

Bezlotoxumab en la profilaxis de la infección recurrente por *Clostridium difficile*. Resultados en una serie de 4 casos

HERNÁNDEZ SÁNCHEZ M, NÁJERA PÉREZ MD, GUTIÉRREZ SÁNCHEZ JA, MANRESA RAMÓN N

Servicio de Farmacia. Hospital José María Morales Meseguer. Murcia (España)

Fecha de recepción: 27/12/2021 - Fecha de aceptación: 24/01/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000400017>

RESUMEN

Bezlotoxumab es un fármaco usado en la prevención de recurrencias de infección por *Clostridium difficile*, actuando mediante su unión a la toxina B de la bacteria, produciendo su inactivación. Este tipo de infección es muy frecuente en pacientes inmunodeprimidos, los cuales suelen presentar varias recurrencias que, junto con su enfermedad de base, pueden poner en compromiso la salud e incluso la vida del paciente.

El objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad de bezlotoxumab en la prevención de recaídas de infección por

Clostridium difficile en una serie de cuatro pacientes. Para ello, se recopiló la información clínica necesaria y se anonimó la base de datos antes de su análisis.

Tras el análisis de nuestra serie de datos, obtuvimos resultados positivos ya que tres de los cuatro pacientes no sufrieron episodios de recurrencias en los cuatro meses posteriores a la administración de bezlotoxumab y ninguno presentó efectos adversos o intolerancias. Un paciente falleció un mes después de la administración de bezlotoxumab debido a la situación de inmunosupresión causada por su enfermedad de base y la infección no curada de *Clostridium difficile*.

Palabras clave: **Bezlotoxumab, infección, *Clostridium difficile*, prevención.**

Bezlotoxumab in the prophylaxis of recurrent *Clostridium difficile* infection. Results in a series of 4 patients

SUMMARY

Bezlotoxumab is a drug used in the treatment of recurrences of *Clostridium difficile* infection, acting by binding to the toxin B of the bacterium, producing its inactivation. This type of infection is very common in immunocompromised patients, who usually present several recurrences that, together with their un-

derlying disease, can compromise the health and even the patient's life.

The aim of this study is to evaluate the effectiveness of bezlotoxumab in the prevention of four patients admitted for relapses of *Clostridium difficile* infection after the previous therapeutic failure of other drugs such as vancomycin, metronidazole or fidaxomy-

cin. To do this, the necessary clinical information was collected and the database was anonymized before analysis. After analyzing our data series, we obtained positive results as three of the four patients did not suffer relapse episodes in the four months after bezlotoxumab administration and none had adverse effects or intolerances. One patient died one month after administration of bezlotoxumab due to immunosuppression caused by his underlying disease and uncured *Clostridium difficile* infection.

Key words: **Bezlotoxumab, infection, *Clostridium difficile*, prevention.**

INTRODUCCIÓN

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es la principal causa de diarrea asociada al uso de antibióticos. Una de sus principales complicaciones son las recurrencias. Las recurrencias se definen como la aparición de un nuevo episodio de ICD en pacientes con un episodio de ICD tratado y curado en las 8 semanas previas.

Para su tratamiento, disponemos de vancomicina, metronidazol o fidaxomicina. El alto riesgo de recurrencia ha llevado a la necesidad de buscar nuevos tratamientos. El

trasplante fecal es un método efectivo, pero no está disponible en todos los centros^{1,2}.

Bezlotoxumab se une a la toxina B de *Clostridium difficile* (CD) provocando su inactivación. Su eficacia y seguridad se ha evaluado en los ensayos MODIFY I y MODIFY II³ en los cuales bezlotoxumab, en perfusión a dosis única de 10 mg/kg, redujo casi en un 40% la aparición de episodios recurrentes en pacientes adultos con ICD que estaban siendo tratados con antibióticos y su beneficio fue máximo en poblaciones con alta probabilidad de recurrencia o ICD grave.

Bezlotoxumab se ha financiado dentro del Sistema Nacional de Salud para la prevención de la ICD en adultos con alto riesgo de recurrencia: pacientes mayores de 65 años que presenten ICD grave, o antecedentes de ICD en los últimos 6 meses, o que persistan con diarrea después de 5 días con tratamiento para ICD. Así mismo, para pacientes inmunodeprimidos o infectados por cepas hipervirulentas⁴.

Se necesitan datos en vida real, con el objetivo de analizar la efectividad de bezlotoxumab en la prevención de ICD.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una investigación retrospectiva de la efectividad y seguridad de bezlotoxumab en 4 pacientes hospitalizados con ICD recurrente.

Obtuvimos la información necesaria de la historia clínica electrónica, recopilando datos demográficos, diagnóstico, estado inmunológico, tratamiento antibiótico previo y concomitante al uso de bezlotoxumab, clasificación en la escala de Bouza⁵, efectos adversos y recaídas en los 4 meses siguientes a la administración de bezlotoxumab.

La base de datos se anonimizó una vez recopilados los datos necesarios, por lo que estos se analizaron de manera anonimizada.

RESULTADOS

Desde junio de 2020 hasta junio de 2021, en un hospital universitario de cuatrocientas camas, cuatro pacientes fueron tratados con bezlotoxumab, en dosis única de 10 mg/kg.

La paciente 1, mujer de 71 años (72 kg), se encuentra en tratamiento por leucemia aguda. El primer episodio de CD fue en junio de 2019 y fue resuelto tras quince días de tratamiento con metronidazol. La primera recurrencia fue al mes siguiente y fue tratada con vancomicina 125mg/12h oral en pauta descendente durante un mes que se resolvió de forma positiva. La paciente sufrió una segunda recurrencia a los 5 meses e inició tratamiento con fidaxomicina. La tercera recurrencia fue 6 meses después. Se administró bezlotoxumab (720 mg) tras cuatro días en tratamiento con fidaxomicina (200mg/12h, 10 días). Puntuación de 6 en la escala de Bouza. No mostró ningún efecto adverso. A los 4 meses de la admi-

nistración, no experimentó nuevas recurrencias. 6 meses más tarde, la paciente continuó sin indicio de ICD.

El paciente 2 es un varón de 79 años (65 kg) en tratamiento por carcinoma de vejiga y próstata. El primer episodio de CD fue en febrero de 2021 e inició tratamiento con vancomicina 125mg/6h, 10 días. La primera recurrencia, un mes después, fue tratada de nuevo con vancomicina a la misma dosis durante 17 días. La segunda recurrencia apareció tras 5 meses y se administró bezlotoxumab (650 mg) tras cuatro días de tratamiento con vancomicina durante diez días (dosis: 125mg/6h y fue disminuyendo hasta 125mg/72h). Escala Bouza 6. No mostró efectos adversos. A los 4 meses no había experimentado recurrencias. 6 meses más tarde seguía sin recurrencias.

El paciente 3, un hombre de 80 años (70 kg), presentaba mieloma múltiple. El primer episodio de CD fue en diciembre de 2020 con recurrencia quince días después. Ambos fueron tratados con vancomicina 125 mg en pauta descendente durante 2 meses. El paciente recibió bezlotoxumab en esta primera recurrencia (700 mg). En Escala de Bouza 7. El paciente no se recuperó de este episodio, que junto a su enfermedad de base, propició su fallecimiento.

La paciente 4 es una mujer de 64 años (73 kg), en tratamiento por cáncer de tiroides y pulmón. Tras la administración de piperacilina-tazobactán y linezolid debido a neumonía neutropénica, sufrió una ICD en mayo de 2021, la cual se resolvió con vancomicina a 125mg/6h durante 10 días. Un mes después, la paciente sufrió una primera recurrencia (escala Bouza: 7) que necesitó la administración de vancomicina siguiendo una dosis igual que en la ocasión anterior. Tras cuatro días con vancomicina, se administró bezlotoxumab (730 mg). La paciente se recuperó y no sufrió efectos adversos ni recaídas en los cuatro meses posteriores. 6 meses después de la administración, no hay nuevas recurrencias.

Los 4 pacientes se encontraban inmunodeprimidos debido a enfermedades onco-hematológicas y el 75% fueron tratados con antibiótico concomitante durante su ICD (tabla 1), debido a diversas infecciones. También destacar que los 4 pacientes estaban en tratamiento con omeprazol.

Tabla 1.

Paciente	Sexo	Peso	Antibióticos previos	Episodio	Gravedad	Tratamiento antibiótico	Fecha inicio	Fecha fin	Escala Bouza	Dosis bezlotoxumab	Antibiótico concomitante	Nuevo episodio de CD
1	M	72 kg	Amoxicilina-clavulánico, levofloxacino	3ª recaída	Fiebre, diarrea más de 10 días	Fidaxomicina	20/6/20	29/6/20	6	720 mg	Meropenem	No
2	H	65 kg	Fosfomicina	2ª recaída	Mínimo 7 diarreas al día	Vancomicina	21/6/21	29/8/21	6	640 mg	Piperacilina/tazobactam	No
3	H	70 kg	Cefixima, fosfomicina	2ª recaída	15 deposiciones líquidas al día	Fidaxomicina	28/11/21	30/1/21	7	700 mg	Ceftriaxona	No curación y éxito
4	M	73 kg	Piperacilina-tazobactam, linezolid	1ª recaída	Más de 10 deposiciones líquidas al día	Vancomicina	21/6/21	31/7/21	7	730 mg	Ninguno	No

CONCLUSIÓN

- Todos los pacientes cumplen los criterios de tratamiento y financiación con bezlotoxumab.

- Aunque no se trata de una escala validada, la escala publicada por Bouza y cols.⁵ cuantifica los criterios que predicen la recurrencia. Según los autores, los pacientes con un valor mayor o igual a 3 serían candidatos a bezlotoxumab. Nuestros pacientes alcanzaron valores de 6 y 7.

- En cuanto a la efectividad, tres de los cuatro pacientes no presentaron ningún episodio recurrente de *CD* en los cuatro meses posteriores a la administración de bezlotoxumab. Un paciente falleció, sin haberse recuperado de su segunda recurrencia.

- El perfil de seguridad del fármaco fue positivo, ningún paciente mostró efectos adversos.

- En nuestra serie de casos, los datos han sido positivos. Otros datos publicados en vida real han registrado datos esperanzadores: en el estudio de Oski y cols.⁶, el 73% de 46 pacientes permanecieron libres de recurrencia en los siguientes 3 meses. En la ICD grave, bezlotoxumab previno la recurrencia en el 63% de los casos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22 Suppl 4:S63-81. 14.
2. Li YT, Cai HF, Wang ZH, Xu J, Fang JY. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43(4):445-57.
3. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(4):305-17.
4. INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO. Informe de Posicionamiento Terapéutico de bezlotoxumab (Zinplava®) en la prevención de la recurrencia de la infección por *Clostridium difficile* en adultos con alto riesgo de recurrencia IPT, 31/2018. V1 Fecha de publicación: 2 de agosto de 2018.
5. Bouza E, Aguado JM, Alcalá L y cols. Recommendations for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection: An official clinical practice guideline of the 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
6. Jarmo Oksi, A. Aalto, P. Säilä, T. Partanen, V.-J. Anttila, and E. Mattila .Real-world efficacy of bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection: a retrospective study of 46 patients in five university hospitals in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38:1947-1952.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.