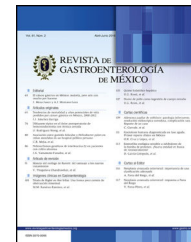




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Diarrea asociada a antibióticos: características clínicas y presencia de *Clostridium difficile*



A. Rodríguez-Varón, O.M. Muñoz*, J. Pulido-Arenas, S.B. Amado y M. Tobón-Trujillo

Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Recibido el 7 de junio de 2016; aceptado el 10 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 18 de marzo de 2017

PALABRAS CLAVE

Diarrea;
Antibióticos;
Clostridium difficile;
Reacción en cadena
de la polimerasa

Resumen

Introducción y objetivos: Hasta ahora existe información insuficiente en Colombia y Latinoamérica que permita establecer las características clínicas de los pacientes con diarrea asociada a antibióticos (DAA). El presente estudio busca describir las características clínicas y determinar la presencia de *Clostridium difficile* (CD) utilizando PCR en pacientes con DAA.

Materiales y métodos: Se evaluó a 43 pacientes con DAA manejados en el Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá (Colombia). Se recolectó información de forma prospectiva con respecto a las características demográficas, el perfil de uso del manejo antibiótico recibido, las manifestaciones clínicas, los factores de riesgo y los reportes de paraclínicos. Adicionalmente se realizó prueba de PCR en tiempo real (Xpert® de Cepheid, Sunnyvale, CA, United States) para CD.

Resultados: La edad media fue 58 años (DE 19.31). La mayoría de los pacientes recibieron 2 o más antibióticos (62.9%), siendo los betalactámicos los más frecuentemente utilizados. El rango de días de hospitalización estuvo entre 2 y 104, con mediana de 10 días. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron dolor y distensión abdominal, seguidas de fiebre y taquicardia; 23 pacientes tuvieron análisis coproscópico no inflamatorio y 18 falla renal en el momento del diagnóstico. El nivel promedio de albúmina fue 2.4 mg/dl (DE 0.7). En 6 pacientes (13.95% de los casos) se documentó la presencia de CD mediante PCR.

Conclusiones: Los pacientes con DAA se caracterizan por tener una alta frecuencia de comorbilidades severas y estancias hospitalarias prolongadas. La presencia de CD en solo el 13.9% de los casos nos sugiere que deben considerarse otras causas de diarrea en el paciente hospitalizado.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Cra. 7 N.º 40-62, Piso 7, Oficina 713, Bogotá, Colombia. Teléfono:+5946161; ext. 2340; celular: 3152530980. Correo electrónico: o.munoz@javeriana.edu.co (O.M. Muñoz).

KEYWORDS

Diarrhea;
Antibiotics;
Clostridium difficile;
Polymerase chain
reaction

Antibiotic-associated diarrhea: Clinical characteristics and the presence of *Clostridium difficile*

Abstract

Introduction and aims: Evidence in Colombia and Latin America has been insufficient for establishing the clinical characteristics of patients with antibiotic-associated diarrhea (AAD). The present study attempts to describe the clinical characteristics of patients with AAD and to determine the presence of *Clostridium difficile*, utilizing the polymerase chain reaction (PCR) technique.

Materials and methods: Forty-three patients with AAD, managed at the *Hospital Universitario San Ignacio* in Bogotá, Colombia, were evaluated. Prospective patient information was collected, with respect to demographic characteristics, profile of the antibiotic management received, clinical manifestations, risk factors, and paraclinical reports. In addition, the real time PCR test for *Clostridium difficile* (Cepheid Xpert[®], Sunnyvale, CA, United States) was performed.

Results: Patient mean age was 58 years (19.31 SD). The majority of the patients received 2 or more antibiotics (62.9%) and the beta-lactams were the most frequently used. Hospital stay ranged from 2 to 104 days with a median of 10 days. The most frequent clinical manifestations were abdominal pain and bloating, followed by fever and tachycardia. At the time of diagnosis, 23 patients had noninflammatory results in the stool sample analyses and 18 had kidney failure. The mean level of albumin was 2.4 mg/dl (0.7 SD). The presence of *Clostridium difficile* was documented through PCR in 6 patients (13.95% of the cases).

Conclusions: AAD patients were characterized by a high frequency of severe comorbidities and prolonged hospital stay. The presence of *Clostridium difficile* in only 13.9% of the cases suggests that other causes of diarrhea in the hospitalized patient should be considered.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

La diarrea es un evento adverso frecuente durante los tratamientos antibióticos y una condición relativamente común entre los pacientes hospitalizados. La mayoría de los casos de diarrea asociada a antibióticos (DAA) son secundarios a la alteración de la microflora intestinal fisiológica y al sobrecrecimiento de microorganismos patógenos. Esta alteración lleva a una reducción en el metabolismo de hidratos de carbono y ácidos biliares por parte de la microflora, con la consecuente diarrea osmótica o secretora¹. Adicionalmente, se han descrito alergias, toxinas y efectos directos sobre la motilidad intestinal de algunos medicamentos y antibióticos. La incidencia de DAA varía desde un 5-25%, dependiendo del antibiótico utilizado^{2,3}, reportándose hasta en un 30% de los pacientes que han recibido antibióticos⁴.

La infección por *Clostridium difficile* (CD) es la causa de aproximadamente el 20% de las DAA y de prácticamente el total de las colitis pseudomembranosas, que es la manifestación más severa de la DAA⁵⁻⁷. Recientemente, el estudio de Elseviers et al.⁸ encontró una incidencia del 5.63% de infección confirmada por CD.

Existen múltiples métodos para aproximarse al diagnóstico de la infección por CD. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) es una técnica altamente sensible que utiliza iniciadores de ADN para amplificar dos genes específicos diferentes de las cepas toxigénicas del CD: *tcdB* que codifica la toxina B y *tcdC* que codifica una vía reguladora de la toxina. Esta prueba tiene como ventajas su alta sensibilidad

y especificidad; sin embargo, no permite diferenciar entre infección activa y portadores asintomáticos⁹, su utilización en Latinoamérica había estado restringida por los altos costos. Esta limitación se ha venido corrigiendo en los últimos años.

Hasta el momento, en Colombia y Latinoamérica existe poca información con respecto a las características clínicas de la DAA, limitándose a aquellos con infección por CD¹⁰. El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas de los pacientes con DAA y describir la primera experiencia a nivel latinoamericano utilizando la técnica de PCR para determinar la presencia de CD en este grupo de pacientes.

Material y métodos

En este estudio observacional prospectivo tipo serie de casos se incluyó a pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario San Ignacio (Bogotá, Colombia) con diagnóstico DAA desde febrero del 2014 hasta agosto del 2015. Se consideró como criterio de inclusión la presencia de deposiciones con disminución de la consistencia, en más de 3 ocasiones al día, durante al menos 48 h³. Adicionalmente, los pacientes debían haber recibido antibióticos durante al menos 48 h dentro de los 90 días previos al inicio de la diarrea. Se excluyó a pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, amebiasis, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, uso de laxantes o

nutrición enteral en las 48 h previas al momento del inicio de la diarrea.

Se procedió a recolectar la información mediante entrevista directa y revisión de historias clínicas con respecto a edad, sexo, manejos antibióticos recibidos y duración de los mismos, número de deposiciones, presencia de moco o sangre en las mismas, duración de la hospitalización, manifestaciones clínicas y reporte de paraclínicos evaluados al momento del diagnóstico, incluyendo hemograma, análisis coproscópico, creatinina y albúmina. Adicionalmente, se evaluó la presencia de factores de riesgo, como uso de inmunosupresores, neoplasia activa, hospitalización o cirugía gastrointestinal reciente, residencia en instituciones de cuidado crónico o asilos para ancianos y estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

En todos los pacientes se procedió a realizar prueba de PCR para CD, mediante técnica de PCR en tiempo real, Xpert® del laboratorio Cepheid (Sunnyvale, CA, EE. UU.). Las muestras se fueron recolectadas en un recipiente estéril. Para garantizar la calidad de las muestras se verificó que las muestras fueran congeladas dentro de la primera media hora posterior a la recolección. Los resultados de las pruebas estuvieron disponibles a los médicos tratantes.

Los resultados se analizaron utilizando el programa estadístico STATA 11, presentando la información de las variables continuas como medias y desviaciones estándar cuando se cumplió el supuesto de distribución normal, o medianas y rango intercuartílico cuando no. Los datos de variables categóricas se presentan como proporciones.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 43 pacientes con diagnóstico de DAA. Las características demográficas de la población se presentan en la [tabla 1](#). El rango de días de hospitalización estuvo entre 2 y 104 días, con mediana de 10 días. La mayoría de los pacientes recibieron 2 o más antibióticos (62.9%), siendo los betalactámicos los más frecuentemente utilizados.

Las manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico y los factores de riesgo identificados se presentan en las [tablas 2 y 3](#), respectivamente. En el 27.9% de los pacientes se documentó el uso de inmunosupresores, siendo los más frecuentes los quimioterapéuticos para manejo del cáncer (18.6%) y el uso de corticoides (13.9%).

En cuanto a las características de la diarrea, se encontró que en promedio presentaron 4.8 (DE 2.1) deposiciones al día, con una mediana de duración de la diarrea de 4 días en el momento del diagnóstico. En lo referente a la evolución de la diarrea, esta resolvió en todos los pacientes, posterior a la suspensión del antibiótico. El rango de duración total de la diarrea estuvo entre 2 y 21 días. De los 43 pacientes, 23 tuvieron análisis coproscópico no inflamatorio. El nivel promedio de albúmina fue de 2.4 mg/dl (DE 0.7); 18 de los 43 pacientes (41.8%) presentaron falla renal definida como creatinina mayor a 1.3 mg/dl. El promedio de leucocitos en el hemograma fue 10,674 cél/ml (DE 6,676). Ninguno de los pacientes falleció durante el seguimiento.

En 6 pacientes (13.95% de los casos) se documentó la presencia de CD mediante técnica de PCR. Llamó la atención la mayor frecuencia de casos de CD en pacientes que

Tabla 1 Características demográficas de los pacientes y perfil de uso de antibióticos

Variables	N = 43
Edad, media (DE), años	58 (19.31)
Sexo, hombres/mujeres	13/30
Duración de hospitalización, mediana (RIC), días	10 (6-20)
Duración de tratamiento antibiótico, mediana (RIC), días	7 (5-15)
Número de antibióticos, n (%)	
1	16 (37.2)
2	18 (41.9)
3	7 (16.3)
4	2 (4.7)
Antibióticos utilizados, n (%)	
Penicilinas	32 (74.4)
Cefalosporina	10 (23.3)
Metronidazol	2 (4.7)
Aminoglucósido	1 (2.3)
Clindamicina	5 (11.6)
Vancomicina	15 (34.9)
Quinolonas	2 (4.7)
Macrólido	5 (11.6)
Otro	8 (18.6)

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 2 Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico y características clínicas de la diarrea

Variables	N = 43
Fiebre, n (%)	15 (34.9)
Dolor abdominal, n (%)	24 (55.8)
Distensión abdominal, n (%)	15 (34.9)
Hipotensión, n (%)	10 (23.3)
Taquicardia, n (%)	28 (65.1)
Desaturación, n (%)	10 (23.3)
Numero de deposiciones día, n (DE)	4.8 (2.1)
Duración de la diarrea (días)	4

Fiebre: temperatura mayor de 38 °C durante los días que presenta el episodio de diarrea asociada a antibióticos. Hipotensión: tensión arterial sistólica < 90 mmHg, tensión arterial diastólica < 60 mmHg o tensión arterial media < 65 mmHg, registrando el valor más bajo en las 48 h previas. Taquicardia: FC mayor a 100 al momento del diagnóstico. Desaturación: saturación arterial de oxígeno menor al 90% registrando la más baja en las 48 h previas al diagnóstico.

habían estado hospitalizados en la UCI (4 de 11) que entre aquellos que no tenían este factor de riesgo (2 de 32); de forma similar, resultó más frecuente el CD en pacientes con hospitalización previa reciente (5 de 22 vs. 1 de 21) y con cirugía gastrointestinal reciente (3 de 5 vs. 3 de 38). No se evidenció la misma tendencia asociada al uso de inmunosupresores o a la presencia de neoplasias activas. De igual forma, no se encontró relación entre el tipo o el número de antibióticos recibidos y la presencia de CD. De los 6 casos con PCR positiva para CD, 4 presentaron análisis coproscópico no

Tabla 3 Factores de riesgo

Variabes	N=43
Cáncer activo, n (%)	14 (32.6)
Hospitalización previa, n (%)	22 (51.2)
Cirugía gastrointestinal, n (%)	7 (16.3)
Manejo en UCI, n (%)	11 (25.6)
Residencia en asilo, n (%)	2 (4.7)
Uso de inmunosupresores, n (%)	12 (27.9)
Uso de IBP, n (%)	29 (67.4)

Cáncer activo: neoplasia activa diagnosticada por imagen o histología. Hospitalización previa: hospitalización por mínimo 48 h en los 90 días previos. Cirugía gastrointestinal: en los 90 días previos. Manejo en UCI: durante al menos 24 h durante la hospitalización donde se detectó la diarrea. IBP: inhibidor de la bomba de protones.

inflamatorio. Todos los pacientes con infección por CD recibieron tratamiento con vancomicina por vía oral de acuerdo con el protocolo institucional y tuvieron una evolución clínica favorable posterior al manejo.

Discusión

El presente es el primer estudio que describe las características demográficas, los perfiles de uso de manejo antibiótico, las manifestaciones clínicas, los factores de riesgo y los reportes de paraclínicos en pacientes colombianos con DAA. Adicionalmente, es el primero que evalúa la frecuencia de CD utilizando la PCR en Latinoamérica.

Al evaluar las características demográficas y clínicas de los pacientes con DAA, resultó llamativa la alta frecuencia con la que se venían utilizando múltiples antibióticos de forma simultánea. En un porcentaje importante de los pacientes se identificaron hipoalbuminemia y falla renal aguda, posiblemente asociado a la severidad de las patologías de base y enfermedades crónicas. Es importante mencionar que el análisis coproscópico no es una prueba que tenga hallazgos característicos en la DAA, dado que aproximadamente un 50% fue no inflamatorio.

En comparación con otros autores⁸, encontramos varias diferencias entre las poblaciones. La edad de nuestros pacientes fue menor (58 vs. 71.9 años), la mayoría de nuestros pacientes fueron mujeres (69.7 vs. 46.5%), la duración del tratamiento antibiótico fue menor en nuestro hospital (4.9 vs. 7 días) y el número de pacientes con DAA que recibieron más de un antibiótico fue mayor (62.9 vs. 31%). Esto probablemente asociado a que nuestro hospital es un centro de atención de IV nivel, donde la complejidad de los pacientes atendidos es alta, la mayoría de ellos con múltiples comorbilidades y con requerimiento de un mayor número de antibióticos.

Dentro de los factores de riesgo más frecuentemente asociados a DAA encontramos el antecedente de hospitalización previa en los últimos 90 días (51.2%), la presencia de cáncer activo (32.6%) el uso de inmunosupresores como quimioterapéuticos y esteroides (27.9%) y la estancia previa en UCI (25.6%). De forma similar a lo reportado en otros estudios previos, se encontró que las penicilinas fueron los antibióticos más frecuentemente utilizados (74.4 vs. 64.8%).

Respecto a la infección por CD, se confirmó en 6 de los 43 casos (13.9%) por PCR, frecuencia similar a la reportada en series mayores, como la de Kyne et al., donde la incidencia de infección por CD fue del 15%¹¹ y entre el 15 y el 25% de acuerdo con otros autores^{12,13}. Nuestros hallazgos son similares a lo reportado en la bibliografía respecto a mayor frecuencia de infección por CD en pacientes con hospitalización previa, estancia en UCI y cirugía gastrointestinal reciente.

Las mayores limitaciones de nuestro estudio son el diseño observacional descriptivo que no nos permite establecer causalidad, el reducido tamaño de la muestra y el hecho de haberse llevado a cabo en un solo hospital. A pesar de esto, resulta una fortaleza la recolección prospectiva de la información que nos permitió limitar la posibilidad de sesgos asociados al reporte incompleto de los datos en las historias clínicas y el procesamiento de las muestras de PCR bajo estrictos parámetros de calidad.

Nuestros datos nos permiten conocer los factores clínicos y demográficos de la DAA en nuestro país teniendo en cuenta la poca información sobre esta entidad en Latinoamérica y resultan un punto de partida importante para definir las estrategias terapéuticas y de prevención en nuestro medio. La alta incidencia de hipoalbuminemia y falla renal en pacientes con DAA, así como la presencia de factores de riesgo como inmunosupresión y hospitalizaciones recientes deben invitarnos a abordar estos pacientes de forma integral, entendiendo la importancia de manejar de forma simultánea las múltiples comorbilidades. Adicionalmente, los datos nos invitan a reevaluar el uso simultáneo de múltiples antibióticos y a dejar esta alternativa terapéutica solo para aquellos casos en que sea absolutamente necesario.

Por último, vale la pena resaltar que solo un 15% de los pacientes con DAA tuvieron positividad para CD en la prueba de PCR, por lo que resulta muy importante considerar otras causas de diarrea en el paciente hospitalizado.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses por la realización de este trabajo.

Agradecimientos

Agradecemos a los gastroenterólogos que participaron en el estudio.

Referencias

1. Gorkiewicz G. Nosocomial and antibiotic-associated diarrhoea caused by organisms other than *Clostridium difficile*. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33 Suppl 1:S37–41.
2. Högenauer C1, Hammer HF, Krejs GJ, et al. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;27:702–10.
3. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: A prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:43–50.
4. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;37:1959–69.
5. Tabaqchali S, Wilks M. Epidemiological aspects of infections caused by *Bacteroides fragilis* and *Clostridium difficile*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11:1049–57.
6. Bartlett JG. Management of *Clostridium difficile* infection and other antibiotic-associated diarrhoeas. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:1054–61.
7. Spencer RC. Clinical impact and associated costs of *Clostridium difficile*-associated disease. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41 Suppl 3:5–12.
8. Elseviers MM, van Camp Y, Nayaert S, et al. Prevalence and management of antibiotic associated diarrhea in general hospitals. *BMC Infect Dis*. 2015;15:129.
9. Solomon DA, Miner DA Jr. ID learning unit: Understanding and interpreting testing for *Clostridium difficile*. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1:1.
10. Becerra MG, Ospina S, Leon S, et al. Factores de riesgo para la infección por *Clostridium difficile*. *Infectio*. 2011;15:220–6.
11. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, et al. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 2002;34:346–53.
12. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346:334–49.
13. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT, et al. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med*. 1994;330:257–62.