestinal • Neoplasia • Patología médica de alto riesgo 	
3 puntos			<ul style="list-style-type: none"> • >75 años + Cr >1,2 mg/dL • >10 deposiciones al día + Cr >1,2 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> • Fracaso a TFM previo • Indicación TFM pero no posible realización • Cepa hipervirulenta • Episodio recurrente 	
Riesgo	Bajo 0-1 Intermedio 2-3 Alto 4	Bajo 1-3 Alto. ≥4	Alto: combinaciones		Bajo 0-1 Alto ≥2
% Riesgo recurrencia	Alto riesgo: 40%		Alto riesgo: 35%		Alto riesgo: 35%

*Escala ZAR: 2 puntos: UCI y colitis pseudomembranosa en colonoscopia, 1 punto >60 años, T^o>38.3°C, albumina <2.5g/dL y recuento >15000 leucocitos

En guías previas, se prestaba especial atención a la diferencia entre episodio leve/moderado (<15.000 leucocitos y creatinina <1,5) y grave (>15.000 leucocitos y/o creatinina >1,5 o aumento de >50% con respecto a la basal), dado que el manejo era distinto. Desde la publicación de las últimas guías, el metronidazol ya no está en primera línea de manejo de cuadros leves/moderados, por lo que esta diferenciación cede el interés a la predicción del riesgo de recurrencia (definida como nuevo episodio dentro de las primeras 8 semanas desde resolución del previo), pero sin olvidar la definición de ICD fulminante, que sería aquel episodio que cursa con hipotensión, shock, megacolon, elevación de lactato o perforación intestinal.⁹

Las recurrencias se han convertido en el epicentro del manejo de las ICD, debido al creciente aumento en el número de casos y, consecuentemente, de la morbimortalidad: tras un primer episodio, hay un riesgo del 25% de recurrencia; siendo el riesgo de tener una segunda y tercera recurrencia de entre el 45-65%.¹⁰

En los últimos años varios autores han propuesto fórmulas para estimar el riesgo de recurrencia, pero de estas escalas solo dos están validadas y cuentan con poca aplicabilidad en la práctica clínica¹¹, sintetizadas en la Tabla 1.¹²⁻¹⁶

Como se mencionó previamente, uno de los cambios en las últimas guías es el hecho de que la primera línea de tratamiento ya no difiere entre infección leve/moderada e infección grave. Esto se debe a la retirada del metronidazol oral de la primera línea en la infección leve/moderada; este cambio tiene lugar en las últimas guías IDSA/SHEA¹⁷ y ESCMID⁹ tras la publicación de dos estudios¹⁸⁻¹⁹ en los que se aprecia una menor tasa de curación¹⁸ y una mayor recurrencia¹⁹ en el bra-

zo tratado con metronidazol (Tabla 2). Esta modificación viene pareja de la introducción de la fidaxomicina en la primera línea, ya que, si bien las tasas de curación son similares en estudios randomizados que comparan vancomicina y fidaxomicina (ambas cercanas al 90%), esta última asocia menor tasa de recurrencia²⁰⁻²¹ lo que en opinión del panel de expertos, la posiciona en un lugar preferente en pacientes con factores de riesgo de recurrencia⁹. Otro fármaco relativamente reciente en el manejo de la ICD es el anticuerpo monoclonal frente a la toxina B de CD, bezlotuxumab que añadido al tratamiento estándar en pacientes de muy alto riesgo disminuye las recidivas en un 10%¹⁶, hecho cuestionado por algunos autores.²²

Revisadas brevemente su taxonomía, patogenia, incidencia, clínica y definiciones, tras conocer las herramientas para predecir el riesgo de recurrencia, y las opciones de tratamiento, podemos concluir que conocer el manejo de esta infección tiene un creciente interés en los últimos tiempos, motivo por el que se proponemos una revisión bibliográfica del manejo de infección de *Clostridioides difficile*.

REVISIÓN

Los puntos novedosos a tratar en relación al manejo de la ICD en el último año son variados, por lo que, para facilitar la actualización, los organizaremos en: tratamiento antibiótico, trasplante de microbiota fecal y últimos tratamientos.

1. Tratamiento antibiótico

Las recomendaciones de las últimas guías están en proceso de ser integradas en la práctica clínica, persistiendo aún el uso extendido del

Tabla 2

	IDSA/SHEA 2021	ESCMID 2021
Primer episodio (leve-severo)	Fidaxomicina 100 mg/12h durante 10 días 0 Vancomicina 125 mg/6h oral durante 10 días	Fidaxomicina 100 mg/12h durante 10 días * 0 Vancomicina 125 mg/6h oral durante 10 días
Primera recurrencia	Si previo tratamiento con: Vancomicina ◊ Fidaxomicina (valorar pauta extendida) Fidaxomicina ◊ vancomicina / fidaxomicina + bezlotuxumab o vancomicina pauta extendida	Si previo tratamiento con: Vancomicina ◊ Fidaxomicina Fidaxomicina ◊ vancomicina / fidaxomicina + bezlotuxumab
Segunda recurrencia	Si previo: Fidaxomicina ◊ vancomicina + bezlotuxumab Vancomicina + bezlotuxumb ◊ FMT	Si previo: Fidaxomicina ◊ vancomicina + bezlotuxumab Vancomicina + bezlotuxumb ◊ FMT
ICD complicada	Vancomicina 125 mg/6h por SNG o vía oral Metronidazol 500 mg/8h +/- Vancomicina rectal (si ileo)	+ Fidaxomicina 200 mg/12h oral 0 vancomicina 125 mg/6h oral +/- Tigeciclina 50 mg/12h (dosis de carga 100 mg)

*Valorar tratamiento con fidaxomicina prolongado: 200 mg/12h primeros 5 días seguido de 200 mg/48h de día 7-25 en pacientes con alto riesgo de recurrencia: >65 años más otro factor de riesgo: ICD hospitalaria, hospitalización en últimos 3 meses, episodio previo de ICD, tratamiento antibiótico distinto a frente CD, uso de IBP durante/tras diagnóstico ICD.

Tabla 3

	Metronidazol	Vancomicina	Fidaxomicina
Absorción sistémica	Elevada	Baja	Baja
Concentración en heces	Baja	Elevada	Elevada
Actividad	Bactericida	Bacteriostática	Bactericida
Espectro antibiótico	Actividad frente a anaerobios tanto GRAM + como -	Actividad frente GRAM+ aerobios/ anaerobios En luz intestinal a dosis alta: activa frente Prevotella/Bacterioides	No actividad frente a GRAM -
Efecto sobre la microbiota	Disminuye	Disminuye	Conserva
Efecto sobre las esporas	-----	No	Si
Inhibe la esporulación	No	No	Si

metronidazol (ya no se encuentra en la primera línea). Los siguientes autores, realizan un análisis del impacto de los tres fármacos disponibles: metronidazol, vancomicina y fidaxomicina²³, que se sintetiza en la Tabla 3.

Dentro de las propiedades farmacocinéticas: metronidazol tiene una alta absorción sistémica con una baja concentración en heces; al contrario de vancomicina y fidaxomicina. Con respecto a su actividad frente a formas vegetativas: el metronidazol es bactericida y actúa inhibiendo la síntesis de DNA, la vancomicina es bacteriostático e inhibe la síntesis de peptidoglicano y la fidaxomicina es bactericida y actúa sobre la RNA polimerasa bacteriana. Sólo fidaxomicina inhibe la esporulación y tiene actividad frente a las esporas, siendo este uno de los elementos que le otorga menores tasas de recurrencia ya que la persistencia esporas de CD favorece las recurrencias.

En relación al daño sobre la microbiota: metronidazol tiene actividad frente a anaerobios gram positivos (*Peptostreptococcus* y *Clostridium spp.*) y gram negativos (*Bacterioides*, *Fusobacterium*, *Prevotella spp.*), mientras que vancomicina tiene actividad frente a bacterias gram positivas aerobias y anaerobias, pero con altas concentraciones en la luz intestinal tiene también actividad frente a gram negativas, y la fidaxomicina tiene un estrecho rango terapéutico, no siendo activa frente a gram negativas (algo que contribuye a la recuperación rápida de la microbiota).

Otro punto acerca del cual reflexionan los autores es la resistencia a vancomicina de *Enterococo spp.* (ERV), en aquellos pacientes tratados con fidaxomicina frente a vancomicina se reduce significativamente el riesgo de ERV. Esta revisión pone de manifiesto una mejor conservación de la microbiota con el uso de fidaxomicina.²³

De las opciones de primera línea actuales: fidaxomicina y vancomicina^{9,17}, continúa siendo un tema de debate la superioridad de una u otra opción, ya que si bien fidaxomicina ha demostrado un menor riesgo de recurrencia²⁰⁻²¹, la eficacia en ciertos grupos no ha sido suficientemente evaluada. En este sentido, el metaanálisis de Tashiro *et al.*²⁴, en el que se incluyen seis estudios randomizados que comparan vancomicina vs fidaxomicina concluye que la curación global (definida como no recurrencia tras alcanzar la curación clínica) es ligeramente mayor con la fidaxomicina (RR=1,18); conviene reseñar que la tasa de curación clínica fue similar en ambos tratamientos, si bien la fidaxomicina asoció una reducción significativa en el riesgo de recurrencia (RR=0,59). En el análisis por subgrupos, la tasa de curación fue significativamente mayor en pacientes tratado con fidaxomicina en los siguientes subgrupos: ICD no grave, primer episodio, infección no-BI/NAP1/027 y pacientes sin antibioterapia concomitante. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en eventos adversos.²⁴

En contraposición a los resultados del metaanálisis previo, en el que los autores encuentran un mayor beneficio de uso de fidaxomicina en el subgrupo sin antibioterapia, se publica con un mes de diferencia otra revisión²⁵ en la que encuentran que, en presencia de tratamiento antibiótico concomitante, las tasas de curación son mayores en pacientes a tratamiento con fidaxomicina frente a vancomicina (90% vs 72%), siendo las tasas de curación en pacientes sin antibioterapia concomitante similares (92,3% vs 92,8%).

Liao *et al.*²⁶ también comparan fidaxomicina y vancomicina. Los autores incluyeron 14 estudios con un total de 3.944 pacientes, un 32% tratados con fidaxomicina y un 68% con vancomicina. Encontraron una reducción de riesgo del 31% en los pacientes tratados con fidaxomicina comparado con vancomicina, el cual se mantuvo en un seguimiento de entre 28-59 días en diferentes subgrupos: episodio inicial, primera recurrencia, tanto en episodio severo como no severo, y en paciente ambulatorio como en hospitalizado.²⁶

Muchos son los estudios que evalúan el tratamiento de primera línea, pero menos son aquellos que evalúan el tratamiento de primera y segunda recurrencias.

En el manejo de las recurrencias, además de utilizar un fármaco distinto al usado en el episodio previo, hay la posibilidad de utilizar ciclos más largos de antibioterapia. El metaanálisis de Sehgal *et al.*²⁷ comparan pautas prolongadas de vancomicina en reducción gradual, pulso o combinación de ambas; tras un ciclo de 10 días a dosis habi-

tual. La pauta de reducción gradual consistía en 125 mg/6 horas durante 7 días seguido de 125 mg/12 horas durante 7 días y 125 mg/24 horas durante otros 7 días; la pauta en pulsos 125 mg/48 horas o 125 mg/72 horas durante 3-4 semanas, la pauta que combina reducción gradual y pulsos suele consistir en disminución gradual las primeras dos semanas manteniendo terapia en pulsos hasta 8 semanas. Se incluyeron 10 estudios, 675 pacientes tratados (383 reducción gradual, 26 pulso y 266 combinación de reducción gradual y pulso).

Entre pauta de reducción gradual y pulso no hay diferencia en la tasa de resolución. La combinación de reducción gradual y pulso es la que tiene tasas más altas de resolución con menos recurrencias en un seguimiento de 6 semanas. Los autores reconocen que estos resultados deben ser interpretados con cautela dado que son pocos los estudios incluidos en el metaanálisis.²⁷

2. Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es un tratamiento efectivo para recurrencia de ICD²⁸. Actúa restaurando la microbiota, con una tasa de éxito 80-90%.

En 2022 se presenta el primer estudio randomizado doble-ciego controlado con placebo frente a trasplante de microbiota fecal en primeros episodios de infección CD (ambos grupos recibieron además tratamiento con vancomicina oral). Inicialmente planteado para incluir más de 80 pacientes, fueron incluidos 42, dado que tras un análisis interno tuvieron que detener el estudio por cuestiones éticas al detectarse diferencias significativas con peores resultados en brazo placebo. De los pacientes incluidos en 25 era su primer episodio ICD y en 17 la primera recurrencia. El objetivo primario fue resolución de la ICD a la semana 8 de seguimiento, alcanzada en 19 de 21 pacientes que recibieron TMF y sólo en 7 de 21 en grupo placebo (p 0,00031) con una reducción absoluta del riesgo de recurrencia del 57%. Los efectos adversos, en general, fueron poco graves en ambos grupos, la mayoría gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal). Los autores concluyen que el TMF podría formar parte del tratamiento de primera línea. La limitación del estudio sería un corto período de seguimiento.²⁹

Entre un 10-20% de TFM fracasan, siendo de interés conocer los predictores de fracaso. En este sentido, un metaanálisis publicado este año³⁰ incluye 4.327 pacientes, concluyendo como predictores de fracaso: la edad avanzada, la gravedad de la ICD, el uso concurrente de IBP, el paciente hospitalizado, el uso de antibioterapia (no frente CD) en período peri-TMF, la mala preparación para la colonoscopia, y los

Tabla 4

	Agentes moduladores de la microbiota	Pequeñas moléculas	Anticuerpos	Vacunas
Fase I	ADS024 RBX7455 MET-2	TNP-2198 (rifasutenizol) (Fase I/II)		
Fase II	SYN-004 (ribaxamase) VE303 DAV132	CRS3123 DNV 3837 Alanyl-L-glutamine	IM-01	
Fase II/III			LMN-201	PF06425090
Fase III	CP001 RBX2660 SER-109	Ibezapolstat Ridinilazole(completada) MGB-BP-3		

episodios previos de ICD durante hospitalización. Los autores aconsejan para evitar el fracaso del FMT asegurar una buena preparación previa a la colonoscopia y optimizar el uso de antibioterapia concomitante en el periodo peri-TMF.³⁰

3. Últimos tratamientos frente a *Clostridioides difficile*

En este apartado se recogen los tratamientos más novedosos, pocos de ellos incluidos en las últimas guías, la mayoría en primeras fases de ensayos clínicos; resumidos en la Tabla 4.

Comenzamos con esta revisión de Alshrari *et al.*³¹, en la que sintetiza todos los fármacos que están en estudio para el manejo de la ICD, centrándose en los más actuales en fase I/II/III:

- Agentes moduladores de la microbiota: ADS024 (cepa de *Bacillus velezensis*, Fase I), CP001 (microbioma, Fase III), RBX2660 (microbiota humana de donante, Fase III), RBX7455 (contiene diversos microorganismos, Fase I), SYN-004 (ribaxamase; enzima betalactamasa, Fase II), SER-109 (esporas de *Firmicutes*, Fase III), VE303 (ocho cepas bacterianas, Fase II), DAV132 (carbón activado, Fase II), MET-2 (microbiota, Fase I) y BB128.
- Pequeñas moléculas: Ridinilazole (Fase III), Ibezapolstat (Fase III), CRS3123 (inhibe las esporas de CD al inhibir la metiloinil-RNA sintetasa, en Fase II), DNV 3837 (quinolona que inhibe la DNA girasa, Fase II), MGB-BP-3 (inhibe la transcripción, Fase III), Alanyl-L-glutamine (bloquea la activación de caspasa-8, Fase II) y TNP-2198 (rifasutenizol, inhibidor de RNA polimerasa, Fase I/II).
- Otros: IM-01 (anticuerpo policlonal que neutraliza las toxinas de CD e inhibe el crecimiento de esporas, Fase II), LMN-201 (anticuerpo monoclonal, contiene tres proteínas anticuerpo-like y una proteína enzimática lisozima-like, Fase II/III) y NTCM-M3 (cepa no toxigénica de CD natural, Fase III).

En el último año se han publicado los resultados de estudios Fase II y Fase III de gran parte de estos fármacos, por lo que a continuación se presentan las últimas publicaciones agrupadas en cuatro apartados: agentes reguladores de la microbiota, pequeñas moléculas, anticuerpos y otros.

3.1. Agentes reguladores de la microbiota

Dentro del arsenal de tratamiento de infección y recurrencia por *Clostridioides difficile* contamos con el TMF. Con el objetivo de reconstituir la microbiota del paciente hay en estudio agentes moduladores de esta microbiota.

En el estudio PUNCH CD3³², un Fase III randomizado doble ciego controlado con placebo se analiza el uso de RBX2660, una formulación que contiene microbiota viva obtenida a partir de heces de donantes humanos, se administra vía rectal (enema). Se incluyeron 267 participantes, de los cuales 180 recibieron RBX2660 y 87 placebo, con un seguimiento de 6 meses. Se demuestra una reducción del riesgo de recurrencia en pacientes que recibieron antibioterapia posteriormente del 13% en el grupo RBX2660 frente a placebo; además el fármaco a estudio fue bien tolerado, con escasos efectos adversos gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea). Los autores concluyen que RBX2660 disminuye el riesgo de recurrencia de ICD en pacientes que reciben antibioterapia tras episodio de ICD.³⁰

Otro de los agentes reguladores de microbiota a estudio es SER-109, compuesto con esporas de *Firmicutes* purificadas de administración

oral. El *Firmicutes* forma parte de nuestra microbiota normal, y durante el proceso de manufacturación de SER-109 se producen esporas purificadas con un papel clave en la inhibición de CD. Este año se han presentado los resultados de estudio ESCOSPOR IV, un Fase III que tenía como objetivo primario conocer la seguridad y tolerabilidad de SER-109 a lo largo de 24 semanas. Se incluyeron 263 pacientes con historia de recurrencia de ICD. No hubo efectos adversos severos en los pacientes tratados. Además, en consonancia con los resultados de ESCORPOR III (estudio randomizado, doble ciego, Fase III, controlado con placebo), se aprecia una menor tasa de recurrencia en el grupo tratado frente a placebo en un seguimiento a 24 semanas. Los autores concluyen que SER-109 que podría ser una opción de tratamiento en pacientes con recidiva, lográndose una disminución de la morbi-mortalidad asociada a un nuevo episodio de CD.³³

En un subanálisis del estudio ECOSPOR III³⁴, se analiza la calidad de vida, encontrando una diferencia significativa favorable en el grupo que recibió SER-109 a la semana 8 de tratamiento; probablemente en contexto de una menor tasa de recurrencias en este grupo.³³

El DAV132 es un fármaco con carbón activado con acción a nivel del íleo distal (permanece en forma insoluble durante su paso por el intestino delgado). Su utilidad se basa en unirse a la proporción de antibióticos orales no absorbidos y la fracción de antibióticos orales/intravenosos excretada con la bilis, evitando así la disbacteriosis y la disminución de la microbiota. Se presenta el estudio de Vehreschild *et al.*³⁵ en el que participaron 260 pacientes a tratamiento con fluoroquinolona para un proceso infeccioso. Se randomizaron a recibir o no DAV132 (7,5 g antes de cada comida durante y hasta dos días de la pauta antibiótica). Entre otros parámetros fueron registrados los niveles de fluoroquinolona en plasma, la composición de microbiota de las heces y colonización por multirresistentes. El número de efectos adversos fue similar en ambos grupos. No fue preciso modificar dosis de otros tratamientos en el grupo de DAV132 lo que sugiere que no interacciona con otros fármacos. No hubo modificaciones en la pauta de fluoroquinolona en el grupo DAV132 con niveles en plasma conservados. No hubo parámetros biológicos alterados en los pacientes que recibieron DAV132. Además se sugiere un beneficio de la formulación, ya que el recuento de VRE fue significativamente menor en el grupo tratado, así como hubo una menor colonización por CD resistente.³⁵

Finalizamos con el artículo de Rangan *et al.*³⁶, en el cual los autores consiguen incubar y administrar *Lactobacillus reutei* a ratas. En este experimento, la administración tanto antes como después de la inducción de CD se tradujo una menor incidencia de colitis por CD, lo que demostraría sus propiedades en profilaxis y tratamiento. Están en fase de aprobación de una Fase I en adultos.³⁶

3.2. Pequeñas moléculas

A continuación, se comentan dos moléculas prometedoras: ibezapolstat y ridinilazole.

Ibezapolstat (ACX-362E), es un antibiótico selectivo frente a gram-positivos que actúa inhibiendo la DNA polimerasa IIIC bacteriana. Tras resultados favorables en un estudio Fase I, Garey *et al.*³⁷ presentan este estudio Fase II, en el cual 10 pacientes recibieron 450 mg/12 horas de ibezapolstat durante 10 días. Se alcanzaron altas concentraciones en heces y bajas plasmáticas. Además, se observaron cambios en la microbiota favorables como un aumento *Clostridiales* (los cuales

metabolizan ácidos biliares primarios en secundarios via 7alfa-dehidroxilación). El 100% de los pacientes presentaron curación mantenida en el seguimiento al día 28.³⁷

Ridinilazole (previamente conocido como SMT199669) es un antimicrobiano con estrecho espectro terapéutico y no absorbible, con actividad frente CD incluida RT027 tanto en modelos in vitro como in vivo. Tras demostrar buena tolerancia en estudio Fase I, y no inferioridad comparada con vancomicina en un Fase II, está pendiente de los resultados del Fase III. Una de las ventajas frente a la vancomicina es un menor rango terapéutico siendo poco activo frente anaerobios (gram positivos y gram negativos) lo que se traduce en una menor afectación de la microbiota tras el tratamiento así como una más rápida recuperación.³⁸

3.3. Anticuerpos

En los últimos 30 años se han desarrollado anticuerpos frente CD y sus toxinas. De la mano de Raetst *et al.*³⁹ contamos con una breve revisión de los 37 que están estudio, entre ellos los anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales, Ac genoma de ratón, Ac humanizados y anticuerpos recombinantes. El primero obtuvo ya la aprobación por la FDA para su comercialización y está incluido en las últimas guías: bezlotumab (Ac monoclonal frente a la toxinaB).

Mencionar que parejamente se desarrolló actoxumab, anticuerpo frente a la toxina A, pero no alcanzó la significación estadística en el estudio MODIFY II (Fase III). Contamos con estudios que han demostrado que la combinación de anti-toxinas A y anticuerpos B y antibioterapia disminuye significativamente el riesgo de recurrencia. Actualmente en estudio PA-50 una antitoxina A humanizada y PA-41 antitoxina B humanizada. Otro punto interesante es el uso de bacterias probióticas modificadas para la expresión en su pared de anti-toxinas. En estudio están ac antiflagelo y anticuerpos frente a componentes involucrados en la adherencia a los tejidos (como SLP).³⁹

3.4. Otros

Por último, en este apartado se comentan otras opciones que poco o nada tienen que ver entre sí, como son los bacteriófagos, la vitamina-D intramuscular y las vacunas.

Actualmente están en desarrollo bacteriófagos frente a *Clostridioides difficile*; se han caracterizado ya más de 30, de los cuales, parece que phiCDHM4 tiene el rango más estrecho. Se están realizando avances en este campo, en su aislamiento, secuenciación y comprensión de interacciones con el huésped.⁴⁰

Curioso también resulta este estudio de Lee *et al.*⁴¹, planteado ante la relación comunicada previamente entre los niveles de vitamina-D y la severidad de ICD. Randomizaron 18 pacientes con ICD y déficit vitD (nivel <17 ng/mL) a recibir o no suplementación de vitamina D (colecalfierol 200.000 IU intramusculares); recogieron una muestra de heces basal y otra a las 8 semanas. Encontraron un incremento significativo de *Proteobacteria* durante el episodio de ICD (conocida por inducir disfunción epitelial); así como un incremento de *Akkermansia*, *Bifidobacteriaceae* y *Christensenellaceae* tras la recuperación (de entre ellos, *Bifidobacterium* es un probiótico que reduce sustancias inflamatorias). En aquellos pacientes que recibieron vitD, presentaron un incremento de *Bifidobacteriaceae* y *Christensenellaceae*, alcanzando la significación estadística.⁴¹

Para finalizar, más en el apartado de prevención que de tratamiento, el uso de vacunas. En esta revisión de Luna *et al.*⁴² se recogen las dos vacunas que se encuentran en estudios Fase II/III: PF06425090 una vacuna bivalente que contiene versiones detoxificadas de las toxinas A y B, en el estudio Fase II el 95% de los vacunados generaron anticuerpos neutralizantes frente a toxina A y 87,3% frente toxina B, siendo un 1,9% para toxina A y 7,5% para toxina B en el grupo placebo; en el Fase III no alcanzó el end-point primario (resultados definitivos pendientes) pero de 42 episodios de ICD, ninguno precisó hospitalización en el brazo de vacunación (frente a 11 de 25 en el placebo) con una menor duración de síntomas en los vacunados. La otra vacuna, sin nombre, es una vacuna frente a toxoide bivalente, en el Fase II tuvo lugar la seroconversión tras la administración en el 97% y 92% para toxina A y B respectivamente, frente al 7,9% y 13,2% en el grupo placebo; pero en el posterior Fase III en el que se comparó la incidencia de ICD en pacientes vacunados y no, la tasa fue de 0,29 infecciones/100personas/año en vacunados y 0,28 infecciones/100personas/año en no vacunados, finalizándose el estudio.⁴²

CONCLUSIONES

El manejo de la infección por *Clostridioides difficile* está ganando protagonismo en la última década, posiblemente favorecido por una población cada vez más añosa con una alta tasa de ingresos, muchos de ellos por procesos infecciosos, que requieren antibioterapia de forma recurrente, todos ellos factores de riesgo para esta infección. A esto se suma la creciente preocupación por la optimización de los recursos intentando limitar el gasto sanitario, siempre que esto no redunde en un problema para el paciente; por lo que fármacos como la fidaxomicina y bezlotumab tienen que demostrar su coste-efectividad.

El futuro próximo nos depara una nueva forma de aproximación tanto en el manejo como en la prevención de la infección por CD, la de los agentes moduladores de la microbiota. Estos compuestos están diseñados para mantener la barrera protectora que ejerce la microbiota en el intestino grueso y su interacción con los ácidos biliares impidiendo la germinación y crecimiento del CD.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

- Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938, Anaerobe. 2016; 40: 95-99.
- Ma GK, Bressinger CM, Wu Q, Lewis JD. Increasing incidence of multiply recurrent *Clostridium difficile* infection in the United States: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2017;167:152-8.
- Lessa FC, Winston LG, McDonald LC. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372:825-34.
- Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terres C. Coste de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2013; 87:25-33.
- Barra-Carrasco J, Hernandez-Rocha C, Ibañez P, Guzman-Duran AM, Alvarez-Lobos M. Esporas de *Clostridium difficile* y su relevancia en la persistencia y transmisión de la infección. *Rev chilena de infectología*. 2014;31(6):694-703.
- Chritnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, Winston LG, Bamberg WM, Lyons C et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection: 2009 through 2011. *JAMA Intern Med*. 2014;173(14):1359-1367.
- Sun X, Hirota SA. The roles of host and pathogen factors and the innate immune response in the pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *Mol. Immunol*. 2014; 63(2):193-202.
- Brown KA, Langford B, Schwartz KL, Diong C, Garver G, Daneman N. Antibiotic prescribing choices and their comparative C. *Difficile* infection risks: A longitudinal caso-cohort study. *Clin Infectious Diseases*. 2021; 72(5):836-844.
- Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristen A, Guery B et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27 Supple2:S1-S21.
- McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002; 97(7):1769-75.
- Rossen TM, Dijk LJ, Heymans MW, Dekkers OM, Vandembroucke-Gauls CMJ. External validation of two prediction tools for patients at risk for recurrent *Clostridium difficile*. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2021;14:1-15.
- Cobo J, Merino E, Martínez C, Cozar-Lliso A, Shaw E, Morradan T et al. Prediction of recurrent *Clostridium difficile* at the bedside: the GEIH-CDI score. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2017;51(3):393-398.
- Hu MY, Katchar K, Kyne L, Maroo S, Tmmala S, Dreisbach V et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2009; 136:1206-1214.
- D'Agostino RB, Collins SH, Pencina KM, Kean Y, Gorbach S. Risk Estimation for recurrent *Clostridium difficile* infection based on clinical factors. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(10):1386-93.
- Bouza E, Aguado JM, Alcalá L, Almirante B, Alonso-Fernández P, Cobo J et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection: An official Clinical practice guideline of Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of postoperative infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR). *Rev Esp Quimioter*. 2020; 33(2):151-175.
- Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection in patients at increased risk for recurrence. *Clinical Infectious Disease*. 2018; 67(5): 649-56.
- Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Infect Dis*. 2021;73: e1029-e44.
- Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;59:345-54.
- Allegretti JR, Marcus J, Storm M, Sitko J, Kennedy K, Gerber GK, et al. Clinical predictors of recurrence after primary *Clostridioides difficile* infection: a prospective cohort study. *Dig Dis Sci*. 2020;65(6):1761-1766.
- Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:281-9.
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364:422-31.
- Hytel ME, Arphai LJ, Vaughn CJ, Duarham SH. The Role of Bezlotoxumab for the Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infections: A Review of the Current Literature and Paradigm Shift after 2021. *Antibiotics*. 2022; 11(9):1211.
- Krutova M, Wilcox M, Kuijper E. *Clostridioides difficile* infection: are the three currently used antibiotic treatment options equal from pharmacological and microbiological points of view?. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022;124: 118-123.
- Tashiro S, Mihara T, Sasaki M, Shimamura C, Shimamura R. Oral fidaxomicin versus vancomycin for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2022; 28(11):1536-1545.
- Giacobbe DR, Vena A, Falcone M, Menichetti F, Bassetti M. Fidaxomicin for the Treatment of *Clostridioides difficile* Infection in Adult Patients: An Update on Results from Randomized Controlled Trials. *Antibiotics*. 2022;11(10):1365.
- Liao JX, Appaneal HJ, Vicent ML, Vyas A, LaPlante KL. Path of least recurrence: A systematic review and metaanalysis of fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridioides difficile* infection. *Pharmacotherapy*. 2022;42(11):810-827.
- Sehgal K, Zandvakili I, Tariq R, Pardin DS, Khanna S. Systematic Review and Meta-analysis: Efficacy of Vancomycin Taper and Pulse Regimens in *Clostridioides difficile* Infection. *Expert Review of anti-infective Therapy*. 2022; 20(4):577-583.
- Minkoff NZ, Aslam S, Medina M, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Acra S et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;4(4):CD013871.
- Baunwall SDM, Andreasen SE, Hansen MM, Kelsen J, Hoyer KL, Ragard N. et al. Faecal microbiota transplantation for first or second *Clostridioides difficile* infection (EarlyF-MT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(12):1083-1091.
- Beran A, Sharma S, Chazaleh S, Lee-Smith W, Aziz M, Kamal F. Predictors of Fecal Microbiota Transplant Failure in *Clostridioides difficile* Infection. An Updated Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2023; 57(4):389-399.
- Alsharari AS, Hudud SA, Elmigdadi F, Imran M. The Urgent Threat of *Clostridioides difficile* Infection: A Glimpse of the Drugs of the Future; with Related Patents and Prospects. *Biomedicines*. 2023;11(2):426.
- Khanna S, Assi M, Lee C, Yoho D, Louie T, Knapplert W et al. Efficacy and safety of RBX2660 in PUNCH CD3, a Phase III, Randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a Bayesian primary analysis for the prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Drugs*. 2022; 82(15):1527-1538.
- Sims MD, Khanna S, Feuerstadt P, Louie TJ, Kelly CR. Safety and Tolerability of SER-109 as an Investigational Microbiome Therapeutic in Adults With Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *JAMA Network Open*. 2023;6(2):e2255758.
- Garey KW, Jo J, Gonzales-Luna AJ, Lapin B, Deshpande A, Wang E. Assessment of Quality of Life Among Patients With Recurrent *Clostridioides difficile* Infection Treated with Investigational Oral Microbiome Therapeutic SER-109. *JAMA Network Open*. 2023;6(1): e2253570.
- Vehreschild MJGT, Ducher A, Louie T, Cornely OA, Feger C. An open randomized multicentre Phase 2 trial to assess the safety of DAV132 and its efficacy to protect gut microbiota diversity in hospitalized patients treated with fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(4):1155-1165.
- Rangan MV, Wala SJ, Goodman SD, Bailey MT, Besner GE. Next-Generation Probiotic Therapy to Protect the Intestines From Injury. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2022, 12:863949.
- Garey KW, McPherson J, Dinh AQ, Hu C, Jo J, Wang W et al. Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Microbiome Changes of Ibezapolstat in Adults with *Clostridioides difficile* Infection: A Phase 2a Multicenter Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2022; 75(7):1164-70.
- Collins DA, Riley TV. Ridinilazole: a novel, narrow-spectrum antimicrobial agent targeting *Clostridium* (*Clostridioides*) *difficile*. *Letters in Applied Microbiology*. 2022;75(3): 526-536.
- Raeisi H, Azimrad M, Nabavi-Rad A, Asadzadeh A, Yadegar A. Application of recombinant antibodies for treatment of *Clostridioides difficile* infection: Current status and future perspective. *Frontiers in Immunology* 2022
- Nale JY, Thanki AM, Rashid SJ, Shan J, Vinner GK, Dowah ASA et al. Diversity, Dynamics and Therapeutic Application of *Clostridioides difficile* Bacteriophages. *Viruses*. 2022; 14(12): 2772.
- Lee SH, Park HK, Kang CD, Choi DH, Park SC, Park JM et al. (2022) High Dose Intramuscular Vitamin D3 Supplementation Impacts the Gut Microbiota of Patients With *Clostridioides Difficile* Infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2022;12:904987.
- Gonzales-Luna AJ, Carlson TJ, Garey KW. Emerging Options for the Prevention and Management of *Clostridioides difficile* Infection. *Drugs*. 2023;83(2):105-116.