



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

**UTILIDAD DEL TEST DE HIDRÓGENO ESPIRADO COMO PREDICTOR DE
RESPUESTA A TRATAMIENTO EN PACIENTES CON DIARREA ASOCIADA
A ANTIBIÓTICOS**

T E S I S

Que para obtener el grado de especialista en

MEDICINA INTERNA

Presenta:

DRA. EDITH LIZETH NICOLÁS MARTÍNEZ

Asesor de tesis:

DRA. MARÍA DEL PILAR CRUZ DOMÍNGUEZ



Ciudad de México, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET, CENTRO MÉDICO
NACIONAL “LA RAZA”

Dra. María del Pilar Cruz Domínguez
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, UMAE HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET, CENTRO MÉDICO
NACIONAL “LA RAZA”

Dra. Edith Lizeth Nicolás Martínez
MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA, UMAE
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET, CENTRO
MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

INDICE

Resumen	4
Summary	5
Introducción	6
Material y métodos	13
Resultados	15
Discusión	24
Conclusión	29
Bibliografía	30
Anexos	33

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La diarrea asociada a antibióticos (DAA) ocurre en 2 a 20% posterior a antimicrobianos.

OBJETIVO: Determinar la delta en ppm de hidrógeno espirado en 3 días, útil como predictor de buena respuesta a tratamiento en DAA.

MATERIAL Y MÉTODOS: prueba diagnóstica, en hospitalizados del H Especialidades, CMN La Raza, IMSS, con DAA (OMS), y IDSA (2017). Realizamos curva ROC de la delta de ppm H⁺ espirado post-lactulosa en 3 días posterior a tratamiento. El estándar de oro de mejoría fue supervivencia y 2 de 3 variables (descenso de 10% respecto al basal de: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y temperatura) y fracaso cuando hubo falla orgánica múltiple o muerte del paciente durante su internamiento.

RESULTADOS: Incluimos 22, 8 hombres (36.4%) y 14 mujeres (63.6%), de 52.42 ± 16.4 años. Los antibióticos asociados a DAA: cefalosporinas (54.3%), quinolonas (36.3%) y carbapenémicos (27.2%). El H⁺ espirado >3.5 ppm de H⁺ se asoció a empeoramiento clínico (Sensibilidad 70%, Especificidad 67%). A 72 horas, 15 pacientes persistían con diarrea pero parámetros clínicos de mejoría ocurrió en todos los sobrevivientes (FC p < 0.001 y FR 0.006, respectivamente). Hubo 3 descensos, asociados a falla orgánica múltiple, con valores más altos de IMC (mediana 25.52 vs 30.6), leucocitos (mediana 9750 vs 18650), neutrófilos (mediana 7282 vs 14307) y linfocitos (mediana 694 vs 1384) comparando vivos vs defunciones respectivamente. Los valores de ppm de Hidrogeno son bajas en general, pero un descenso mayor a 3.5 ppm en 72h del basal se asociado a mejoría a los minutos 30, 60 y 90.

CONCLUSIÓN: La prueba de H⁺ espirado es poco útil para predecir respuesta a tratamiento, pero el descenso >10% en frecuencia cardiaca/respiratoria, es un buen indicador de supervivencia en diarrea asociada a antibióticos.

Palabras clave: *Diarrea asociada a antibióticos, prueba de hidrógeno espirado, falla orgánica múltiple, sobrecrecimiento bacteriano (SIBO)*

SUMMARY

INTRODUCTION: Antibiotic- associated diarrhea (DAA) occurs in 2 to 20% after antimicrobials.

OBJECTIVE: To determine the delta in ppm of hydrogen exhaled in 3 days, as a predictor of good response to treatment in DAA.

MATERIAL AND METHODS: Diagnostic tests, in hospitalized H Especialidades, CMN La Raza, IMSS, with DAA (WHO), and IDSA (2017) were utilized. We performed the ROC curve of the delta of ppm H + post-lactulose exhaled in 3 days after treatment. The gold standard for improvement was survival and 2 of 3 variables (10% decrease from baseline: heart rate, respiratory rate and temperature) and failure when there was multiple organ failure or death of the patient during hospitalization.

RESULTS: A total of 22 patients were included, 8 men (36.4%) and 14 women (63.6%), mean age of 52.42 ± 16.4 years. The antibiotics associated with DAA were cephalosporins (54.3%), quinolones (36.3%) and carbapenems (27.2%). Exhaled H + > 3.5 ppm of H + was associated with worse clinical outcome (Sensitivity 70%, Specificity 67%). At 72 hours, 15 patients persisted with diarrhea but, clinical parameters improve in all survivors (HR $p < 0.001$ and FR 0.006, respectively). There were 3 casualties, associated with multiple organ failure, in those with greater value of BMI (body mass-index) (median 25.52 vs. 30.6), leukocytes (median 9750 vs 18650), neutrophils (median 7282 vs 14307) and lymphocytes (median 694 vs 1384) compared in those who lived and die, respectively. The ppm values of Hydrogen are generally low, but a decrease greater than 3.5 ppm in 72 hours from baseline was associated with improvement at 30, 60 and 90 minutes.

CONCLUSION: The exhaled H + test is not useful for predicting response to treatment, but a decrease > 10% in heart / respiratory rate is a good indicator of survival in antibiotic- associated diarrhea.

Keywords: *Antibiotic- associated diarrhea, exhaled hydrogen test, multiple organ failure, bacterial overgrowth (SIBO).*

INTRODUCCIÓN

La diarrea asociada a antibióticos es una entidad clínica que ha aumentado de manera considerable en los últimos años a nivel mundial, esto favorecido por el incremento en el uso de antibióticos de amplio espectro. La diarrea es un efecto secundario que aparece con una frecuencia que oscila entre el 2 y el 20% de los pacientes tratados con antimicrobianos. Esta frecuencia es variable y depende del tipo de antimicrobiano utilizado, de la vía y duración de su administración.

La diarrea aparece básicamente por tres mecanismos: a) por selección o sobrecrecimiento de bacterias enteropatógenas; b) por la supresión de la flora endógena intestinal que altera el metabolismo de los ácidos biliares y de los carbohidratos no absorbidos, y c) por efecto directo farmacológico de los antibióticos.¹

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

La diarrea asociada a antibióticos por *Clostridium Difficile* tiene mayor relevancia dado su mayor morbimortalidad, constituyendo del 20 al 30% de los casos.² El segundo tipo, es la diarrea simple asociada a antibióticos, la cual se produce por los mecanismos previamente mencionados, donde también destacan acciones farmacológicas sobre la motilidad intestinal y otros mecanismos de origen infeccioso, en el que también se han involucrado a microorganismos como *Clostridium Perfringens*, *Klebsiella Oxytoca*, especies de *Candida* y especies de *Salmonella*.

La mayoría de las veces este tipo de diarrea es leve a moderada, y suele presentarse durante el curso de la terapia antibiótica, asociada a la dosis

empleada del respectivo fármaco, siendo de curso benigno y cediendo al discontinuar el medicamento.³

Es importante destacar que la diarrea asociada a los antibióticos se produce en aproximadamente 5 a 30% de los pacientes, ya sea al comienzo del tratamiento antibiótico o hasta 10 semanas después del final del tratamiento. Casi todos los antibióticos, particularmente aquellos que actúan sobre los anaerobios, pueden causar diarrea, pero el riesgo es mayor con aminopenicilinas, cefalosporinas y clindamicina. Los factores del huésped para la diarrea asociada a antibióticos incluyen la edad de 65 años, inmunosupresión (cáncer, quimioterapia, esteroides, trasplantados), estar en una unidad de cuidados intensivos, hospitalización prolongada y múltiples comorbilidades.⁴

PATOGENIA

Cuando se asocian algunas situaciones como enfermedades que favorecen la inmunosupresión, junto al uso de terapia antibiótica, se puede producir una alteración de la flora del colon, creando condiciones propicias para la adquisición de nuevos microorganismos. En el caso de proliferación por *Clostridium difficile* (CD), al colonizar el intestino grueso libera dos exotoxinas proteicas (TcdA y B) que causarán colitis en aquellas personas más susceptibles, a través de la inactivación de Rho GTPasa y que finalmente se manifestará en una pérdida de la función de la barrera intestinal. Las esporas del CD que se transmiten (feco-oral), son resistentes a la acidez gástrica, germinan en su forma vegetativa en el intestino delgado y avanzan posteriormente al intestino grueso. La toxina A (enterotoxina) produce una inflamación del intestino y secreción de fluidos. La toxina B a su vez produce daño celular (citotoxina) siendo su presencia más frecuente y dañina.⁵

En los últimos años, se han descrito casos de colitis hemorrágica segmentaria en pacientes tratados con penicilinas, que mostraban sobrecrecimiento bacteriano de *Klebsiella oxytoca*, productora de citotoxina. Estas cepas parecen responsables de

lo que se conocía como colitis segmentaria aguda hemorrágica por penicilina, entidad a la que se le suponía un mecanismo de tipo inmunoalérgico.

Algunos antimicrobianos pueden ejercer un efecto directo sobre el intestino que cause junto con las alteraciones indirectas sobre la flora colónica, efectos secundarios gastrointestinales. Por ejemplo, la eritromicina es un agonista del receptor del péptido intestinal, la motilina. La motilina estimula la contracción gastrointestinal y se asume que es, al menos parcialmente, la base de los efectos secundarios gastrointestinales de la eritromicina (diarrea, dolor abdominal y vómitos). En el caso de la neomicina oral, un antibiótico no absorbible, que se emplea en protocolos de descontaminación intestinal selectiva y en la prevención de la encefalopatía hepática, se asocia a la aparición de síntomas gastrointestinales, como diarrea y malabsorción. Algunos autores han encontrado alteraciones morfológicas de las vellosidades intestinales, por lo que han atribuido a este aminoglucósido un efecto tóxico directo sobre la mucosa intestinal.

TRATAMIENTO

Debe incluir la suspensión o cambio del antibiótico asociado, dependiendo de la situación clínica del paciente. Si no es recomendable suspender la terapia antibiótica, en lo posible se debe optar por alguno menos asociado al desarrollo de DACD. Además de ello se emplean medidas dietéticas, de apoyo general e hidratación, en concordancia con la gravedad del cuadro clínico.

Respecto a la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, el tratamiento dependerá de la severidad del cuadro, como se muestra en la siguiente tabla:⁶

Table 1. Recommendations for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Adults

Clinical Definition	Supportive Clinical Data	Recommended Treatment ^a	Strength of Recommendation/ Quality of Evidence
Initial episode, non-severe	Leukocytosis with a white blood cell count of ≤ 15000 cells/mL and a serum creatinine level < 1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days, OR • FDX 200 mg given twice daily for 10 days • Alternate if above agents are unavailable: metronidazole, 500 mg 3 times per day by mouth for 10 days 	Strong/High Strong/High Weak/High
Initial episode, severe ^b	Leukocytosis with a white blood cell count of ≥ 15000 cells/mL or a serum creatinine level > 1.5 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days, OR • FDX 200 mg given twice daily for 10 days 	Strong/High Strong/High
Initial episode, fulminant	Hypotension or shock, ileus, megacolon	<ul style="list-style-type: none"> • VAN, 500 mg 4 times per day by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of VAN. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal VAN, particularly if ileus is present. 	Strong/Moderate (oral VAN); Weak/Low (rectal VAN); Strong/Moderate (intravenous metronidazole)
First recurrence	...	<ul style="list-style-type: none"> • VAN 125 mg given 4 times daily for 10 days if metronidazole was used for the initial episode, OR • Use a prolonged tapered and pulsed VAN regimen if a standard regimen was used for the initial episode (eg, 125 mg 4 times per day for 10–14 days, 2 times per day for a week, once per day for a week, and then every 2 or 3 days for 2–8 weeks), OR • FDX 200 mg given twice daily for 10 days if VAN was used for the initial episode 	Weak/Low Weak/Low Weak/Moderate
Second or subsequent recurrence	...	<ul style="list-style-type: none"> • VAN in a tapered and pulsed regimen, OR • VAN, 125 mg 4 times per day by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days, OR • FDX 200 mg given twice daily for 10 days, OR • Fecal microbiota transplantation^c 	Weak/Low Weak/Low Weak/Low Strong/Moderate

Abbreviations: FDX, fidaxomicin; VAN, vancomycin.

PRUEBA DE TEST DE HIDRÓGENO ESPIRADO

El ser humano desecha más de 2000 sustancias distintas en la exhalación. Además de la respiración, el pulmón desempeña otro papel fundamental: la eliminación de desechos volátiles. Muchos de los gases espirados proceden del metabolismo de las bacterias intestinales. Uno de los gases intestinales desechados por esta vía es el hidrógeno, cuyo nivel en el aire exhalado es detectable fácilmente. Una persona sana, en reposo o en ayunas, no exhala hidrógeno, ya que el metabolismo humano no lo produce. El hidrógeno espirado sólo puede proceder de las bacterias anaerobias.⁷

Recientemente el test de hidrogeno espirado se ha vuelto popular en la práctica clínica, con respecto a su uso para el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano intestinal, intolerancia a carbohidratos como lactosa y fructosa; tiene la ventaja de ser un estudio no invasivo, contrario al estándar de oro utilizado para cada una de las patologías previas.⁸

Diversas pruebas de aliento de hidrógeno utilizadas en la práctica clínica y su utilidad clínica		
Nombre de la prueba	Sustrato	Utilidad diagnóstica
Prueba de aliento de hidrógeno con glucosa	Glucosa	Sobrecrecimiento bacteriano de intestino delgado
Prueba de aliento de hidrógeno con lactulosa	Lactulosa	Tiempo de estimación del tránsito oro-cecal Sobrecrecimiento bacteriano intestinal de intestino delgado
Prueba de aliento de hidrógeno con lactosa	Lactosa	Malabsorción intestinal de lactosa
Prueba de aliento de hidrógeno con fructosa	Fructosa	Malabsorción intestinal de fructosa

En este test, el hidrógeno exhalado en la respiración es estimado usando un cromatógrafo de gases. Las bacterias, especialmente las anaerobias, colonizan el intestino tanto sano como enfermo produciendo hidrógeno por medio de la fermentación de carbohidratos no absorbibles. Cantidades pequeñas de hidrógeno son producidas por cantidades limitadas de carbohidratos no absorbibles, a nivel de intestino delgado, llegando al colon (esto debido a que se calcula hay un aproximado de 10¹⁵ microorganismos) donde grandes cantidades de hidrógeno pueden ser producidas si existe mala absorción de carbohidratos en intestino delgado o bien si hay un exceso de bacterias a nivel intestinal.⁹

La cantidad de hidrógeno producido es absorbido por la pared intestinal y del colon, por lo que el hidrógeno contenido a nivel sanguíneo viaja a los pulmones donde es espirado y puede ser medido.

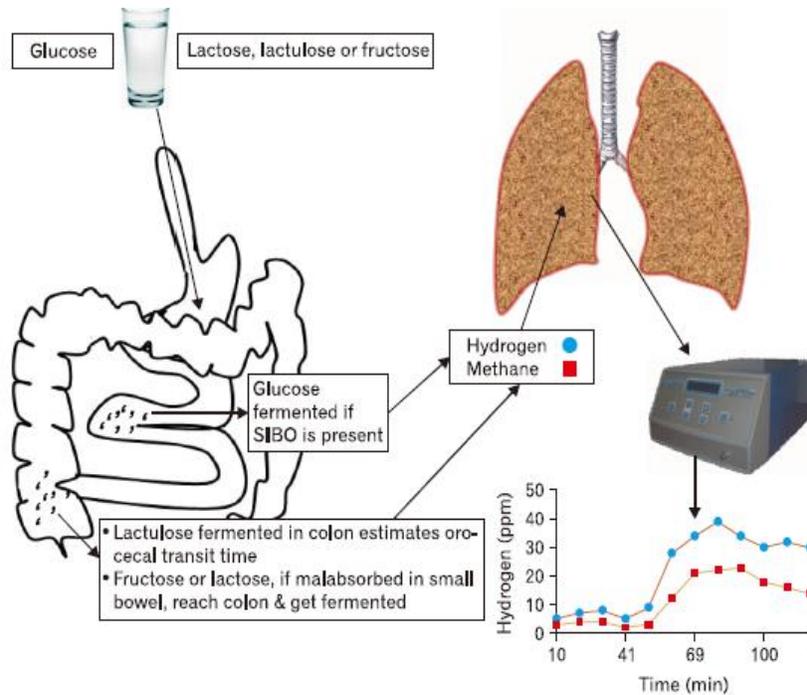


Figure 1. A schematic diagram that shows principle of hydrogen breath test. SIBO, small intestinal bacterial overgrowth; ppm, parts per million.

El hidrógeno medido en el aire exhalado nos informa sobre la cantidad y la actividad metabólica de nuestros comensales en el intestino. La concentración medida de H₂ espirado es siempre expresión de la masa y de la actividad metabólica bacteriana en el intestino.

Algunos alimentos pueden interferir con la prueba (pan y papa); una dieta rica en fibra, la noche previa a la prueba, el cigarro y el ejercicio deben de evitarse mínimo dos horas previas a la prueba, así mismo, la hiperventilación puede causar cambios en la cantidad de hidrógeno espirado.

El procedimiento inicia con la ingesta de una cantidad fija de un test de azúcar (10 g lactulosa, 100 g glucosa, 50 g de lactosa o 25 g de fructosa), con mediciones cada 15 minutos por un periodo de dos a 4 horas, tiempo estimado, de acorde a la duración del tránsito intestinal, el cual es variable para cada población.¹⁰

Algunas de las indicaciones del test del hidrógeno espirado son: síndrome de intestino irritable, presunción de intolerancia primaria o secundaria a la lactosa, fructosa, sorbitol, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, insuficiencia pancreática exocrina, indagación de diarrea aguda o recidiva, enfermedad inflamatoria intestinal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un diseño de prueba diagnóstica en pacientes hospitalizados del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se reclutaron a todos los pacientes con diagnóstico de diarrea asociada a antibióticos de acuerdo a la definición de la OMS y criterios marcados por la IDSA (2017). Previo consentimiento informado se evaluaron pacientes mayores de 18 años, de cualquier sexo, que presentaron diarrea [tres o más evacuaciones intestinales líquidas o semilíquidas en 24 horas o de al menos una con presencia de elementos anormales (moco, sangre o pus), durante un máximo de dos semanas], de acuerdo a la definición OMS, manifestada entre 1 y 10 días (incluso 6 semanas) después de la toma de antibióticos y que además siguieron un tratamiento estándar de acuerdo a las guías (IDSA 2017), para el caso de diarrea por *Clostridium difficile*. Los pacientes fueron captados por el departamento de Infectología para complementación diagnóstica e inicio de tratamiento; previo a dicha terapéutica se procedió a realizar la prueba de hidrógeno espirado. Para dicha prueba el paciente debió encontrarse en ayuno (mínimo 14 hrs), sin ingesta de medicamentos; la primera medición logró un equilibrio entre la concentración de H^+ , por lo que se pidió al paciente que aguantara la respiración unos 15 segundos, previo a la espiración del aire la cual realizó lentamente; posteriormente se dio inicio al test de carga, tomando una dosis de carga de 10 g de lactulosa, midiendo los valores de H^+ cada 15 minutos (es decir, al minuto 0, antes de la carga; y al minuto 15, 30, 45, 60, 90 y 120 tras la administración de la carga de lactulosa). De esta manera se graficó una curva de hidrógeno y de igual manera se registraron los síntomas durante la prueba realizada. Dicho test se repitió a los 3 días de iniciado el tratamiento, con la finalidad de determinar el comportamiento de la curva de hidrógeno. Se consideró respuesta a tratamiento habiendo mejoría clínica en 2 de 3 variables (un descenso de 10% respecto del nivel basal de los siguientes: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y temperatura) y fracaso cuando hubo falla orgánica múltiple y muerte del paciente.

Se espera que de acorde al comportamiento de la curva de hidrógeno, ya sea mediante una negativización o reducción de más del 50% de ppm de H⁺ respecto al basal, pueda predecirse una respuesta del cuadro tras haber recibido tratamiento, sin tener que utilizar una prueba invasiva.

Se calculó el tamaño de la muestra con la fórmula de diferencia de proporciones (Fleis) ¹¹ asumiendo α de 0.05 ($Z\alpha$ 1.96), β de 0.2 ($Z\beta$ -0.84), π_1 0.76 y π_2 0.25. Se usó proporción 1 de 0.9 tomando como referencia el trabajo de Fred A. Zar (2007)¹² que encontró una mejoría clínica del 90% en diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile*, con criterio de severidad: moderada – severa/ complicada, utilizando esquemas de tratamiento de acorde a IDSA 2017. Como proporción 2 se usó 0.5, tomando en cuenta los resultados de Rui Li (2015)¹³, en la cual se evidenció una mejoría clínica del 50% con uso antibiótico (monoterapia vs combinación). Se incluyeron 11 sujetos por grupo, con un total de 22.

Los datos se presentan como el número total de pacientes, la media \pm DE para variables continuas y el porcentaje para variables categóricas. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba T pareada y la prueba de Wilcoxon según corresponda. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

22 pacientes con diagnóstico de diarrea asociado al uso de antibióticos atendidos en el Hospital de Especialidades del CMN La Raza durante el periodo de abril a mayo de 2017 fueron incluidos. Catorce pacientes (63.6%) fueron mujeres y 8 (36.4%) hombres, con una edad media de 52.42 ± 16.4 años. Solamente dos sujetos no presentaban comorbilidad; de las cuales 9 (41%) tenían hipertensión arterial (HAS) y 8 (36.4%) diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). En la tabla 1 se describen las variables demográficas.

Variables		n = 22	
Edad	52.42 ± 16.4 años		
Sexo	Hombre	8 (36.4%)	
	Mujer	14 (63.6%)	
Peso	67.2 ± 9.3 kg		
Talla	1.59 ± 0.08 cm		
IMC	25.9 kg/m ² (20.8-36.65)		
Comorbilidades	HAS	9 (41%)	
	DM 2	8 (36.5%)	
	Ninguna	2 (9%)	
Días de estancia hospitalaria	15.1 ± 8.1		

Tabla 1: Características demográficas

Los principales antibióticos utilizados y asociados a DAA fueron ceftriaxona con 8 (36.5%), imipenem (5; 22.7%), ciprofloxacino (5; 22.7%) y cefepime (4; 18.2%). Los antibióticos empleados se describen en la tabla 2.

Antibióticos previos	Resultado
Ampicilina	1 (4.5%)
Cefepime	4 (18.1%)
Ceftriaxona	8 (36.5%)

Ciprofloxacino	5 (22.7%)
Clindamicina	1 (4.5%)
Imipenem	5 (22.7%)
Levofloxacino	3 (13.6%)
Meropenem	1 (4.5%)
Nitrofurantoina	1 (4.5%)
Días de uso	6 (3-21)

Tabla 2: Antibioticoterapia empleada

Al inicio del estudio todos los pacientes tenían diarrea asociada al uso de antibióticos. Al tercer día, 15 pacientes (68.2%) persistían con diarrea y 7 (31.8%) no. Cabe destacar que respecto a la presencia o no de íleo, al tercer día solo 2 pacientes continuaban con el síntoma. (Tabla 3).

Cuadro clínico	Resultado	
Diarrea persistente	Si	15 (68.2%)
	No	7 (31.8%)
Íleo	Basal	11 (50%)
	3er día	2 (9.1%)
Distensión abdominal	Basal	18 (81.8%)
	3er día	7 (31.8%)
Uso de aminas	Basal	5 (22.7%)
	3er día	3 (13.6%)
Falla orgánica	Basal	4 (18.2%)
	3er día	2 (9.1%)
Muerte	3 (13.6%)	

Tabla 3: Características clínicas basales y al tercer día de tratamiento

En la evaluación inicial, 7 pacientes (31.8%) tenían valores de toxinas AB mayores a los basales, por lo que se confirmaba el diagnóstico de colitis pseudomembranosa. Sin embargo, al tercer día, solo un paciente (4.5%) continuaba con valores altos de toxinas AB y ninguno tenía hallazgos compatibles con colitis pseudomembranosa. (Tabla 4).

Basal		Día 3	
Toxinas AB	7 (31.8%) [1 (0-68.3)]	Toxinas AB	1 (4.5%) (9.01)
Colonoscopia (+)	1 (4.5%)	Colonoscopia (+)	0
Dx. Colitis pseudomembranosa	7 (31.8%)	Dx. Colitis pseudomembranosa	1 (4.5%)

Tabla 4: Diagnóstico de colitis pseudomembranosa por Toxinas AB y colonoscopia basal y al tercer día

Se evaluaron los parámetros clínicos y bioquímicos a la prueba de hidrógeno espirado basal y al 3er día después de haber iniciado tratamiento, donde se muestra diferencia estadística en los cambios de los valores en frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria inicial en comparación al tercer día. (Tabla 5).

Variables clínicas			
	Basal	Día 3	p
Frecuencia cardiaca	94.1 ± 16.3 lpm	85.4 ± 10.9 lpm	<0.001 ^a
Frecuencia respiratoria	19.2 ± 4.5 rpm	16 (14-26) rpm	0.006 ^b
Temperatura	37.6 ± 0.89°C	36.7 ± 0.33°C	0.097 ^a
Variables bioquímicas			
Leucocitos	12184 ± 8239	9100 (1700-28700)	0.236 ^b
Neutrófilos	10246 ± 7584	7500 (1190-	0.408 ^b

		23534)	
Linfocitos	898 ± 585	900 ± 646	0.833 ^a
INL	10.7 (0-94)	8.2 (1.83-67)	0.590 ^b
Creatinina	0.77 (0.45-4.6)	0.77 (0.39-2.8)	0.211 ^b
Albúmina	2.3 ± 0.6	2.27 ± 0.6	0.924 ^a

^a= Prueba de T-pareada; ^b= Prueba de Wilcoxon

Tabla 5: Diferencia entre los parámetros clínicos y bioquímicos al inicio y al tercer día del tratamiento.

En la tabla 6 se presentan los valores medios de los valores de hidrógeno espirado basal, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos, al inicio y al tercer día post-tratamiento, donde se muestra diferencia significativa en la disminución de los valores de H₂ espirado tras el tratamiento.

Tiempo (minutos)	H+ espirado inicial	H+ espirado al día 3	p
Basal (0)	5 (1-22)	3 (1-12)	0.02 ^b
15	7.5 (1-25)	3 (1-12)	0.011 ^b
30	8.3 ± 6	3 (1-12)	0.011 ^b
45	8.9 ± 5.7	3.5 (1-12)	<0.001 ^b
60	9.9 ± 4.2	5.3 ± 3.2	<0.001 ^a
90	10.2 ± 4.7	4.9 ± 2.3	0.001 ^a
120	9 ± 4.4	5 (1-11)	<0.001 ^b

^a= Prueba de T-pareada; ^b= Prueba de Wilcoxon

Tabla 6: Valores medios del H+ espirado al inicio del estudio y al tercer día.

Se observó que la temperatura del paciente si correlaciona con la cantidad de H+ espirado desde el minuto 45 hasta el minuto 120. De igual manera existe una correlación significativa con la cantidad de H+ espirado del minuto 60 al 120 para la frecuencia cardiaca y del minuto 90 y 120 para la frecuencia respiratoria. (Tabla 7).

Tabla 7: Correlación de las variables clínicas (FC, FR y Temperatura) con la cantidad de H+ espirado desde el minuto 0 (basal) hasta el minuto 120

	0	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
Temperatura	0.256	0.067	0.219	0.34*	0.367*	0.494**	0.457**
Frecuencia cardiaca	0.202	0.121	0.187	0.247	0.303*	0.391**	.425**
Frecuencia respiratoria	0.129	0.147	0.133	0.134	0.279	0.351*	0.309*

La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).**

La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).*

Respecto a los que fracasaron, definiéndose como aquellos que desarrollaron falla orgánica múltiple (FOM) y muerte. Se encontró que tenían un IMC mayor, aunado a niveles de leucocitos, neutrófilos y linfocitos más altos. (Tabla 8).

Tabla 8:

Falla orgánica múltiple							
		No			Si		
		Mediana	Mínimo	Máximo	Mediana	Mínimo	Máximo
IMC		25.52	20.82	30.86	30.60	24.5	36.65
Leucocitos		9,750	200	25,200	18,650	5,800	31,500
Neutrófilos		7,282	0	23,688	14,307	2,784	25,830
Linfocitos		694	140	2,121	1,384	1,260	1,508
INL		8.89	1.83	67.09	6.64	4.17	9.11

El índice neutrófilo linfocito (INL) no fue estadísticamente significativo, dado que su valor fue bajo, dicha tendencia se explica por los niveles elevados tanto de leucocitos como de neutrófilos, lo cuales hacen que la relación sea pequeña.

Es importante destacar que los pacientes que desarrollaron íleo y persistieron con el tras 3 días de tratamiento, presentaron falla orgánica múltiple. (Tabla 9).

Falla orgánica múltiple			
Persistencia de íleo al 3er día		Si	No
	Si	20	0
	No	0	2

No obstante, tanto el íleo como la distensión abdominal no tuvieron relación con las ppm de H+ espirado. Contrario a la persistencia de la diarrea, donde al minuto 60, los que no mejoraron tenían más ppm de H+, en tanto, los que si mejoraron tenían menos ppm de H+. (Tabla 10).

Tabla 10: Persistencia de la diarrea

	No mejoraron			Si mejoraron		
	Mediana	Máximo	Mínimo	Mediana	Máximo	Mínimo
DIF 0	2	12	-2	0	5	-2
DIF 15	3	24	-4	0	5	-2
DIF 30	4	10	-5	1	8	-4
DIF 45	4	12	-2	2	10	-1
DIF 60	5	12	2	2	6	1
DIF 90	6	12	0	3	8	0
DIF 120	4	10	-1	2	10	0

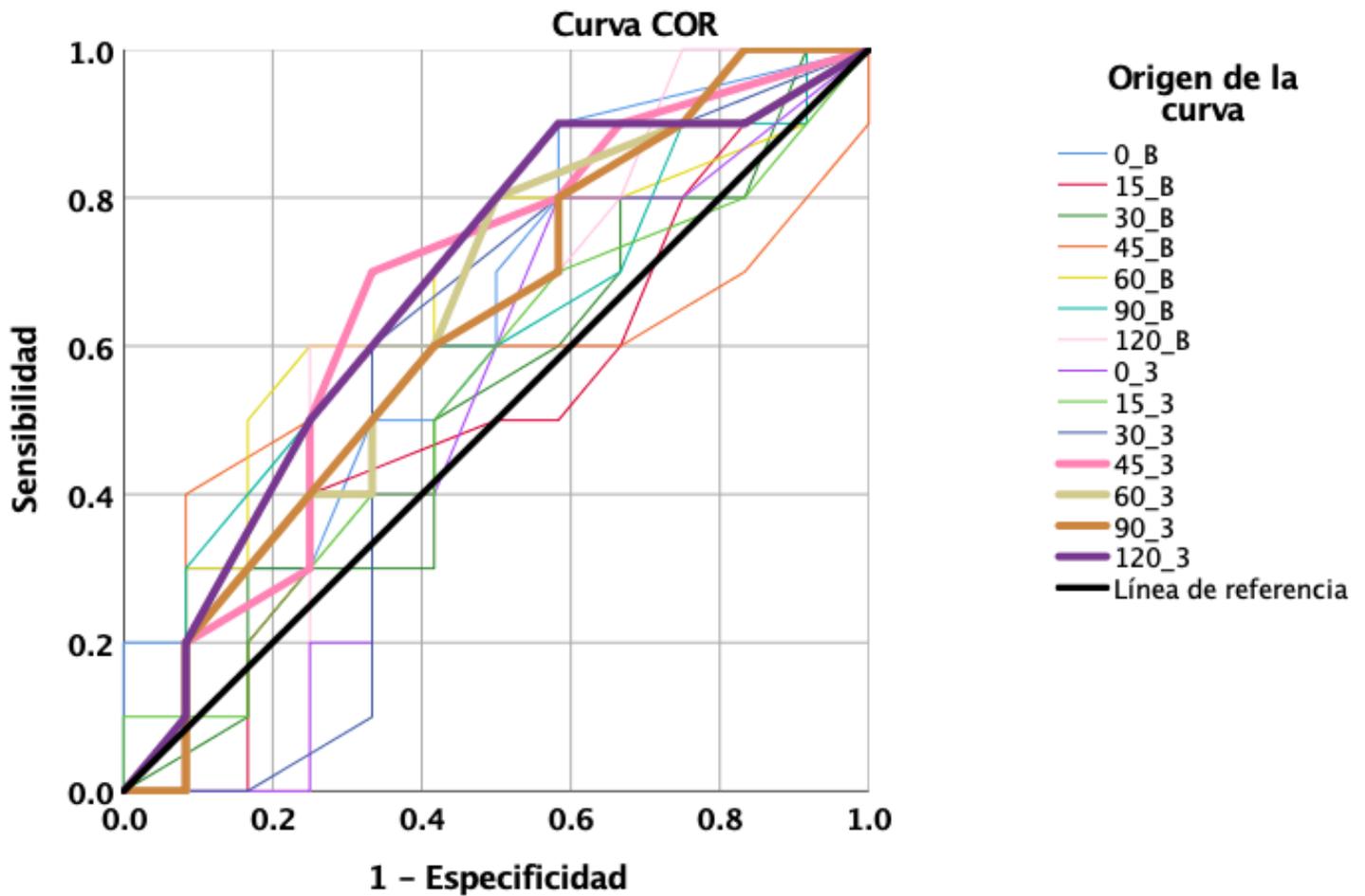
DIF= diferencia entre ppm de H+ espirado entre el basal y al 3er día

Se realizó Curva ROC para determinar la diferencia en número de ppm de H+ espirado basal y al tercer día, donde el tener menos de 3.5 ppm a los 45 minutos de la prueba tiene una sensibilidad del 70% y especificidad del 67%, lo cual está asociado a que le vaya bien al paciente. En cambio, el que tenga un delta de > 3.5 ppm de H+ espirado se asocia con una evolución desfavorable para el paciente. Mientras que a los 60 minutos una diferencia de descenso de 3.5 ppm de H+ espirado, también predice buena respuesta con un 80% de sensibilidad y especificidad del 50%. A los 90 minutos, la diferencia de descenso de 3.5 tiene una sensibilidad del 80% y especificidad del 42% para dichos fines. No obstante, a los 120 minutos, el punto de corte fue de 4.5 ppm de H+ teniendo una sensibilidad del 80% y especificidad de 50%. (Tabla 11 y 12, aunado a gráfica 1)

Tabla 11: Coordenadas de la curva ROC de los minutos y puntos de corte más significativos

	Valor	Sensibilidad	Especificidad
45_3	0	1	1
	1.5	0.9	0.667
	2.5	0.8	0.583
	3.5	0.7	0.333
	4.5	0.5	0.25
	6	0.4	0.25
	7.5	0.3	0.25
	9	0.2	0.083
	10.5	0.1	0.083
	11.5	0	0.083
	13	0	0
60_3	0	1	1
	1.5	0.9	0.833
	2.5	0.9	0.75
	3.5	0.8	0.5
	4.5	0.6	0.417
	5.5	0.5	0.333
	6.5	0.4	0.333
	7.5	0.4	0.25
	9	0.2	0.083
	10.5	0.1	0.083
	11.5	0	0.083
	13	0	0
90_3	0	1	1
	1.5	1	0.833
	2.5	0.9	0.75
	3.5	0.8	0.583
	4.5	0.7	0.583
	5.5	0.6	0.417
	7	0.2	0.083
	8.5	0.1	0.083
	9.5	0	0.083
	11	0	0
120_3	0	1	1

	1.5	0.9	0.833
	3	0.9	0.583
	4.5	0.8	0.5
	5.5	0.5	0.25
	7.5	0.2	0.083
	10	0.1	0.083
	12	0	0



Gráfica 1: Curva ROC y valores de sensibilidad y especificidad entre la disminución de valores de H+ espirado, todos al basal y al 3er día de la prueba.

Tabla 12: Diferencias principales al minuto 45, 60, 90 y 120

Al tercer día	Min 45	Min 60	Min 90	Min 120
Punto de corte	3.5	3.5	3.5	4.5
Sensibilidad	70%	80%	80%	80%
Especificidad	67%	50%	42%	50%
Área bajo la curva	0.667	0.633	0.629	0.679

DISCUSIÓN

La DAA se ha convertido en un problema actual de salud en nuestra unidad, dado que su incidencia ha aumentado en los últimos años, debido al uso continuo de antimicrobianos, siendo frecuente la presentación clínica de diarrea leve a moderada.

Si bien el tratamiento inicial es la suspensión del agente causante, incluye también la hidratación, el seguimiento del estado clínico del paciente e incluso uso de medicamentos como vancomicina o metronidazol de acorde al grado de severidad, lo cual implica al menos un periodo de 10 días; no obstante, la respuesta al mismo, se puede observar a partir del 3er día, tiempo en el cual se ha observado hay un decremento en las toxinas A y B o incluso donde se hace indetectable la presencia de *Clostridium difficile*, hablando de esta entidad propiamente, puesto que el cese completo de la diarrea puede durar hasta 14 días, no significando propiamente una falla al tratamiento.¹⁴

Los antibióticos más frecuentemente implicados en la predisposición incluyen fluoroquinolonas, clindamicina, penicilinas y cefalosporinas de amplio espectro.¹⁵ En este estudio, se encontró una correlación con dichos medicamentos, teniendo una mayor prevalencia de las cefalosporinas, los carbapenémicos y las quinolonas.

El uso del test de hidrógeno espirado ha sido utilizado como herramienta diagnóstica y de respuesta a tratamiento en enfermedades con sobrecrecimiento bacteriano a nivel intestinal.¹⁶ Las infecciones por *Clostridium difficile*, *Clostridium Perfringens*, *Klebsiella Oxytoca*, especies de *Candida* y especies de *Salmonella*, involucradas en la diarrea asociada a antibióticos son el resultado de la alteración de la flora bacteriana normal del colon, permitiendo así el sobrecrecimiento bacteriano de dichos microorganismos y por ende la alteración de la mucosa intestinal que da origen a las manifestaciones clínicas. Por lo que el uso de dicho test con sobrecarga de lactulosa (TL), puede ser útil como predictor de respuesta a tratamiento, traducido como descenso del sobrecrecimiento por los patógenos previamente referidos (tras el inicio de tratamiento), por lo tanto, menores alteraciones a nivel de mucosa intestinal y mejora en el cuadro clínico ¹⁷.

A la fecha no existen estudios en nuestra población que analicen desde esta perspectiva, el uso del test de hidrógeno espirado con sobrecarga de lactulosa (TL) como un método de valoración de respuesta en pacientes con diarrea asociada a antibióticos.

El presente estudio, examinó dicha utilidad; no obstante, no fue concordante, con la prueba empleada para el diagnóstico de otras entidades como lo es el sobrecrecimiento bacteriano (SIBO). Estudios previos han descrito dicho test (TL) para el diagnóstico de pacientes con SIBO, cuyo criterio es un aumento de H⁺ en el aliento de 12 ppm por encima del basal, con una sensibilidad y especificidad de 40% y 80%, respectivamente.¹⁸ El punto de corte encontrado en nuestro análisis

fue de pocas ppm, para definir una evolución favorable o no en los pacientes con DAA. Por lo que no es de gran utilidad, pudiendo estar sesgado por el hecho de que al verse alterada la flora intestinal, es decir, disminuida por el uso propio de los antibióticos que condujo a la enfermedad, la producción de H⁺ se encuentre mermada, o incluso porque pueden existir bacterias que no sean productoras de hidrógeno (como *Methanobrevibacter smithii*).¹⁹

Considerando el objetivo del presente estudio, si bien no se tomó un porcentaje de descenso sino un delta entre la basal de ppm y a los 3 días postratamiento, se encontró que a partir de los 45 minutos, un punto de corte de 3.5 era significativo, con una sensibilidad y especificidad de 70% y 67%, respectivamente. Efectivamente hubo un descenso de los valores, pero no sirvió para definir pronóstico dado que si había mejoría clínica pero no todos vivían.

En la literatura se ha descrito que la presencia de diarrea acuosa (≥ 3 heces blandas en 24 horas) es el síntoma cardinal de la DAA. Aunque su resolución no suele ser inmediata, tal cual se observó en nuestro estudio, donde 15 pacientes de 22, al tercer día de iniciado el manejo, persistían con diarrea. Otras manifestaciones incluyen dolor abdominal; la fiebre se ha asociado con DAA aproximadamente en 15% de los casos. La leucocitosis inexplicada en pacientes hospitalizados (incluso en ausencia de diarrea) puede reflejar infección por *Clostridium difficile* subyacente. En un estudio prospectivo de 60 pacientes con leucocitosis inexplicada (leucocitos $> 15,000$ / microL), se observó toxina positiva de *C. difficile* en heces en el 58 por ciento de los casos en comparación con el 12

por ciento en los controles.²⁰ Las manifestaciones clínicas de los cuadros clínicos mas graves incluyen distensión abdominal, hipoalbuminemia, creatinina elevada y leucocitosis marcada y, en casos fulminantes la característica es la hipotensión, íleo y megacolon.^{21, 22} Nuestro análisis mostró una correlación significativa tanto para la frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria como parámetros de mejoría clínica, aunado a la temperatura, la cual no tuvo significancia estadística al igual que los leucocitos, neutrófilos, linfocitos, INL, albúmina y creatinina.

Hubo 3 pacientes que fallecieron, de los cuales todos desarrollaron falla orgánica múltiple, a pesar de que dos de ellos por parámetros clínicos mejoraron. Llamando la atención que los únicos dos pacientes que al 3er día persistían con íleo, fueron los que murieron. Asimismo, los que fracasaron también tuvieron un IMC, leucocitos, neutrófilos y niveles de linfocitos más elevados. Esto correlaciona con lo descrito previamente, respecto a las características clínicas de los casos más graves y fulminantes.

Pimentel et al²³ sugirieron que un aumento en el aliento de hidrógeno de 20 ppm por encima de los niveles basales dentro de los 90 minutos posteriores a la ingestión de lactulosa se debe considerar como diagnóstico de SIBO. Este criterio no ha sido validado y además supone que el tiempo de tránsito de boca a ciego es siempre mayor de 90 minutos, siendo un punto a considerar, puesto que hay poblaciones como las asiáticas, donde suele ser inferior a dicho tiempo.²⁴ En nuestro estudio, el punto de corte significativo ocurrió a partir de los 60 minutos, lo cual se puede explicar dado que los pacientes que tienen diarrea, tienen por ende

el tránsito intestinal acelerado, por lo que las diferencias principales halladas entre al minuto 45 y 60 , es esperado porque el transito esta incrementado.

El análisis de la determinación basal de hidrógeno espirado y el comportamiento de la curva posterior al inicio del tratamiento permitió definir su uso como test predictor de respuesta al mismo de acorde a las características clínicas que resultaron significativas (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria) más no así para pronóstico dado que fueron pocos pacientes. Muchos de ellos a pesar de que tuvieron altos niveles ppm de H⁺, no son necesariamente los que fallecieron.

El haber utilizado una prueba no estandarizada para determinar respuesta a tratamiento en la diarrea asociada a antibióticos, puede ser una debilidad del estudio, aunado al número reducido de pacientes ya que limita los resultados al compararlo con una prevalencia más alta de la enfermedad en la población general. No obstante, amplia horizontes en búsqueda de nuevos métodos diagnósticos no invasivos.

CONCLUSIONES

La prueba de H⁺ espirado no es útil para predecir respuesta a tratamiento en pacientes con diarrea asociada a antibióticos. Se requieren más estudios para que dicha prueba pueda ser usada como un método no invasivo tanto de diagnóstico como de seguimiento en estos pacientes. Sin embargo, un descenso >10% en frecuencia cardiaca/respiratoria, es un buen indicador de supervivencia en diarrea asociada a antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pruebas de aliento basadas en hidrógeno, *Medicina & Laboratorio* 2009; 15 (9) 9-10.
2. Lasser Rb, Bond JH, Levitt MD. The role of intestinal gas in functional abdominal pain. *N Engl J Med* 1975; 293: 524-526.
3. Meyer L, Espinoza R, Quera R. Infección por *Clostridium Difficile*: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. *Rev. Med.Clin.Condes-2014*; 25(3) 473-484.
4. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *New Engl J Med*. 1978; 298: 531-534.
5. Leffler D, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2015; 372:1539-1548.
6. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, et al. Epidemiology of community associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1359-67.
7. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium Difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 281-89.
8. Yang JF, Fox M, Chu H, et al. Four-sample lactose hydrogen breath test for diagnosis of lactose malabsorption in irritable bowel syndrome patients with diarrhea. *World J Gastroenterol* 2015 June 28; 21(24): 7563-7570.
9. Riordan SM. Evaluation of the Rice Breath Hydrogen. Test for Small Intestinal Bacterial Overgrowth. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 10.
10. Kasir R, Zakko S, Zakko P, et al. Predicting a Response to Antibiotics in Patients with the Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci* (2016) 61:846–851.
11. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosales LP. Investigación clínica V. Tamaño de muestra. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (5): 517-522.
12. Zar F, Bakkanagari S, Moorthi K. and Davis M. A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium Difficile*-

- Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity. *Clinical Infectious Diseases* 2007, 45(3), pp.302-307.
13. Li R, Lu L, Lin Y, Wang M, et al. Efficacy and Safety of Metronidazole Monotherapy versus Vancomycin Monotherapy or Combination Therapy in Patients with *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* 2015, 10 (10).
 14. Nielsen ND, Layton BA, McDonald LC, Gerding DN, Liedtke LA, Strausbaugh LJ; Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network. Changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Dis Clin Pract* 2006; 14:296–302.
 15. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:1951
 16. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Ojetti V, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig Dis* 2007; 25: 237-240.
 17. Levitt MD, Donaldson RM. Use of respiratory hydrogen (H₂) excretion to detect carbohydrate malabsorption. *J Lab Clin Med* 1970; 75: 937-945.
 18. Florin TH, Woods HJ. Inhibition of methanogenesis by human bile. *Gut* 1995; 37:418.
 19. Ghoshal UC, Ghoshal U, Das K, Misra A. Utility of hydrogen breath tests in diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in malabsorption syndrome and its relationship with oro-cecal transit time. *Indian J Gastroenterol.* 2006; 25:6–10.
 20. Wanahita A, Goldsmith EA, Marino BJ, Musher DM. *Clostridium difficile* infection in patients with unexplained leukocytosis. *Am J Med* 2003; 115:543.
 21. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66: e1.

22. Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:350.
23. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3503–3506.
24. Lu CL, Chen CY, Chang FY, Lee SD. Characteristics of small bowel motility in patients with irritable bowel syndrome and normal humans: an Oriental study. *Clin Sci (Lond)* 1998;95:165–169.

ANEXO 1

I. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:	ID:	
Nombre:	NSS:	
Fecha de nacimiento:	Edad:	Sexo:
Ocupación:	Teléfono:	
Domicilio:		

COMORBILIDADES SI: _____ NO: _____

¿CUÁLES? _____

DATOS BASALES (ANTROPOMETRÍA-PRUEBA DE HIDRÓGENO)

	BASAL	DÍA 3
Peso		
Talla		
IMC		
Antibióticos empleados previamente		
Número de días		
Prueba de detección de hidrogeno		

II. RECOLECCIÓN DE DATOS (LABORATORIO)

	BASAL	A LOS 3 DÍAS DE TRATAMIENTO
Temperatura		
TA		
FC		
FR		
Leucocitos		
Neutrófilos		
Linfocitos		
Índice Neutrófilo/ Linfocito		
Cr		
Albúmina		
Lactato sérico		
Íleo		
Distensión abdominal		
Uso de aminas vasopresoras		
Falla orgánica		
Detección de toxinas AB en heces (en caso de indicación)		
Realización de colonoscopia (en caso de indicación)		

III. RECOLECCIÓN DE DATOS (TEST H⁺ ESPIRADO)

NOMBRE:

FECHA:

PRUEBA INICIAL:

PRUEBA 3 DÍAS:

PACIENTE

**(TEST 10 G
LACTULOSA)**

Síntomas durante la prueba:

Minutos	0	15	30	45	60	90	120		0	15	30	45	60	90	120	
Hiperperistalsis (gruñido de intestinos)								Mareo								
Inflamación) abdominal								Indigestión (malestar abdominal)								
Dolor abdominal								Eructos								
Cefalea (dolor de cabeza)								Flatulencias (gases)								
Náusea								Acidez								
Vómito								Otros								

CURVA DE HIDRÓGENO

H ⁺ (ppm)							
60							
50							
40							
30							
20							
10							
0							
	0	15	30	45	60	90	120
	Minutos						

