

Impacto, tratamiento y prevención de las complicaciones gastrointestinales asociadas al consumo de antibióticos



Impacto, tratamiento y prevención de las complicaciones gastrointestinales asociadas al consumo de antibióticos

Salvador Altimir Losada

Guillermo Álvarez Calatayud

Clàudia Arajol González

José Luis Cañada Merino

Ignacio Galicia de Pedro

Jordi Guardiola Capón

Francisco Guarner Aguilar

Jesús Saavedra Lozano

M.^a Mar Santos Sebastián

Las opiniones expresadas por los autores no reflejan necesariamente la postura de la SEPYP”.

© 2015 EdikaMed, S.L. Josep Tarradellas, 52 - 08029 Barcelona • www.edikamed.com

ISBN: 978-84-7877-837-9

Impreso por: Estella Print Depósito legal: B. 5519-2015

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción parcial o total de esta obra. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Dirijase a EdikaMed S.L., o a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar, escanear o hacer copias digitales de algún fragmento de esta obra.

Índice

1	Uso de antibióticos en el ámbito extrahospitalario. Situación actual en España..... 1 <i>José Luis Cañada Merino</i> Médico de Familia. Centro de Salud Algorta. Getxo. Vizcaya
2	Impacto del consumo de antibióticos en la microbiota intestinal..... 13 <i>Francisco Guarner Aguilar</i> Jefe Clínico del Servicio de Aparato Digestivo Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
3	Clínica y diagnóstico de la diarrea asociada a antibióticos. Infección por <i>Clostridium difficile</i>..... 27 <i>Jordi Guardiola Capón*</i> , <i>Clàudia Arajol González**</i> * Jefe Clínico del Servicio de Aparato Digestivo ** Médico Especialista en Aparato Digestivo Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona
4	Diarrea asociada a antibióticos en el anciano..... 37 <i>Salvador Altimir Losada</i> Unidad de Geriátria. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona
5	Diarrea asociada a los antibióticos en la infancia..... 45 Guillermo Álvarez Calatayud*, Jesús Saavedra Lozano**, M. ^a Mar Santos Sebastián** * Sección de Gastroenterología Pediátrica ** Sección de Infectología Pediátrica Hospital General Gregorio Marañón. Madrid
6	Recomendaciones sobre la prevención y tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos..... 57 <i>Ignacio Galicia de Pedro</i> Farmacólogo clínico. Instituto Fundación Teófilo Hernando Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

Uso de antibióticos en el ámbito extrahospitalario. Situación actual en España

1

José Luis Cañada Merino

Médico de Familia. Centro de Salud Algorta. Getxo. Vizcaya

Situación actual y epidemiología del consumo de antibióticos extrahospitalario

Los médicos de atención primaria solemos prescribir de forma bastante uniforme antihipertensivos, hipolipemiantes, antidepresivos, broncodilatadores, etc., pero no antimicrobianos. Los datos europeos del año 2010 sobre el empleo de antibióticos de uso sistémico (grupo J01 en la clasificación anatómico-terapéutica-química) en la comunidad así lo indican, con valores que van de las 11,1 dosis/1.000 habitantes/día (DHD) en dos de los países bálticos, o las 11,2 de Holanda, a las 39,4 DHD de Grecia. España ha mejorado cuantitativamente en los últimos años, con 20,3 DHD en 2010 (la media europea se halla en 18,3 DHD), aunque tenemos un asterisco, que significa que solo se contabilizan datos de reembolso y no refleja, por tanto, el consumo real de antimicrobianos, ya que no se incluye el uso de antibióticos por parte de médicos privados o los que se siguen vendiendo en las oficinas de farmacia sin receta oficial [1].

Actualmente, se considera que cada año, aproximadamente 400.000 pacientes, sufren una infección cuya etiología es una de las cinco bacterias multirresistentes más comunes, y unos 25.000 mueren como consecuencia directa de dicha infección. En este sentido, nos encontramos con que España es uno de los países con mayor consumo de antibióticos por paciente de toda la Unión Europea y también uno de los países con más tasa de resistencias y mayor utilización de ellos. Los 10 principios activos más empleados significan el 80% del uso total de todos los antibióticos prescritos en el

ámbito extrahospitalario. La mayor contribución se debe al uso de la amoxicilina, sola o en asociación con el ácido clavulánico.

Según el último informe publicado acerca de la utilización de antibióticos en España por la European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net), publicado en el año 2011, el consumo de antibióticos para uso sistémico en España ha ido incrementándose paulatinamente en los últimos años hasta alcanzar la cifra de 20,9 DHD. Se advierte, asimismo, que estos datos no incluyen la prescripción sin reembolso, así como tampoco el consumo de antibióticos fuera de la prescripción [2]. En el análisis de la evolución de este consumo también se observa como ha disminuido el consumo de penicilinas de amplio espectro aunque, por el contrario, se ha incrementado la prescripción de la combinación de penicilinas con inhibidores de las betalactamasas, los cuales producen un impacto en el ecosistema aun mayor.

Informes realizados sobre el consumo de antibióticos afirman que, en general, el 85-90% de todos los antibióticos consumidos en un país en medicina humana se prescriben en atención primaria, y que el 50% de las prescripciones son de dudoso o nulo valor terapéutico (Bjerrum, 2010; Bjerrum, 2011). Este consumo se considera especialmente elevado en los niños menores de 5 años, una población muy vulnerable al impacto de los antibióticos, así como también en las personas de más de 65 años [3].

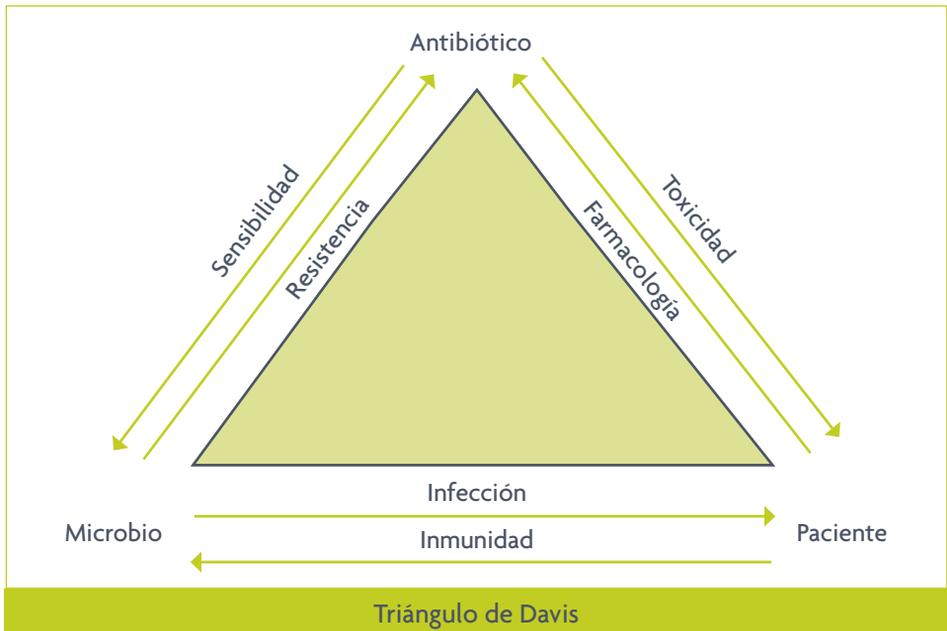
Estos grupos de población especialmente afectados por el elevado consumo de antibióticos serán foco específico de la presente guía.

Situación actual del uso de antibióticos

- El 40% de los fármacos prescritos son antibióticos
- Se usan muchos antibióticos de amplio espectro durante mucho tiempo
- Entre el 25% y 75% de esos tratamientos son inapropiados
- Los centros de salud tienen escasos recursos para realizar actividades de control de las infecciones así como de una política de antibióticos

■ Tratamiento etiológico frente a tratamiento empírico

Desde el punto de vista de la atención primaria, podríamos comenzar diciendo que, si bien es posible el tratamiento etiológico, es muy poco probable que se realice en la mayoría de las infecciones que acontecen dentro de la comunidad y con diagnóstico



enteramente ambulatorio [4]. Hoy por hoy existen muy pocas patologías de naturaleza infecciosa en las que podamos establecer un diagnóstico de certeza por medio de la identificación del microorganismo causante, al menos de una forma rápida. Por ello, cabe comenzar señalando que la mayor parte de las infecciones diagnosticadas en los centros de salud por los médicos de atención primaria seguirán siendo tratadas desde un punto de vista empírico, aunque dirigido a la bacteria más probable involucrada en la infección.

Características de la infección en la comunidad

- *De naturaleza aguda*: la mayor parte de las infecciones que un médico de atención primaria atiende son agudas. Generalmente son de aparición brusca y desaparición rápida, y sin dejar secuela alguna en la mayor parte de las ocasiones.
- *En pacientes habitualmente sanos*: la mayoría de los pacientes que atendemos en las consultas son pacientes aparentemente sanos o que, aunque tengan algún tipo de enfermedad crónica, ésta no representa un verdadero factor de riesgo para que la adquisición de una infección represente un compromiso real para su salud o que influya en mayor o menor medida en la evolución de la infección.

- *Dan manifestaciones localizadas*: la aparición del foco infeccioso nos proporcionará la clave para realizar el diagnóstico sindrómico y de esta forma ponernos sobre la pista del agente causal más probable, además de ayudarnos en la realización del análisis microbiológico por medio de las pruebas de laboratorio de microbiología.
- *Autolimitadas*: una buena parte de las infecciones de la comunidad presentan una evolución en principio benigna y autolimitada, tendiendo a la curación espontánea (como ocurre con las bronquitis agudas).
- *Habitualmente de etiología múltiple*: es muy poco frecuente en atención primaria que un proceso infeccioso sea causado por un solo microorganismo; así, una infección de orina puede estar provocada por bacterias diferentes (aunque la mayor parte de estas infecciones estén producidas por *Escherichia coli*). Por otra parte, también es posible que un mismo microorganismo esté relacionado con varios cuadros clínicos diferentes, como, por ejemplo, *Streptococcus pyogenes*, productor de la amigdalitis aguda y relacionado asimismo con impétigo, como entidades más frecuentes.
- *Solo una parte de las infecciones precisan un tratamiento antibiótico, y este será empírico en la mayoría de los casos*: en la atención primaria, solamente en los que tengamos acceso a un diagnóstico rápido (siempre y cuando este diagnóstico sea lo suficientemente sensible y específico), estaremos en condiciones de prescribir un antibiótico como tratamiento etiológico. Únicamente con estas condiciones de rapidez, sensibilidad y especificidad adecuadas podremos actuar de forma no empírica, condiciones que son difíciles de adecuar hoy por hoy a las consultas de atención primaria.

Tipos de pacientes en atención primaria

Sanos

La mayor parte de los pacientes atendidos en consulta son sanos o, al menos, aparentemente sanos, ya que si nos basamos en la definición que da sobre esta situación la Conferencia de Alma Ata, difícilmente podremos encontrar pacientes a los que clasificar como sanos. Esta conferencia (Kazajistán, 1978) reafirma tajantemente la salud como aquel estado de total bienestar físico, social y mental, y no simplemente la falta de enfermedades o malestares, siendo un derecho humano fundamental y convirtiendo a la búsqueda del máximo nivel posible de salud en la meta social más importante a nivel mundial, cuya realización requiere de la participación de otros sectores sociales y económicos en adición al sector salud.

Broncópatas

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), así como la bronquitis crónica y la limitación del flujo aéreo, son entidades de una elevada prevalencia en nuestras consultas. En España existen muy pocos datos de prevalencia sobre la EPOC y la mayor parte están sacados del estudio IBEREPOC. Un aspecto muy importante de los resultados de dicho estudio fue el alto grado de infradiagnóstico, pues el 78,2% de los casos confirmados por espirometría no tenían diagnóstico previo de EPOC. IBEREPOC estimó que en España 1.228.000 personas entre 40 y 69 años padecían EPOC [5].

Diabéticos

En este apartado podemos incluir tanto a los insulino-dependientes como los no insulino-dependientes.

Hipertensos

La hipertensión arterial es posiblemente, quitando las enfermedades infecciosas, el apartado donde el médico de atención primaria encuentra su principal objetivo, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico —sobre todo ahora, que las cifras de presión arterial óptimas son cada vez menores—.

Cardiópatas

Tanto los pacientes con cardiopatía isquémica como los de insuficiencia cardiaca congestiva crónica, si bien no siempre son seguidos directamente por el médico de primaria, sí son pacientes de un elevado riesgo frente a la infección.

Nefrópatas

La insuficiencia renal crónica terminal, por sus frecuentes ingresos hospitalarios, es una entidad sobre la que hay que tener un especial cuidado en la atención primaria, debido a la precaución con la que cabe instaurar un tratamiento antibiótico —debido fundamentalmente a que son pacientes polimedcados y en los que hay que ajustar la dosis en base a su función renal—.

Inmunocomprometidos

Una parte de los pacientes de las consultas de atención primaria padecen en alguna medida un cierto grado de compromiso inmunológico debido al uso frecuente de la corticoterapia.

Ancianos

Este grupo de pacientes, cada vez más numeroso, presenta un doble riesgo frente a la infección. Por una parte, el riesgo propio de la edad y, por otra, a la condición de que muchos de ellos están en residencias de la tercera edad, situación que comporta una mayor posibilidad de transmisión de enfermedades.

Mecanismo de acción de los antibióticos usados en los extremos de la vida

Un alto porcentaje de los tratamientos antibióticos administrados se considera inapropiado, especialmente porque la mayoría de tratamientos son empíricos, se indican a menudo para tratar colonizaciones y se utilizan en exceso los antibióticos de amplio espectro durante demasiado tiempo. Las principales consecuencias del uso inadecuado son el incremento de las resistencias microbianas, la alteración de la microbiota intestinal, que puede provocar un estado de disbiosis, y los efectos adversos en esta población de ancianos frágiles y debilitados inmunológicamente.

Los antibióticos y los quimioterápicos más importantes en medicina y utilizados en los extremos de la vida se pueden encuadrar, por su mecanismo de acción, en cuatro grupos claramente distintos:

- Antibióticos que interfieren en la síntesis de la pared bacteriana.
- Antibióticos que interfieren en la síntesis de proteínas.
- Antibióticos que interfieren en la síntesis o el funcionamiento de los ácidos nucleicos.
- Antibióticos que alteran la estructura y función de la membrana citoplasmática de los microorganismos.

Antibióticos que interfieren en la síntesis de la pared bacteriana

La pared que envuelve la bacteria, rodeando a la membrana citoplasmática, es una estructura fortísima, cuya misión es principalmente de soporte. Cualquier alteración en la integridad estructural de esta pared supone para la bacteria el gran peligro de estallar por choque osmótico. Todos los antibióticos de utilidad médica que actúan sobre la pared bacteriana lo hacen interfiriendo de alguna forma con la síntesis del peptidoglicano, que confiere la resistencia a la pared.

Los siguientes antibióticos actúan sobre alguno de los pasos en la formación de este peptidoglicano:

- *Fosfomicina*: actúa impidiendo la formación del ácido murámico mediante la inhibición del primer estadio de la síntesis de peptidoglicano de la pared bacteriana, por inhibición de la enzima enol-piruvil-transferasa.
- *Betalactámicos*: penicilinas y cefalosporinas que actúan sobre la misma pared bacteriana, debilitándola e impidiendo que se complete el último estadio de síntesis al inhibir la síntesis del peptidoglicano.

Antibióticos que interfieren en la síntesis de proteínas

Los mecanismos básicos de síntesis de proteínas son similares en las bacterias y en las células eucarióticas. Sin embargo, hay pequeñas diferencias entre ambos sistemas que permiten la acción selectiva de ciertos antibióticos, capaces de intervenir en la síntesis de proteínas de las bacterias sin afectar para nada la de las células eucarióticas (humanas).

Aminoglucósidos

Todos los antibióticos que pertenecen a este grupo actúan de la misma manera: su acción recae sobre los ribosomas y sus procesos de síntesis proteica. La mayor parte de lo que se conoce del mecanismo de acción de estos antibióticos se debe al estudio de la estreptomycin. Los demás aminoglucósidos actúan de forma semejante. En el ribosoma, los aminoglucósidos tienen su acción principalmente en la subunidad 30S, donde cada uno de ellos se unirá a diferentes proteínas. Ello implica que se provoque un error de lectura del RNA-mensajero, con producción de una proteína bacteriana anómala que ocasiona, en consecuencia, la muerte bacteriana.

Macrólidos

Ejercen su efecto inhibitor de la síntesis de proteínas, uniéndose de forma irreversible a una proteína que se encuentra en el interior de la fracción 50S del ribosoma. Afectan básicamente al proceso de translocación, quedando interrumpida la elongación de la proteína.

Lincomicina y clindamicina

Ambas actúan de forma similar, tomando contacto con un receptor a nivel de la fracción 50S del ribosoma. Parece ser que interfieren la síntesis de proteínas en el inicio de la cadena.

Antibióticos que interfieren en la síntesis o la función de los ácidos nucleicos

Sulfamidas

Son análogos estructurales del ácido fólico y actúan interrumpiendo la síntesis de éste, que es elemento esencial para la síntesis de los ácidos nucleicos.

Trimetoprim

Es un análogo estructural del radical pteridina, uno de los tres que componen el ácido dihidrofólico. Compite con éste y anula por completo su acción. La combinación de sulfamida y trimetoprim se ha comprobado que ejerce un efecto sinérgico como inhibidor del metabolismo bacteriano.

Nitrofurantoínas

El mecanismo preciso por el que ejercen su poder bactericida puede estar relacionado con su capacidad de producir daños en las moléculas de ADN.

Rifampicina

Inhibe la síntesis de ARN mensajero interfiriendo directamente sobre la enzima ARN polimerasa dependiente de ADN. Solo se prescribe en atención primaria para el tratamiento de la tuberculosis.

Antibióticos que actúan sobre la membrana citoplasmática

Éste es un grupo de antibióticos que alteran la estructura de la membrana citoplasmática. Algunos son eficaces solo frente a las bacterias, y otros, la mayoría, lo son contra las membranas citoplasmáticas de los hongos. Actúan asociándose íntimamente con la membrana citoplasmática, formando poros por los que sale al exterior material citoplasmático. No son habituales como tratamiento en atención primaria.

Principales antibióticos utilizados en Atención Primaria

- Betalactámicos
- Macrólidos
- Quinolonas

Mecanismos de adquisición de resistencia a los antibióticos

Causas bioquímicas de la resistencia a los antimicrobianos

Disminución de la permeabilidad

La penetración de antimicrobianos a través de la membrana externa de las bacterias gramnegativas puede tener lugar por medio del lipopolisacárido o por medio de las porinas (canales hidrófilos). La pérdida de una o más porinas o su modificación estructural, haciéndolas más estrechas (física o funcionalmente), disminuye la penetración de los antimicrobianos. También se han descrito modificaciones del lipopolisacárido a causa de la disminución de la permeabilidad de la membrana externa de estas bacterias.

La disminución aislada de la permeabilidad causa un bajo nivel de resistencia (incremento de 2 a 8 veces, por lo general) pero, asociada en el mismo microorganismo a otros mecanismos, contribuye a un notable aumento del nivel de resistencia.

Modificación del antimicrobiano

Se conocen múltiples ejemplos de este mecanismo. Las betalactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico, causando resistencia a los compuestos afectados. Se conocen cientos de variantes de este tipo de enzimas. Muchos microorganismos (en especial los gramnegativos) poseen genes intrínsecos que codifican enzimas de este tipo. La cantidad y la naturaleza de la enzima producida influyen en el fenotipo de resistencia observado. Algunas tienen un corto espectro de actividad, mientras que otras (betalactamasas de espectro extendido) hidrolizan muchos o la práctica totalidad de los betalactámicos actualmente disponibles.

Algunas betalactamasas son inhibidas por compuestos específicos (como el ácido clavulánico), por lo que las combinaciones de ciertos betalactámicos con dichos inhibidores permiten una acción antibacteriana clínicamente útil. Por desgracia, muchas bacterias muestran resistencia natural a dichas combinaciones, mientras que otras se han hecho resistentes a ellas.

Situación actual (extrahospitalaria) de las resistencias a los antibióticos

Una tercera parte de las consultas de atención primaria están relacionadas con enfermedades infecciosas y, de éstas, algo más de la mitad obedecen a infecciones del tracto respiratorio superior, la mayor parte de las cuales son procesos víricos autolimitados que no precisan antibiótico alguno. Sin embargo, se utilizan con frecuencia antibióticos para su tratamiento [6-8]. La utilización innecesaria de antibióticos genera resistencias, supone la medicalización de problemas banales y comporta mayores efectos secundarios y costes económicos, que se asocian a una mayor frecuentación a consultas médicas y urgencias. Datos del Proyecto europeo ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) sobre el empleo de antibióticos en atención primaria evidencian que en el año 2008 todavía se encuentran diferencias muy importantes en los países europeos. El mayor consumo se da en los del sur y este de Europa. España se sitúa en un nivel intermedio.

Datos de resistencias a los patógenos más frecuentes en infecciones respiratorias

Datos del estudio SAUCE 4 (Sensibilidad a los Antimicrobianos Utilizados en la Comunidad en España) referidos al periodo mayo 2006-junio 2007 de muestras procedentes de 34 hospitales comparados con las anteriores series (SAUCE 1, 2 y 3) muestran que las tasas de resistencia de los patógenos respiratorios más frecuentes (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* y *Haemophilus influenzae*) han disminuido en España en la última década [9].

Destaca el marcado descenso en la prevalencia de la resistencia de *S. pneumoniae* a las penicilinas (sólo un 0,9% de los aislados con CIM (concentración inhibitoria mínima) > 2 µg/ml). También se observa un descenso no significativo de la resistencia a eritromicina y ciprofloxacino.

Además, se observa un descenso también significativo de la resistencia de *H. influenzae* a la ampicilina. En cuanto a *S. pyogenes*, continúa siendo 100% sensible a penicilinas, pero no se observa una disminución significativa de la resistencia a eritromicina.

En el año 2014 se ha puesto en marcha, desde la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, un Grupo de Trabajo Coordinador para el desarrollo del «Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antimicrobianos».

Decálogo de actuaciones para el uso prudente de los antibióticos

1. Plantear actuaciones coordinadas sobre los factores de selección de resistencias en la comunidad y en el medio hospitalario.
2. Elaborar guías de práctica clínica de consenso amplio entre sociedades científicas que incorporen criterios para un empleo más racional de los antibióticos como, p. ej., la prevalencia local de la resistencia.
3. Disponer de métodos de diagnóstico rápido en las consultas de atención primaria tanto de adultos como de pediatría para disminuir la incertidumbre diagnóstica (tratamiento etiológico).
4. Promover cambios educativos tanto en la población como en los profesionales para mejorar sus expectativas acerca del uso razonado de los antibióticos.
5. Dispensar antibióticos sólo con receta médica.
6. En el hospital, instaurar programas institucionales de uso prudente.
7. En los centros socio-sanitarios, organizar programas locales para el diagnóstico adecuado de las infecciones, protocolos de tratamiento empírico y registro del consumo de antibióticos.
8. En veterinaria, vigilar activamente el empleo y las resistencias y fomentar las alternativas a los antibióticos y el registro de vacunas.
9. Implementar políticas de estímulo para que la industria desarrolle nuevos antibióticos y/o encontrar la manera de que los diferentes estados y autoridades lleven a cabo esa tarea.
10. Constituir grupos de trabajos cooperativos e intersectoriales con apoyo oficial para proponer planes de acción y estrategias conjuntas para afrontar la lucha contra la resistencia antimicrobiana.

Modificado de Campos J, et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 Supl 4:55-56.

Bibliografía

1. Llor C. ¿Puede mejorar el consumo de antimicrobianos en los pacientes ambulatorios de nuestro país? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:409-11.
2. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-surveillance-2011.pdf>
3. Campos J. Antibiotic use in the community -the prevalence as a starting point. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(10):589-90.
4. Cañada Merino JL. Antimicrobianos. ¿El tratamiento etiológico es posible en atención primaria? *Rev Esp Quimioter*. 2003;16(1):123-6.
5. Tercer documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Eds: García-Rodríguez JA (SEQ), Miravittles M (SEPAR), Mensa J (SEQ). Autores: por la SEQ, García-Rodríguez JA, Mensa J, Picazo JJ; por la SEPAR, Miravittles M, Monsó E; por la SEMES, Moya Mir MS, Martínez Ortiz de Zárate M; por la SEMG, Bárcena Caamaño M, Aguarón Pérez J; por la SEMERGEN, Cañada Merino JL, Quintano Jiménez JA; por la SEMI, Barberán J.
6. Llor C, Cots JM, Bjerrum L, et al. Prescripción de antibióticos en las infecciones del tracto respiratorio y factores predictores de su utilización. *Aten Primaria*. 2010;42:28-35.
7. Consenso sobre utilización de antibióticos en atención primaria AEPap, REAP, SEFAC, SEFC y SEMFYC 2006; Consenso SAEI y SAMFyC. *Aten Primaria*. 2007;39:209-18.
8. Torralba Guirao M, Gilabert Perramona A, Prat Casanovas A, et al. Utilización de antibióticos en Atención Primaria. *Farm Aten Primaria*. 2003;1:25-32.
9. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero J, Mazón A, et al.; the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(7):2953-9.

Francisco Guarner Aguilar

Jefe Clínico del Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

■ Estructura normal de la microbiota intestinal humana

El tracto gastrointestinal del ser humano, así como el de todos los animales vertebrados e invertebrados, es el hábitat natural de una gran colectividad de comunidades microbianas adaptadas desde tiempos ancestrales a las condiciones de vida del medio intestinal. El término microbiota define al conjunto de comunidades microbianas que colonizan un determinado nicho ecológico, de modo que llamamos microbiota intestinal al conjunto de microorganismos que viven en el intestino. El término microbioma se refiere al conjunto de genes de todos los microorganismos que constituyen una comunidad ecológica.

En años recientes se han adquirido suficientes conocimientos para comprender que la relación global entre organismo hospedador y microbiota intestinal es de mutualismo o simbiosis [1]. El hospedador presta un hábitat de condiciones idóneas para el crecimiento microbiano (temperatura, anaerobiosis y sustratos nutritivos), y las comunidades microbianas contribuyen a la fisiología del anfitrión. Podemos afirmar que las funciones del tubo digestivo, nutrición y defensa dependen no sólo de las estructuras propias (enzimas digestivas, motilidad, barrera mucosa, sistema inmunitario de las mucosas, etc.) sino también de la presencia y actividad de las comunidades microbianas que facilitan la extracción de energía y nutrientes de los alimentos, y estimulan el sistema inmunitario [1-3]. La microbiota intestinal es un órgano más, perfectamente integrado en la fisiología del individuo [2].

El estudio de las comunidades microbianas ha cambiado radicalmente tras la introducción de técnicas moleculares de secuenciación masiva, que han permitido avanzar en el conocimiento tanto de la composición microbiana en distintos medios biológicos y ambientales (animales, plantas, suelo, lagos) como de las funciones metabólicas e interacciones biológicas dentro de la comunidad. Estas técnicas son independientes del aislamiento y cultivo individual de cada especie, permitiendo una visión espectral de todos los componentes de la comunidad a través del análisis del material genético presente en el medio.

La aproximación más común consiste en la extracción del ADN de una muestra biológica, seguida de la amplificación y secuenciación de los genes que codifican la subunidad 16S del ARN ribosomal. El gen 16S es común a bacterias y arqueas, contiene regiones constantes y variables y, por tanto, las similitudes y diferencias en la secuencia de nucleótidos del gen permiten su caracterización taxonómica, mediante comparación de las secuencias del gen 16S en la muestra con secuencias de referencia en bases de datos [4]. De este modo, las secuencias se pueden clasificar a nivel de género, especie y cepa, y con ello se determina la diversidad de especies de una muestra.

Un abordaje más complejo y completo consiste en la secuenciación de todo el ADN presente en la muestra [4]. Al secuenciarse todos los genes se obtiene información no solamente sobre bacterias y arqueas, sino también sobre eucariotas (levaduras y protozoos) y estructuras de tipo viral (virus, bacteriófagos, plásmidos). Además se puede inferir no sólo información taxonómica (biodiversidad) sino también las propiedades funcionales y metabólicas presentes en una comunidad bacteriana.

Las nuevas tecnologías estiman que el colon alberga más de 10^{14} microorganismos, entre 100 y 200 billones, la mayoría de los cuales pertenecen al dominio bacteria, aunque encontramos también arqueas, virus y eucariotas (levaduras y protozoos). El dominio bacteria incluye 55 grandes clases o divisiones, también llamadas «phyla», y únicamente entre 7 y 9 de las 55 divisiones están presentes en la microbiota fecal humana [5]. La gran mayoría de las bacterias (90%) pertenecen a dos divisiones, *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, y el resto son *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Cyanobacteria* (fig. 1). Los géneros *Bacteroides*, *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium* son los más prevalentes en la microbiota humana, aunque su abundancia relativa es muy variable entre individuos (fig. 2). Dentro del dominio arquea encontramos representación de muy pocas especies, en su mayoría microorganismos productores de gas metano.

En cuanto a especie, hay muchísima diversidad y una gran variabilidad interindividual, de forma que se admite que cada individuo es anfitrión de un perfil bacteriano

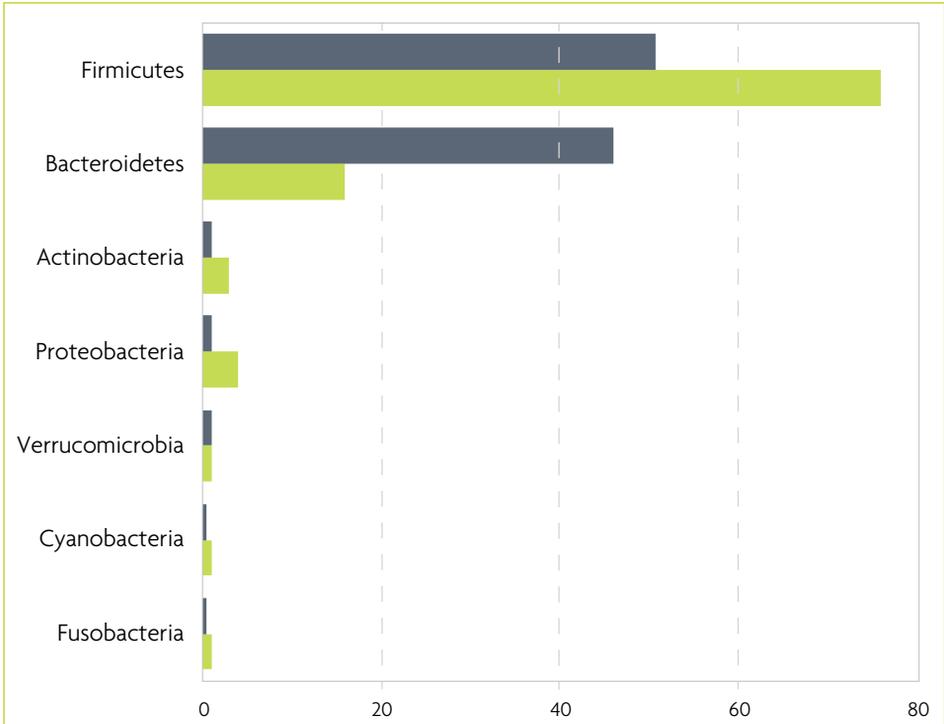


Figura 1. Composición de la microbiota intestinal humana investigada en muestras de heces y biopsias de mucosa de colon de tres individuos mediante secuenciación del gen 16S rARN. Se detectan miembros de solamente 7 de las 55 clases conocidas dentro del dominio *Bacteria*. Las columnas oscuras muestran la abundancia relativa de especies dentro de cada clase en porcentaje. Las columnas claras muestran la abundancia relativa a nivel de cepa dentro de cada clase. Destaca que más del 90% de las comunidades de la microbiota intestinal humana pertenecen a dos clases: *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. Las enterobacterias más conocidas (*Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Salmonella*) pertenecen a la clase *Proteobacteria*. Figura original con datos obtenidos de la publicación de Eckburg et al., 2005 [5].)

único [6]. Además, el espectro de comunidades bacterianas de la luz intestinal varía desde el ciego hasta el recto, de forma que hay diferente composición bacteriana dentro de un mismo individuo. Sin embargo, cuando estudiamos la microbiota asociada a la mucosa, su composición es relativamente estable desde el íleon terminal hasta el recto. También se reconocen variaciones o fluctuaciones de la composición bacteriana en las muestras de un mismo individuo. Se cree que factores como la dieta,

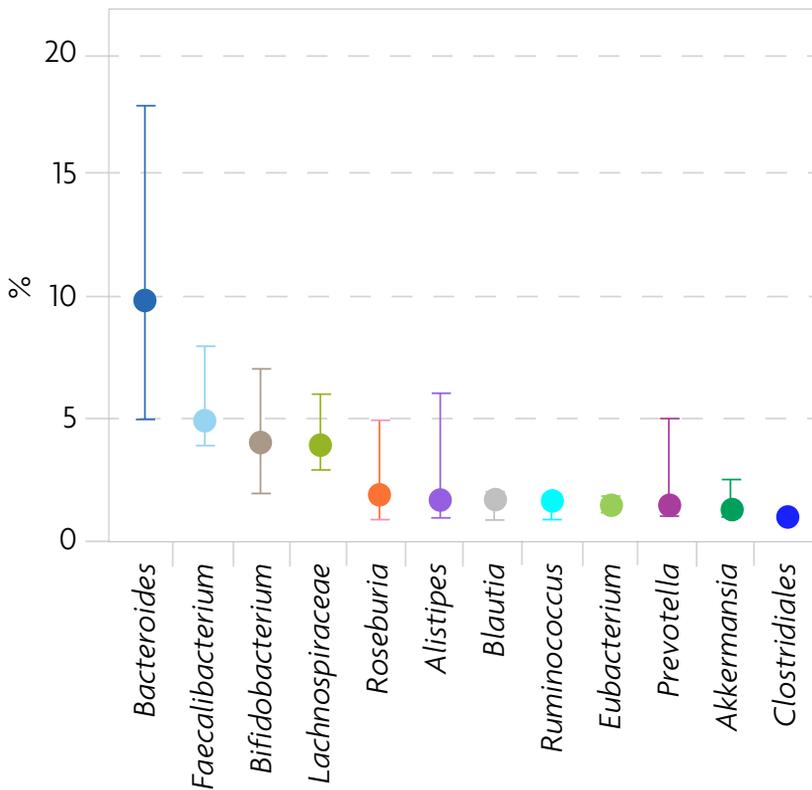


Figura 2. Composición de la microbiota intestinal humana investigada en muestras de heces mediante secuenciación de todos los genes e identificación de géneros bacterianos por comparación a los genomas de referencia disponibles en las bases de datos. Se detectaron más de 50 géneros y la gráfica muestra la abundancia relativa (en porcentaje) de los 12 géneros más abundantes (media y dos intercuartiles). Los datos se obtuvieron por secuenciación de muestras de 39 individuos de distintos países. (Figura original con datos obtenidos de la publicación de Arumugam et al., 2011 [10].)

la ingesta de fármacos, los viajes o el mismo hábito deposicional, condicionan estas fluctuaciones [7].

Los datos acumulados de estudios con población europea, norteamericana y china han generado un catálogo total de casi 10 millones de genes microbianos distintos o no redundantes [8]. Se estima que cada individuo alberga una media de 600.000

genes microbianos en el tracto gastrointestinal, de los cuales la mitad (alrededor de 300.000) son comunes a la mayoría de los individuos y la otra mitad es muy variable, y la componen los genes menos comunes del resto del catálogo. Los genes descritos pueden agruparse funcionalmente en razón a las proteínas que codifican, de manera que se han identificado unas 20.000 funciones biológicas relacionadas con la vida de las bacterias en el hábitat intestinal humano [9].

El ecosistema intestinal humano puede clasificarse en torno a tres grupos, de acuerdo con la abundancia relativa de tres géneros [10]: *Bacteroides* (enterotipo 1), *Prevotella* (enterotipo 2) y *Ruminococcus* (enterotipo 3). Estos grupos han sido denominados «enterotipos» y fueron descritos en el seno del proyecto MetaHIT sobre población europea, norteamericana y japonesa. La base para este agrupamiento es desconocida; sin embargo, se especula con que pudiera estar relacionado con patrones dietéticos de larga evolución, ya que el enterotipo con predominancia del género *Bacteroides* o tipo 1 ha sido asociado con dieta rica en proteínas y grasa, en contraposición al enterotipo tipo 2 (predominancia del género *Prevotella*), más asociado al consumo de fibras e hidratos de carbono [11].

■ Diversidad y riesgo de enfermedad

Por el momento no existe un patrón claramente definido de normalidad en la composición y funciones de la microbiota intestinal humana, pero sí que se ha acuñado un término, disbiosis, para designar desviaciones de la normalidad. Habitualmente, la disbiosis se establece mediante comparación de la microbiota de individuos con una patología determinada con la de individuos controles sanos. Así, la investigación clínica reciente ha identificado cambios en la composición de la microbiota intestinal en distintas patologías humanas. Aunque hay que subrayar que la asociación de disbiosis y enfermedad no implica necesariamente causalidad, ya que los cambios podrían ser consecuencia de la propia enfermedad, sí que se plantea la opción de que los defectos de la microbiota puedan desempeñar un papel en la patogenia de algunas enfermedades. Concretamente, muchos investigadores trabajan en la hipótesis de que la microbiota intestinal está implicada en patologías tan diversas como la constelación del síndrome metabólico (hígado graso, diabetes tipo 2, dislipemia, obesidad, riesgo cardiovascular), enfermedades inflamatorias del intestino (Crohn, colitis ulcerosa, enterocolitis necrotizante, diarrea recidivante por *Clostridium difficile*), síndrome del intestino irritable, atopias (eczema, asma, alergias alimentarias), hepatitis alcohólica y

complicaciones de la cirrosis, cáncer de colon, trastornos de la conducta dentro del espectro del autismo, etc. [12].

Mucha de la evidencia científica se ha obtenido mediante modelos experimentales, en los que pueden aplicarse condiciones extremas como, por ejemplo, la cría de ratones axénicos (o «*germ-free*»), o mono-asociados a un número limitado de especies microbianas, o mediante el empleo de trasplantes de microbiota fecal entre animales con distintos rasgos patológicos. Estos modelos demuestran, por ejemplo, que no hay enfermedad inflamatoria intestinal (EII), ni cáncer de colon en ratones *germ-free*, pero en cambio hay más trastornos atópicos [13,14]. El trasplante de microbiota fecal de personas obesas a ratones axénicos hace que los ratones desarrollen obesidad, demostrándose la posibilidad de transmisión de este fenotipo [15]. Aun más, el trasplante de microbiota fecal entre ratones de distintas cepas puede transferir cambios en la expresión de neurotransmisores cerebrales y en la conducta [16]. Son sólo algunos ejemplos que, aunque distantes de la situación humana, demuestran la plausibilidad de la hipótesis de que la microbiota intestinal está implicada en el origen de ciertas patologías.

En pacientes con enfermedad de Crohn, o colitis ulcerosa, la población microbiana del intestino difiere de la de los individuos sanos [4]. Algunos estudios han observado que una proporción alta de bacterias presentes en muestras fecales de pacientes con enfermedad inflamatoria pertenecen a grupos filogenéticos poco comunes en individuos sanos. Esta proporción alcanza entre el 30 y 40% de las bacterias dominantes y, por tanto, resulta muy significativa; además, no se observa en pacientes con colitis aguda de etiología infecciosa. Pero lo más destacable en todos los estudios es que los pacientes con EII presentan menos variedad o diversidad de especies que los individuos control, tanto en muestras fecales como en la comunidad de bacterias asociadas a la mucosa, lo cual explicaría el sobrecrecimiento o abundancia de especies poco comunes [4]. Se ha descrito que el defecto de un organismo comensal habitual, *Faecalibacterium prausnitzii*, se asocia con recurrencia precoz de la enfermedad de Crohn tras cirugía «curativa». Es interesante mencionar que la baja diversidad de especies comensales se relaciona con inestabilidad en el ecosistema, que tiene mayor susceptibilidad para cambiar su composición por influencias ambientales. Esta inestabilidad podría favorecer desequilibrios o alteraciones temporales relacionadas con riesgo de brote inflamatorio.

La obesidad también se ha asociado con alteración de la composición y función de la comunidad microbiana intestinal. Se han detectado incrementos en la proporción de especies de la clase *Firmicutes* sobre la clase *Bacteroidetes*, y es interesante porque

en la clase *Firmicutes* abundan los géneros con capacidad de recuperar energía de los residuos vegetales. Pero, a nivel de especies, hay variabilidad entre los distintos estudios y los cambios entre obesos y delgados no son siempre consistentes. Las diferencias más claras consisten en baja diversidad de la comunidad microbiana intestinal en el subgrupo de pacientes obesos que tienen peor evolución en tanto que tienen rasgos de síndrome metabólico (dislipemia y resistencia a la insulina). Independientemente del peso corporal, hay aumento de adiposidad, resistencia a la insulina y a la leptina, y un fenotipo inflamatorio más pronunciado en los pacientes con baja diversidad microbiana [17]. Estas mismas características (adiposidad, dislipemia y resistencia a la insulina) asociadas a baja diversidad microbiana también se encuentran en personas sometidas a tratamientos con antibióticos después de repetidas exposiciones en edades tempranas de la vida, como se comenta más adelante.

Es muy probable que la disbiosis o la disfunción de la microbiota intestinal pueda explicar buena parte de las manifestaciones clínicas de los trastornos funcionales del aparato digestivo, aunque todavía no tenemos evidencias científicas definitivas [18]. En los síndromes funcionales del intestino se han reconocido anomalías en la motilidad intestinal, hipersensibilidad visceral, inflamación de bajo grado en la mucosa intestinal y comorbilidades de carácter psiquiátrico. Los estudios experimentales en ratones axénicos demuestran que la microbiota intestinal influye en todos y cada uno de esos mecanismos fisiopatológicos [19]. La composición de la microbiota intestinal en pacientes con síndrome de intestino irritable muestra diferencias con respecto a controles asintomáticos, pero los resultados son poco consistentes entre los distintos estudios, en parte debido a la utilización de metodologías diversas y en parte a la propia heterogeneidad del síndrome. Los rasgos disbióticos más frecuentes en intestino irritable posgastroenteritis son pérdida de diversidad, depleción de anaerobios y sobrecrecimiento de Proteobacterias, clase que incluye las enterobacterias gramnegativas [18]. La microbiota, además, contribuye tanto a la producción como al consumo de gas intestinal y, en pacientes con exceso de flatulencia, se ha detectado inestabilidad en la composición bacteriana y exceso de *Bacteroides fragilis* y *Bilophila wadsworthia*, especie implicada en la producción de gas sulfhídrico, con potencial irritante sobre la mucosa [20].

Por último, desde hace años se han reconocido diferencias en la microbiota de niños con trastornos atópicos. Destaca la falta de biodiversidad como característica distintiva de la microbiota intestinal de niños con eczema atópico en comparación con controles [21]. Además, la baja diversidad microbiana durante el primer año de vida se ha identificado como factor de riesgo para desarrollar rinitis, eosinofilia o sensibiliza-

ción IgE a distintos alérgenos [22]. También se ha reconocido falta de diversidad en la microbiota cutánea en los individuos que desarrollan eczema atópico [23].

■ Cambios en la microbiota intestinal por uso de antibióticos

Datos de los centros para el control y la prevención de enfermedades indican que un niño promedio de los Estados Unidos recibe cerca de 3 tratamientos con antibióticos en los dos primeros años de vida, y ha recibido aproximadamente unos 11 tratamientos cuando alcanza la edad de 10 años [24]. Los antibióticos prescritos incluyen penicilinas, cefalosporinas o fluoroquinolonas, y las indicaciones habituales son cuadros de vías respiratorias altas, otitis, sinusitis y amigdalitis. En este sentido, preocupa enormemente que la prescripción inadecuada, el empleo de antibióticos sin receta médica y los bajos niveles de adhesión por parte de los pacientes, están dando lugar a un aumento dramático en las resistencias a fármacos antimicrobianos.

Los primeros años de la vida son cruciales para el establecimiento de la microbiota intestinal. Desde el nacimiento hasta los 3 años de edad, la composición de las comunidades microbianas del intestino sufre cambios continuos, con un aumento gradual en la diversidad filogenética. Mientras hay poca diversidad microbiana hay mucha inestabilidad y variabilidad en la composición del ecosistema intestinal [25]. La introducción de comidas sólidas se asocia con un aumento en la abundancia de Bacteroidetes y un cambio en el perfil del microbioma, porque disminuyen los genes que facilitan la utilización de lactato y se incrementan los genes implicados a la fermentación de carbohidratos complejos, biosíntesis de vitaminas, y degradación de xenobióticos. En este contexto, el uso de antibióticos en los primeros meses de la vida puede afectar los patrones habituales de cambio gradual, derivando en último término en pérdida de algunos grupos taxonómicos [25]. En consecuencia, los antibióticos retrasan el establecimiento definitivo de un ecosistema microbiano intestinal de características adultas [26].

Los antibióticos tienen un impacto profundo sobre las comunidades microbianas del intestino (fig. 3). La ingesta de ciprofloxacina (500 mg/12 horas durante 5 días) en voluntarios adultos reduce a la mitad el número de especies detectables mediante secuenciación del gen 16S [27]. Esta gran caída en diversidad se recupera paulatinamente durante una o dos semanas tras finalizar el tratamiento. Sin embargo, algunas especies no se recuperan nunca [27], lo que ocurre más frecuentemente en niños [25].

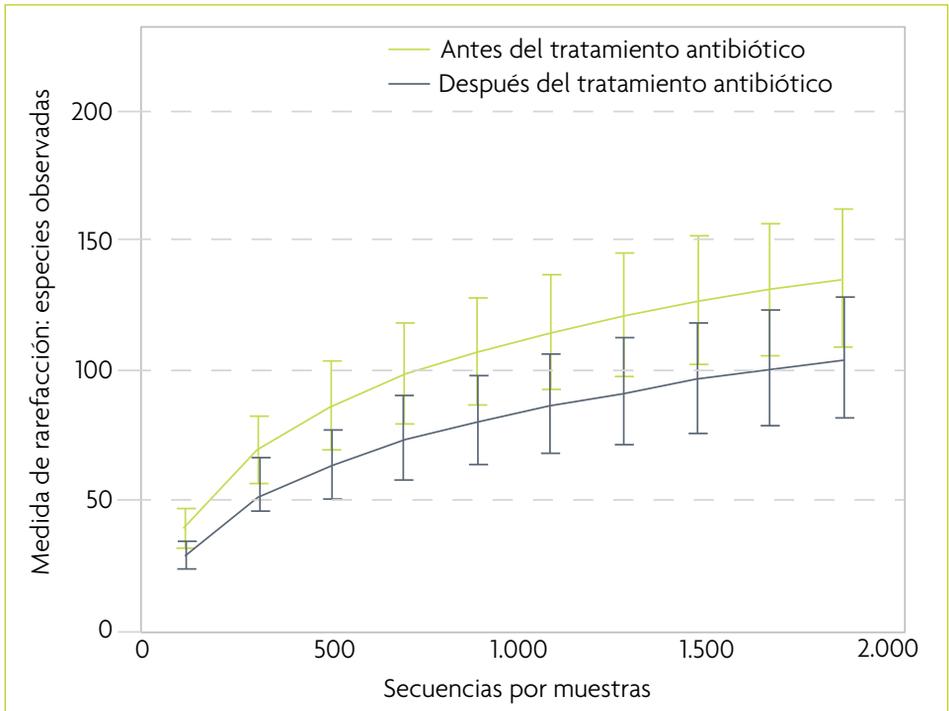


Figura 3. Pérdida de biodiversidad en la microbiota intestinal humana durante el tratamiento con antibióticos. Desaparecen tanto especies dominantes, que son las que se detectan analizando solamente las primeras 500 secuencias (en la izquierda de la curva), como especies más raras o subdominantes, que se detectan analizando 2.000 secuencias o más (derecha de la curva). Figura original con datos obtenidos de 20 individuos y reportados de la publicación de Panda et al., 2014 [28].

Un aspecto muy relevante es que la administración de antibióticos, a la vez que suprime la presencia de algunas especies, provoca el sobrecrecimiento de otras, de modo que al final redunda en pérdida de diversidad en el ecosistema. Un estudio reciente mostró un aumento significativo en la proporción de varios taxones desconocidos pertenecientes al género *Bacteroides*, un género de bacterias gramnegativas, durante un tratamiento de siete días con fluoroquinolonas o betalactámicos [28]. Por tanto, el número total de células bacterianas por gramo de muestra incluso aumentó durante el tratamiento con antibióticos debido a la subida de *Bacteroides*, pero des-

graciadamente a expensas de algunas especies que desaparecieron. En consecuencia, la administración de antibióticos induce una disminución en la diversidad microbiana (pérdida de riqueza en el ecosistema) y el crecimiento excesivo de especies resistentes, que puede incluso resultar en un aumento global de la carga microbiana.

■ Estudios epidemiológicos sobre el uso de antibióticos como factor de riesgo de enfermedad

La microbiota intestinal va emergiendo con su patrón individual a lo largo de los primeros años de la vida. Es concebible, por tanto, que las perturbaciones producidas por los antibióticos durante esta etapa de la vida, combinadas con la susceptibilidad genética individual, puedan tener un impacto duradero en el sistema inmune que conduzca a enfermedad o a predisposición de enfermedad [26].

El uso de antibióticos en la infancia se ha asociado a riesgo de padecer EII. La incidencia y prevalencia de la EII infantil se han duplicado en la última década. Una de las principales hipótesis sobre su patogenia es que las alteraciones de la comunidad microbiana intestinal causada por la exposición repetida a los antibióticos provocan inflamación. Varios estudios de cohortes retrospectivos y en distintos países han examinado la correlación entre la administración de antibióticos y la EII. En el Reino Unido se ha observado que los niños que reciben antibióticos antes de un año de edad son 5 veces más propensos a desarrollar EII que los que no reciben antibióticos durante el primer año de vida [29]. Esta asociación es aun más fuerte en los primeros tres meses de vida y, en Dinamarca, se ha constatado que recibir más de 7 tratamientos con antibióticos en la infancia multiplica por 7 el riesgo de padecer enfermedad de Crohn [30]. Hay datos epidemiológicos muy similares en Finlandia [31]. No se identificó relación clara alguna entre el tipo de antibiótico y el riesgo de enfermedad en ninguno de los estudios.

La genética humana y, sobre todo, la dieta, juegan un papel importante en la evolución del peso corporal. Sin embargo, hay índices que señalan que el aumento de la prevalencia de la obesidad en los últimos 30 años también puede ser atribuible a la alteración de la composición de la comunidad microbiana intestinal. Ya se ha mencionado que la obesidad puede ser transferida a ratones germ-free mediante trasplante de microbiota fecal proporcionado pruebas de que es posible que exista una microbiota «obesígena», quizás por su avidez en la recuperación de calorías de los alimentos consumidos.

Es interesante la observación de que antibióticos en dosis bajas fueron utilizados como promotores de crecimiento en la cría de ganado a partir de la década de 1950. Los experimentos con ratones han demostrado que los antibióticos en dosis bajas tienen efectos sobre diversas variables metabólicas, aumentando el peso corporal y el porcentaje de grasa (adiposidad) y generando dislipemia y resistencia a la insulina [32]. Como consecuencia de estos hallazgos experimentales, un estudio epidemiológico ha investigado la relación entre consumo de antibióticos en la infancia y desarrollo de obesidad. Se detectó que el uso de antibióticos antes de los 6 meses de vida incrementa el peso corporal en la infancia, pero no se identificaron relaciones entre peso corporal y antibióticos en edades más avanzadas [33]. Estos datos son recientes y hacen falta más estudios para confirmar esta asociación entre antibióticos y obesidad infantil.

Los factores ambientales desempeñan un papel crucial en el desarrollo de los síndromes de atopía. Es evidente el aumento dramático en la incidencia de enfermedades atópicas en los países desarrollados durante la segunda mitad del siglo pasado, coincidiendo con la introducción de los antibióticos. Esta observación, junto con una serie de asociaciones epidemiológicas, condujo a la formulación de la «hipótesis de la higiene». La disminución de la exposición a microbios en la sociedad moderna, como resultado de los cambios en el estilo de vida (higiene) y las terapias médicas (antibióticos) podría ser un factor principal en el incremento de las enfermedades de disregulación del sistema inmunitario [34].

También se ha descrito la asociación entre administración de antibióticos en la infancia y riesgo de enfermedades atópicas [35,36]. Los antibióticos en el primer trimestre de la vida incrementan por dos el riesgo de padecer asma, pero no se han encontrado asociaciones significativas con eczema atópico.

■ Conclusiones

Los antibióticos son medicamentos eficaces para luchar contra los agentes patógenos y curar enfermedades infecciosas. Sin embargo, el tratamiento con estos fármacos puede provocar cambios persistentes en la población microbiana del intestino, especialmente cuando se usan en edades tempranas de la vida. Estos cambios pueden tener consecuencias a largo plazo para la inmunidad del huésped y las actividades metabólicas de la microbiota.

Durante los primeros años de la vida, la adquisición de comunidades microbianas está estrechamente implicada en la educación del sistema inmunitario del huésped.

La riqueza en biodiversidad del ecosistema intestinal aparece como una característica crítica e importante para la instrucción adecuada del sistema inmunitario, que tiene que aprender a combatir a los patógenos y también a tolerar a un sinnúmero de estructuras antigénicas, microbianas o no, presentes en el ambiente que nos rodea. La perfecta adaptación entre factores ambientales, microbiota y organismo anfitrión es probable que dependa de la biodiversidad en esos años críticos de aprendizaje. Los antibióticos afectan la biodiversidad microbiana y pueden desequilibrar el estado de homeostasis entre el individuo y su ambiente.

Bibliografía

1. Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, et al. Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(5):275-84.
2. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006;7(7):688-93.
3. Walter J, Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annu Rev Microbiol*. 2011;65:411-29.
4. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):599-608.
5. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-8.
6. Robles Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr*. 2013;109 Suppl 2:S21-6.
7. Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, et al. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol*. 2011;12(5):R50.
8. Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014. doi: 10.1038/nbt.2942 (pendiente de publicación)
9. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65.
10. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174-80.
11. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-8.
12. Holmes E, Li JV, Marchesi JR, Nicholson JK. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab*. 2012;16(5):559-64.

13. Kamada N, Núñez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1477-88.
14. Abreu MT, Peek RM Jr. Gastrointestinal malignancy and the microbiome. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1534-46.
15. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013;341(6150):1241214.
16. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599-609.
17. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541-6.
18. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome Foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159-76.
19. Verdu EF, Collins SM. Microbial-gut interactions in health and disease. *Irritable bowel syndrome*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(2):315-21.
20. Manichanh C, Eck A, Varela E, et al. Anal gas evacuation and colonic microbiota in patients with flatulence: effect of diet. *Gut*. 2014;63(3):401-8.
21. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):434-40.
22. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):646-52.
23. Hanski I, Von Hertzen L, Fyhrquist N, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(21):8334-9.
24. Hicks LA, Taylor TH Jr, Hunkler RJ. More on U.S. outpatient antibiotic prescribing, 2010. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1175-6.
25. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e177.
26. Zeissig S, Blumberg RS. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nat Immunol*. 2014;15:307-10.
27. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 Suppl 1:4554-61.
28. Panda S, El khader I, Casellas F, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. 2014;9(4):e95476.
29. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130(4):794-803.
30. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011;60(1):49-54.

31. Virta L, Auvinen A, Helenius H, et al. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease -a nationwide, register-based finnish case-control study. *Am J Epidemiol.* 2012;175(8):775-84.
32. Cho I, Yamanishi S, Cox L, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature.* 2012;488(7413):621-6.
33. Trasande L, Blustein J, Liu M, et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(1):16-23.
34. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003;361(9356):512-9.
35. Wickens K, Ingham T, Epton M, et al. The association of early life exposure to antibiotics and the development of asthma, eczema and atopy in a birth cohort: confounding or causality? *Clin Exp Allergy.* 2008;38(8):1318-24.
36. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics.* 2011;127(6):1125-38.

Clínica y diagnóstico de la diarrea asociada a antibióticos.

Infección por *Clostridium difficile*

3

Jordi Guardiola Capón*, Clàudia Arajol González**

* Jefe Clínico del Servicio de Aparato Digestivo

** Médico especialista en Aparato Digestivo
Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona

■ Introducción

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) se define como la que ocurre en asociación con la administración de antibióticos y sin otra causa alternativa que la justifique [1]. Se describe a partir del año 1950 con el desarrollo de los antibióticos de amplio espectro [2]. Puede presentarse en una amplia variedad de poblaciones, incluyendo pacientes ambulatorios, hospitalizados e institucionalizados en centros de larga estancia.

La DAA aparece en el 2-5% de los ciclos antibióticos, tanto en pacientes hospitalizados como en el ámbito ambulatorio [3-5]; no obstante, la incidencia varía según el tipo de antibiótico. Es más común durante el tratamiento con ampicilina (5-10%), amoxicilina-ácido clavulánico (10-25%) o cefixima (15-20%), y menos durante el tratamiento con fluoroquinolonas (1-2%) o trimetoprim-sulfametoxazol (< 1%) [1,3,5]. Las tasas de diarrea asociadas con la administración de antibióticos vía parenteral son similares a las tasas de diarrea asociadas con los agentes antibióticos administrados por vía oral [1,5].

Las consecuencias de la DAA son hospitalizaciones más prolongadas, aumento del gasto sanitario y requerimiento de más procedimientos diagnósticos.

Patogenia y factores de riesgo de la diarrea asociada a antibióticos

La patogénesis de la DAA incluye la alteración de numerosas funciones fisiológicas de la flora intestinal normal. La perturbación del equilibrio de la microbiota puede resultar en diarrea si se asocia con la alteración de los procesos de fermentación, con la reducción de la producción de ácidos grasos de cadena corta o con la aparición de patógenos, como *Clostridium difficile* [2].

C. difficile es responsable únicamente del 10-20% de los casos de DAA, aunque representa a la mayoría de casos de colitis asociada a tratamiento antibiótico y casi todos los casos de colitis pseudomembranosa [1]. Entre los otros agentes infecciosos relacionados con la DAA encontramos *Staphylococcus aureus*, cepas productoras de enterotoxinas de *Clostridium perfringens*, especies de *Salmonella* y *Klebsiella oxytoca*. No obstante, estos microorganismos son poco frecuentes y, en el 70-80% de los casos, no se establece ningún patógeno microbiano.

La aparición de la DAA depende tanto del tipo de antibiótico como de los factores del huésped [2]. Los antibióticos que más se asocian a la aparición de DAA son clindamicina, los betalactámicos y las cefalosporinas de segunda y tercera generación. Los tratamientos antibióticos prolongados y los ciclos repetidos también son factores predisponentes. Entre los factores de riesgo dependientes del huésped se incluyen las edades extremas de la vida (menos de 6 años o más 65 años), la enfermedad subyacente grave, la presencia de otras afecciones intestinales crónicas, la inmunodepresión, las estancias hospitalarias prolongadas (más de 4 semanas), la cirugía gastrointestinal previa y la historia anterior de DAA [2,6].

Presentación clínica de la DAA

La DAA puede aparecer desde las pocas horas tras el inicio del tratamiento antibiótico a pasadas 6-8 semanas de su finalización [2,4]. Su espectro clínico es muy amplio. En la mayoría de los casos se presenta en forma de diarrea leve, de corta duración (menos de 4 días) y con ausencia de síntomas sistémicos o de hallazgos relevantes en la exploración física. Puede asociarse dolor abdominal de tipo cólico y urgencia de defecación, pero son inusuales las complicaciones [3].

Existen múltiples aspectos clínicos que pueden ayudarnos a enfocar el diagnóstico y a diferenciar entre DAA e infección por *C. difficile* (tabla 1). El período de incubación

Tabla 1. Diferencias clínicas entre la DDA debida a *C. difficile* y la debida a otras causas

Características	Diarrea por infección por <i>C. difficile</i>	Diarrea por otras causas
Síntomas	Diarrea, que puede ser grave y con signos sistémicos	Diarrea de intensidad leve-moderada y sin signos de colitis
Hallazgos TC o colonoscopia	Son comunes los signos de colitis	Habitualmente normal
Complicaciones	Hipoalbuminemia, anasarca, megacolon tóxico, muerte	Habitualmente ninguna, excepto casos ocasionales de deshidratación
Resultados de detección de toxina <i>C. difficile</i>	Positivos	Negativos
Patrón epidemiológico	Puede ser epidémica o endémica en hospitales o residencias de pacientes crónicos	Esporádico

TC: tomografía computarizada. Adaptado de Bartlett JG (2002) [1].

tras la colonización por *C. difficile* suele ser menor de una semana, con una media de unos 2 días [3]. En la infección por *C. difficile* leve-moderada, la diarrea acostumbra a ser el único síntoma. Las heces son acuosas o pastosas y normalmente en número menor a 10 deposiciones al día. Puede haber moco o sangre oculta, pero la melena y la hematoquecia son excepcionales y los síntomas sistémicos se encuentran ausentes. En la moderada-grave, aparecen otras características clínicas, como el dolor abdominal tipo cólico, fiebre, leucocitosis e hipoalbuminemia. En ocasiones la fiebre puede alcanzar los 40 °C y el recuento de leucocitos llegar a 50.000 células/mm³. El dolor abdominal, cuando se encuentra presente, suele localizarse en los cuadrantes inferiores. La hipoalbuminemia es el resultado de la pérdida de proteínas y puede suceder en estadios tempranos de la enfermedad [15]. Los casos más graves pueden cursar con íleo paralítico y evolucionar a megacolon tóxico, con náuseas, vómitos, deshidratación, letargo y muerte. En estos casos la diarrea puede estar ausente. Esta forma de

presentación es más habitual en pacientes posoperados que reciben fármacos narcóticos para el control del dolor.

Por consiguiente, la presencia de fiebre, leucocitosis y dolor abdominal en pacientes con antecedente reciente de exposición antibiótica, debería plantear la sospecha de infección por *C. difficile*, incluso en ausencia de diarrea.

Ninguno de estos rasgos clínicos es específico de la infección por *C. difficile*, y diversos trastornos pueden causar presentaciones clínicas similares; por ejemplo, diarrea debida a otras patógenos entéricos, sepsis intraabdominal, colitis isquémica, fármacos, enfermedad inflamatoria intestinal y nutrición por sonda enteral [15].

Dado que la infección por *C. difficile* puede dar lugar a complicaciones graves que comprometan la vida del paciente [7,8], es necesario un alto índice de sospecha para el diagnóstico precoz.

■ Infección por *C. difficile*

La principal causa de diarrea nosocomial de origen infeccioso en los países desarrollados es *C. difficile* [9]. Es un bacilo grampositivo anaerobio, formador de esporas y productor de toxinas: las A y B son las que provocan la enfermedad, que va desde diarrea leve a colitis pseudomembranosa, sepsis y muerte [9]. El contagio suele ser por vía fecal-oral, y la transmisión en los centros de salud es debida a la contaminación ambiental y a través de las manos del personal sanitario y de los pacientes infectados. Las tasas de *C. difficile* están aumentando desde el año 2000, provocando una elevada carga al sistema sanitario [10,11].

Los factores de riesgo clásicamente asociados a la adquisición de la infección son la exposición a antibióticos, las hospitalizaciones prolongadas, la cirugía gastrointestinal previa, la nutrición enteral, la edad avanzada, los fármacos reductores del ácido gástrico o la inmunosupresión [10-12].

Tras la exposición a *C. difficile*, algunos pacientes permanecen asintomáticos mientras que otros presentan la enfermedad en diferentes grado de gravedad. La variabilidad en los factores del huésped y la alteración de la microbiota colónica puede explicar el amplio espectro de síntomas y el curso de la enfermedad [13].

La alteración de la microbiota colónica residente, habitualmente como consecuencia de un tratamiento antibiótico, es el acontecimiento inicial común que predispone a la infección. Casi todos los antibióticos se han asociado a diarrea por *C. difficile*, incluidos vancomicina y metronidazol. La magnitud del riesgo asociado a cada fármaco

es difícil de establecer y depende de la frecuencia y de la vía de administración y de sus efectos sobre la microbiota del colon. Los antibióticos con mayor riesgo son las cefalosporinas, los betalactámicos, la clindamicina y, más recientemente, las quinolonas [15]. Los quimioterápicos que poseen actividad antibiótica y los regímenes preparatorios del intestino (antes de la colonoscopia o la cirugía colónica) también pueden alterar lo suficiente la microbiota intestinal como para permitir la colonización por *C. difficile*.

Los pacientes que en respuesta a la colonización no son capaces de desarrollar anticuerpos séricos contra las toxinas A y B de *C. difficile*, tienen más propensión a desarrollar diarrea en comparación con los que presentan una adecuada respuesta inmunitaria [9]. La colonización por *C. difficile* de pacientes que presentan inmunoglobulina G de la enterotoxina en sangre, normalmente resulta en un estado de portador asintomático, mientras que la colonización de pacientes que no tienen estos anticuerpos acostumbra a provocar diarrea y colitis.

En adultos sanos se estima que el porcentaje de portadores asintomáticos es inferior al 3%. No está claro si el estado de portador es una situación temporal o permanente. Por el contrario, los pacientes ingresados tratados con antibióticos muestran unas frecuencias de colonización del 15-21%. De este modo, el ambiente hospitalario es una fuente importante de infección por *C. difficile*, ya que las heces infectadas, las superficies del entorno, los objetos inanimados y las manos de los profesionales sanitarios pueden ser transportadoras de esporas y fuentes de infección.

Diagnóstico de la infección por *C. difficile*

Debido al riesgo potencial de complicaciones es muy importante realizar un diagnóstico precoz para asegurar un manejo correcto. El diagnóstico definitivo de esta infección requiere la presencia de diarrea y la detección *C. difficile* toxigénico o su toxina, o bien, documentación de pseudomembranas en la colonoscopia [11]. Sin embargo, en los casos graves, y en un contexto clínico adecuado, es razonable el tratamiento empírico, independientemente del resultado de las pruebas diagnósticas.

Endoscopia digestiva y pruebas de imagen

La visualización endoscópica de pseudomembranas se considera diagnóstico de infección por *C. difficile* (a pesar de que hay otras causas de colitis pseudomembranosa, aunque son extremadamente raras). Aparecen como placas amarillas, grisáceas o blancas de 2 a 5 mm de diámetro que, en algunas zonas, pueden confluir hasta cubrir

zonas extensas de la superficie mucosa. No obstante, la mayoría de casos cursan sin pseudomembranas, por lo que la colonoscopia es un procedimiento poco sensible y no suele ser necesaria. A su vez, este procedimiento conlleva riesgo de perforación en casos de colitis fulminante.

Otras observaciones endoscópicas inespecíficas son eritema, edema, friabilidad, pequeñas úlceras y erosiones. En la enfermedad leve, las biopsias de la mucosa del colon pueden ser normales o mostrar sólo cambios inflamatorios agudos leves e inespecíficos, con infiltración de neutrófilos. En los casos más graves, el estudio histológico del colon muestra úlceras focales en la mucosa, asociadas a la erupción de células inflamatorias y restos necróticos que cubren la zona de ulceración («lesión en volcán») [3].

La tomografía computarizada (TC) puede ser valiosa en el diagnóstico de colitis fulminante y sus complicaciones (megacolon tóxico, perforación, íleo intestinal). Puede apreciarse edema de la mucosa, huellas dactilares y engrosamiento de la pared del colon, que característicamente es muy marcado, dando lugar al «signo del acordeón» [15]. Los hallazgos en la radiografía simple abdominal acostumbran ser normales en pacientes con infección por *C. difficile*, excepto si presentan íleo o megacolon tóxico [3].

Estudios de laboratorio

Los estudios de laboratorio de las muestras de heces son la prueba estándar diagnóstica para la infección por *C. difficile* y están indicados en adultos y en niños ≥ 1 año de vida que presentan diarrea asociada a los antibióticos sin otra explicación plausible [15]. No se recomiendan las pruebas de detección de la toxina en heces sólidas o bien formadas porque sólo los pacientes con diarrea exigen tratamiento [9,10].

Existen distintos métodos para diagnosticar la infección. Entre ellos se incluye el cultivo de *C. difficile* en heces, el análisis de citotoxicidad en cultivos celulares, el inmunoanálisis ligado a enzima (EIA) y la reacción en cadena de polimerasa para la detección de los genes de las toxinas. En la **tabla 2** se resumen los métodos diagnósticos para la infección por *C. difficile*.

La confirmación de la infección requiere la presencia del germen o de sus toxinas en una muestra de heces.

A pesar de que no existe un patrón oro para el diagnóstico de la infección por *C. difficile*, el análisis de citotoxicidad en cultivos celulares es la mejor prueba disponible y se considera la prueba diagnóstica estándar de referencia. Consiste en inocular un filtrado de heces en un medio de cultivo celular y observar el efecto citopático de las toxinas, que ocasionan la rotura del esqueleto celular. La especificidad de un resultado positivo se establece preincubando una alícuota de una muestra de las heces

Tabla 2. Pruebas de heces para el diagnóstico de la infección por *C. difficile*

Prueba	Detecta	Ventajas	Inconvenientes
Análisis de citotoxicidad	Toxina B	Prueba de referencia; muy sensible y específica	Tarda 24-48 horas. Precisa instalación para el cultivo celular
Inmunoanálisis enzimático (ELISA)	Toxinas A y B	Rápido (2-6 horas); fácil de realizar; muy específico	No tan sensible ni específico como el análisis de citotoxicidad
Cultivo	<i>C. difficile</i> toxígeno y no toxígeno	Sensible, permite tipificación de la cepa en epidemias	Requiere cultivo aerobio; inespecífico de cepas productoras de toxinas; tarda 2-5 días
Reacción en cadena de polimerasa (PCR)	Genes de toxina A o B en cepas aisladas o directamente de las heces	Muy sensible y específica	Requiere experiencia en técnicas de diagnóstico molecular

Adaptado de Kelly CP, Lamont JT (2008) [3].

del paciente con un anticuerpo neutralizador frente a la toxina; las heces que dan un resultado positivo cuando se someten a la prueba y se negativizan después de la incubación con la antitoxina constituyen un verdadero resultado positivo. El análisis de citotoxicidad es muy sensible (67-100%) y específico (85-100%), si se realiza en las condiciones óptimas [3]. El principal inconveniente de esta determinación es que es técnicamente exigente, relativamente caro, requiere instalaciones para cultivar células y necesita al menos 24 horas para poder disponer del resultado. Por tanto, una prueba de citotoxicidad negativa no excluye completamente la infección por *C. difficile* como causa de diarrea.

Los EIA se emplean para la detección de la toxina A o de las toxinas A y B de *C. difficile* en las muestras de heces. Estos análisis detectan la toxina A, la toxina B o ambas por su interacción con un anticuerpo monoclonal o un antisero policlonal que

reconoce de forma específica epítomos de la toxina. Los EIA son más fáciles de realizar que los análisis de citotoxicidad, son relativamente baratos y podemos disponer de los resultados en 2-6 horas. Aunque tienen una elevada especificidad (75-100%) por las toxinas, su principal inconveniente es que son menos sensibles que el análisis de citotoxicidad (63-99%). Además, algunos equipos reactivos del EIA sólo detectan la toxina A, en cuyo caso una diarrea debida a una cepa de *C. difficile* toxina A- / toxina B+ será falsamente negativa.

El cultivo de heces es la prueba más sensible (89-100%), pero inespecífica en lo que respecta a las cepas productoras de toxina de la bacteria. El tiempo de respuesta es de 48 horas y requiere la demostración de que el *C. difficile* aislado es toxigénico. Una ventaja de este cultivo es que permite tipificar la cepa aislada, por lo que resulta útil para seguir los brotes hospitalarios en los estudios epidemiológicos.

La reacción en cadena de polimerasa (PCR), que utiliza cebadores específicos de los genes de las toxinas A y B, puede detectar *C. difficile* productor de toxinas en cepas clínicas. La PCR es muy sensible (100%) y específica (96,7-100%), pero exigente desde el punto de vista técnico. La aplicación de los métodos de la PCR al laboratorio clínico exige experiencia en las técnicas diagnósticas moleculares y puede no resultar más rápida o menos cara que el análisis de citotoxicidad.

En el momento actual, no existe ninguna determinación única que ofrezca una buena sensibilidad y especificidad, juntamente con un tiempo de respuesta rápido y un coste bajo. El tipo de ensayo utilizado depende de la disponibilidad del centro, las habilidades técnicas y del coste. En Estados Unidos, más del 90% de laboratorios utilizan técnicas de EIA debido a que es una determinación rápida, con bajo coste y técnicamente fácil. En Australia y la mayoría de los países europeos, se utiliza el cultivo para la detección de *C. difficile*, seguido del análisis de citotoxicidad o EIA para detectar la toxina.

Enfermedad inflamatoria intestinal e infección por *C. difficile*

Estudios recientes en pacientes con EII muestran un aumento de la incidencia y de la gravedad de la infección por *C. difficile*, así como mayores tasas de hospitalización, cirugía y mortalidad [10,12]. La forma de presentación clínica de un brote de EII y de un episodio de infección por *C. difficile* puede ser indistinguible, motivo por el cual es esencial mantener un alto índice de sospecha para identificar este patógeno e iniciar

tratamiento específico [10,12]. Los factores de riesgo para adquirir una infección por *C. difficile* en los pacientes con una EI se diferencian de los descritos clásicamente, ya que un porcentaje no despreciable de ellos no presenta el antecedente de uso de antibióticos y el contagio es mayoritariamente extra-hospitalario [14]. Los factores de riesgo propios de la EI son la inflamación colónica pre-existente, especialmente en la colitis ulcerosa, el presentar una enfermedad grave o el estar inmunodeprimido [10]. Entre todos los tratamientos inmunodepresores, el mayor riesgo aparece con la administración de corticosteroides [10].

La infección por *C. difficile* en pacientes con EI se asocia a un aumento significativo de la necesidad de colectomía e, incluso, a un aumento de la mortalidad, con un efecto que puede persistir hasta 1 año después de la infección primaria.

Bibliografía

1. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346:334-9.
2. Bergogne-Bérézin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16(4):521-6.
3. Kelly CP, Lamont JT. Diarrea asociada a antibióticos, enterocolitis pseudomembranosa y diarrea y colitis asociadas a *C. difficile*. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger y Fordtran: enfermedades digestivas y hepáticas*. 8.ª ed. Madrid: Elsevier; 2008. p. 2393-412.
4. Beaugerie L, Petit JC. Antibiotic-associated diarrhoea. *Best Pract Clin Gastroenterol*. 2004;18(2):337-52.
5. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2,462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(1):43-50.
6. McFarland LV. Risk factor for antibiotic-associated diarrhea. A review of the literature. *Ann Med Interne (Paris)*. 1998;148(5):261-6.
7. Gorkiewicz G. Nosocomial and antibiotic-associated diarrhoea caused by organisms other than *C. difficile*. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33 Suppl 1:S37-41.
8. Johnston BC, Goldenberg JZ, Guyatt GH. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, Issue 11. Art. No.: CD004827.
9. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *C. difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*. 2000;342:390-7.
10. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *C. difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478-98.

11. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *C. difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:431-55.
12. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. *C. difficile* and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1432-42.
13. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for *C. difficile* infection and colonization. *N Engl J Med.* 2011;365:1693-703.
14. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalisation burden associated with *C. difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2008;57:205-10.
15. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *C. difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 1:S12-8.

Salvador Altimir Losada

Unidad de Geriátría

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

■ Envejecimiento: el anciano frágil

El envejecimiento es un fenómeno heterogéneo: la edad cronológica no se corresponde con la misma edad biológica. Depende de factores intrínsecos y extrínsecos; entre los primeros, cabe considerar la carga genética del individuo, no sólo de los genes directamente ligados al envejecimiento sino también de los que pueden suponer una mayor exposición a factores de riesgo, o protectores, y predisponer a padecer determinadas enfermedades. El mecanismo de la senescencia está modulado fundamentalmente por el daño mitocondrial provocado por la acumulación de radicales libres de oxígeno, que, a su vez, es consecuencia del metabolismo celular; sus efectos cuantitativos son distintos en cada individuo.

Dentro de los factores extrínsecos, los hábitos, los usos y abusos en alimentación, los factores de riesgo, el ejercicio físico, la actividad intelectual y la presencia de enfermedades crónicas, serán condicionantes básicos del proceso.

Todo ello, está condicionado por las circunstancias sociales. En este sentido, basta con comparar las diferentes esperanzas de vida en países socialmente más favorecidos que en los países del denominado tercer mundo.

Dado que todos los ancianos, a la misma edad, no presentan un estado de salud y funcional igual, puede ser útil establecer una clasificación sobre los *modos* de envejecer:

- *Envejecimiento con éxito*: personas sanas, sin patologías crónicas. Salvando los límites esperables, realizan las mismas actividades que personas más jóvenes.
- *Envejecimiento habitual*: pueden mostrar una o varias enfermedades crónicas, pero están bien controladas y no han presentado complicaciones importantes. Es el grupo más numeroso y el que más se ha beneficiado de los avances biomédicos y la mejora de las circunstancias sociales.
- *Anciano frágil*: se comentará a continuación.
- *Envejecimiento patológico*: presencia de enfermedades crónicas y/o degenerativas. Han presentado complicaciones y suponen o tienden, de manera irreversible a la incapacidad, en un contexto de circunstancias psicológicas y sociales desfavorables. Es el caso de personas con enfermedad de órgano múltiple y avanzada o bien de la persona con demencia.

Fried et al. [3] describieron en el año 2001 el fenotipo físico de fragilidad. Se resume a continuación:

- Pérdida de peso no intencionada.
- Debilidad (medida a través de la fuerza prensora).
- Baja resistencia al esfuerzo.
- Enlentecimiento de la velocidad de la marcha.
- Disminución de la actividad física.

Se consideran como pre-frágiles a las personas que cumplen con dos de los anteriores criterios; los que presentan 3 o más, se consideran frágiles.

El estado de pre-fragilidad predice la conversión a fragilidad. Los sujetos frágiles tendrán mayor riesgo, en los siguientes tres años, a sufrir caídas, disminución de la movilidad, progresiva dependencia para realizar las actividades de la vida diaria, hospitalización y muerte.

Otros autores, como Rookwood y Mitniski [4], proponen un *modelo de múltiples dominios*, que supone que la presencia de enfermedades, síndromes geriátricos, discapacidad y condicionantes psicosociales se agrupan de forma aditiva y aumentan la vulnerabilidad. Se trata de un modelo cercano a la concepción clásica del paciente geriátrico: presencia de múltiples enfermedades que tienden hacia la discapacidad funcional en caso de condicionantes psicológicos y sociales desfavorables.

En resumen, la fragilidad es un estado fisiopatológico que predispone al anciano que la sufre a una mayor vulnerabilidad [1]. Padecerá más enfermedades y efectos adversos y

mayor riesgo de iatrogenia, debido a una pérdida de los mecanismos compensadores y variaciones homeostáticas secundarias a una alteración en múltiples sistemas corporales (vascular, inmunológico, endocrino, muscular) con disminución de la reserva funcional.

Si bien fragilidad no es sinónimo de discapacidad, hay consenso en que supone un estado de pre-discapacidad; por tanto, en su definición y sistemas de medida deben emplearse determinantes de discapacidad.

Hay consenso entre los diferentes autores que la fragilidad «incluye una reducción excesiva de la masa magra corporal (sarcopenia), una reducción de la capacidad de deambulación y movilidad y una menor actividad física, con sensación añadida de debilidad».

La fragilidad se asocia a la presencia de múltiples condiciones patológicas, que incluyen anemia, hipotensión ortostática, pérdida de peso, sarcopenia, anorexia, polifarmacia, insuficiencia cardiaca, diabetes, osteoporosis, hipovitaminosis D, deficiencia de testosterona, hipoalbuminemia, insuficiencia renal y alteraciones cognitivas y del área emocional.

Se estima que en Estados Unidos más de 20 millones de personas mayores de 65 años presentan alguna dificultad para andar.

Diferentes estudios poblacionales han descrito prevalencias de fragilidad entre el 7 y el 28%. Esta prevalencia aumenta a medida que lo hace la edad, la cual se apunta como el principal condicionante para ser frágil.

La pluripatología es frecuente en ancianos frágiles. Se estima que aproximadamente el 70% de los ancianos presentan 2 o más enfermedades crónicas. Para ambos sexos, la más frecuente es la hipertensión arterial, que afecta al 52% de las ancianas y al 60% de los ancianos.

La fragilidad se asocia también con condicionantes psicosociales. Las personas que viven aisladas, que reciben pocos cuidados o tienen pocos ingresos económicos presentan mayor riesgo de ser frágiles. Se estima también que la depresión aumenta 10 veces el riesgo a caer en situación de fragilidad. En un estudio realizado en la unidad de insuficiencia cardiaca del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona (Barcelona), se observó que la cohorte de personas frágiles con depresión mostraba un riesgo aumentado de fallecer.

La presencia de enfermedades crónicas será un elemento inductor y multiplicador de riesgo a sufrir fragilidad. Diferentes investigaciones han demostrado relación entre fragilidad y las condiciones crónicas que se citan a continuación:

- Anemia.
- Hipertensión.

- Enfermedad cardiovascular.
- Insuficiencia renal crónica.
- Diabetes.
- Osteopenia, caídas, fracturas.
- Cáncer.
- Infección por el VIH.
- Salud oral.
- Enfermedades de los ojos.
- Deterioro cognitivo.
- Enfermedad de Parkinson.
- Depresión.
- Trastornos del sueño.

■ Infecciones en el paciente anciano

Las infecciones son una de las principales causas de morbilidad grave en el anciano. Suelen descompensar enfermedades crónicas y generan gran volumen de visitas en los servicios de urgencia hospitalarios y no hospitalarios.

La inmunosenescencia supone una baja respuesta del sistema inmunológico. Esta circunstancia favorecerá la colonización por microorganismos patógenos y que los procesos que comporta la infección sean más graves y difíciles de tratar. En el envejecimiento se altera, fundamentalmente, la inmunidad adquirida. La calidad, cantidad y memoria de las moléculas antígeno-específicas se verá comprometida.

En muchas ocasiones, *las infecciones se presentan de forma atípica*, como síndromes geriátricos (confusión mental, incontinencia, inapetencia, debilidad, pérdida funcional, etc.) en ausencia de fiebre u otros síntomas clásicos de infecciones de órgano. En general, se recomienda sospecha de infección ante cualquier cambio brusco en las constantes vitales y ante cualquier cambio reciente no explicable en el estado funcional y/o mental del anciano, especialmente si es frágil.

Siguiendo a Formiga y Mascaró [5], se pueden resumir en el siguiente cuadro las características de las infecciones en el anciano:

- Elevada frecuencia de procesos infecciosos.
- Mayor mortalidad.
- Alteración de la inmunidad.

- Frecuentemente, síntomas y signos inespecíficos.
- Mayor comorbilidad e incapacidad previa.
- Frecuente retraso diagnóstico.
- Mayor riesgo de iatrogenia.
- Problemas éticos frecuentes.

El declive del sistema inmunitario asociado a la senescencia, así como otros condicionantes (mayor frecuencia de incontinencia, presencia de residuo posmiccional en varones con prostatismo, rigidez de la caja torácica, etc.), aumentan el riesgo de sufrir procesos infecciosos.

Las infecciones más frecuentes son:

- De vías aéreas altas.
- Neumonía.
- Del tracto urinario.
- Prostatitis.
- Astroenteritis.
- Colecistitis.
- Celulitis.
- De úlceras por presión.

Dado el potencial de gravedad de un proceso infeccioso en el paciente anciano, no debe retrasarse el inicio de un tratamiento antibiótico empírico —que no ha de impedir el estudio microbiológico adecuado—. Se deberán considerar los gérmenes que con mayor frecuencia están implicados en la infección diagnosticada con el mayor perfil de seguridad y comodidad de administración; hay que tener en cuenta la tipología del paciente y su grado y estado de envejecimiento, ya que estas circunstancias pueden afectar a la farmacocinética de los antimicrobianos. Asimismo, la polifarmacia aumentará la posibilidad de interacciones medicamentosas y la iatrogenia. También cabe tener en cuenta las circunstancias que pueden favorecer un mal cumplimiento terapéutico: problemas cognitivos, visuales, disfgia, etc.

La administración racional de antibióticos debería seguir las siguientes recomendaciones [9]:

- Evitar la polifarmacia y simplificar el tratamiento lo máximo posible.
- Utilizar de forma preferente pautas de monoterapia.

- Emplear, si es posible, antibióticos de vida media larga, que permitan la administración de una dosis única diaria.
- Considerar la menor duración del tratamiento posible suficiente para curar.
- Elegir un antibiótico que abarque el espectro antibacteriano teórico, dependiendo de la flora que se espera encontrar en esa localización anatómica.
- En enfermos institucionalizados debe considerarse una flora distinta (intermedia entre la de la comunidad y la hospitalaria).

■ Microbiota intestinal en el paciente anciano

La composición de la microbiota intestinal es específica para cada individuo y estable a lo largo del tiempo en los adultos sanos. A pesar de ello, los dos extremos de la vida, la primera infancia y la ancianidad, se caracterizan por una microbiota que difiere de la de los adultos jóvenes, aunque aún no se han podido unificar en un patrón claro asociado a la edad [10].

Por otro lado, tal y como se ha comentado anteriormente, uno de los procesos característicos del envejecimiento es la inmunosenescencia, la cual ha sido asociada con una activación crónica del sistema inmunitario relacionada con la inflamación, factor que a su vez podría contribuir a este estado de fragilidad en el anciano [11].

No está aclarado cual es el papel del envejecimiento en la posible alteración de la flora intestinal (disbiosis) que puede objetivarse en ancianos. Posiblemente, son alteraciones más debidas al efecto secundario de fármacos, infecciones u otras patologías digestivas que al propio envejecimiento fisiológico. Así y todo, es posible que el adelgazamiento de la musculatura lisa intestinal y los cambios en la motilidad del colon pueden jugar también un papel de importancia, favoreciendo el sobrecrecimiento de algunos microorganismos [6].

Evidentemente, las alteraciones inmunitarias, hormonales o derivadas del estrés oxidativo, influirán en la estructura y función intestinal, con la consecuente repercusión en la propia flora [7].

El estrés oxidativo, que es uno de los principales condicionantes del envejecimiento humano, causa alteraciones morfológicas en las bacterias que condicionan y limitan el funcionalismo normal de la microbiota. En general hay un aumento de los bacteroides y una disminución de las enterobacterias cuando se compara con individuos jóvenes. De todas formas, existe una gran variabilidad individual condicionada por circunstancias intrínsecas del individuo, la dieta o el hecho de vivir en una institución o en la comunidad.

La administración de probióticos disminuye la síntesis de citocinas inflamatorias y aumenta la actividad leucocitaria y fagocítica, mejorando la respuesta a procesos infecciosos.

■ Aspectos específicos de la diarrea en el anciano

La diarrea es un proceso potencialmente grave en la persona de edad avanzada, especialmente si se encuentra en el grupo de los ancianos frágiles. Los antibióticos, junto al uso de inhibidores de la bomba de protones, están dentro de los principales factores de riesgo para adquirir una infección por *Clostridium difficile* [8]. La diarrea puede favorecer la deshidratación y pérdida de electrolitos y la acidosis metabólica.

El dolor abdominal es mal tolerado y constituye una causa importante de incomodidad. El aumento de la frecuencia en las deposiciones puede producir irritación de la zona perianal y, todo ello, favorecerá un cuadro de malnutrición y de estrés emocional [2].

En el individuo joven, las pérdidas hídricas importantes se compensan concentrando la orina y aumentando la ingesta de líquidos como respuesta a la sed. En cambio, en el anciano, la capacidad de concentración urinaria está generalmente disminuida en comparación con una persona joven con el mismo grado de deshidratación y, asimismo, los mecanismos que producen la sed están alterados; en consecuencia, las pérdidas hídricas pueden no traducirse en un deseo aumentado de beber. Por todo ello, pueden producirse rápidamente pérdidas de volumen circulante y tener graves consecuencias en el paciente anciano que, además, es más vulnerable a la hipoperfusión de órganos vitales, al infarto y a las arritmias.

Los criterios clínicos para considerar que una diarrea es grave son:

- **Clínicos:** fiebre (temperatura > 38,5 °C), escalofríos, inestabilidad hemodinámica incluyendo signos de shock séptico; signos de peritonitis, con disminución marcada de los ruidos abdominales; distensión abdominal, defensa abdominal, y signos de íleo, implicando vómito y ausencia de expulsión de heces.
- **Analíticos:** leucocitosis (recuento > 15.000, desviación izquierda, aumento de la creatinina (> 50% por encima de la basal).
- **De imagen:** presencia de colitis pseudomembranosa en la endoscopia, distensión del colon en radiografía simple o TC-abdominal, engrosamiento de la pared abdominal, atenuación de la grasa pericólica o ascitis no explicada por otras causas.

En algunos ancianos se ha descrito el síndrome de sobrecrecimiento y alteración de la flora intestinal. Su etiopatogenia no está completamente aclarada y, posiblemente,

es secundario a múltiples causas. Los propios fenómenos de inmunosenescencia, la hipocloridia secundaria a gastritis atrófica y a la frecuente administración de fármacos inhibidores de la bomba de protones, estaría en su génesis.

También, la disminución del aclaramiento intestinal de bacterias debido a las alteraciones en la motilidad intestinal, ya sea por el propio envejecimiento o por la presencia de enfermedades que la favorecen (Parkinson, diabetes, hipotiroidismo).

Estos cambios en la microbiota intestinal, propios del envejecimiento, pueden dar episodios de flatulencia y de diarrea, especialmente tras la administración de antibióticos.

Bibliografía

1. Martín Lesende I, Gorroñoigoitia Iturbe A, Gómez Pavón J, et al. El anciano frágil. Detección y tratamiento en AP. Aten Primaria. 2010;42:388-93.
2. Pareja Sierra T. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en el anciano. Nuevas perspectivas. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2014;49(4):188-93.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146-56.
4. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62:722-7.
5. Formiga F, Mascaró J. Características de las infecciones en el anciano. Curs Basic de Geriatria. Centre de Estudis Col·legials. Col·legi Oficial de Metges de Barcelona, 2004.
6. Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. Gut. 2001;48(2):198-205.
7. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Microbes and health sackler colloquium: composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108 Suppl 1:4586-91.
8. Bauer MP, Kuijper EJ, Van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009;15:1067-79.
9. García Rodríguez JA, Barberán M, González J, et al. Los médicos de APS y el tratamiento de las infecciones geriátricas: creencias versus comportamiento. En: Informe acerca del uso racional de los antimicrobianos en geriatría. Barcelona: Scientific Communication Management; 2002. p. 22-8.
10. Woodmansey EJ. Intestinal bacteria and ageing. J Appl Microbiol. 2007;102:1178-86.
11. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, et al. Inflammatory-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. Ann N Y Acad Sci. 2000;908:244-54.

Diarrea asociada a los antibióticos en la infancia

5

Guillermo Álvarez Calatayud, Jesús Saavedra Lozano**,
M.ª Mar Santos Sebastián***

* Sección de Gastroenterología Pediátrica

** Sección de Infectología Pediátrica

Hospital General Gregorio Marañón. Madrid

Prevalencia de infecciones y consumo de antibióticos en pediatría

La patología infecciosa, sobre todo la de las vías respiratoria altas, constituye uno de los primeros motivos de consulta en pediatría (50-75% del total). Paradójicamente, cuánto más pequeños son los niños mayor es el consumo de antibióticos, a pesar de que la mayoría de los procesos son víricos, instaurándose la antibioterapia de forma inapropiada en el 60% de los casos con estas edades [1].

El consumo de antibióticos en la población infantil representa el 25% del total en España, con un patrón de prescripción diferente al de los adultos, siendo las patologías más prevalentes la faringoamigdalitis aguda (50%) y la otitis media aguda (25%), seguido de las infecciones de vías respiratorias. En general, los pediatras de atención primaria suelen realizar un diagnóstico más clínico que microbiológico y, por ende, un tratamiento frecuentemente empírico. Más de la mitad de los niños recibe, al menos, un antibiótico al año, porcentaje que va disminuyendo con la edad.

En una encuesta publicada en la década pasada realizada en 19 países europeos, se pone de manifiesto que España es uno de los países con una mayor tasa de automedicación y de intencionalidad en su utilización (antibióticos en los hogares) y, aunque para los antibióticos se requiere receta médica, el 30% de su dispensación en oficinas de farmacia se realizó sin que fuera prescrita [2].

En los países europeos más consumidores —Francia y España—, no sólo se utilizan más antibióticos sino que éstos son de un espectro más amplio (penicilinas de amplio espectro, penicilinas con inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas, macrólidos y quinolonas).

Se ha demostrado que existe una estrecha relación entre el consumo de antibióticos y el porcentaje de cepas bacterianas resistentes. Así, se ha visto que en España hasta un 30% de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* presentan resistencia intermedia-alta a penicilina, un 30% de las cepas de estafilococos son resistentes a oxacilina y un 60% de las cepas invasivas de *Escherichia coli* lo son a ampicilina. No obstante, estudios más recientes y una clasificación más ajustada de las concentraciones mínimas inhibitorias han demostrado que la resistencia de *S. pneumoniae* fuera del sistema nervioso central es menor del 2% [3,4]. Igualmente, la prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a oxacilina se mantiene igual o inferior al 10% en niños [5].

En el Proyecto BIFAP (Base de datos Informatizada para la realización de estudios Farmacoepidemiológicos en Atención Primaria), en el que han participado 165 pediatras de 9 comunidades autónomas para conocer la prevalencia del consumo de antibióticos en la población pediátrica atendida por grupos de edad y sexo, se analizó la evolución de este consumo en el período 2001-2007. En este análisis se observó que la prevalencia del consumo de antibióticos en 2007 fue de 449,99 por 1.000 niños (de 0 a 14 años), siendo esta prevalencia bastante mayor en los grupos de menor edad, para descender en edades posteriores, sin detectarse diferencias significativas entre niños y niñas. No obstante, cabe reseñar que el consumo de antibióticos se ha mantenido estable en el período 2001-2007 [6] (fig. 1).

Medidas a adoptar

El empleo apropiado de antimicrobianos se ve beneficiado por guías de práctica clínica y guías de consenso, ya que favorecen una mejor prescripción, incidiendo en diagnósticos microbiológicos más adecuados y fiables. El mal uso de los antibióticos y, como consecuencia, un aumento de resistencia a ellos, es un problema de especial importancia en pediatría, ya que existe un gran consumo de estos fármacos a pesar de que en los primeros años de vida la mayoría de infecciones son virales, que no precisan de antimicrobianos para su tratamiento. El pediatra, por tanto, tiene un papel clave en la utilización responsable y prudente de los antibióticos.

Para facilitar la correcta prescripción de antibióticos conviene tener en cuenta factores como:

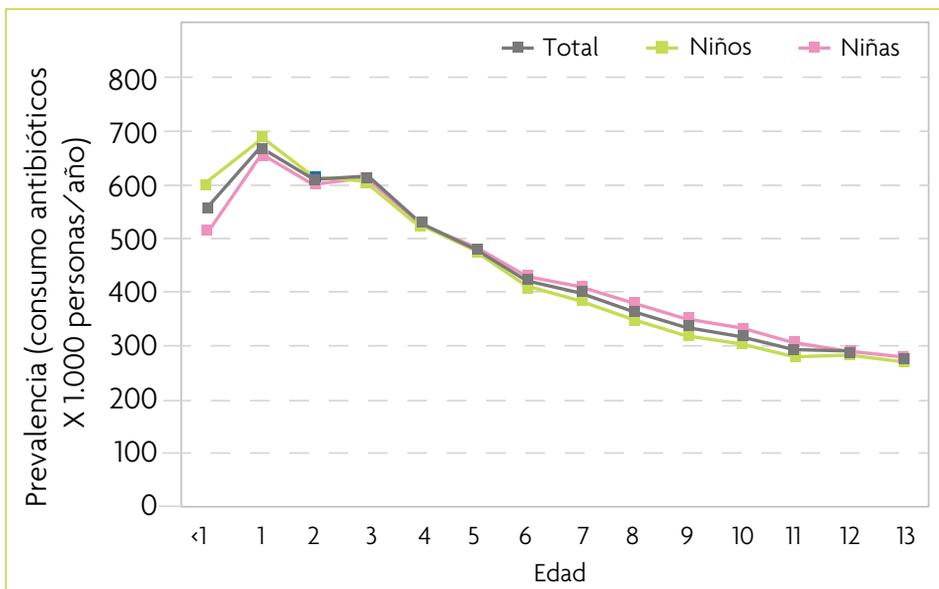


Figura 1. Prevalencia de consumo de antibióticos por edad y sexo. Año 2007. Proyecto BIFAP (Base de datos informatizada para la realización de estudios farmacoepidemiológicos en Atención Primaria). Tomada de Oliva B et al. [6].

- Identificación o sospecha del microorganismo responsable.
- Espectro de actividad antibacteriana del antibiótico con sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.
- Sensibilidad bacteriana en cada área.
- Edad.
- Epidemiología social del paciente y probabilidad del seguimiento terapéutico.
- Localización de la infección.
- Evidencia clínica existente, aspecto de vital importancia, aunque, con frecuencia, supuesta.

■ Microbiota intestinal en el neonato y en el lactante

Desarrollo de la microbiota normal

Se define como microbiota el conjunto de microorganismos que colonizan diferentes áreas del organismo, como el colon, la uretra o la cavidad orofaríngea, siendo de

vital importancia debido a la permanente interacción con un sistema inmunitario muy desarrollado [7]. La microbiota intestinal del neonato y del lactante es muy diferente a la de los adultos, mostrando importantes variabilidades de unos individuos a otros dependiendo de su genotipo y de su colonización al nacimiento [8], momento en el que se adquieren las bacterias de la flora del individuo a partir de las de la madre y del entorno ambiental.

Hasta ahora, se ha aceptado que el intestino del neonato se encuentra libre de microorganismos antes del parto, aunque hay evidencia de que pueda existir una colonización intrauterina [9]. Lo que sí parece claro es que algunos factores externos durante el embarazo (fármacos, enfermedades, estrés, exposición a metales pesados, etc.) pueden influir de una manera fundamental en el posterior desarrollo y comportamiento del niño. De momento hay pocos estudios sobre el impacto que puedan tener estos agentes sobre la colonización de la microbiota intestinal del lactante, aunque sí hay ensayos en animales de experimentación. Así, se conoce que, tanto la administración de antibióticos como de probióticos durante el embarazo puede alterar la microbiota fecal del recién nacido, lo que ha sugerido que pueda influir en el desarrollo o no de ciertas patologías, como la alergia [10].

Tras el nacimiento, el intestino se coloniza rápidamente y este proceso dependerá de factores como la edad gestacional, el tipo de parto, la forma de lactancia, habitar en un país desarrollado o con pocos recursos, un entorno rural o urbano, etnia y costumbres culturales, convivencia con mascotas, infecciones perinatales, empleo de antibióticos en la madre o el recién nacido, etc. Con el destete y la alimentación en los primeros meses de vida, se forma una flora de transición, con un paso paulatino a la microbiota adulta que se establece ya al año de vida —aunque en los niños menores de 3 años la diversidad de la microbiota fecal es significativamente más baja que en los adultos—.

La edad gestacional es uno de los factores que más parecen influir en la microbiota intestinal, hallándose en el neonato a término una mayor diversidad bacteriana. En este sentido y, aunque son necesarios más ensayos, se está estudiando el papel que puede jugar la microbiota intestinal en la patogenia de una enfermedad propia de los pretérminos, como es la enterocolitis necrotizante, donde influyen factores como la alimentación recibida y el empleo precoz de antibióticos de amplio espectro en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Se ha observado que *Cronobacter sakazakii*, quizá el patógeno más implicado en esta enfermedad, puede actuar como oportunista en los recién nacidos pretérminos, siendo inocuo en los recién nacidos a término [11]. De esta manera, se ha defendido la idea de prevenir esta grave infección

gastrointestinal modificando la microbiota intestinal de los prematuros con el empleo de probióticos [12].

Factores externos en la colonización intestinal

El contacto con la madre, el tipo de parto, la alimentación y el contacto con otros lactantes se pueden considerar factores habituales para el desarrollo de la microbiota del lactante. Sin embargo, ésta puede ser modificada artificialmente, de una manera individual, por agentes externos como las enfermedades infecciosas y sus tratamientos. Éstos suponen importantes cambios en la microbiota del niño cuando la madre está embarazada o lactando.

Cuando es el propio lactante el que recibe el tratamiento antibiótico, también sufre modificaciones importantes en su microbiota que pueden afectar a su futura salud. Por ejemplo, se ha observado una elevada proporción de los géneros de enterobacterias y *Enterococci* y, en menor medida, de *Bifidobacterium*, incluso un mes después de concluir la antibioterapia [13]. En los prematuros de muy bajo peso al nacimiento también se ha observado una disminución, tanto de la cantidad como de la diversidad filogenética microbiana fecal, lo que se ha relacionado con el desarrollo de sepsis neonatal [14]. Esta circunstancia debe ser confirmada mediante otros estudios por la posibilidad de que el análisis de la microbiota pueda ser, en un futuro, un buen marcador pronóstico de sepsis neonatal y, en consecuencia, facilitar su abordaje preventivo.

Por el contrario, la suplementación con probióticos y prebióticos, tanto en la madre embarazada o durante la lactancia como en el niño durante los primeros meses de vida, no sólo ha demostrado su tolerancia y seguridad de uso, sino que se han observado beneficios tanto en la prevención como en el tratamiento de diversas enfermedades (diarrea, infecciones respiratorias, enterocolitis necrotizante, dermatitis atópica, alergia, etc.) [15,16].

Recientemente, se empieza a hablar de la posible relación entre las modificaciones de la microbiota intestinal durante los primeros meses de vida y ciertas enfermedades del adulto, como la alergia y la obesidad. Faltan estudios para confirmar los posibles riesgos a largo plazo de la modificación o composición de la microbiota: enfermedad celiaca, diabetes tipo 1 y asma (en relación con el estímulo de los linfocitos Th2), desarrollo de atopia y tendencia al sobrepeso y obesidad, entre otras, y su posible prevención con la modulación de la microbiota a edades tempranas de la vida. En la **figura 2** se aprecia el impacto de diferentes factores asociados con el desarrollo de la microbiota [8].

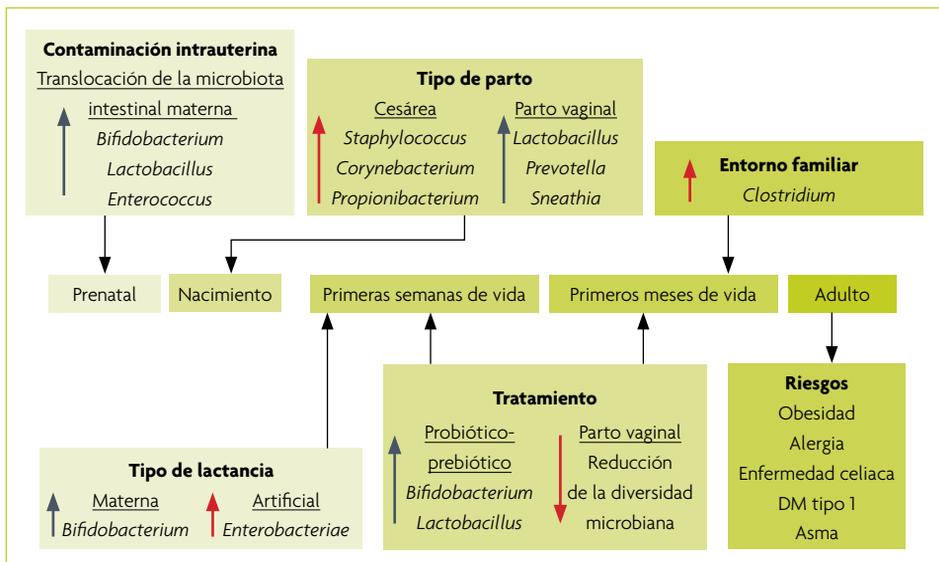


Figura 2. Impacto de los factores externos en la microbiota intestinal del lactante. Las flechas grises producirían cambios positivos y las rojas negativos. Modificada de Matamoras S et al. [8].

■ Diarrea asociada a antibióticos en pediatría

Concepto y aspectos epidemiológicos

Como hemos visto en el primer apartado, el consumo de antibióticos es muy frecuente en los países desarrollados: 10-32,2 dosis/1.000 habitantes/día, siendo en los niños tres veces mayor al de la población adulta. El tratamiento con antibióticos puede alterar la resistencia a la colonización de la microbiota intestinal, dando lugar a una diversidad de síntomas, entre los que destaca la diarrea. Denominamos diarrea asociada a antibióticos (DAA) a la que aparece desde el inicio del tratamiento antibiótico hasta 3-8 semanas después, siendo inexplicable por otra causa [17].

Según la Organización Mundial de la Salud, se define como diarrea la evacuación de 3 o más deposiciones blandas o líquidas durante 24 horas, aunque en los niños se admite cuando se dan 2 o más deposiciones no formadas durante al menos dos días consecutivos, sabiendo que su frecuencia es difícil de cuantificar en los niños que todavía usan pañal y que la consistencia «normal» varía en los neonatos y lactantes pequeños [18].

El riesgo de que un tratamiento antibiótico desencadene una diarrea parece que es mayor en los adultos que en los niños. La incidencia varía entre 5 y 62% en la población general [19] frente a un 11-40% en los niños, según las diferentes estadísticas [20].

Prácticamente todos los antibióticos pueden desencadenar una DAA, pero es más frecuente con aquellos de amplio espectro con actividad frente a bacterias anaerobias, como aminopenicilinas, cefalosporinas y clindamicina [19]. En nuestro medio, la asociación de amoxicilina-clavulánico es la causa más frecuente de esta patología, con una incidencia del 23% de los tratamientos pautados con este antibiótico. No se han demostrado diferencias significativas en la incidencia de DAA en cuanto a la forma de administración, oral o parenteral, aunque los pacientes hospitalizados son más susceptibles a sufrir este problema [20].

Aunque se ha asociado con DAA el sobrecrecimiento de muchos enteropatógenos, *Clostridium difficile* es el agente bacteriano más frecuentemente implicado en esta patología. Es un bacilo grampositivo, anaerobio, que forma parte de la flora transitoria del intestino grueso de una pequeña proporción de los individuos sanos adultos y de hasta un 50% de los niños, especialmente en los menores de 2 años. Se transmite vía fecal-oral y resiste en condiciones hostiles por medio de la formación de esporas. En situaciones en las que se elimina la flora saprófita de estos individuos, puede producirse el sobrecrecimiento de esta bacteria que, a través de la formación de toxinas, provoca la enfermedad. En los últimos años se ha observado un aumento de la incidencia y de la gravedad de esta entidad [21].

Entidad clínica

La clínica causada por antibióticos o por *C. difficile* abarca un amplio espectro de signos y síntomas, desde la diarrea leve y autolimitada hasta cuadros graves de colitis con diarrea abundante, fiebre alta, peritonismo y sepsis, pudiendo poner en peligro la vida del paciente. Además de las propias de la diarrea, esta entidad puede desarrollar otras complicaciones, básicamente alteraciones hidroelectrolíticas o la evolución a colitis pseudomembranosa.

El diagnóstico se basa en una adecuada anamnesis y exploración física, siendo importante descartar antecedentes epidemiológicos en contra de la DAA, como viajes, ingesta de alimentos, tóxicos, alergia o intolerancia a las proteínas de vaca, mecanismos obstructivos u otras enfermedades. En caso de mala evolución puede estar indicada la determinación de la bacteria en las heces del paciente o la detección de las toxinas del *C. difficile* [22]. En los casos graves, se pueden observar macroscópicamente en el colon lesiones pseudomembranosas, consideradas patognomónicas de esta entidad.

El tratamiento general consistirá en interrumpir la administración del antibiótico y dar un adecuado soporte con fluidoterapia, eligiendo la vía oral siempre que sea posible. La mayoría de las DAA responderán adecuadamente a la suspensión de la antibioterapia. Se debe valorar otro tratamiento antibiótico alternativo si la infección lo requiere.

Para la erradicación de *C. difficile*, además de las medidas preventivas (antibióticos de menor espectro o tratamientos discontinuos o alternantes), se ha utilizado, como primera elección, la administración de metronidazol y/o vancomicina. Sin embargo, en los últimos años han aparecido tasas crecientes de resistencias a estos antibióticos, especialmente frente a metronidazol, con un alto índice de recurrencia de la infección. Recientemente han surgido nuevas alternativas como rifaximina, rifalazil, fidaxomicina, nitazoxanida, tigeciclina y ramoplanin. No hay experiencia del empleo del trasplante fecal en la diarrea recidivante por *C. difficile* en niños.

■ Función de los probióticos

Existen varios posibles mecanismos de acción de los probióticos:

- *Influencia en la microbiota bacteriana luminal*: se ha considerado que estos microorganismos pueden secretar sustancias antibióticas.
- *Modulación de la función inmune*: influye en las interacciones con el sistema inmunitario, inhibiendo el desarrollo, el ataque o la invasión de agentes patógenos.
- *Mejora de la barrera intestinal*: se postula que pueden secretar sustancias que inhiben la respuesta inflamatoria.

Aunque múltiples estudios han evaluado el empleo de probióticos en el tratamiento y la prevención de la DAA, la mayoría son muy heterogéneos y presentan problemas metodológicos —múltiples cepas, dosificación y duración del tratamiento diferentes, pacientes con distintas edades y patologías—, lo que dificulta sacar conclusiones claras y hace que, en la actualidad, existan muy pocas cepas probióticas con suficiente evidencia científica para ser recomendadas [23]. Los metaanálisis y las revisiones sistemáticas han demostrado la efectividad para reducir la diarrea de la levadura *Sacharomyces boulardii* y la cepa *Lactobacillus rhamnosus* GG en los niños que toman antibióticos.

La microbiota intestinal normal inhibe el crecimiento del *C. difficile* y la liberación de sus toxinas. Los probióticos podrían actuar tanto como medida profiláctica como terapéutica, aunque, sin embargo, los datos existentes son controvertidos. El gasto sanitario

atribuible a la estancia hospitalaria y los reingresos, la morbilidad y la mortalidad causada por la diarrea debida a *C. difficile* podrían verse reducidos con el empleo profiláctico de probióticos junto con los antibióticos. Se ha evaluado la eficacia del *S. boulardii* y diversas cepas de lactobacilos, pero tan sólo el primero ha demostrado ser eficaz.

En la **tabla 1** se resumen los principales metaanálisis y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados del empleo de probióticos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos y de la diarrea por *C. difficile*.

Tabla 1. Resumen de los principales metaanálisis y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados del empleo de probióticos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos y de la diarrea por *C. difficile*

Referencia	Diseño	Cepas	Pacientes	Conclusiones
Szajewska H, 2006 [24]	RS 6 ECC	<i>S. boulardii</i> , LGG, mezcla	n: 766 < 18 años	↓ DAA
D'Souza AL, 2002 [25]	MA 9 ECC	<i>S. boulardii</i> (4), <i>Lactobacilli</i> (4), <i>Enterococcus</i> (1)	Niños (2 ECC)	↓ DAA (sb y l)
McFarland LV, 2006 [26]	MA 25 ECC	<i>S. boulardii</i> , LGG, mezcla	n: 3.164	↓ DAA ↓ DCD (sb)
Johnston BC, 2007 [27]	RS 10 ECC	Varias cepas únicas o en combinación	n: 647 < 18 años	↓ DAA
Hempel S, 2012 [28]	MA 82 ECC	Lactobacilos solos o en combinación	n: 11.811	↓ DAA
Videloock EJ, 2012 [29]	MA 34 ECC	Varias cepas únicas o en combinación	n: 4.138	↓ DAA
Johnston BC, 2012 [30]	MA 20 ECC	Varias cepas únicas o en combinación	n: 3.818	↓ DCD
Goldenberg J, 2013 [31]	MA 31 ECC	Varias cepas únicas o en combinación	n: 4.492	↓ DCD
Johnston BC, 2011 [32]	RS 16 ECC	Varias cepas únicas o en combinación	n: 3.432	↓ DAA

RS: revisión sistemática. MA: metaanálisis. ECC: ensayos clínicos controlados. DAA: diarrea asociada a antibióticos. DCD: diarrea por *C. difficile*. sb: *S. boulardii*. l: lactobacilos.

Bibliografía

1. Pérez Gorricho B. Uso racional de antibióticos. En: Manrique I, Saavedra J, Gómez JA, Álvarez G, eds. Guía de tratamiento de la enfermedades infecciosas en urgencias pediátricas. 3.ª ed. Madrid: Drug Farma; 2010. p. 201-6.
2. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*. 2001;357:1851-3.
3. Pérez Trallero E, Martín Herrero JE, Mazón A, et al.; Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens in Spain. Latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:2953-9.
4. Picazo J, Ruiz Contreras J, Casado-Flores J, et al.; HERACLES Study Group. By clinical presentation incidence of invasive pneumococcal disease after withdrawal of PCV13 from the pediatric universal vaccination calendar in Madrid. 9th ISPPD 2014. India. Abstract 0088.
5. Chaves F. Emergence of pediatric infections due to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: should we sound the alarm? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:672-4.
6. Oliva B, Bryant V, Gil M, et al. Prevalencia de consumo de antibióticos en la población pediátrica atendida en Atención Primaria. V reunión anual AEPAP. Zaragoza, 2009.
7. Suárez JE. Microbiota autóctona, probióticos y prebióticos. *Nutr Hosp*. 2013;28S1:s38-41.
8. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013;21(4):167-75.
9. Jiménez E, Marín M, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008;159:187-93.
10. Lahtinen SJ, Boyle RJ, Kivivuori S, et al. Prenatal probiotic administration can influence *Bifidobacterium* microbiota development in infants at high risk of allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:499-501.
11. Grishin A, Papillon S, Bell B, et al. The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2013;22(2):69-75.
12. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D, Al-Kharfi T. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. Mar. 16;(3):CD005496.
13. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early post-natal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;56:80-7.
14. Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonization in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97:F456-62.
15. Johnson CL, Versalovic J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*. 2012;129:950-60.
16. WGO Practice Guideline: Probiotics and prebiotics (Official Spanish translation of the WGO). Oct. 2011. www.worldgastroenterology.org/

17. Alam S, Mushtaq M. Antibiotic-associated diarrhea in children. *Indian Pediatr.* 2009;46:491-6. Review.
18. Johnston BC, Shamseer L, Da Costa BR, et al. Measurement issues in trials of pediatric acute diarrheal diseases: a systematic review. *Pediatrics.* 2010;126(1):e222-31.
19. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol.* 2008;3(5):563-78.
20. Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors for of oral antibiotic associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37(1):22-6.
21. Kachrimanidou M, Malisiovas N. *Clostridium difficile* infection: a comprehensive review. *Crit Rev Microbiol.* 2011;37:178-87.
22. Gogate A, De A, Nanivadekar R, et al. Diagnostic role of stool culture and toxin detection in antibiotic associated diarrhea due to *Clostridium difficile* in children. *Indian J Med Res.* 2005;122(6):518-24.
23. Hickson M. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection. *Ther Adv Gastroenterol.* 2011;4(3):185-97.
24. Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2006;149(3):367-72.
25. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ.* 2002;324(7350):1361.
26. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhoea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(4):812-22.
27. Johnston BC, Supina AL, Ospina M, Vohra S. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007.
28. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;307(18):1959-69.
29. Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(12):1355-69.
30. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(12):878-88.
31. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD006095.
32. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;9:CD004827.

Recomendaciones sobre la prevención y tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos

6

Ignacio Galicia de Pedro

Farmacólogo clínico. Instituto Fundación Teófilo Hernando
Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

■ Introducción

Casi todos los medicamentos pueden causar diarrea como efecto secundario, siendo los antibióticos uno de los grupos farmacológicos que con mayor frecuencia pueden producirla. Su incidencia es muy variable y depende del espectro antimicrobiano, farmacocinética, vía de administración, posología, duración del tratamiento y factores predisponentes del huésped. Con la introducción de los antibióticos en la práctica clínica habitual, la diarrea asociada a su administración se convirtió en una enfermedad iatrogénica frecuentemente observada. Más adelante se describe el espectro clínico que abarca afectación intestinal asociada al uso de antibióticos. A continuación se describirán los datos más relevantes y la evidencia científica que los avala, así como las medidas preventivas y terapéuticas actuales que tenemos a nuestra disposición para combatir esta complicación secundaria al empleo de antibióticos. Aunque no de forma monográfica, el principal eje de este capítulo será la diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD).

■ Prevención de la diarrea asociada a antibióticos (DAA)

Empleo racional de los antibióticos

La primera medida es la aplicación de una política adecuada de prescripción de antibióticos tendente a promover su uso racional. Existen diferentes medidas a utilizar

pero destacaremos algunas de ellas que vienen recogidas en varias guías de práctica clínica [1,2], como protocolos correctos de administración en ancianos o en pacientes con malnutrición y/o gravedad que restrinjan la prescripción de clindamicina, cefalosporinas de segunda-tercera generación y fluoroquinolonas, elaboración de protocolos/guías de antibioterapia locales, fomento de la participación en programas de vigilancia epidemiológica, educación del personal sanitario, racionalización correcta en la prescripción de antibióticos de forma empírica y cambio precoz en función del resultado de los microorganismos específicos y su antibiograma, con duraciones adecuadas del tratamiento.

Programa de control de infecciones

En el ámbito hospitalario, ante la aparición de un caso de DACD deben ponerse en marcha una serie de medidas preventivas de control de la infección. En la **tabla 1** se detallan las principales para evitar las diarreas asociadas a antibióticos [1-4].

Tabla 1. Medidas preventivas para evitar la transmisión de *Clostridium difficile*

- Aislamiento de los pacientes infectados y precauciones de contacto con otras personas hasta el final de la diarrea
- Empleo de material desechable (guantes, batas, termómetros)
- Lavado de manos con agua y jabón (y clorhexidina) del personal sanitario
- Desinfección de equipo médico e instalaciones con lejía (hipoclorito sódico, etc.)
- No es eficaz la identificación rutinaria de portadores asintomáticos y su tratamiento

Uso de probióticos

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que cuando se administran en la cantidad adecuada, brindan un beneficio de salud al huésped [5]. Se cree que combaten la diarrea asociada a los antibióticos, promoviendo la restauración de la resistencia a la colonización por bacterias patógenas después que la microflora normal del colon ha sido dañada por los antibióticos, rompiendo los compuestos no absorbibles de los productos absorbibles, por interferencia con las toxinas patógenas y mejorando la inmunidad [6].

Una consideración importante es que la efectividad del tratamiento es específico de la cepa, no pudiéndose extrapolar los beneficios evidenciados en los ensayos clínicos controlados al resto de las cepas probióticas. También hay que tener en cuenta la dosificación a la que es eficaz la cepa y la duración del tratamiento. La efectividad debe haber sido constatada en ensayos en humanos y no sólo en animales de experimentación.

Existen varios ensayos clínicos metodológicamente adecuados que concluyen que se produce una disminución de la diarrea asociada a los antibióticos con la ingestión concomitante de probióticos. Entre los organismos mejor estudiados se encuentran: *Lactobacillus* sp (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri* y *L. casei*, entre otros), *Bifidobacterium* y *Saccharomyces boulardii*.

La evidencia científica más prolija es la obtenida con *S. boulardii*. Existen ensayos clínicos controlados y aleatorios sobre el efecto de *S. boulardii* en la prevención de la DAA en niños. *S. boulardii* (250 mg/día) redujo los casos de diarrea durante o hasta 2 semanas después del tratamiento con antibióticos en niños con otitis media y/o infección de vías respiratorias; también redujo el riesgo de DAA causada por *C. difficile* o de etiología desconocida en comparación con placebo [7]. Otro ensayo clínico aleatorio mostró que *S. boulardii* tenía un menor riesgo de diarrea (6,2 frente a 18%; riesgo relativo [RR] 0,3; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,2-0,5) en niños que recibieron ampicilina-sulbactam o azitromicina [8]. Shan et al. [9] mostraron que 5 días de tratamiento con *S. boulardii* fueron beneficiosos para el tratamiento del AAD (menor frecuencia de deposiciones y menor duración de la diarrea), así como en su prevención. Este estudio mostró resultados prometedores para la prevención de DAA en niños así como en su tratamiento.

En adultos, *S. boulardii* mostró una eficacia estadísticamente significativa en la prevención de DAA [10]. McFarland et al. demostraron que *S. boulardii* redujo significativamente el número de pacientes que desarrollaron AAD con antibióticos betalactámicos [11]. Surawicz et al. [12] mostraron que sólo el 9,5% de los asignados aleatoriamente a *S. boulardii* (durante el tratamiento más 2 semanas adicionales) desarrollaron DAA en comparación con el 21,8% de los tratados con placebo. La prevención de DAA con *S. boulardii* también se ha demostrado en estudios realizados en pacientes con adultos con infección por *Helicobacter pylori* [13-15].

Los probióticos también pueden resultar útiles como tratamiento adyuvante en DACD recurrente. La tasa de recurrencia fue significativamente menor en los pacientes que recibieron *S. boulardii* en combinación con el antibiótico estándar [16]. En pacientes con DACD recurrente, la asociación de *S. boulardii* a vancomicina a dosis altas también redujo significativamente la tasa de recurrencia [17].

Diferentes estudios clínicos han encontrado que las cepas de *L. rhamnosus* reducen el riesgo de DAA y mejoran los resultados en la diarrea por *C. difficile*. Al menos 6 ensayos clínicos controlados y aleatorios han investigado la administración de *L. rhamnosus* (*L. casei* spp, *L. rhamnosus* GG) en la prevención de DAA. Dichos estudios incluyen tanto adultos como niños. En un estudio controlado en 119 niños tratados con antibióticos por infecciones respiratorias, *L. rhamnosus* GG redujo la incidencia de DAA en un 69% (5% frente a 16% para el placebo) [18]. Otro estudio con 188 niños mostró que 10-20 billones de UFC al día de *L. rhamnosus* GG disminuyeron la incidencia de la diarrea secundaria a antibióticos orales en un 72% (7 frente a 25 casos para el placebo) [19]. Otro estudio evaluó el efecto profiláctico de *L. rhamnosus* GG como adyuvante a la triple terapia antibiótica en infección asintomática por *H. pylori* en 120 adultos [20]; el riesgo relativo de diarrea se redujo en un 70%.

Las combinaciones de probióticos que han demostrado reducir la incidencia de DAA incluyen *L. acidophilus* y *L. bulgaricus* [21], *L. acidophilus* y *Bifidobacterium lactis* [14], *L. acidophilus* y *Bifidobacterium infantis* [22], *L. acidophilus* y *Bifidobacterium longum* [23] y *B. lactis* y *Streptococcus thermophilus* [24].

Un metaanálisis de probióticos en la prevención de DAA y en el tratamiento de DACD concluyó que sólo tres tipos de probióticos (*S. boulardii*, *L. rhamnosus* GG y mezclas de probióticos) redujeron significativamente el desarrollo de DAA, pero solamente *S. boulardii* fue eficaz en DACD [25]; no obstante, una revisión sistemática del Grupo Cochrane concluyó que no había datos suficientes para recomendar probióticos, en general, como complemento de los antibióticos en el tratamiento de la diarrea por *C. difficile* [26]. Otra revisión sistemática y metaanálisis de *S. boulardii* concluyó que hay una fuerte evidencia a partir de numerosos ensayos clínicos aleatorios en la eficacia para la prevención de DAA, mientras que la evidencia de su eficacia en el tratamiento de DACD como adyuvante a antibióticos es débil y requiere más ensayos clínicos [10]. Una reciente revisión sistemática sobre la utilización de los probióticos sugiere que éstos se asocian con una reducción de DAA [27]. Otro metaanálisis reciente sobre el uso profiláctico de los probióticos en DACD llegó a la conclusión de que la evidencia que sustenta el efecto beneficioso de la profilaxis con probióticos en DACD es de una calidad moderada, y se acompaña de la ausencia de aumento de acontecimientos adversos clínicamente importantes [28]. Otra revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios, publicados en inglés, en pacientes adultos que estaban recibiendo antibióticos y que fueron asignados aleatoriamente a recibir conjuntamente probióticos o bien, la atención habitual, con o sin el uso de placebo, obtuvo unos resultados que demuestran los beneficios de los probióticos en la prevención tanto de la DAA como de la DACD [29].

Finalmente, el Grupo Cochrane de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Trastornos Funcionales del Intestino publicó recientemente otra revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de los probióticos en la prevención de DACD en adultos y niños; se incluyeron 23 ensayos clínicos (4.213 participantes) concluyéndose que, con un grado de calidad moderada, los probióticos son tanto seguros como efectivos para prevenir DACD [30].

Un reciente artículo de revisión realizado por la Universidad de Yale [31] establece una serie de recomendaciones, basadas en la evidencia científica disponible, sobre el uso de los probióticos en la prevención y/o tratamiento de la diarrea; los aspectos más importantes se muestran en la **tabla 2**.

En resumen, la evidencia científica disponible avala la prescripción de los probióticos en la prevención de la DAA y DACD cuando se asocia al tratamiento antimicrobiano de base. Las guías de práctica clínica determinan que hay evidencia moderada sobre la reducción de la incidencia de DAA para dos probióticos (*L. rhamnosus* GG y *S. boulardii*), mientras que las evidencias no son suficientes para prevenir la DACD [2].

Tabla 2. Recomendaciones de uso de los probióticos en diarrea

Tipo de diarrea	Evidencia	Probiótico específico
Tratamiento diarrea infantil	A	<i>S. boulardii</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG
	B	<i>L. reuteri</i> SD2112
Prevención de DAA	A	<i>S. boulardii</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG, combinación de <i>L. casei</i> DN114 G01 + <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>
Prevención de DACD	B/C	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>S. boulardii</i>
Prevención de DACD recurrente	B/C	<i>S. boulardii</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG, bacterioterapia

DAA: diarrea asociada a antibióticos. DACD: diarrea aguda por *Clostridium difficile*. A: estudios bien diseñados, controlados, robustos y positivos obtenidos de la literatura primaria. B: estudios controlados positivos en presencia de algún estudio negativo. C: algunos estudios positivos pero cantidad inadecuada de trabajos como para establecer A o B. Modificado de Floch, 2014 [31] y Guía ESPGHAN 2014 [32].

■ Tratamiento de la DAA

En la introducción de este capítulo ya se indicó que en el caso de DAA de carácter leve sólo son necesarias medidas de soporte (retirada del antibiótico, dieta astringen-

te, aporte de líquidos, rehidratación oral). En el caso de diarrea grave, como la que sucede asociada a *Clostridium perfringens*, la actitud terapéutica será diferente y vendrá determinada en función de la gravedad de la enfermedad, que será la que marcará las opciones terapéuticas más adecuadas. En cualquier caso, las primeras medidas a tomar al diagnosticarse una DAA serán, además de las referidas en la **tabla 1**, las siguientes [33]:

- Interrupción del tratamiento antimicrobiano (si no es posible su retirada, sustituirlo por otro menos lesivo para la flora intestinal).
- Adecuada reposición hidroelectrolítica.
- Evitación de los medicamentos que inhiben la motilidad intestinal (loperamida).
- Revisión del empleo de inhibidores de la bomba de protones.

No hay evidencia del beneficio de metronidazol o vancomicina como prevención, y de hecho pueden incrementar el riesgo. Cuando la sospecha diagnóstica es elevada se debe iniciar tratamiento empírico, que se basará en la gravedad de la enfermedad para seleccionar el más adecuado [2,33]. La estratificación clínica y las pautas terapéuticas correspondientes se exponen en la **tabla 3**.

Tratamiento médico

Antibióticos

Los antibióticos utilizados habitualmente para tratar una DACD son metronidazol y vancomicina, ambos por vía oral. Metronidazol ha demostrado ser eficaz en la inducción de una respuesta clínica favorable y tiene la ventaja, con respecto a vancomicina, de su menor coste y la asunción de una reducción del riesgo de selección de enterococos resistentes a vancomicina (ERV). En un análisis combinado por intención de tratar (tratamiento de las exclusiones, muertes y recaídas como fracaso del tratamiento) de 3 ensayos controlados aleatorios que compararon la curación sintomática entre el metronidazol y la vancomicina [34-36], no se encontraron diferencias estadísticamente significativas [37,38]. La curación sintomática se logró en el 79% de los pacientes que recibieron vancomicina en comparación con el 71% de los pacientes que recibieron metronidazol (335 pacientes; RR 0,91; IC 95% 0,81-1,03, $p = 0,14$) [38]. Sin embargo, otro similar más reciente sobre el uso de tolevamer en dos ensayos de fases III controlados aleatorios y comparando la resolución de la diarrea y el dolor abdominal (éxito clínico) de vancomicina frente a metronidazol, demostró que este último, en general, es inferior a vancomicina [39], la cual mejoró significativamente el éxito clínico (81,1% frente a 72,7%; *odds ratio* [OR] 1,681; IC 95% 1,114-2,537; $p = 0,0134$).

Tabla 3. Recomendaciones de tratamiento antimicrobiano en función de la gravedad

Gravedad	Criterios clínicos	Tratamiento	Observaciones
Infección leve/moderada	Diarrea con signos o síntomas que no sugieren gravedad/complicación	Metronidazol 500 mg/ 8 horas, oral, 10 días Si no es posible metronidazol: vancomicina 125 mg/6 horas, oral, 10 días Alternativa: fidaxomicina 200 mg/12 horas, 10 días	Si no hay mejoría en 5-7 días, valorar cambio a vancomicina (125 mg/6 horas, oral, 10 días)
Infección grave	Diarrea con albúmina < 3 g/dl y uno de los siguientes: leucocitos > 15.000 células/mm ³ o distensión abdominal	Vancomicina 125 mg/6 horas oral, 10 días Alternativa: fidaxomicina 200 mg/12 horas, 10 días	
Infección grave y complicada	Diarrea y cualquiera de los siguientes: ingreso en UCI, hipotensión con/sin necesidad de vasopresores, fiebre ≥ 38,5 °C, íleo o gran distensión abdominal, delirio, leucocitos ≥ 35.000 o < 2.000 células/mm ³ , lactato sérico > 2,2 mmol/l, fracaso multiorgánico	Vancomicina 500 mg/6 horas, oral + Metronidazol 500 mg/8 horas i.v + Vancomicina rectal: 500 mg en 100 ml de suero salino, cada 6 horas, enema	Considerar trasplante de microbiota fecal tras 3 recurrencias
Recurrencia	Reaparición de diarrea dentro de las 8 semanas tras completar el tratamiento	– Repetir pauta de antibiótico inicial – Dosis decrecientes de vancomicina (125 mg/6 horas, oral, una semana y reducir una dosis diaria cada semana durante 4 semanas) – Fidaxomicina: 200 mg/12 horas, oral, durante 10 días	

UCI: unidad de cuidados intensivos. i.v.: intravenoso. Modificado de Surawicz et al. (2013) [2] y Debast et al. (2014) [33].

En caso de DACD no grave (sin signos de colitis grave) y en situaciones no epidémicas, con una DACD claramente relacionada con la administración de antibióticos, es aceptable detener el antibiótico inductor y observar la respuesta clínica durante 48 horas, pero con un seguimiento del paciente en busca de signos de deterioro clínico que, si aparecen, obligarían a un tratamiento inmediato. El metronidazol se considera de elección en DACD leve/moderada (v. **tabla 3**).

Debido a sus propiedades farmacocinéticas (ausencia de absorción sistémica), la vancomicina se considera superior al metronidazol en casos de DACD grave [36,40]. La aplicación de dosis altas de vancomicina (500 mg por vía oral, 4 veces al día) se considera la pauta de elección [1] (v. **tabla 3**). No hay datos suficientes de apoyo para dosis de vancomicina superiores a 125 mg, 4 veces al día, en ausencia de íleo [41]. Existe otro antimicrobiano, fidaxomicina, que ha demostrado no ser inferior a vancomicina en la curación inicial de DACD [42] por lo que constituye una alternativa al metronidazol o vancomicina en casos de DACD leve/moderada o grave; sin embargo, no hay datos disponibles sobre su eficacia en casos de enfermedad grave potencialmente mortal.

En pacientes en los que los antibióticos orales no pueden llegar a un segmento del colon, por ejemplo, por presentar bolsa de Hartmann, ileostomía o derivaciones de colon [2], se recomienda la administración de vancomicina en enema para garantizar que el tratamiento llega a esa zona afectada, utilizando 500 mg en 100-500 ml de suero salino cada 6 horas; el volumen dependerá de la longitud del segmento a tratar. El enema debe mantenerse hasta que el paciente presente una mejoría significativa [43].

Otros agentes antibacterianos como teicoplanina, tigeciclina, ácido fusídico, colestiramina, rifampicina, rifaximina, bacitracina o tolevamer (con capacidad de unirse a las enterotoxinas en lugar de «atacar» directamente al *C. difficile*) se han evaluado para el tratamiento de DACD, sin suficiente evidencia para establecer una recomendación [44].

La recurrencia de la DACD es elevada; tras el primer episodio es del 10-20% y, después del segundo, del 40-65% [45]. La recurrencia es similar tanto si se ha administrado metronidazol como vancomicina. En caso de una primera recurrencia se recomienda tratar la primera recaída igual que si se tratara de un primer episodio, a no ser que la enfermedad haya progresado de no-grave a grave [33]. En una segunda (o posterior) no-grave se recomienda vancomicina o fidaxomicina; ambas son igualmente eficaces en la resolución de los síntomas DACD, pero fidaxomicina ha demostrado que se asocia con una menor probabilidad de recurrencia de DACD después de una primera [44,45] (**figura 1**).

En caso de imposibilidad de administración por vía oral, el metronidazol es el único fármaco con cierta evidencia científica (series de casos) de aplicación por vía parente-

ral [48]. Por otro lado, metronidazol por vía intravenosa (i.v.) (500 mg/8 horas) puede ser añadido a vancomicina oral si el paciente presenta íleo o distensión abdominal significativa [2,49]. Varios comunicados de casos publicados sugieren el posible bene-

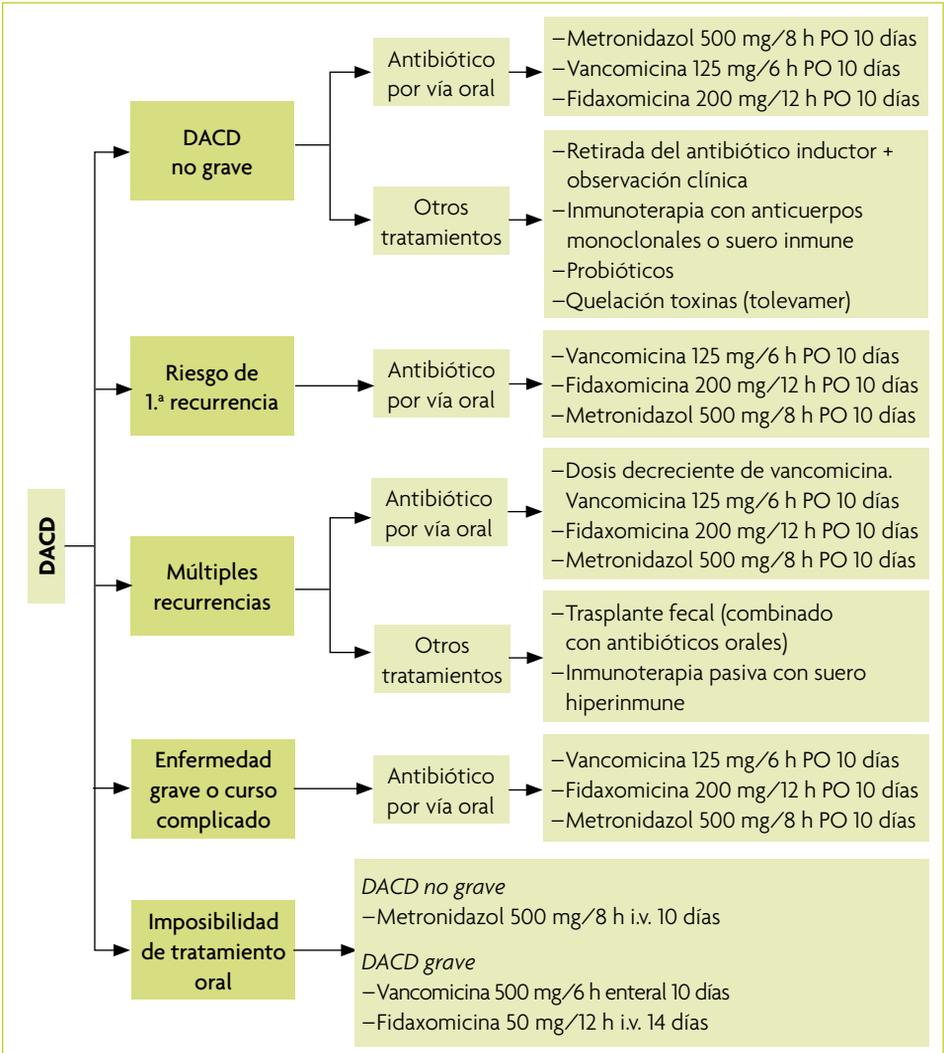


Figura 1. Resumen de los regimenes terapéuticos en DACC. Modificado de Debast et al. (2014) [33].

ficio de tige ciclina i.v. como estrategia de rescate para el tratamiento de pacientes con DACD grave que no responde al tratamiento con vancomicina y metronidazol [50].

Probióticos

Los datos de eficacia y seguridad relativos a los probióticos en el tratamiento de la DAA ya han sido descritos al referirnos a su papel en la prevención de la DAA. Mientras que su evidencia científica ha quedado demostrada, los datos obtenidos en caso del tratamiento son más escasos y menos robustos que como preventivos.

En un estudio, *S. boulardii* redujo el número de recidivas en el grupo de pacientes con recurrencia de DACD (35% frente a 65%) [16]; en otro, su eficacia se limitó al subgrupo de pacientes tratados con dosis altas (2 g/día) de vancomicina (17 frente a 50%), pero no en los pacientes que recibieron metronidazol o dosis menores de vancomicina, en los cuales, la tasa de recurrencia fue del 56-60% [17]. En un ensayo clínico, *Lactobacillus plantarum* 299v combinado con metronidazol tuvo tasas de recurrencia del 35%, en comparación con el 66% en los grupos control, una diferencia que no fue estadísticamente significativa [51]. Dos pequeños ensayos clínicos aleatorios de *Lactobacillus rhamnosus* GG no mostraron eficacia en el tratamiento recurrencia de DACD [52,53].

Por esta razón, las guías de práctica clínica establecen que no hay pruebas suficientes para apoyar la administración de probióticos en DACD inicial no-grave, mientras que la evidencia es limitada en cuanto al empleo de probióticos junto con los antibióticos para disminuir las recurrencias en pacientes con DACD recurrente [2,33].

Inmunoterapia

No hay disponible actualmente ninguna inmunoterapia eficaz. La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) no tiene un papel como terapia única en el tratamiento de DACD recurrente; sin embargo, puede ser útil en pacientes con hipogammaglobulinemia [2].

En un ensayo clínico fase II, se utilizó como complemento de los antibióticos un anticuerpo monoclonal frente a las toxinas A y B, que demostró una reducción de las tasas de recurrencia en pacientes con DACD (7 frente al 38%); en pacientes con un episodio previo de DACD, la tasa de recidiva fue del 7% en comparación con el 18% del grupo control ($p = 0,07$) [54]. Este producto se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase III.

Los primeros estudios con un concentrado inmune de proteínas de suero de leche (Immune WPC-40) mostraron resultados prometedores en la prevención de recurrencias de DACD [55]; sin embargo, un estudio posterior no evidenció una disminución significativa de recidivas (44 frente a 45%) [56].

Trasplante de microbiota fecal

El tratamiento de la DACD recidivante mediante trasplante de microbiota fecal (TMF) ha sido objeto de publicaciones recientes, con resultados muy favorables para casos de DACD recurrente. El TMF consiste en la administración terapéutica de heces de donante sano mediante sonda nasogástrica o colonoscopia [57]. Un metaanálisis de estudios observacionales y un ensayo aleatorio han demostrado su eficacia en el tratamiento de la diarrea asociada a *C. difficile* en pacientes con enfermedad recurrente después de la terapia inicial con antibióticos [58]. Algunos datos observacionales también sugieren que el TMF está asociado con la resolución de la DACD en pacientes con enfermedad grave [59]. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico abierto y aleatorio que compara la eficacia de 3 tratamientos en 43 pacientes: vancomicina (500 mg/6 horas durante 4 días), seguido de limpieza colónica y perfusión de heces de donante mediante sonda nasoyeyunal, tratamiento estándar con vancomicina (500 mg/6 horas durante 14 días) o tratamiento con vancomicina seguido de lavado intestinal. El TMF se asoció con tasas significativamente más altas de resolución de la diarrea asociada a *C. difficile*, sin recaída a las 10 semanas, en comparación con el régimen de vancomicina estándar con o sin lavado intestinal (81, 23 y 31%, respectivamente), lo que obligó a la interrupción precoz del estudio en un análisis intermedio. Se han publicado pautas protocolizadas de donación y administración del TMF [63,64]. Es desconocido su efecto a medio-largo plazo y su potencial asociación con enfermedades autoinmunes [65]. Se debería valorar un posible trasplante fecal en todos los casos de 2 o más recidivas [66,67].

Tratamiento quirúrgico

Un número pequeño pero creciente de pacientes con infección por *Clostridium* puede desarrollar una colitis fulminante y algunos de ellos requerirán una colectomía urgente. La necesidad de cirugía por DACD es variable; en un estudio supuso un 0,39% de 3.300 casos de colitis pseudomembranosa durante 6 años [68]; en otro, durante un brote de DACD de 6 meses de duración, fue necesaria en el 3,6% de 138 casos [69]; por último, un estudio registró colectomía en el 1,9% de 2.334 pacientes hospitalizados con colitis por *C. difficile* entre 1989 y 2000 [70]. Existen diferentes abordajes quirúrgicos para el tratamiento de megacolon tóxico, incluyendo la derivación de heces por ileostomía, cecostomía o colostomía de descompresión o colectomía subtotal [71]. La colectomía subtotal se ha defendido como el procedimiento de elección para enfermedad grave, incluyendo megacolon tóxico fulminante asociado a colitis pseudomembranosa [72]. Se han descrito dos patrones de perforación. La tasa global de

mortalidad en los casos que requieren cirugía varía entre el 30 y el 35% [68], si bien algunas series de casos sitúan la tasa de mortalidad superior al 50% [69,73].

Bibliografía

1. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al.; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(5):431-55.
2. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):478-98.
3. Carrico R, Archibald L, Bryant K, et al. 2013 Guide to preventing *Clostridium difficile* infections. Association for Professionals in Infection Control and epidemiology (APIC). APIC Implementation Guide. Disponible en: http://www.apic.org/Resource_/EliminationGuide-Form/e3a85b7e-7ad8-4ab6-9892-54aef516cf10/File/2013CDiffFinal.pdf. Acceso: 12/07/2014.
4. Rebmann T, Carrico RM; Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. Preventing *Clostridium difficile* infections: an executive summary of the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology's elimination guide. *Am J Infect Control*. 2011;39(3):239-42.
5. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.
6. Butler CC, Duncan D, Hood K. Does taking probiotics routinely with antibiotics prevent antibiotic associated diarrhoea? *BMJ*. 2012;344:e682.
7. Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:583-90.
8. Erdevė O, Tiras U, Dallar Y. The probiotic effect of *Saccharomyces boulardii* in a paediatric age group. *J Trop Pediatr*. 2004;50:234-6.
9. Shan LS, Hou P, Wang ZJ, et al. Prevention and treatment of diarrhoea with *Saccharomyces boulardii* in children with acute lower respiratory tract infections. *Benef Microbes*. 2013;4: 329-34.
10. McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2202-22.
11. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. Prevention of beta-lactam associated diarrhoea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:439-48.

12. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, et al. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology*. 1989;96:981-8.
13. Duman DG, Bor S, Ozütemiz O, et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in prevention of antibiotic-associated diarrhoea due to *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:1357-61.
14. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2744-9.
15. Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, et al. Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in the 14-day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Helicobacter*. 2007;12:309-16.
16. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA*. 1994;271:1913-8.
17. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, 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(4):1012-7.
18. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkänen H, Salminen S, Maunula L, et al. Prophylactic *Lactobacillus* GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics*. 1999;104(5):e64.
19. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *J Pediatr*. 1999;135:564-8.
20. Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, et al. Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion*. 2001;63:1-7.
21. Gotz V, Romankiewicz JA, Moss J, Murray HW. Prophylaxis against ampicillin-associated diarrhoea with a lactobacillus preparation. *Am J Hosp Pharm*. 1979;36:754-7.
22. Jirapinyo P, Densupsoontorn N, Thamonsiri N, Wongarn R. Prevention of antibiotic-associated diarrhoea in infants by probiotics. *J Med Assoc Thai*. 2002;85 Suppl 2:S739-42.
23. Orrhage K, Brismar B, Nord CE. Effects of supplements of *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus acidophilus* on the intestinal microbiota during the administration of clindamycin. *Microb Ecol Health Dis*. 1994;7:17-25.
24. Correa NB, Peret Filho P, Penna FJ, et al. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhoea in infants. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:385-9.
25. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for prevention of antibiotic associated diarrhoea and treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;1010:812-22.
26. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004611. doi: 10.1002/14651858.CD004611.pub2

27. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1959-69.
28. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* associated diarrhoea. *Ann Intern Med*. 2012;157:878-88.
29. Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open Med*. 2013;7(2):e56-67.
30. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.
31. Floch MH. Recommendations for Probiot Use in Humans-A 2014 Update. *Pharmaceuticals*. 2014;7:999-1007.
32. Guarino A. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *JPGN*. 2014;59:132-52.
33. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 2:1-26.
34. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet*. 1983;2: 1043-6.
35. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhündl M, et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Clin Infect Dis*. 1996;22:813-8.
36. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis*. 2007;45:302-7.
37. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, et al. Comparative effectiveness of *Clostridium difficile* treatments: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;155:839-47.
38. Nelson RL. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD004610. doi: 10.1002/14651858.CD004610.pub4.
39. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, et al.; the Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014 May 5. pii: ciu313.
40. Al-Nassir WN, Sethi AK, Nerandzic MM, et al. Comparison of clinical and microbiological response to treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with metronidazole and vancomycin. *Clin Infect Dis*. 2008;47:56-62.

41. Fekety R, Silva J, Kauffman C, et al. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am J Med.* 1989;86:15-9.
42. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2011;364:422-31.
43. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002;35:690.
44. Pareja Sierra T. Diarrhea associated with *Clostridium difficile* in the elderly: new perspectives. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2014;49(4):188-93.
45. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1769-75.
46. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin re-expression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis.* 2012;55 Suppl 2:S132-42.
47. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, et al. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2012;55 Suppl 2:S154-61.
48. FriedenberG F, Fernández A, Kaul V, et al. Intravenous metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:1176-80.
49. Voelker R. Increased *Clostridium difficile* virulence demands new treatment approach. *JAMA.* 2010;26:2017-9.
50. Larson KC, Belliveau PP, Spooner LM. Tigecycline for the treatment of severe *Clostridium difficile* infection. *Ann Pharmacother.* 2011;45:1005-10.
51. Wullt M, Hagslätt ML, Odenholt I. *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scan J Infect Dis.* 2003;35:365-7.
52. Pochapin M. The effect of probiotics on *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2000;95 Suppl 1:S11-3.
53. Lawrence SJ, Korzenik JR, Mundy LM. Probiotics for recurrent *Clostridium difficile* disease. *J Med Microbiol.* 2005;54:905-6.
54. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med.* 2010;362:197-205.
55. Van Dissel JT, De Groot N, Hensgens CMH, et al. Bovine antibody-enriched whey to aid in the prevention of a relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: preclinical and preliminary clinical data. *Med Microbiol.* 2005;54:197-205.
56. Mattila E, Veli-Jukka A, Broas M, et al. A randomized, double-blind study comparing *Clostridium difficile* immune whey and metronidazole for recurrent *C. difficile*-associated diarrhoea: efficacy and safety data of a prematurely interrupted trial. *Scan J Infect Dis.* 2008;40:702-8.
57. Burke KE, Lamont JT. Faecal transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in older adults: a review. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61:1394-8.

58. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet*. 1989;1:1156.
59. You DM, Franzos MA, Holman RP. Successful treatment of fulminant *Clostridium difficile* infection with faecal bacteriotherapy. *Ann Intern Med*. 2008;148:632-3.
60. Trubiano JA, Gardiner B, Kwong JC, et al. Faecal microbiota transplantation for severe *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:255-7.
61. Brandt LJ, Borody TJ, Campbell J. Endoscopic faecal microbiota transplantation: «first-line» treatment for severe *Clostridium difficile* infection? *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:655-7.
62. Gallegos Orozco JF, Paskvan Gawryletz CD, Gurudu SR, Orenstein R. Successful colonoscopic faecal transplant for severe acute *Clostridium difficile* pseudomembranous colitis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77:40-2.
63. Moore T, Rodríguez A, Bakken JS. Faecal microbiota transplantation: a practical update for the infectious disease specialist. *Clin Infect Dis*. 2014;58:541-5.
64. Owens C, Broussard E, Surawicz C. Faecal microbiota transplantation and donor standardization. *Trends Microbiol*. 2013;21:443-5.
65. Koenigsnecht MJ, Young BV. Faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:628-32.
66. Lo Vecchio A, Cohen MB. Faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: benefits and barriers. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30:47-53.
67. Borody TJ, Peattie D, Kapur A. Could faecal microbiota transplantation cure all *Clostridium difficile* infections? *Future Microbiol*. 2014;9:1-3.
68. Lipsett PA, Samantaray DK, Tam ML, et al. Pseudomembranous colitis: a surgical disease? *Surgery*. 1994;116:491-6.
69. Synnott K, Mealy K, Merry C, et al. Timing of surgery for fulminating pseudomembranous colitis. *Br J Surg*. 1998;85:229-31.
70. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg*. 2002;235:363-72.
71. Thielman NM, Wilson KH. Antibiotic-associated colitis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7.a ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. p. 1375-87.
72. Agnifili A, Gola P, Marino M, et al. The role and timing of surgery in the treatment of pseudomembranous colitis: a case complicated by toxic megacolon. *Hepatogastroenterology*. 1994;41:394-6.
73. Trudel JL, Deschenes M, Mayrand S, et al. Toxic megacolon complicating pseudomembranous enterocolitis. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:1033-8.

Con la colaboración de

