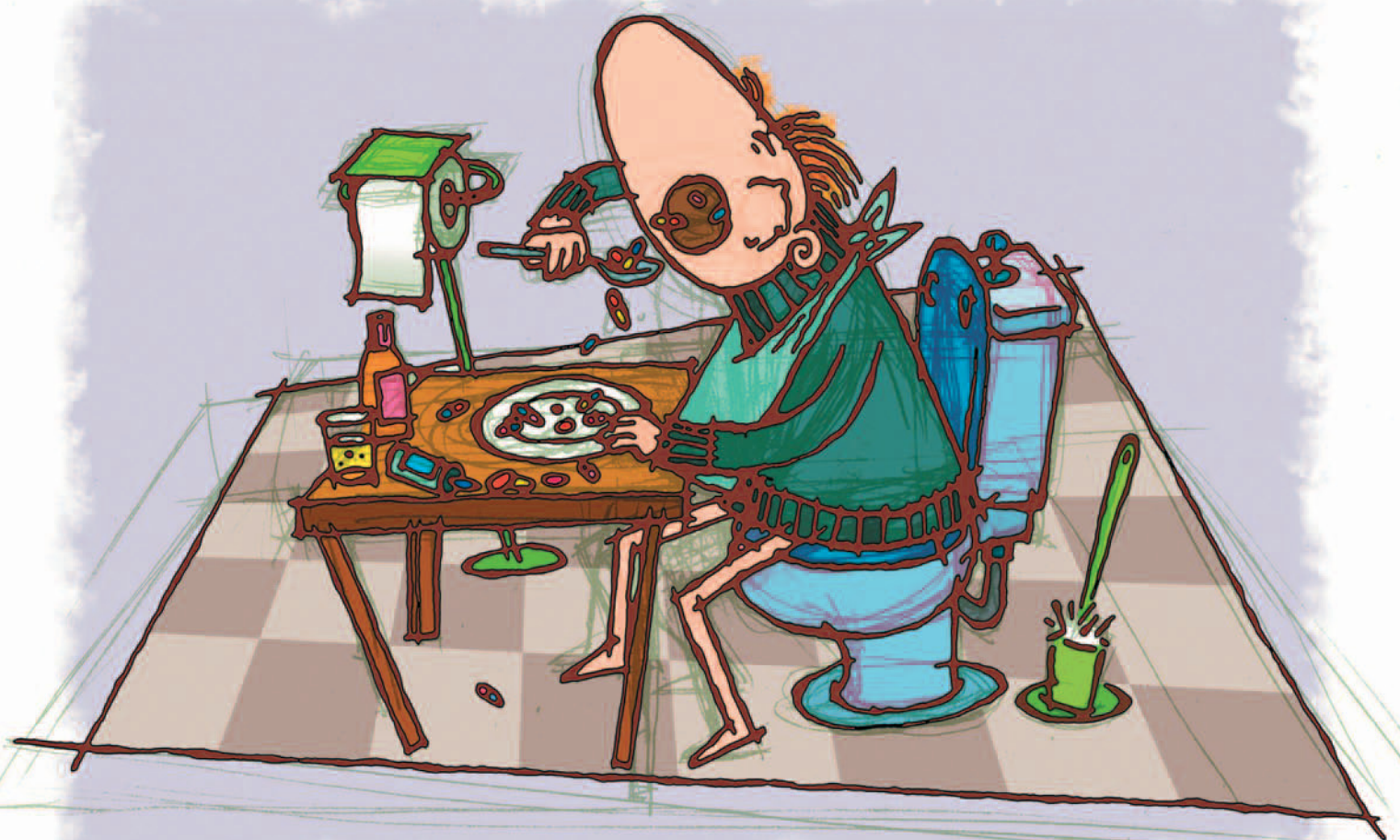


# Diarrea asociada a antibióticos

ENRIQUE NAVAS

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid, España.



## Puntos clave

- La diarrea es un efecto secundario muy frecuente asociado al uso de antibióticos; *Clostridium difficile* sólo es responsable del 10-20% de los casos, si bien es casi siempre la causa de los más graves.
- La diarrea asociada a antibióticos por *Clostridium difficile* se transmite con gran eficacia en el medio hospitalario; las medidas de barrera y el uso inteligente de los antibióticos pueden ayudar a controlar los brotes nosocomiales.
- Las bacterias *Lactobacillus acidophilus* GG, *Bifidobacterium* spp. y *Enterococcus faecium* SF68E, así como la levadura *Saccharomyces boulardii*, ha demostrado, en ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo, que reduce a menos de la mitad la incidencia de diarrea asociada a antibióticos.
- Las vacunas frente a *Clostridium difficile* están todavía en fase experimental; la inmunización podría tener, en un futuro, utilidad en la prevención de la diarrea por *Clostridium difficile*.

## Epidemiología y fisiopatología de la diarrea asociada a antibióticos

La diarrea es un efecto secundario que aparece con una frecuencia que oscila entre el 2 y el 20% de los pacientes tratados con antimicrobianos. Esta frecuencia es variable y depende del tipo de antimicrobiano utilizado y de la vía y duración de su administración. La diarrea aparece básicamente por tres mecanismos: *a)* por selección o sobrecrecimiento de bacterias enteropatógenas; *b)* por la supresión de la flora endógena intestinal que altera el metabolismo de los ácidos biliares y de los carbohidratos no absorbidos, y *c)* por efecto directo farmacológico de los antibióticos.

El espectro clínico de la diarrea asociada a antibióticos (DAA) es muy amplio; comprende desde formas leves, que ceden espontáneamente sin complicaciones, a formas graves de colitis pseudomembranosa con megacolon tóxico y sepsis potencialmente mortal.

A continuación se detallan los principales factores implicados en la aparición de DAA.

### Infección por *Clostridium difficile*

Es casi siempre el responsable de la colitis pseudomembranosa y, en general, de la mayoría de las colitis asociadas a tratamiento antibiótico. Sin embargo, globalmente, se estima que esta bacteria es responsable sólo de una pequeña parte de todos los casos de DAA, pues sólo se halla en el 10-20% de las muestras de heces que se solicitan para estudiar esta complicación. Las cepas patógenas de *Clostridium difficile* producen una enterotoxina (toxina A) y una citotoxina (toxina B); las dos actúan de forma sinérgica en la destrucción de las células de la mucosa colónica. El tratamiento antibiótico promueve el crecimiento de estas cepas (por alteración de la flora intestinal responsable de la supresión fisiológica del sobrecrecimiento de *C. difficile*) y, además, favorece la transmisión nosocomial entre los pacientes. Esto explica que, mientras que *C. difficile* se aísla en heces en sólo el 5% de los adultos sanos, en pacientes hospitalizados la tasa de infección o colonización por *C. difficile* supera, en algunas series, el 50%.

### Selección o sobrecrecimiento de otros enteropatógenos

– *Clostridium perfringens*. Puede producir una enterotoxina responsable de la diarrea en humanos. Se han descrito casos de diarrea asociada a antibióticos atribuibles a este patógeno.

– *Staphylococcus aureus*. Se ha encontrado en algunos pacientes con diarrea asociada a antibióticos, en ausencia de otros enteropatógenos; en algunos de ellos, además, el cuadro ha mejorado con el tratamiento antibiótico antiestafilocócico. Sin embargo, su papel real es desconocido.

– *Klebsiella oxytoca*. En los últimos años, se han descrito casos de colitis hemorrágica segmentaria en pacientes tratados con penicilinas, que mostraban sobrecrecimiento bacteriano de *Klebsiella oxytoca*, productora de citotoxina. Estas cepas parecen responsables de lo que se conocía como colitis segmentaria aguda hemorrágica por penicilina, entidad a la que se le suponía un mecanismo de tipo inmuoalérgico.

– *Candida* spp. En algunas series de DAA se ha encontrado un sobrecrecimiento de *Candida* spp. en heces. Al igual que

ocurre con *S. aureus*, su papel patógeno como causa de DAA es todavía motivo de controversia.

### Alteración del metabolismo de carbohidratos y ácidos biliares

La flora colónica tiene un importante papel en el metabolismo de los carbohidratos que llegan al colon sin ser absorbidos, así como de los ácidos biliares conjugados no absorbidos por el intestino delgado. Los ácidos biliares primarios (ácido cólico y quenodesoxicólico) experimentan una transformación mediada por las bacterias anaerobias del colon, consistente en su desconjugación y deshdroxilación, y dan paso a los ácidos biliares secundarios (ácido desoxicólico y litocólico). La alteración de la flora colónica causada por el tratamiento antibiótico puede inhibir el metabolismo de los ácidos biliares primarios, que tienen un efecto secretor sobre la mucosa colónica y producen diarrea. En cuanto al metabolismo de los carbohidratos, sabemos que una proporción considerable de los carbohidratos que se ingieren llegan al colon, que carece de capacidad para absorberlos, son degradados por las bacterias colónicas y producen, entre otros metabolitos, ácidos grasos de cadena corta, que son absorbidos por la mucosa del colon junto con agua y electrolitos. La reducción en el metabolismo de los carbohidratos por la flora colónica puede producir una alteración funcional de la mucosa del colon, que se manifiesta por descenso de las concentraciones de ácidos grasos de cadena corta y por la aparición de diarrea.

### Efecto directo de los antimicrobianos sobre la motilidad

Algunos antimicrobianos pueden ejercer un efecto directo sobre el intestino que cause, junto con las alteraciones indirectas sobre la flora colónica, efectos secundarios gastrointestinales.

– La eritromicina es un agonista del receptor del péptido intestinal, la motilina. La motilina estimula la contracción gastrointestinal y se asume que es, al menos parcialmente, la base de los efectos secundarios gastrointestinales de la eritromicina (diarrea, dolor abdominal y vómitos).

– Amoxicilina-ácido clavulánico. No se conoce el mecanismo de la diarrea asociada a la amoxicilina-ácido clavulánico; se piensa que el ácido clavulánico es el responsable de este efecto secundario, ya que la ampicilina y la amoxicilina apenas tienen efecto alguno sobre la motilidad intestinal.

– Neomicina oral. El uso de neomicina, un antibiótico no absorbible, que se emplea en protocolos de descontaminación intestinal selectiva y en la prevención de la encefalopatía hepática, se asocia a la aparición de síntomas gastrointestinales, como diarrea y malabsorción. Algunos autores han encontrado alteraciones morfológicas de las vellosidades intestinales, por lo que han atribuido a este aminoglucósido un efecto tóxico directo sobre la mucosa intestinal.

## Prevención de la diarrea asociada a antibióticos

La primera estrategia para la prevención de la DAA es, lógicamente, el uso justificado de los antimicrobianos. En el caso de la diarrea por *C. difficile*, aunque prácticamente todos

los antimicrobianos se han relacionado con ella, incluidos la vancomicina y el metronidazol (que se emplean para su tratamiento), la clindamicina y las penicilinas y cefalosporinas de tercera generación son los antibióticos considerados de "alto riesgo" en la selección y el desarrollo de la infección sintomática por *C. difficile*. Aunque las fluoroquinolonas se han considerado tradicionalmente como de bajo riesgo de desarrollo de DAA por *C. difficile*, hay numerosas publicaciones en las que se describen casos de infección sintomática por *C. difficile* relacionada con ellas. Hay dos estudios recientes con resultados contradictorios que intentan valorar el riesgo de DAA por *C. difficile* en los pacientes tratados con quinolonas. En el primero, los autores estudian a 938 pacientes ingresados por infecciones respiratorias; los pacientes con infección respiratoria tratados con betalactámicos (amoxicilina o cefalosporinas) presentan una mayor incidencia de DAA que los tratados con levofloxacino (el 5,6 frente al 2,2%, respectivamente)<sup>1</sup>. Por el contrario, en el estudio de McCusker et al<sup>2</sup>, en el que se comparan 30 casos de DAA por *C. difficile* con 60 controles, la asociación de DAA por *C. difficile* con las quinolonas era mayor que con cefalosporinas o clindamicina, tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

A pesar de la potencial gravedad de la DAA por *C. difficile* y del riesgo de diseminación epidémica nosocomial, los beneficios terapéuticos de los antibióticos implicados superan los riesgos de esta complicación; es por ello que la restricción generalizada del uso de estos fármacos en el medio hospitalario no es razonable. Sin embargo, en situaciones de epidemia nosocomial, una política de antibióticos acertada puede reducir la incidencia de esta complicación<sup>3,4</sup>. Climo et al<sup>5</sup> describen un brote epidémico de DAA por *C. difficile* en el que restringiendo el uso de clindamicina, reducen significativamente la tasa de incidencia de DAA de 11,5 casos por mes a 3,33 casos por mes después de la intervención.

Cuando *C. difficile* se introduce en una planta de hospitalización, el riesgo de diseminación y la aparición de brotes epidémicos es muy alto; la tasa de colonización de los pacientes aumenta rápidamente por transmisión del microorganismo, a través de las manos del personal sanitario. Por ello, las medidas de precaución entérica son prioritarias, y se debe insistir al personal sanitario en el lavado de manos y en el uso de guantes durante el contacto con los pacientes<sup>4,5</sup>. Durante los brotes, los cultivos de superficies (suelos, mobiliario, ropa y material sanitario) suelen ser positivos y pueden tener un importante papel en el mantenimiento del brote. *C. difficile* es un microorganismo productor de esporas y resistente a muchos detergentes y desinfectantes, lo que justifica el uso de esporicidas, como el hipoclorito, en la limpieza de las áreas donde están ingresados los pacientes infectados o colonizados. Si es posible, se recomienda emplear una habitación individual para los pacientes con DAA por *C. difficile*, especialmente si no son continentes.

El tratamiento de los pacientes con colonización asintomática por *C. difficile* con el fin de reducir la diseminación nosocomial de este patógeno no está justificada, ni siquiera en las situaciones epidémicas, dada la alta tasa de colonización en este contexto y la frecuente recidiva o reinfección con las pautas habituales de vancomicina oral o metronidazol.

## Utilización de probióticos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos

Los microorganismos no patógenos (también denominados probióticos), que compiten con *C. difficile* en el tracto gastrointestinal, se han utilizado desde hace muchos años para el tratamiento y la prevención de la DAA. En numerosas culturas se considera que los lácteos fermentados son beneficiosos para las enfermedades gastrointestinales. Diferentes estudios con voluntarios han demostrado que la mayoría de los microorganismos probióticos utilizados sobreviven en el tracto gastrointestinal tras su ingestión oral, y pueden colonizar el colon y modificar, de alguna forma, el microambiente que constituye la flora intestinal. Sin embargo, no se conocen los mecanismos por los cuales la flora intestinal nos protege de las bacterias patógenas ni, por consiguiente, las bases del posible efecto beneficioso de los microorganismos probióticos. Se han postulado diferentes hipótesis, como la producción de sustancias antibacterianas, la potenciación de la inmunidad local en la mucosa intestinal o la acidificación del pH intestinal, por lo que quizá haya varios mecanismos implicados simultáneamente.

Se han realizado varios estudios con probióticos en la prevención de la DAA. *Saccharomyces boulardii* es una subespecie de *S. cerevisiae* obtenida de una fruta, el lichi, y se ha utilizado tanto en la prevención de la DAA como en el tratamiento de distintos tipos de diarrea. Tras la ingesta de esta levadura, se encuentra en heces menos del 1% de la dosis ingerida y no induce cambios en la composición de la flora intestinal. Se le atribuyen efectos anti enterotoxina y, en concreto, se ha encontrado una proteasa producida por este hongo que inactiva en la mucosa intestinal los receptores de la toxina de *C. difficile*. Las bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se emplean en la industria láctea, resisten la barrera ácida gástrica y también se han utilizado en el tratamiento y la prevención de diferentes tipos de diarrea. *Lactobacillus acidophilus LA1* y *L. casei GG* son los probióticos más utilizados. También se ha empleado el *Enterococcus faecium SF68E* y otras especies de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*.

Aunque los microorganismos empleados como probióticos no se consideran patógenos para las personas, se han documentado infecciones sistémicas asociadas a su utilización en humanos<sup>6,7</sup>.

Los resultados de los ensayos con probióticos en la prevención de la DAA son difíciles de interpretar debido a la heterogeneidad de sus diseños. Recientemente, se han publicado dos metaanálisis que evalúan la prevención de la DAA con probióticos, que muestran un efecto beneficioso de este tipo de tratamiento. En el primero, D'Souza et al<sup>8</sup> identifican 38 estudios con probióticos en la literatura médica de entre 1966 y 2000; finalmente, seleccionó 9 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego en los que se comparan los diferentes probióticos frente a placebo. La *odds ratio* (OR) en favor del tratamiento con probióticos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos es de 0,39 (intervalo de confianza [IC], 0,25-0,62;  $p < 0,001$ ) para el tratamiento con levaduras *Saccharomyces boulardii*, y de 0,34 (IC, 0,19-0,61;  $p < 0,0001$ ) para las bacterias (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Enterococcus faecium SF68*). La OR global para todos los estudios es de 0,37 (IC, 0,26-0,53;  $p < 0,0001$ ), lo que confirma un efecto beneficioso para este tipo de tratamiento.

**Tabla 1.** Ensayos clínicos aleatorizados con probióticos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos

Referencia	Probiótico	n	% de casos de diarrea con probiótico	% de casos con diarrea con placebo
Adam et al <sup>10</sup>	<i>S. boulardii</i>	388	4	17
Gotz et al <sup>11</sup>	<i>L. acidophilus</i> y <i>L. bulgaricus</i>	79	0	14
Surawicz et al <sup>12</sup>	<i>S. boulardii</i>	180	9	22
Wunderlich et al <sup>13</sup>	<i>E. faecium</i> SF68	45	9	17
Tankanow et al <sup>14</sup>	<i>L. acidophilus</i> y <i>L. bulgaricus</i>	38	66	69
Orrhage et al <sup>15</sup>	<i>L. acidophilus</i> y <i>Bifidobacterium longum</i>	20	20	70
McFarland et al <sup>16</sup>	<i>S. boulardii</i>	193	7	15
Lewis et al <sup>17</sup>	<i>S. boulardii</i>	69	21	17
Vanderhoof et al <sup>18</sup>	<i>Lactobacillus</i> GG	202	7	26
Thomas et al <sup>19</sup>	<i>Lactobacillus</i> GG	267	29	30
Szajewska et al <sup>20</sup>	<i>Lactobacillus</i> GG	81	7	33
Armuzzi et al <sup>21</sup>	<i>Lactobacillus</i> GG	60	3	27
Arvola et al <sup>22</sup>	<i>Lactobacillus</i> GG	119	5	16

El metaanálisis de Cremonini et al<sup>9</sup> también encuentra un efecto beneficioso de la prevención de la DAA con probióticos. Entre 1966 y 2002, el autor revisa 22 ensayos clínicos aleatorizados, de los cuales sólo 7 cumplen los criterios de inclusión propuestos para garantizar la homogeneidad de las poblaciones analizadas. El análisis también favorece a los probióticos frente al placebo, con un riesgo relativo de diarrea de 0,39 (IC, 0,27-0,57). En la tabla 1 se resumen los resultados de los ensayos clínicos más relevantes con probióticos en la prevención de la DAA<sup>10-22</sup>.

*Saccharomyces boulardii* se ha empleado también con cierto éxito en la prevención de las recurrencias de la DAA por *C. difficile*. McFarland et al<sup>23</sup>, en un ensayo clínico aleatorizado, realizado en 60 pacientes con DAA por *C. difficile* recidivante, en el que se añadía *S. boulardii* o placebo al tratamiento convencional, demostraron la reducción de la tasa de aparición de nuevos episodios (9/26 con *S. boulardii* frente a 22/34 con placebo;  $p = 0,04$ ). El mismo grupo de investigadores ha publicado recientemente un segundo estudio en el que se confirman los efectos beneficiosos de esta levadura combinada con vancomicina oral en la prevención de recurrencias de DAA por *C. difficile*<sup>24</sup>.

### Inmunización frente a *Clostridium difficile*

*C. difficile* es una bacteria muy prevalente en la población general que forma parte de la flora saprofita intestinal. El papel de la inmunidad específica en la patogenia de la enfermedad es desconocido; entre el 15 y el 60% de los neonatos está colonizado por *C. difficile* y, pese a la inmadurez de su sistema inmunológico, es excepcional que desarrollen infecciones sintomáticas. Por el contrario, en la población adulta sana las tasas de colonización son inferiores al 5%, mientras que la proporción de personas con anticuerpos séricos frente a *C. diffi-*

*le* es alta y el riesgo de desarrollo de infección sintomática asociada al uso de antibióticos es mayor que en el lactante. Por tanto, aunque encontráramos una vacuna eficaz para aplicarla a los pacientes con riesgo de desarrollar una DAA por *C. difficile*, es posible que los anticuerpos generados no fueran eficaces en la prevención de la infección sintomática por cepas toxigénicas de esta bacteria. En cualquier caso, la inmunización activa frente a *C. difficile* se ha evaluado tanto en modelos experimentales como en voluntarios sanos<sup>25</sup>, con resultados iniciales prometedores, ya que se ha obtenido tanto respuesta de anticuerpos específicos en suero como IgA secretora en heces.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Gopal RG, Mahankali RCS, Starke I. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in patients with community-acquired lower respiratory infection being treated with levofloxacin compared with beta-lactam-based therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:697-701.
2. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2003;9:730-3.
3. ● Khan R, Cheesbrough J. Impact of changes in antibiotic policy on *Clostridium difficile*-associated diarrhoea (CDAD) over a five-year period in a district general hospital. *J Hosp. Infect* 2003;54:104-8.
4. Johnson S, Gerding DN, Olson MM, Weiler MD, Hughes RA, Clabots CR, et al. Prospective, controlled study of vinyl glove use to interrupt *Clostridium difficile* nosocomial transmission. *Am J Med* 1990;88:137-40.

5. Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998;128:989-95.
6. ● Cassone M, Serra P, Mondello F, Girolamo A, Scafetti S, Pistella E, et al. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* subtype *Boulardii* fungemia in patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism. *J Clin Microbiol* 2003;41:5340-3.
7. ● Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Saxelin M, Vaara M, Ruutu P, et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis* 2002;35:1155-60.
8. ●● D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002;324:1361.
9. Cremonini F, Di Caro S, Santarelli L, Gabrielli M, Candelli M, Nista EC, Lupascu A, et al. Probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Dig Liver Dis* 2002; 34(Suppl 2):S78-S80.
10. Adam J, Barret A, Barret-Bellet A. Essais cliniques contrôlés en double insu de l'ultra-levure lyophilisée: étude multicentrique par 25 médecins de 388 cas. *Gaz Med Fr* 1977;84:2072-8.
11. Gotz V, Romankiewicz JA, Moss J, Murray HW. Prophylaxis against ampicillin-associated diarrhea with a lactobacillus preparation. *Am J Hosp Pharm* 1979;36:754-7.
12. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, Van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology* 1989;96:981-8.
13. Wunderlich PF, Braun L, Fumagalli I, D'Apuzzo V, Heim F, Karly M, et al. Double-blind report on the efficacy of lactic acid-producing enterococcus SF68 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and in the treatment of acute diarrhoea. *J Int Med Res* 1989;17:333-8.
14. Tankanow RM, Ross MB, Ertel IJ, Dickinson DG, McCormick LS, Garfinkel JF. Double blind, placebo-controlled study of the efficacy of lactinex in the prophylaxis of amoxicillin-induced diarrhoea. *DICP, Ann Pharm* 1990;24:382-4.
15. Orrhage K, Brismar B, Nord CE. Effects of supplements of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus acidophilus* on intestinal microbiota during administration of clindamycin. *Microb Ecol Health Dis* 1994;7:17-25.
16. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol* 1995;90:439-48.
17. Lewis SJ, Potts LF, Barry RE. The lack of therapeutic effect of *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in elderly patients. *J Infect* 1998;36:171-4.
18. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999;135:564-8.
19. Thomas MR, Litin SC, Osmon DR, Corr AP, Weaver AL, Lohse CM. Lack of effect of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated diarrhea: a randomized, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001;76:883-9.
20. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001;138:361-5.
21. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, et al. The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:163-9.
22. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkanen H, Salminen S, Maunula L, et al. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* (Evanston) 1999; 104:e64.
23. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913-8.
24. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012-7.
25. Aboudola S, Kotloff KL, Kyne L, Warny M, Kelly EC, Sougioultzis S, et al. *Clostridium difficile* vaccine and serum immunoglobulin G antibody response to toxin A. *Infect Immun* 2003;71:1608-10.