

Terapia oral con microbioma ser-109 para la infección recurrente por *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*

Fernando Roque Rojas¹

¹Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Cristina, Madrid

Revista original: **SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent Clostridioides difficile Infection.** Paul Feuerstadt, M.D., Thomas J. Louie, M.D., Bret Lashner, M.D., Elaine E.L. Wang, M.D., Liyang Diao, Ph.D., Jessica A. Bryant, Ph.D., Matthew Sims, M.D., Ph.D., Colleen S. Kraft, M.D., Stuart H. Cohen, M.D., Charles S. Berenson, M.D., Louis Y. Korman, M.D., Christopher B. Ford, Ph.D., et al. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106516>. [Acceso a la revista original](#)

ABSTRACT

Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego muestra superioridad de un tratamiento oral con un microbioma compuesto por esporas de Firmicutes frente a placebo en la prevención de infección recurrente por *C. difficile*.

A double-blind randomized clinical trial shows superiority of an oral therapy with a microbiome composed of Firmicutes spores for preventing recurrent infection with *C. difficile* when compared with placebo.

Especialidades:

- Aparato Digestivo
- Infecciosas
- Medicina General

ARTÍCULO

Los tratamientos actuales para la infección por *Clostridioides difficile* (vancomicina, fidaxomicina) están dirigidos a la disminución de la población infectante de *C. difficile* para el control de los síntomas y la disminución de la inflamación intestinal. No obstante, estos tratamientos no son capaces de destruir las formas de espora y, si persiste el desequilibrio predisponente a la infección en la flora intestinal, estas esporas pueden servir de sustrato para una recurrencia.

Se tiene conocimiento a través de los estudios con trasplante de materia fecal de que la recuperación de la flora normal favorece la curación, si bien el rango en el que oscilan las cifras de eficacia es amplio. Con este concepto, se ha diseñado un ensayo clínico que evalúa

Palabras claves:

- Clostridioides difficile
- Diarrea
- Microbioma
- Infección recurrente

Keywords:

- Clostridioides difficile
- Diarrhea
- Microbiome
- Recurrent infection

la administración de SER-109, una terapia oral con un microbioma compuesto por esporas bacterianas de Firmicutes, que competirían metabólicamente con *C. difficile* y ayudarían a restablecer la microbiota original.

El ensayo clínico que se presenta en este artículo reclutó 182 adultos mayores de 18 años (media de edad 65,5 años) que hubieran padecido tres o más episodios de infección por *C. difficile* en 12 meses y que hubieran demostrado resolución de los síntomas tras 10 a 21 días de terapia antimicrobiana estándar. Tras la aleatorización, se administró el tratamiento experimental (3·10⁷ UFC de SER-109 en cuatro cápsulas) a 89 pacientes y el placebo a 93, y se evaluó la eficacia en prevención de recurrencias a 8 semanas como objetivo primario. Se evaluaron la tolerancia y la seguridad como objetivos secundarios.

Se observó una disminución del riesgo de recurrencia en el grupo experimental (riesgo relativo 0,32 con IC 95% 0,18-0,58) tras hacer un análisis por intención de tratar. Esta diferencia mantuvo datos de significación estadística después de estratificar la muestra por edad y por tratamiento antimicrobiano previo (vancomicina frente a fidaxomicina).

En cuanto a los efectos adversos, en su mayoría gastrointestinales, se registró un porcentaje similar en ambos grupos. Si bien aparecieron el doble de efectos adversos graves en el grupo placebo, esto se ha relacionado con el mayor porcentaje de recurrencia de infección por *C. difficile* en este grupo. Hubo 3 muertes en el grupo experimental, ninguna de las cuales se atribuyó al tratamiento.

El análisis microbiológico de la microbiota de los participantes mostró un aumento gradual de la población de especies incluidas en SER-109 en ambos grupos, en consonancia con el tiempo transcurrido tras el fin de la terapia antimicrobiana, pero ésta fue significativamente mayor en el grupo experimental a la 8^a semana.

Los autores proponen la terapia en dos fases con antimicrobianos para disminuir la población infectante de *C. difficile*, seguida de terapia con este microbioma; y proponen además que se podría plantear esta modalidad terapéutica para otras enfermedades cuya patogenia radica en la alteración de la flora.

COMENTARIO

Este artículo supone un claro avance hacia la aplicabilidad en la práctica clínica del concepto del trasplante de materia fecal ya probado hace años. La disponibilidad de este tipo de terapias resulta en una mayor facilidad para su uso, puesto que no requiere de técnicas endoscópicas ni otro tipo de maniobras invasivas, y una mejor tolerancia por parte de los pacientes.

La infección por *Clostridioides difficile* es una complicación muy frecuente, con una morbilidad no despreciable y con un potencial muy importante para limitar a las instituciones sanitarias cuando genera brotes, puesto que su control es dificultoso dada la resistencia de la forma de espora de esta bacteria. El uso cada vez más generalizado de antimicrobianos de amplio espectro y el uso de inhibidores de la bomba de protones, entre otros, ha contribuido al aumento de la frecuencia de esta complicación, si bien parece que la mejora en las prácticas de uso de antimicrobianos y la disminución de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria parecen haber contribuido a que empiece a disminuir la carga. En cualquier caso, buscar formas de, no sólo evitar su aparición en primer lugar, sino también de evitar, una vez instaurada, su perpetuación en el tiempo en forma de recurrencias, son necesidades de primer orden para la seguridad epidemiológica de las instituciones sanitarias y una importante descarga de morbilidad a la población.

Por otro lado, la evidencia cada vez mayor sobre la influencia de la microbiota intestinal —así como de otros sistemas— en la patogenia de una miríada de enfermedades, hace que el potencial de este tipo de terapias cobre una magnitud que va más allá del control de la infección por *C. difficile*. Se plantea su utilización como adyuvante en patologías que forman parte de las principales causas de muerte de la población mundial, como son la enfermedad cardiovascular o la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

Vol 165, Nº 9, Págs 609-616. 2016. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*. Doi: <https://doi.org/10.7326/M16-0271>

Vol 68, Nº 8, Págs 1351-1358. 2019. Tariq R, Pardi DS, Bartlett MG, Khanna S. Low cure rates in controlled trials of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy721>

Vol 382, Nº 14, Págs 1320-1330. 2020. Guh AY, Mu Y, Winston LG, et al. Trends in U.S. burden of *Clostridioides difficile* infection and outcomes. *N Engl J Med*. Doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910215>

Vol 52. 2020. Trøseida M, Andersen GØ, Broch K, Roksund Hov J. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *EBioMedicine*. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102649>

AUTOEVALUACIÓN

1. Con respecto a los datos de eficacia del tratamiento con SER-109 en la población de este estudio, señale la respuesta verdadera:
 - a) No hubo diferencias entre el tratamiento experimental y el placebo.
 - b) Se observaron datos significativamente estadísticos de superioridad de SER-109 independientemente de la edad.
 - c) En los pacientes previamente tratados con vancomicina la eficacia del tratamiento con SER-109 no mostraba diferencias significativas frente al placebo.
 - d) La diferencia significativa entre los dos grupos no se conserva al realizar un análisis por intención de tratar.

2. Señale la respuesta falsa:
 - a) Hubo 3 muertes en el grupo experimental directamente relacionados con el tratamiento.
 - b) La diferencia en número de efectos adversos graves (mayor en el grupo placebo) se asoció a la menor eficacia del tratamiento (derivados de la recurrencia).
 - c) SER-109 es un microbioma compuesto por colonias de Firmicutes.
 - d) Los autores proponen un tratamiento secuencial o bifásico con antimicrobianos destinados a disminuir la población de *C. difficile* y, a continuación, tratamiento con un microbioma como el SER-109.