



COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA ASOCIADA AL USO DE ANTIBIÓTICOS

Recibido para publicación: 22/07/2008
Aceptado para publicación: 29/07/2008

Orellana Alejandra*, Salazar Esmeralda**

* Profesora Agregado de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica Odontológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela.

** Profesora Titular de la Cátedra de Farmacología y Terapéutica Odontológica de la Facultad de Odontología de la Universidad Central de Venezuela.

RESUMEN

La colitis asociada a antibióticos es una inflamación aguda de la mucosa intestinal que algunas veces ocurre a continuación del tratamiento con antibióticos y es causada por toxinas producidas por la bacteria *Clostridium difficile*. El diagnóstico está basado en el cuadro clínico y en cultivos y pruebas inmunológicas para detectar las toxinas. Cuando no hay respuesta al tratamiento conservador (retiro del antibiótico y terapia de apoyo), el Metronidazol o la Vancomicina deberían ser suministrados. Recurrencias hasta de un 20% son frecuentes. Medidas preventivas contra su extensión son esenciales, debido a la elevada transmisión a través del cuidado personal y de los instrumentos.

Palabras Clave:

Colitis pseudomembranosa, colitis asociada a antibióticos, *Clostridium difficile*.

ABSTRACT

Antibiotic-associated colitis is an acute inflammation of the intestinal mucosa that sometimes occurs following antibiotic treatment and is caused by toxins produced by the bacterium *Clostridium difficile*. Diagnosis is based on culture and immunological tests to detect its toxins. When there is no response to conservative treatment (withdrawal of the antibiotic and support therapy), metronidazole or vancomycin should be given. Recurrences, up to 20%, are frequent. Preventive measures of its spreading are essential due to the elevated transmission through health care personnel and instruments.

Key words:

Pseudomembranous colitis, antibiotic-associated colitis, *Clostridium difficile*.

La colitis pseudomembranosa, es una alteración severa y en ocasiones mortal en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico. Se presenta como una inflamación aguda de la mucosa intestinal que está caracterizada por la presencia de pseudomembranas o placas en el intestino delgado (enteritis pseudomembranosa) y en el colon (colitis pseudomembranosa).¹ Está comúnmente asociada a la terapia con antibióticos, los cuales suprimen la flora intestinal normal, permitiendo la proliferación excesiva del bacilo *Clostridium difficile* el cual se desarrolla en grandes cantidades en el intestino y secreta dos toxinas que dañan la mucosa

intestinal. El daño es mediado por dos exotoxinas termolábiles (A y B), de predominio enterotóxico la primera y citotóxico la segunda.²

Una vez lesionada la pared intestinal, la mucosa se muestra hiperémica, se forma una pseudomembrana compuesta de placas fibrosas blanco amarillentas que miden desde 2 mm a más de 1 cm, desechos de fibrina y leucocitos sobre esa área.^{2,3} En las zonas con placas hay pérdida del epitelio superficial, las criptas están distendidas por mucus con polinucleares.⁴

Causas y síntomas

Prácticamente todos los antibióticos pueden desarrollar esta entidad, pero los más comúnmente reportados han sido: clindamicina (fosfato y clorhidrato), ampicilina, amoxicilina, imipenem y cefalosporinas, particularmente cefalexina y cefazolina.^{2,3,5}

Ocasionalmente este tipo de colitis también puede deberse a citostáticos.⁶

El desarrollo de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* requiere de la colonización enteral por una cepa toxigénica de *Clostridium difficile*, el uso de antibióticos capaces de modificar la flora intestinal y la susceptibilidad del huésped a través de la alteración de los mecanismos de defensa.²

El bacilo *Clostridium difficile* es un Gram positivo anaerobio obligado y esporulado, que constituye actualmente, el principal agente etiológico de las diarreas asociadas a antibióticos en la población hospitalaria (aproximadamente 20% del total), de un 96 – 100% de las colitis pseudomembranosas y del 60 – 75% de las colitis asociada a antibióticos. Su incidencia ha aumentado en los últimos años quizás por el uso indiscriminado de antibióticos.^{2,4,7,8,9,10}

Finney describió la colitis pseudomembranosa en 1893, pero fue en 1978 cuando se aisló *Clostridium difficile* con sus toxinas, y éstas se identificaron como las causantes de la entidad. Este bacilo forma parte de la flora natural del intestino en aproximadamente el 5% de los adultos sanos pero los pacientes pueden adquirirlo mientras están en un hospital. En una persona saludable, la bacteria es inofensiva y compite con otras por el alimento y sitios para asentarse en la pared intestinal interna. Cuando son proporcionados los antibióticos, la mayoría de las bacterias residentes mueren. Con menos bacterias con las cuales competir permite al *Clostridium difficile* que prolifere, se multiplique en forma desproporcionada, produzca toxinas, las cuales dañan la pared interna de los intestinos con la consecuente inflamación y diarrea, instaurándose así la colitis pseudomembranosa. Es importante destacar que la enfermedad y los síntomas son causados por las toxinas del *Clostridium*, no por la bacteria misma.^{4,5}

Los principales factores de riesgo para desarrollar la colitis pseudomembranosa son la edad mayor de 60 años, la severidad de la patología asociada y el inmunocompromiso. Las condiciones predisponentes tienen que ver, en general, con el uso excesivo de antibióticos (administración por tiempo prolongado o el empleo conjunto de 2 o más antibióticos), con las obstrucciones malignas en las cuales no hay recambio de flora intestinal; igualmente se mencionan la isquemia intestinal, la enfermedad renal y otras enfermedades debilitantes, sobre todo si se combinan.⁴

Aproximadamente el 30% de los infectados desarrolla diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD), el resto se convierte en portador asintomático y de 3 a 5% desarrolla colitis fulminante². La mortalidad asociada a DACD está entre 2 y 5%, en pacientes debilitados sube a 10 – 20% y en los casos de colitis fulminante alcanza cifras entre 30 y 80%.²

Los signos y síntomas de la colitis pseudomembranosa asociada al empleo de antibióticos usualmente comienzan de cuatro a diez días luego de haber iniciado el tratamiento oral o parenteral con el compuesto, aunque en un 20% de los casos pueden aparecer hasta 60 días posterior a éste, y consisten en diarrea acuosa persistente (con más de 4 – 6 deposiciones en 48 horas) que cursa con fiebre de moderada intensidad, dolor abdominal fuerte que puede estar asociado con la eliminación de sangre y moco, náuseas, distensión abdominal con calambres, pérdida del apetito, deshidratación y compromiso del estado general. Los pacientes

con este trastorno tienen también toxina de *Clostridium* en heces y en las lesiones de la pared intestinal.^{2,5,11,12,13}

En aproximadamente la mitad de los casos la condición progresa a formas más severas de colitis denominada enterocolitis pseudomembranosa, en estos casos el paciente puede presentar una fiebre muy alta (40°C a 40,5°C). Las complicaciones de la colitis asociada a antibióticos incluyen deshidratación severa, alteraciones hidroelectrolíticas, hipotensión arterial, acumulación de fluido en piel profunda (edema), aumento del diámetro del intestino grueso (megacolon tóxico) y perforación de la pared del intestino grueso, estas últimas requieren del manejo quirúrgico.⁵

Las pruebas de laboratorio muestran leucocitosis, hipoalbuminemia y alteraciones hidroelectrolíticas. La fiebre y leucocitosis pueden preceder a la diarrea o ser la única manifestación de la infección. Todos estos síntomas aparecen con mayor intensidad y frecuencia a medida que evoluciona el cuadro clínico de diarrea simple a formas más severas. Un 20% de los casos severos se pueden manifestar sin diarrea y se muestra como un abdomen agudo, con signos sépticos y deterioro orgánico múltiple, particularmente en pacientes con polipatología.²

La colitis pseudomembranosa tiene elevada morbilidad en pacientes debilitados, de edad avanzada. Las recaídas son frecuentes en estos pacientes.⁴

Diagnóstico de la Entidad

La colitis asociada a antibióticos puede ser diagnosticada por los síntomas descritos anteriormente y la historia médica reciente del paciente en donde se incluya la administración previa de antibióticos, en especial en casos en los que exista el antecedente del uso de antibióticos hasta en los tres meses previos, con más probabilidad si el paciente ha estado hospitalizado.^{2,5}

A los fines del diagnóstico de la entidad es el ensayo de citotoxicidad en cultivo celular, el que tiene una sensibilidad y especificidad cercana al 97%. Esta prueba es algo engorrosa de realizar, tarda 48 horas y requiere del manejo de la técnica de cultivo celular.²

Más recientemente, se prefiere el uso de pruebas para detectar las toxinas de *Clostridium difficile*, este método emplea diversos kits comerciales de ELISA para la detección de toxina "A" y/o "B" en deposiciones, los cuales utilizan anticuerpos mono o policlonales anti-toxina. Es recomendable usar kits con capacidad para detectar ambas toxinas, ya que existen reportes de la existencia de cepas toxina A negativas y toxina B positivas, capaces de causar la colitis por dicha bacteria. Estos tests tienen en conjunto una sensibilidad del 71 al 99% (promedio cercano al 95%), y una especificidad del 75 al 100% (promedio mayor del 95%).²

Otra herramienta que puede ser útil en el diagnóstico de la colitis pseudomembranosa es un procedimiento denominado endoscopia, que consiste en insertar un tubo de luz delgado en el recto para inspeccionar el revestimiento intestinal. Dos tipos diferentes de procedimientos de endoscopia, la sigmoidoscopia y la colonoscopia, son utilizados para visualizar diferentes partes del intestino grueso.⁵

La principal característica endoscópica que se observa en la colitis pseudomembranosa es la presencia de una membrana amarilla que cubre la superficie mucosa, con placas o pseudomembranas amarillas solevantadas de 2 a 10mm de diámetro, sobre una superficie moderadamente inflamada y firmemente adheridas, que pueden hacerse confluentes en casos avanzados. Su frecuencia de aparición varía según la severidad de la enfermedad, se le describe en el 20% de los casos clínicamente leves y en más del 90% de los casos clínicamente severos. En ausencia de pseudomembranas, la imagen endoscópica puede ser normal o mostrar sólo eritema.^{2,4}

El cuadro clínico y la detección de toxinas en las deposiciones son usualmente suficientes para diagnosticar la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*, no obstante la colonoscopia está indicada (con precaución) en aquellos casos de íleo, en los cuales no es posible tomar muestras de deposición; cuando es necesario un diagnóstico rápido en pacientes con

COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

enfermedad severa; si se quiere descartar otras patologías o si la sospecha clínica es alta y los tests de toxina en deposiciones son negativos.^{2,5}

Tratamiento

El tratamiento de la colitis pseudomembranosa exige el aislamiento del paciente, la suspensión de la antibióticoterapia en curso y la corrección de la inestabilidad hemodinámica (reposición de líquidos y electrolitos), para evitar la disfunción orgánica. De un 20 a 25% de estas colitis se resuelve espontáneamente con estas medidas generales. Cuando no hay respuesta en corto tiempo al tratamiento conservador debe iniciarse inmediatamente un tratamiento con antibiótico. Inicialmente fue escogida la Vancomicina por vía oral, a una dosis de 500mg cada 8 horas o 125mg cada 6 horas, por 10 a 14 días, su empleo intravenoso no alcanza niveles fecales. Actualmente se prefiere al Metronidazol como primera elección, por menor costo y porque recientemente a nivel mundial, se han encontrado cepas resistentes a Vancomicina. Se emplea el Metronidazol igual por 10 a 14 días, oral o intravenoso a una dosis de 500mg cada 8 horas o 250mg cada 6 horas. Sólo se recomienda la Vancomicina oral en mujeres embarazadas, niños menores de 10 años, pacientes que ya estaban recibiendo Metronidazol, en casos muy severos y en pacientes inmunocomprometidos.^{2,3,4,5,6,14,15,16}

En el tratamiento de la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* además del tratamiento antibiótico, puede emplearse una resina de colestiramina y de colestipol. Las toxinas bacterianas producidas en el intestino se adhieren a la resina y son expulsadas con ella en las heces. Desafortunadamente la Vancomicina también se adhiere a la resina, de tal manera que si se opta por este tratamiento conjunto, puede ser recomendable espaciar la administración de cada fármaco.^{5,13}

Los agentes antiperistálticos, tales como los opiáceos y el difenoxilato (Lomotil®) pueden prolongar y/o empeorar el estado del paciente, ya que causan espasmos intestinales, produciendo retención de las toxinas en el colon.^{3,13}

El tratamiento quirúrgico está indicado en situaciones de colitis fulminante refractaria a tratamiento médico, en megacolon tóxico y ante evidencias o sospecha de perforación del intestino.²

Pronóstico

En general el tratamiento mencionado da buenos resultados y el paciente mejora. La no respuesta debe hacer pensar en la existencia de otra patología. Al finalizar el tratamiento antibiótico, aproximadamente del 15 al 20% de los pacientes experimentan una recaída dentro de 1 a 5 semanas, los cuales suelen volver a responder a Metronidazol o a Vancomicina.^{2,5,15}

La colitis asociada a antibióticos puede ser fatal en ancianos y/o en pacientes con enfermedad severa subyacente.^{5,14}

Prevención

No hay medidas preventivas específicas para la colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos.⁵

Buena salud general puede reducir el riesgo de desarrollar una infección que debería requerir tratamiento antibiótico y por ende la posibilidad de adquirir una infección por *Clostridium difficile*. No obstante, en caso de establecer una antibióticoterapia conviene hacer un uso racional del compuesto que se emplea, para no sobreexponer a la flora intestinal al efecto prolongado del antibiótico.

Una vez establecida la entidad es recomendable hacer un diagnóstico rápido y pronto inicio del tratamiento para evitar la evolución a formas más severas, así mismo es esencial aplicar medidas preventivas contra su extensión, debido a la elevada transmisión a través del cuidado personal y de los instrumentos.^{5,14}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Health On the Net Foundation. (<http://debussy.hon.ch/cgi-bin>)

COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

2. Cabezón R. Colitis Pseudomembranosa. *Gastr Latinoam* 2004; Vol 15, Nº 2: 116-119.
3. Salazar E. El papel de los antibióticos en la producción de la enterocolitis pseudomembranosa. *Acta Odont Ven* 1996; Vol 34, Nº 3: 32.
4. Duarte I. Anatomía Patológica del Aparato Digestivo. Cap. 4 en http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/Anatomiapatologica/04Digestivo/4intestino_1html.
5. Rowland B. Rowland B. Antibiotic-associated colitis. *Gala Encyclopedia of Medicine*. Diciembre 2002, actualizado Agosto 2006. En HealthAtoz. (WWW. healthatoz.com)
6. Lode H, Stahlmann R. Enterocolitis Pseudomembranosa. *Rev. Zeitschrift für Chemotherapie, Steinplatz*. En www.zct-berlin.de.
7. Herrera P, Cotera A, Fica A, Galdo T, Alvo M. Alta incidencia de diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes nefrológicos. *Rev Med Chile* 2003; 131: 397-403.
8. Gardilic M, Fica A, Chang M. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en un hospital de adultos. Estudio descriptivo. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 307-12.
9. Hurley W, Nguyen C. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic associated diarrhea. *Arch Inter Med* 2002; 162: 2177-84.
10. Mylonakis E, Ryan E, Calderwood S. *Clostridium difficile* associated diarrhea: a review. *Arch Inter Med* 2001; 161: 525-33.
11. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 739-750.
12. Gorbach SL. Antibiotics and *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 1999; 341: 1690-1691.
13. Laboratorios Pfizer. Advertencias especiales y precauciones especiales de uso de la clindamicina. En <http://www.pfizer.com.ar/productos>.
14. Pareja T, Hornillos M. *Clostridium difficile* associated diarrhea in the elderly patient. *Rev Clin Esp* 2007; 207(2): 86-90.
15. Avellaneda G, Guntulis L, Carinci E, Costi C, Marino R. Colitis Pseudomembranosa por antibióticos. Presentación de tres casos. En: <http://www.ama-med.org.ar/publicaciones/safyt/safyt-43-3.doc>
16. Starr J. *Clostridium difficile* associated diarrhoea: diagnosis and treatment. *BMJ*. 2005; 331(7515): 498-501.