

Diarrea por *Clostridium difficile* en relación con levofloxacino

M.V. Ruiz Pascual^a, J.C. Villa Poza^b y P. López-Hermosa Seseña^c

^aEspecialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Navacarnero. Área 8. Imsalud. Madrid.

^bEspecialista en Medicina Familiar y Comunitaria. SuAP Collado-Villalba. Área 6. Imsalud. Madrid.

^cEspecialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Barcelona. Área 8. Insalud. Madrid.

Presentamos dos casos de diarrea asociada a la administración de levofloxacino. El levofloxacino es una fluorquinolona de última generación con amplio espectro. Se está utilizando para gran número de infecciones bacterianas de todo tipo, respiratorias, urinarias etc. Su uso en los últimos tiempos para los episodios de reagudización por causa infecciosa de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como para el tratamiento de infecciones respiratorias de todo tipo, se está generalizando en Atención Primaria. Este elevado uso hace que aparezca un gran espectro de efectos secundarios, la diarrea asociada a antibióticos es una infrecuente pero posible asociación con la toma de levofloxacino.

Palabras claves: levofloxacino, fluorquinolonas, colitis pseudomembranosa, *Clostridium difficile*, diarrea.

We present two cases of diarrhea associated to levofloxacin administration. Levofloxacin is a wide spectrum last generation fluorquinolone. It is being used for many bacterial infections of all types, as well as respiratory, urinary and other infections. Its use in recent times for treatment of infectious exacerbation of chronic obstructive lung disease as well as for treatment of all types of respiratory infections is becoming generalized in Primary Health Care. This elevated use leads to the appearance of a large spectrum of side effects; diarrhea associated to antibiotics is a rare, but possible association with levofloxacin intake.

Key words: levofloxacin, fluorquinolones, pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, diarrhea.

INTRODUCCIÓN

La utilización de nuevas quinolonas, y entre ellas el levofloxacino, ha aumentado en los últimos tiempos para el tratamiento de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad. Varios son los factores que han contribuido a esta mayor utilización, como son el aumento de las resistencias frente a penicilina, las cada vez más frecuentes "alergias medicamentosas" a beta-lactámicos, la comodidad en su posología y su amplio espectro antibacteriano. Sin embargo, este perfil favorable para su administración no le exime de la aparición de complicaciones ya descritas en otros antibióticos de amplio espectro. Presentamos dos casos de diarrea por *Clostridium difficile* tras la administración de levofloxacino en dos de nuestros pacientes.

Correspondencia: J.C. Villa Poza.
Avda. de Cantarranas, n.º 3, Bajo A.
28921 Alcorcón. Madrid.
Correo electrónico: carlosvillapoza@wanadoo.es

Recibido el 10-6-03; aceptado para su publicación el 13-11-03.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 68 años, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con enalapril, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en tratamiento con broncodilatadores y bromuro de ipratropio, que había precisado varios ingresos hospitalarios y corticoterapia oral. Ingresó por reagudización de su bronquitis crónica, en relación con infección respiratoria, instaurándose tratamiento con broncodilatadores y bromuro de ipratropio en aerosol, corticoides sistémicos y levofloxacino. No había recibido tratamiento antibiótico en los 2 meses previos. A los 3 días de su ingreso comienza con dolor abdominal de características cólicas. Le realizaron un estudio gastroduodenal apreciándose pliegues engrosados, por lo que se solicitó gastroscopia. En los días siguientes comenzó con cuadro de 5-6 deposiciones líquidas sin productos patológicos. Se aisló la toxina de *Clostridium difficile* en heces tras lo cual se suspendió el tratamiento antibiótico pautado y se inició tratamiento con metronidazol vía oral (250 mg cada 12 horas) con buena evolución clínica.

Mujer de 52 años, fumadora, sin episodios previos de hiperreactividad bronquial, que estaba en ese momento en estudio por cifras elevadas de tensión arterial. Comenzó con un cuadro de tos, escasa expectoración, disnea y sibilancias diseminadas en la auscultación, instaurándose tratamiento con broncodilatadores y corticoides orales. Tras su escasa mejoría precisó atención hospitalaria durante 3 días, sin llegar a necesitar ingreso en planta. Durante su estancia en el Servicio de Urgencias Hospitalario comenzó tratamiento con levofloxacin a dosis de 500 mg/24 horas, vía oral. Tampoco había recibido ningún otro antibiótico en los meses previos. Al tercer día después de ser dada de alta comenzó con diarrea acuosa y abundante acompañada de moco, sangre y dolor abdominal con importante deterioro del estado general. Es de nuevo derivada al Centro Hospitalario, donde en primer lugar se trató con ciprofloxacino, y al día siguiente, al encontrarse en la analítica con una toxina de *Clostridium difficile* en heces positiva, se suspendió tratamiento y se inició tratamiento con metronidazol a dosis de 250 mg cada 12 horas, quedando asintomática en menos de 48 horas.

DISCUSIÓN

La diarrea por *Clostridium difficile* es una complicación relativamente frecuente del tratamiento con determinados antibióticos, aunque también se han descrito otros factores predisponentes menos importantes, como la quimioterapia o ciertas enfermedades graves, como diabetes mellitus, insuficiencia renal, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), etc. Los antibióticos más frecuentemente implicados son clindamicina, ampicilina, amoxicilina y cefalosporinas^{1,2}, aunque se ha descrito como posible complicación de prácticamente todos los antibacterianos.

Las quinolonas aparecen como antimicrobianos con "bajo riesgo", siendo inductores ocasionales de esta patología. Revisando la literatura, se han descrito estudios donde se relaciona en escasa medida con el ciprofloxacino: de 314 pacientes que estaban tomando ciprofloxacino sólo cinco desarrollaron enfermedad³, ya que no se trataba de un estudio prospectivo, el índice exacto de pacientes no pudo calcularse. En otro trabajo donde 213 pacientes recibían ciprofloxacino en monoterapia fue negativa la búsqueda de la toxina. Otra quinolona, el ofloxacino, ha sido también implicada. Kelly et al⁴ encuadran a las quinolonas en el grupo de antibióticos que con poca frecuencia inducen colitis pseudomembranosa. Puede estar en relación con que dicho grupo antibiótico no afecta a la flora intestinal anaerobia, condición básica para el desarrollo de la colitis pseudomembranosa. Además, en los modelos *in vitro* *Clostridium difficile* no prolifera en presencia de ciprofloxacino, y la susceptibilidad de esta bacteria al ciprofloxacino es relativamente alta, con concentración mínima inhibitoria (CMI) entre 8 y 32 mg/dl⁵.

La patogenia de la enfermedad es compleja, se distinguen varias etapas: alteración de la flora bacteriana habitual del colon, colonización por *Clostridium difficile* y liberación de dos histotoxinas producidas por este mi-

croorganismo, que actúan en el intestino. Las manifestaciones clínicas de la infección por *Clostridium difficile* incluyen desde el estado de portador asintomático, o diarrea asociada a antibióticos sin la formación de pseudomembranas, hasta la colitis pseudomembranosa, y su forma más grave, la colitis fulminante. La diarrea puede ser leve, con escasa afectación del estado general, y desaparecer tras la retirada del antibiótico empleado. O pueden existir formas graves de diarrea, como es el caso de los dos pacientes descritos, con más de 6 deposiciones diarias, ocasionalmente con sangre y leucocitos en heces acompañados de dolor y distensión abdominal y manifestaciones sistémicas como fiebre, náuseas, afectación del estado general e incluso deshidratación; este cuadro obliga a administrar metronidazol o vancomicina como veremos más adelante.

El diagnóstico de diarrea asociada a *Clostridium difficile* se basa en la demostración del microorganismo por cultivo, o en la detección de la citotoxina en el filtrado de heces. Sin embargo, ambos métodos están sometidos en la actualidad a discusión debido a varias circunstancias. En primer lugar, el aislamiento de *Clostridium difficile* en las heces de pacientes con diarrea no asegura siempre su valor patógeno, ya que existe un gran número de portadores asintomáticos que podrían tener diarreas por otras causas. Puede ocurrir también que algunos pacientes con síntomas de diarrea y cultivo positivo presenten, en el filtrado de heces, el análisis de la citotoxina negativo, y existen algunos estudios como el de McFarland et al⁶ donde se comprueba que el no iniciar el tratamiento de aquellos pacientes sintomáticos con cultivo positivo y ensayo de citotoxina negativo se asociaba a un aumento de la morbilidad y mortalidad. En segundo lugar, una tercera parte de los aislamientos de *Clostridium difficile* no son capaces de producir la citotoxina *in vitro*, lo que haría suponer que estos microorganismos no ocasionan la diarrea. En tercer lugar, la ausencia de la citotoxina en el filtrado de heces no descarta el diagnóstico. Se ha descrito que el 11% de los pacientes con evidencia endoscópica de colitis pseudomembranosa tenían *Clostridium difficile* en el cultivo de heces con un resultado negativo en el ensayo de citotoxicidad y, sin embargo, en ellos la respuesta al tratamiento fue similar a la de los pacientes con colitis pseudomembranosa que tenían cultivo positivo y ensayo de citotoxina positivo.

Debido a esta confusión, Gerding y un grupo de expertos⁷ han propuesto una serie de criterios para el diagnóstico de diarrea asociada a *Clostridium difficile* donde se debe incluir la clínica de diarrea y uno de estos dos requisitos: evidencia de microorganismos en heces, sus toxinas o ambos, o visualización endoscópica de colitis pseudomembranosa (tabla 1).

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* ocurre sin embargo sólo en el 10%-20% de los casos de diarrea asociada a antibióticos, por tanto dicha entidad con mecanismos distintos de acción que la infección por *Clostridium difficile* debe entrar en el diagnóstico diferencial. Otros patógenos a valorar ante la aparición de diarrea asociada a antibióticos son *Salmonella*, *C. perfringens* tipo A, *Staphylococcus*

Tabla 1. Criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de la diarrea asociada a *C. difficile* y colitis pseudomembranosa**Criterios clínicos**

Diarrea (no atribuible a otra causa) definida por: heces de consistencia acuosa, líquida o no formadas; frecuencia mayor o igual a 3 veces diarias; duración mayor o igual a 2 días

Administración de agentes antimicrobianos o antineoplásicos 4-6 semanas antes

Otros síntomas: dolor abdominal, fiebre, o estreñimiento (muy raramente)

Respuesta al tratamiento con metronidazol o vancomicina (evidencia confirmatoria)

Demostración de toxina de *C. difficile* en heces

Ensayo de citotoxicidad y confirmación mediante neutralización con antitoxina (más específico) o

Método inmunoenzimático para la detección de toxina A (menos sensible que el anterior)

Demostración de *C. difficile* en heces

Cultivo del microorganismo (con confirmación de la producción *in vitro* de toxina si el ensayo de toxina en heces no se ha realizado o ha sido negativo) o

PCR (con *primers* para los genes de toxina A y B si el ensayo de toxina en heces no se ha realizado o ha sido negativo) o

Aglutinación de látex (menos sensible que el anterior y menos específico que el ensayo de la citotoxicidad)

Evidencia endoscópica de colitis pseudomembranosa

Visualización o demostración por biopsia de las pseudomembranas mediante:

Proctoscopia rígida

Sigmoidoscopia flexible

Colonoscopia flexible

Examen quirúrgico o autopsia

PCR: reacción en cadena de la polimerasa. Tomada de Gerding y Brazier⁷.

aureus y posiblemente *Candida albicans*. *C. perfringens* tipo A tiene dos mecanismos de acción, uno enterotoxigénico por una enterotoxina que causa diarrea por acción directa patológica sobre el epitelio intestinal y otra enteroinvasiva, que suele causar un cuadro autolimitado en 24 horas sin tratamiento específico. El *Staphylococcus aureus* causa una enterocolitis que no responde al tratamiento con metronidazol, por lo que es importante el diagnóstico diferencial con *Clostridium difficile* por las distintas implicaciones terapéuticas. Hay que sospechar enterocolitis por *Candida albicans* tras el hallazgo en heces de un cultivo positivo con más de 100.000 organismos por gramo, sobre todo en pacientes con enfermedades de base o tras tratamiento con nistatina, aunque muchos autores ponen en duda la validez e implicaciones clínicas de estos aislados. Múltiples brotes de *Salmonella* multirresistente han surgido tras la administración de ampicilina e incluso tras la administración de fluorquinolonas⁸. Además de la actuación de organismos patógenos o de sus enterotoxinas, múltiples mecanismos de acción se han asociado con la diarrea asociada a antibióticos, así por ejemplo, la eritromicina actúa a través de un receptor agonista en la pared intestinal acelerando la velocidad del vaciado gástrico. El ácido clavulánico estimula la motilidad del intestino delgado y en algunos casos se ha objetivado que la penicilina puede causar colitis segmentaria. Los antibióticos pueden también reducir la tasa de concentración de anaerobios fecales

saprófitos y como consecuencia disminuir el metabolismo de los carbohidratos causando diarrea osmótica. Otros muchos mecanismos se han relacionado con la diarrea asociada a antibióticos, pero es de gran importancia descartar el protagonismo de otros fármacos en la causalidad de la diarrea, en muchos casos, fármacos que toma el paciente de manera concomitante son los verdaderos causantes de la diarrea, incluyendo laxantes (es importante investigar "remedios naturales"), antiácidos, contrastes, productos que contienen lactosa o sorbitol, antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antiarrítmicos, fármacos anticolinérgicos, etc.

El tratamiento inicial de la diarrea por *Clostridium difficile* consiste en la retirada del antibiótico y el restablecimiento del equilibrio hidroelectrolítico. Con estas medidas suelen mejorar un 25%-50% de los pacientes (tabla 2). Las indicaciones de tratamiento con metronidazol o vancomicina incluyen: el hallazgo positivo de la toxina de *Clostridium difficile*, junto con la evidencia de colitis (fiebre, leucocitosis, leucocitos en heces y hallazgos característicos en la tomografía axial computarizada [TAC] o la colonoscopia). La presencia de un cuadro severo de diarrea con mal estado general con historia compatible que nos haga sospechar diarrea por *Clostridium difficile*, pacientes neutropénicos o inmunodeprimidos severos, etc., y casos de diarrea persistente en los que exista una alta sospecha diagnóstica.

La dosis de metronidazol es de 500-750 mg cada 8 horas o de 250-500 mg cada 6 horas. Las de vancomicina son

Tabla 2. Manejo de la diarrea y colitis asociada a la infección por *Clostridium difficile***Abandonar tratamiento con los antibióticos implicados**

Si es imprescindible tratar la infección original que ha causado la pauta de antibioterapia se ha de usar un antibiótico que no esté implicado frecuentemente en la diarrea asociada a antibióticos como son: aminoglucósidos, sulfonamidas, macrólidos, vancomicina, tetraciclina, o "posiblemente" quinolonas

Evitar el uso de clindamicina, cefalosporinas, penicilinas de amplio espectro y de los agentes sospechosos implicados en el caso

Uso de medidas de soporte

Sueroterapia vía oral/intravenoso si es preciso para corregir trastornos hidroelectrolíticos

Utilizar la vía oral en pacientes con diarrea leve-moderada

Utilizar la vía intravenosa en pacientes con diarrea severa, signos de deshidratación o de gravedad, usar la vía oral en cuanto sea posible

Evitar el uso de agentes antiperistálticos (p. ej., loperamida u opiáceos)

Adoptar las medidas de control preventivo de infecciones nosocomiales en centros hospitalarios

Administrar tratamiento antibiótico en los casos de diarrea severa, si hay evidencia de colitis, si la diarrea persiste a pesar del abandono del agente implicado o si hay necesidad de continuar tratando la infección original con el antibiótico implicado

El tratamiento habitual consiste en 500 mg/8 horas de metronidazol o 250 mg/6 horas de metronidazol vía oral durante 10 días

En pacientes gestantes, alérgicos o que no toleran metronidazol, o que no han respondido a la terapia con metronidazol tras 3-5 días de tratamiento está indicado el tratamiento con vancomicina (125 mg/6 horas) durante 10 días

Advertir a los pacientes sobre posibles signos y síntomas de recaída

Adaptada de Bartlett JG¹⁰.

de 500 mg a 2 g al día repartidos en 3 o 4 dosis, la dosis más habitual es la de 125 mg cada 6 horas. La duración habitual de la terapia es de 10 días. (Aunque la pauta de tratamiento era menor de la recomendada en nuestros pacientes, en unas 48 horas la mejoría clínica de ambos casos nos hizo no variar la dosificación.) Tratamientos más prolongados o más cortos no han demostrado claramente beneficios.

La vía de administración debe ser la oral, debido a que *Clostridium difficile* es un germen que se restringe a la luz del colon. Si se requiere tratamiento intravenoso sólo el metronidazol se ha mostrado efectivo (y no la vancomicina), puesto que es el único que alcanza concentraciones moderadas en colon por esta vía. Las tasas de respuesta con ambos fármacos están en torno al 90%-97% cuando el diagnóstico es el correcto, con una disminución de la fiebre en 24 horas y de la diarrea en 4 o 5 días. Metronidazol es el fármaco de elección al ser igualmente eficaz, más barato, con mejor perfil de efectos secundarios y sin el potencial riesgo de seleccionar microorganismos vancomicina-resistentes, de difícil control en los brotes nosocomiales. Las indicaciones para la vancomicina oral son la alergia o intolerancia a metronidazol, la gestación, la lactancia, o el fallo a la respuesta al metronidazol tras tres o cinco días de tratamiento. La mayoría de las infecciones por *Clostridium difficile* responden a cualquiera de estos dos fármacos (vancomicina o metronidazol) y el fallo en la respuesta debe hacernos pensar en primer lugar en un mal cumplimiento terapéutico, buscar un diagnóstico alternativo o pensar en que se ha desarrollado un íleo paralítico o un megacolon tóxico. Para pacientes con íleo paralítico, el transporte de los antibióticos a la luz del colon se puede incrementar con altas dosis de vancomicina vía oral (hasta 500 mg cada 6 horas) o por la administración de vancomicina o metronidazol por sondas nasogástricas o rectales. Pacientes severamente enfermos que no responden a metronidazol o vancomicina pueden requerir en raras ocasiones la realización de una colectomía para salvar su vida⁹.

La principal complicación del tratamiento antibiótico es la recaída, que ocurre en alrededor del 20%-25% de los casos. Debemos sospecharla ante un cuadro de recurrencia de los síntomas en torno a los 6 días (3 a 21 días) de la remisión del cuadro y del fin de la toma de metronidazol o vancomicina. Aquí suele ser inútil repetir el estudio de microorganismos o toxinas en heces puesto que no va a

aclarar en nada la situación tanto si son positivos como si no, y la mayoría de las recaídas responden a otro curso de tratamiento antibiótico a dosis estándar durante 10 días. Pero el 3%-5% de los pacientes tienen más de 6 recaídas. El manejo de estos pacientes es muy controvertido, perteneciendo claramente al campo de los especialistas.

En conclusión, la diarrea por *Clostridium difficile* es una entidad a tener en cuenta ante cualquier cuadro en que podamos sospechar diarrea asociada a antibióticos. El levofloxacin y las quinolonas en general son antibióticos de "bajo riesgo" para este tipo de cuadros, pero como hemos visto en nuestra experiencia, así como en la literatura revisada, no hay que dejar de pensar en ellos. Los brotes epidémicos surgidos en el medio hospitalario de *Clostridium difficile* constituyen un importante problema. Nosotros desde la Atención Primaria podemos contribuir al bien de los pacientes y de nuestra comunidad mediante la identificación y aislamiento del caso esporádico que muchas veces nos puede llegar tras un ingreso hospitalario (como en nuestros casos). Pero sobre todo con un uso racional de antibióticos que haría disminuir la incidencia de diarrea por uso de antibióticos en general y la diarrea por *Clostridium difficile* en particular¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gorbach SL. Antibiotics and *Clostridium difficile*. N Engl J Med 1999;34(22):1690-1.
2. Wilcox MH. Respiratory antibiotic use and *Clostridium difficile* infection: is it the drugs or is it the doctors? Thorax 2000;55(8):633-4.
3. Fernández de la Puebla Jiménez RA, Lechuga Varona MT, García Sánchez E. Colitis pseudomembranosa por ciprofloxacino. Med Clin (Barc) 1998;111(7):278-9.
4. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med 1994;330:257-62.
5. Betriu Cabecera C, Romero Vivas J. *Clostridium difficile*. Med Clin (Barc) 1997;108:146-55.
6. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RYY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 1989;320:204-10.
7. Gerding DN, Brazier JS. Optimal methods for identifying *Clostridium difficile* infections. Clin Infect Dis 1993;16(Suppl 4):439-42.
8. Olsen SJ, DeBess EE, McGovern TE, et al. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant *salmonella* infection. N Engl J Med 2001;344:1572-9.
9. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. Int J Antimicrob Agents 2000;16(4):521-6.
10. Bartlett JG. Antibiotic-Associated Diarrhea. N Engl J Med 2002;346:334-8.