

COLITIS SEUDOMEMBRANOSA SEVERA

Reporte de Caso y Revisión de Literatura¹

Ibrahim Clós Mahmud²

Isabel Ortiz Pereyra³

RESUMEN

La Colitis Seudomembranosa (CSM) es una enfermedad causada por las toxinas del *Clostridium difficile*, que, tiene como principal factor de riesgo para su colonización el uso de antibioticoterapias prolongadas. El objetivo del siguiente trabajo es analizar un caso de CSM diagnosticado en un Hospital Regional de Santa María – Rio Grande do Sul – Brasil – en 2014 y realizar una revisión de la literatura sobre el tema en cuestión. Durante el período de febrero y diciembre de 2014 fue realizada la recolección de datos de la paciente con sus respectivas historias clínicas. Al final se realizó la búsqueda bibliográfica en las bases de datos Scielo, Pubmed y MedLine. La CSM es una enfermedad que se presenta básicamente por fiebre, dolor abdominal y diarrea, que si no tratada precozmente puede ser mortal. Se pudo identificar que la paciente hizo uso de distintos antibióticos durante la evolución de su enfermedad inicial, con eso aumentando el riesgo de padecer de la CSM. Se notó que los equipos de salud necesitan de capacitación a cerca del uso de los antibióticos y de la CSM. Además se realiza hincapié en las nuevas terapéuticas disponibles que todavía, son utilizadas por muy pocos profesionales.

Palabras-clave: Colitis seudomembranosa. Antibióticos. *Clostridium difficile*.

SEVERE PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

The pseudomembranous colitis (PMC) is a disease caused by toxins of *Clostridium difficile*, which, its main risk factor for colonization, the use of prolonged antibiotic therapies. The aim of this paper is to analyze a case of PMC diagnosed in a Regional Hospital de Santa Maria – Rio Grande do Sul – Brazil – in 2014 and a review of the literature on the subject. During the period from February to December 2014 was conducted data collection patient with their medical records. In the end, the literature search in databases of Scielo, PubMed and MedLine was performed. The PMC is a disease that primarily presents with fever, abdominal pain and diarrhea, which if not treated early can be fatal. It was identified that the patient made use of different antibiotics for the evolution of their initial illness, with that increase the risk of PMC. It was noted that health teams need training about the use of antibiotics and the PMC. It is also held emphasis on new therapeutic available that are still used by very few professionals.

Keywords: Pseudomembranous colitis. Antibiotics. *Clostridium difficile*.

¹ Artículo presentado como parte del Portfolio de la Cátedra de Medicina Interna II del curso de Medicina de la IUCS Fund. Hector A. Barceló.

² Académico de Medicina. Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fund. Hector A. Barceló. ibrahim_mahmud@hotmail.com

³ Profesora orientadora, médica, especialista en Cardiología, doctora en Ciencias de la Salud, docente del curso de Medicina do Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fund. Hector A. Barceló.

Los primeros reportes de *Clostridium difficile* como causante de enfermedad se dieron en 1893, cuando Finney describió el caso de una mujer joven con diarrea hemorrágica y pseudomembranas a nivel del colon. Sin embargo, la bacteria fue aislada por primera vez sólo en 1935 por Hall y O'toole como microbiota normal del tracto gastrointestinal de neonatos, denominándola en ese momento *Bacillus difficilis*. Bartlett et al. (1978b) determinaron que el *C. difficile* era el principal agente causal de Colitis Seudomembranosa (CSM) en pacientes en tratamiento con antibióticos. Utilizando un pool de antisueros para varios clostridios, se logró en los pacientes en estudio la neutralización de la actividad citotóxica con suero anti – *Clostridium sordelli*, logrando aislar con posterioridad al *Clostridium difficile* de la materia fecal de esos pacientes, y gracias a esto, hoy en día se puede asociar con él un 90 a 100% de los casos de CSM.

El *C. difficile* es adquirido de forma exógena, con mayor frecuencia en hospitales y en internaciones domiciliarias, y aún encontrados en la heces de pacientes sintomáticos como también en los asintomáticos. La tasa de colonización fecal alcanza más de 20% entre pacientes adultos hospitalizados, en comparación con residentes de la comunidad, que es de 1 a 3% (Longo et al., 2013).

La incidencia de enfermedades asociadas al *Clostridium difficile* en los Estados Unidos de la América (EUA) es, según el Centers for Disease Control and Prevention (CDC), de 250. 000 casos por año, además, es responsable por 15 a 20% de los casos de diarrea relacionada con la antibioterapia y por prácticamente todos los casos de CSM. La tasa de mortalidad en los EUA ha pasado de 5,7 por millón de habitantes en 1999 para 23,7 por millón de habitantes en 2004 (Medelings et al., 2007).

Además, el CDC en 2011 publicó números alarmantes de casos letales de la enfermedad, como se puede ver,

El sistema nacional de estadísticas vitales del CDC publicó, en marzo de 2011, el reporte preliminar para muertes en 2009, siendo la enterocolitis la causa número 19 de muerte en la población mayor de 65 años; en 1999, se presentaron 793 muertes causadas por *C. difficile*, mientras que en

2009, se reportaron 7.285 muertes, con una tasa de muerte ajustada a la edad de 2,2 muertes por 100.000 personas (Zea; Salazar, 2012).

El caso presentado en este trabajo se refiere a paciente del sexo femenino de 55 años que fue diagnosticada con Colitis Seudomembranosa Severa luego de antecedentes de uso de antibioterapia, que sufrió complicaciones propias del mismo y aún necesitó seguimiento estricto por equipo médico multidisciplinario.

La colitisseudomembranosa, un panorama general

La colitisseudomembranosa es una enfermedad que se presenta básicamente por fiebre, dolor abdominal y diarrea. Actualmente, se sabe que es causada por las toxinas producidas por el *Clostridium difficile*. Siendo el factor de riesgo más importante para que ocurra la colonización la exposición a antibióticos, especialmente los de largo espectro. Siendo ellos,

La clindamicina, la ampicilina y las cefalosporinas fueran los primeros antibióticos asociados a la infección por *Clostridium difficile* (ICD). Las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones, particularmente la cefotaxima, la ceftriaxona, la cefuroxima y la ceftazidima son los agentes más frecuentemente responsables por esa afección, y las fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino) constituyen la clase más reciente de fármacos implicados en surtos hospitalares (Longo et al., 2013, p. 1.091).

Además, la diarrea asociada al *C. difficile* es más común en individuos hospitalizados, mayores de 60 años, con enfermedad de base grave y es directamente proporcional al tiempo de hospitalización del mismo.

La infección es transmitida por la vía feco-oral, siendo que las esporas del *C. difficile* se excretan en las heces de los pacientes infectados y después se propagan por las manos de los pacientes y del personal de salud, posteriormente llegando a ser in-

geridas por vía oral. Las esporas, una vez ingeridas, pueden sobrevivir al pH ácido gástrico, condicionados si el paciente hace uso de supresores del ácido gástrico, y llegando al colon germinan en múltiples células vegetativas.

En condiciones normales, el organismo humano es capaz de protegerse de la colonización y la enfermedad por el *C. difficile*. En adultos sanos, la flora bacteriana normal, el pH ácido gástrico y los anticuerpos IgG contra la toxina A forman parte de la defensa contra la bacteria. Siendo que varios factores que alteren las condiciones anteriores son requeridas para que la enfermedad se produzca.

En la patogénesis de la diarrea generada por esta bacteria, se encuentran tres eventos importantes, la alteración de la flora colónica normal; la colonización por *el Clostridium difficile* toxigénico y por último, el crecimiento bacteriano con liberación de toxinas que llevan a la inflamación y al daño de la mucosa intestinal.

El *C. difficile* produce dos toxinas denominadas de toxina A (enterotoxina) e toxina B (citotoxina), que en la actualidad se sabe que están ligadas directamente con la producción de factor de necrosis tumoral, liberación de interleuquinas proinflamatorias e incremento de la permeabilidad vascular, en los cuales se asocian a distintas formas clínicas de presentación como, la diarrea acuosa, la colitis, la CSM y el megacolon tóxico.

Con esto, hay que entender cómo funciona cada toxina dentro de la fisiopatología de la enfermedad, la toxina A tiene un rol muy importante, ella es una enterotoxina que genera la hipersecreción de líquidos y un proceso inflamatorio hemorrágico. La toxina B es una citotoxina que causa muerte celular por alteración del citoesqueleto, siendo diez veces más potente que la toxina A y, consecuentemente, es el factor de virulencia necesario para la expresión de la infección.

En lo que se refiere a la asociación de la toxina A de *C. difficile* y el daño histopatológico causado en los pacientes con la enfermedad, un estudio realizado por Martin, et al. (2007), clasificó las biopsias colónicas y las dividió en 3 tipos de lesiones encontradas, en la cual podemos ver,

- Tipo I: se pueden apreciar acumulaciones focales de polimorfonucleares con áreas de necrosis epitelial focalizada y exudación de fibrina y neutrófilos en la luz colónica.
- Tipo II: presenta un exudado más prominente que se origina en un área de ulceración epitelial, manteniéndose intacta la mucosa circundante.
- Tipo III: consiste en la necrosis epitelial difusa (no focal, como sucedía en los tipos anteriores), cubierta por una pseudomembrana formada por polimorfonucleares, fibrina y detritus celulares (Martin et al., 2007).

Metodología

El siguiente trabajo de investigación es un estudio descriptivo de reporte de caso, que fue realizado en la ciudad de São Borja – Rio Grande do Sul – Brasil, durante el período de febrero hasta diciembre de 2014, donde se recolectaran datos de fuentes secundarias (historias clínicas y estudios complementarios), además de la entrevista con la paciente y sus familiares (anamnesis y antecedentes familiares, respectivamente).

Los datos obtenidos fueron analizados en conjunto una amplia búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed y Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), además de los libros de Medicina Interna y Gastroenterología.

Para la elección de los artículos utilizados en la discusión del reporte, se eligió como criterios de inclusión, los trabajos originales publicados en lengua española, portuguesa y inglesa, en el período de 2006 hasta 2013 y referentes a la infección por *Clostridium difficile* más relevantes.

Este estudio tuvo la aprobación del Comité de ética de la Fundación Hector A. Barceló y de la Cátedra de Medicina Interna para su realización, con posterior consentimiento informado de la paciente.

Reporte de caso

El siguiente caso se refiere a una paciente de la ciudad de São Borja – Rio Grande do Sul – Brasil, de 55 años, sexo femenino, raza blanca, de buen nivel socioeconómico.

En el día 8/12/2013 la paciente refiere que presentó un episodio de lumbalgia izquierda y fiebre no cuantificada, a la cual concurre a la guardia del Hospital Local, luego, se decide el tratamiento con Amoxicilina + Clavulanato de Potasio por 7 días y Dipirona Sódica.

Al día 10/12 vuelve a consultar en un Hospital Local, presentando episodio febril acompañado de dolor intenso en flanco izquierdo. Se decide la internación de la misma para la realización de exámenes complementarios y se suspende medicación anterior.

Al ingreso se realiza una Rx de Tx AP/P y ecografía abdominal total, donde se evidencian cálculos en vesícula biliar, siendo el mayor con 1 cm, pero las vías biliares sin signos de dilatación. En el 11/12 la paciente evoluciona con lumbalgia izquierda, y en el examen común de orina se evidencia la presencia de 10 -15 leucocitos por campo (p.c.) y 2 – 4 eritrocitos p. c., con urocultivo negativo.

Así se le diagnostica con pielonefritis izquierda y coleditis y se indica Ceftriaxona y Ciprofloxacina. Al día 15/12 se evidencia mejoría clínica y en el examen de orina se evidencia 2 – 4 leucocitos p.c. y 1 – 2 eritrocitos p.c., así confirmando la evolución positiva del paciente.

En el día 17/12 la paciente recibe el alta hospitalaria con indicación de control a los 10 días y con la siguiente medicación, Cloridrato de Amitriptilina, Levofloxacino, Trometamol y Clonazepam. La paciente refiere que hizo uso solamente del antibiótico y del Trometamol por los 10 días consiguientes del alta y además refiere que presentaba diarrea desde el día 14/12, sin presencia de sangre o pus, con aproximadamente 2 a 3 deposiciones diarias.

A posteriori, la paciente viajó en el día 24/12 hacia la ciudad de Santiago – Rio Grande do Sul, mientras seguía con su medicación. Al día 25/12 la

paciente refiere que aumentarían las deposiciones diarreicas, que ahora ya tenía una frecuencia de 4 a 5 deposiciones diarias y al día 27/12 se le agregó náuseas, vómitos y dolores abdominales difusos de características cólicas con intensidad 8/10, que en el día 28/12 llevó la paciente a consultar en la guardia de un Hospital Local de la ciudad de Santiago, donde se evidencia que el recuento de leucocitos y neutrófilos, además de los otros valores estudiados, se encuentran dentro de los valores normales, se decide la internación por el médico de guardia para mayores estudios.

Se indica a la paciente dieta leve, Buscopan, Sulfasalazina, Loperamida y Omeprazol. Al día 29/12 (2º día de internación) la paciente evoluciona con dolor abdominal intenso, con distensión y signos de defensa, sigue con episodios diarreicos profusos y emesis. Se decide la realización de una Ecografía Abdominal Total que evidencia solamente los cálculos biliares que ya tenía exámenes anteriores.

Luego en el 3º día se realizó una Endoscopia Digestiva Alta (EDA), donde se encontró hernia hiatal pequeña, y una Tomografía multislice sin y con contraste endovenoso y vía oral, que evidencia leve edema difuso en colon ascendente, asociada a pequeña infiltración de la grasa adyacente, sugestiva de colitis, además presenta presencia de líquido en fondo de saco posterior. En el mismo día la paciente presenta una leucocitosis de 20.700/ μ L con 17.595/ μ L neutrófilos segmentados y una kalemia dentro de los parámetros normales.

A partir de los datos, en el 3º día de internación, la paciente empieza con edema en facie y miembros. el médico responsable llega al diagnóstico presuntivo de Colitis Seudomembranosa, se plantea la realización de una Colonoscopia, pero el estado general de la paciente no permite su realización, entonces se decide empezar la antibioticoterapia con Metronidazol – 500mg/6hs/I.V., Vancomicina – 500mg/6hs/V.O. y Ciprofloxacino – 400mg/12hs/I.V., al 4º día se decide frenar el uso de Sulfasalazina.

Al 5° día la paciente evoluciona con una leucocitosis de 18.600/ μ L, con 15.066/ μ L de neutrófilos segmentados. y una kalemia de 3,07 mEq/L. Por la clínica de la paciente, se le retira el uso del Buscopan® y se le indica Furosemida, la paciente refiere disnea de reposo y se administra oxígeno por cánula nasal. Al 6° día la paciente sigue con los episodios diarreicos, náuseas y vómitos, además presenta edemas en los miembros y facie, acepta poco la dieta y refiere que el dolor abdominal está más intenso en flanco izquierdo, se evidencia una leucocitosis de 20.000/ μ L, en donde 16.200 eran neutrófilos segmentados y una kalemia de 2,9 mEq/L. En la Tomografía multislice sin y con contraste endovenoso, se evidencia derrame pleural moderado y presencia de líquido multicompartimental en la cavidad abdominal.

Se decide la derivación de la paciente a un Hospital Regional en la ciudad de Santa Maria – Rio Grande do Sul, donde a las 1:20 del 7° día de internación la paciente ingresa al Hospital de Santa Maria, donde al momento de la internación se encuentra edematizada y con gran distensión abdominal. Entonces se realiza una TAC de abdomen total y de tórax, que evidencia moderado derrame pleural bilateral y, en el colon y recto se ve un adenamiento perivisceral, que es más evidente en ciego, colon transverso y ascendente, con moderada ascitis. Luego se efectuó una toracocentesis izquierda y derecha con muestras citrinas de líquido pleural.

El proctólogo decide mantener la siguiente prescripción, oxígeno por cánula nasal a 3L/min, Buscopan®, Metronidazol – 500mg/6hs/I.V., Omeprazol®, Ceftriaxona – 2gr/12hs/I.V., Solución: Sol. Glucosa 5% – 1000ml + Cloruro de Potasio 10% – 10ml + Cloruro de Sódio 20% – 10ml.

Al 8° día el Proctólogo solicita acompañamiento por médico cardiólogo, que diagnostica la paciente en el mismo día con Colitis pseudomembranosa, desproteinizada con albumina de 2,1 g/dl, en Anasarca, además se indica la nutrición parenteral + oligoelementos, se decide realizar una vía central (vena subclavia izquierda) a la paciente. Se realiza

una Radiografía de Tórax en la cama de la paciente, que evidencia velamiento del ángulo costofrénico derecho.

Luego, al 9° día, se empieza a administrar Omegaven®, se sabe que el mismo es destinado a la suplementación de la nutrición parenteral formado por ácidos grasos Omega-3, racealfatocoferol, lecitina glicerol y fosfolípidos, que demuestra ser de gran utilidad,

...posquirúrgico luego varios tipos de cirugías demostraran que un grande número de pacientes tratados con terapia de nutrición parenteral (TNP) conteniendo Omegaven® presentaran más efectos favorables en la sobrevida, en la tasa de infección y en el tempo de permanencia cuando administradas dosis entre 0,1-0,2 g de lípidios/kg/día. Estudios clínicos en pacientes con sepsis, efectos favorables pudieran ser observados cuando Omegaven® es administrado (Fresenius, 2011).

También se agregó el Cerne-12® (polivitamínico) 5ml/día, Dipeptiven® (alanilglutamina) 20gr/día/I.V., Dipirona, Dramin, Furosemida, Glucosa 50% – 10ml – IV e insulina regular. Se le indica fisioterapia motora y respiratoria, hemoglucotest según necesario y además de la cánula nasal, se agrega una máscara de Venture – 8L/min. Se solicita acompañamiento nutricional.

En el 10° día el informe del Servicio de Patología le describe el diagnóstico consistente con colitis pseudomembranosa en las muestras del colon derecho y del izquierdo. Con eso, se decide frenar el uso de la Ceftriaxona. En el 11° día se le agrega una dieta rica en fibras y pastosa con líquidos liberados, además se le agrega la Espironolactona, y en el 12° se agrega Meropenem 1gr/8hs/I.V. y se deja el paciente sólo con la cánula nasa a 2L/min. Ya se indica una dieta hiperproteica.

En el 12° día de internación se vuelve a realizar la radiografía de tórax, evidenciando derrame pleural bilateral con velamiento de los senos costofrénicos. También se efectúa un implante de catéter venoso para hemodiálisis/plasmáféresis en vena subclavia derecha.

Luego al 15° día se vuelve a realizar la TAC de abdomen y tórax, donde en la análisis comparativa con la anterior se nota la regresión completa de la ascitis, buena regresión de los espesamiento en el colon y recto en relación a la TAC anterior. Todavía se evidencia voluminoso derrame pleural a la derecha con espesura posterior de 4,1cm y pequeño derrame a la izquierda de 1,7cm, además presenta atelectasias restrictivas en las bases.

En el 17° día se realizó un EcoDoppler de las venas yugulares y subclavias, donde se le informa Trombosis Venosa Profunda Aguda del tronco innominado, venas subclavias y yugulares izquierda, además de las venas axilar y ulnar. Al día 18° ya se evidencia pulmones expandidos sin opacidades en la radiografía.

En el 22° día ya se le frena el uso del Cerne-12®, el Meropenm y el Dipeptiven®. Al día 21/01 se agrega el Suplemento Fresubin Protein Energy® – 200ml/día y se retira el catéter central.

Al día 25° de internación, la paciente recibe alta hospitalaria con el diagnóstico confirmado de enterocolitis debido a *Clostridium difficile* – CID: A04.7. con la indicación de reposo, dieta específica y los siguientes fármacos, Xarelto® (Rivaroxaban) 10mg/día/V.O. durante 6 meses, Dramin B6 cuando necesario y uso de Probióticos – Lactofos® 1 saché después del almuerzo.

Factores de riesgo para infección asociada a *C. difficile*

Múltiples factores de riesgo se han relacionado con la infección por *C. difficile*, siendo el más importante la terapia prolongada con antibióticos de amplio espectro. En 1968 este fenómeno empieza a evidenciarse cuando Small demostró, en su estudio, que hámsters inyectados con lincomicina desarrollaban enterocolitis y luego fallecían, mientras otro estudio posterior demostró que hámsters tratados con clindamicina que murieran por

inflamación del ciego, al estudiar su materia fecal, fueran encontradas toxinas de *C. difficile* (Bartlett et al., 1978b).

Otros factores de riesgo no menos importantes, son la edad mayor a 65 años y la hospitalización, siendo la edad avanzada un factor de riesgo que se ha visto muy asociado con la respuesta del sistema inmune, especialmente la de tipo humoral, que pueda presentar cada individuo ante la infección. En estos pacientes, se presenta una falla en la producción de inmunoglobulina G antitoxina A, como respuesta inicial a la infección, además de otras afecciones que se presentan con la edad y que le dificultan la respuesta contra esta clase de patógenos.

Además de los antibióticos, otro medicamento está implicado como factor de riesgo, según publicación de 2012 de la FDA (USA Food Drug Administration) los inhibidores de la bomba de protones (IBP) utilizados en altas dosis y por períodos prolongados.

Todavía, existen más factores, que en un estudio realizado por Pérez, *et al.* en 2012, se clasificó los principales factores asociados a la infección por *C. difficile*, siendo ellos,

Factores de riesgo para infección asociada a *C. difficile*:

- Terapia antibiótica
- Edad mayor de 65 años
- Estancia hospitalaria prolongada
- Institucionalización en unidades de crónicos
- Admisión a cuidados intensivos
- Inmunosupresión, múltiples y severas enfermedades
- Colocación de sonda nasogástrica
- Uso de supresores de ácido gástrico (Pérez et al., 2012).

Al analizar el caso de la paciente, nota-se que ella presentaba varios factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, primero fue el uso de la antibioticoterapia con Amoxicilina + Clavulanato por 2 días, seguido de uso de cefalosporinas E.V.

por 8 días durante la estadía hospitalaria y más 10 días por V.O. a partir del alta. En total se sumaran 21 días de antibioticoterapia continua que al final alterarán la flora intestinal de la paciente. Se evidencia, a partir del estudio realizado en 2006 por Almeida, *et al.* con 80 pacientes internados con diagnóstico de CSM, que 39,7% tenían antecedentes de tratamiento con cefalosporinas, como se muestra:

Tabla 1 – Pacientes con CSM y antibioticoterapia empleada

Nº de Antibióticos	Nº total de pacientes (%)
Cefalosporinas	27 (39,7%)
Amoxicilina/Ácido Clavulánico	24 (35,3%)
Quinolonas	14 (20,6%)
Imipenem	11 (16,2%)
Cotrimoxazol	7 (10,3%)
Aminoglucosidos	5 (7,4%)
Macrolidos	1 (1,5%)
Vancomicina	5 (7,4%)
Metronidazol	2 (2,9%)
Clindamicina	3 (4,4%)
Otros	2 (2,9%)

*Estos datos son referentes al nº de enfermos sometidos a la antibioticoterapia.

Fuente: Almeida *et al.*, 2006.

Con esto la paciente tendría hecho uso de los dos tipos de antibioterapia con mayor probabilidad de complicación hacia la infección asociada a *C. difficile*.

En segundo momento se ve que la paciente quedó hospitalizada durante 8 días en un Hospital Local de São Borja y al final se le agrega que durante también la internación ella recibió Omeprazol en altas dosis (40mg/día), que es un potente inhibidor de bomba, así reduciendo la acidez gástrica. En el mismo estudio citado anteriormente, Almeida, *et al.* (2006) demostró que el uso de supresores de la acidez gástrico, como es el caso del uso de IBP, es un factor de riesgo presente en el 28,8% de los pacientes estudiados.

Todos estos factores combinados llevarán a que la paciente quedase susceptible a la colonización por el *C. difficile* y al final de su primera internación presentase episodios diarreicos, donde a partir

de la clasificación de “Infección asociada a la exposición de *Clostridium difficile*”, se clasificara en Intrahospitalaria,

Si el paciente comienza sus síntomas dentro de las 48 horas del ingreso hospitalario, es considerado como comunitaria, luego de este periodo es intrahospitalaria. Se denomina asociada a los cuidados de la salud si la sintomatología comienza dentro de las 4 semanas del alta. Indeterminada entre las 4 y 12 semanas del alta. Luego de las 12 semanas es considerada nuevamente comunitaria (Servicio de Gastroenterología San Martín de La Plata, 2014).

Asimismo se investiga posible enfermedad inflamatoria intestinal previa, que sí confirmada también influenciaría en el panorama general.

La presentación clínica, la mortalidad y el diagnóstico

Refiriéndose a las manifestaciones de la Enfermedad Asociada a *C. difficile* (EACD), hay distintas presentaciones, desde el paciente con una diarrea simple hasta un estadio de colitis fulminante que puede llegar a la muerte del mismo.

Dentro de las manifestaciones, la más común es la presencia de diarrea, siendo esta rara la visualización sanguinolenta, con consistencia blanda, hasta acuosa o mucoide, con olor característico (maloliente). La frecuencia puede llegar, en casos severos, hasta 20 deposiciones diarias. Además se agrega dolores abdominales, fiebre y leucocitosis, como se ve:

[...] Los hallazgos clínicos y laboratoriales consisten en fiebre en 28% de los casos, dolor abdominal en 22% y leucocitosis en 50%. Cuando el ileo adinámico (observado en la radiografía en cerca de 20% de los casos) resulta en la anulación de la emisión de las heces, el diagnóstico de ICD es frecuentemente negligenciado. En estos pacientes, un indicio de la presencia de ICD no sospecha es la leucocitosis inexplicada, con ≥ 15.000 leucocitos (WBCs)/ μL . Eses pacientes tienen

alto riesgo de complicaciones de la infección por *C. difficile*, particularmente megacolon tóxico y sepsis (Longo et al., 2013).

En los pacientes con infección leve a moderada, la diarrea es acuosa, sin sangre, maloliente y con una frecuencia de hasta 10 deposiciones diarias, sin embargo, en algunos casos puede haber íleo paralítico con ausencia de diarrea. Otros paciente pueden tener una sintomatología distinta y presentar colitis con diarrea sanguinolenta de comienzo, con dolores abdominales difusos y leucocitos en heces, acompañada de fiebre.

La infección severa, de acuerdo con las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) se define con base en la leucocitosis del paciente, que tiene que ser $> 20.000/\text{ml}$ o una creatinina 1,5 veces por encima del valor basal del paciente. Además de la visualización endoscópica de pseudomembranas y el engrosamiento de la pared del colon.

Según la IDSA, hay tres factores que pueden indicar un curso grave o complicado de la enfermedad y se deben considerar al iniciar el tratamiento: la edad, el recuento de glóbulos blancos (leucocitosis) y el nivel de creatinina sérica.

La influencia de mayor edad probablemente refleja una senescencia de la respuesta inmune contra *C. difficile* y sus toxinas, y cuanto mayor la edad, mayor ha sido todos los resultados adversos.

La leucocitosis probablemente refleja la severidad de la inflamación del colon, complicaciones son más comunes entre los pacientes que tenían leucocitosis con un recuento de glóbulos blancos ≥ 15.000 células/ml que entre los pacientes con un recuento normal de células blancas de la sangre, y el curso de la enfermedad es verdaderamente catastrófica en pacientes con un recuento de glóbulos blancos ≥ 50.000 células/ml. Y por último, el nivel de creatinina sérica elevada puede indicar una diarrea grave con deshidratación posterior o la perfusión renal inadecuada (Cohen, et al., 2010).

La colitis fulminante por *C. difficile* es un subtipo de la enfermedad que ocurre en 3 a 5% de los pacientes infectados, los síntomas se manifiestan luego de pocas horas del inicio de la infección hasta

varias semanas después, siendo caracterizada por letargo, fiebre, leucocitosis, acidosis láctica, taquicardia, dolor abdominal severo, signos de irritación peritoneal, íleo paralítico, megacolon tóxico (diámetro del colon transversal mayor a 6cm), entre otras manifestaciones hasta tener que requerir de colectomía e incluso la muerte. Además se ve,

Usualmente presentan leucocitosis marcada siendo de muy mal pronóstico conteos de leucocitos por encima de $50.000/\text{ml}$ o lactato mayor de 5 mmol/l . Los estudios de imágenes demuestran aire libre secundario a perforación en la tercera parte de los pacientes e inflamación colónica difusa en 100% y en la colonoscopia se evidencian inflamación difusa y pseudomembranas. La mortalidad de este cuadro es cercana a 50% (Pérez et al., 2012)

Todavía ya se sabe algunos predictores de mortalidad, siendo los más útiles, la edad mayor de 70 años, leucocitos mayores a $35.000/\text{ml}$ o menos de $4.000/\text{ml}$, cayademia mayor a 10% y falla cardiorrespiratoria. Aproximadamente 20% de los casos de infección por *C. difficile* puede ser recurrente, con riesgo de una segunda recurrencia en 40% de los casos y para una tercera es de 60%. Dicha recurrencia puede ser causada por la cepa original de *C. difficile* o por una cepa diferente. Se ha documentado que la recurrencia temprana, es decir aquella que se manifiesta en menos de 8 semanas después de la infección inicial, se presenta en más de 85% de los pacientes y la recurrencia tardía, luego de las 8 semanas de la infección inicial, hasta en 65% de los casos. Los factores de riesgo para la recurrencia incluyen: la exposición nuevos esquemas antimicrobianos, edad avanzada (> 65 años), estancia hospitalaria prolongada, niveles bajos de albúmina, además de una historia de recurrencia previa.

Pérez et al. además confeccionó una tabla que junta los datos de las distintas severidades de colitis por *C. difficile*, que se ve a seguir:

Tabla 2 – Clasificación de severidad de la infección por *C. difficile*

Características	Severidad		
	Colitis leve a moderada	Colitis severa	Colitis fulminante
Número de deposiciones/día	< 6	≥ 6	≥ 6
Fiebre	(-)	+/-	+/-
Recuento de glóbulos blancos	20.000/μl	20.000/μl	20.000/μl
Dolor abdominal severo	(-)	+	+
Elevación de niveles de creatinina sérica	(-)	+/-	+/-
Disfunción multiorgánica	(-)	(-)	+
íleo o megacolon	(-)	(-)	+
Signos radiológicos de colitis íleo o megacolon tóxico	(-)	+/-	+

Fuente: Pérez et. al., 2012.

Cuando la paciente se encontraba en el Hospital de Santiago, presentaba más de 6 deposiciones diarias, con fiebre desde el comienzo de su episodio, leucocitosis de 20.700/μL y dolor abdominal severo. Al momento en que estaba internada en el Hospital de Santa María, la paciente presentaba varias deposiciones diarreas (más de 6), llegando a necesitar pañales y fármacos de uso tópico por la irritación local, presentó episodios febriles e intenso dolor abdominal.

Lo que se refiere a diagnóstico de la EACD, el mismo debe estar basado en una combinación de la clínica del paciente, exámenes de rutina como la colonoscopia o estudios histológicos y el laboratorio.

En el laboratorio, existen diferentes métodos para establecer el diagnóstico de la enfermedad: ensayos de neutralización de citotoxina por cultivo celular, aglutinación en látex, cultivo anaerobio más pruebas de identificación y ensayos inmunoenzimáticos (EIA). En cuanto a las pruebas moleculares, estas pueden ser utilizadas, ya sea como herramientas diagnósticas, siendo el caso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional.

En un primer momento se debe sospechar de una infección por *C. difficile* ante cualquier adulto con diarrea asociada a antibióticos, esto es, que ocurre

dentro de las 8 semanas de uso de antimicrobiano o de hospitalización asociada, sobre todo si el mismo presenta fiebre.

Según el libro Harrison de Medicina Interna, el diagnóstico se basa en una combinación de criterios clínicos, siendo ellos:

[...](1) diarrea (≥ 3 evacuaciones de heces no modeladas a cada 24 horas, durante ≥ de 2 días) sin otra causa aparente; e (2) detección de las toxinas A e B en las heces, detección de *C. difficile* productor de toxina en las heces por reacción de polimerización en cadena (PCR) o cultivo, u observación de pseudomembranas en el colon. A CSM representa una forma más avanzada de ICD y puede ser visualizada en la endoscopia en sólo ~50% de los pacientes con diarrea con resultados positivos del coprocultivo y ensayo de la toxina de *C. difficile*.[...] (Longo et al., 2013).

La paciente tuvo el “planteo” diagnóstico recién cuando se internó en un Hospital en la ciudad de Santiago, en donde la sospecha surgió en el momento que la TAC realizada evidencia imagen compatible con colitis, el laboratorio presenta una leucocitosis de 20.700/μL con 17.595/μL neutrófilos segmentados, y luego la paciente empieza con cuadro clínico de defensa abdominal.

Tratamiento de la colitis pseudomembranosa

Actualmente, en el panorama mundial, tenemos a disposición algunas drogas realmente eficaces en el tratamiento de la Colitis Pseudomembranosa, siendo los principales antibióticos utilizados, la Vancomicina, el Metronidazol y hace algunos años empezaron el uso de Fidaxomicina.

La paciente hizo uso en el Hospital de Santiago de Metronidazol, Vancomicina y Ciprofloxacina por 4 días. Luego que fue derivado al Hospital de Santa María la paciente quedó a cargo del Proctólogo que le indicó continuación con el Metronidazol, 5 días de Ceftriaxona y más 8 días de Meropenem. Al final la paciente utilizó 25 días de Metronidazol a dosis de 500mg/6hs, demostrando la importancia de su uso, además de los otros fármacos empleados debido a la necesidad del cambio de la antibioticoterapia.

Además de los antimicrobianos comunes, la Ramoplanina posee aceptable eficacia con limitada toxicidad pero es inferior a la vancomicina. La Rifaximina tiene una pobre absorción lo cual la hace segura, bien tolerada y con pocas interacciones, ha sido utilizada junto con la vancomicina en el tratamiento de la recurrencias y puede ser una opción en infecciones leves a moderadas con resistencia a metronidazol.

El uso de los probióticos, prebióticos y de los simbióticos, siempre asociados a la antibioticoterapia, se hace cada vez más frecuente en el tratamiento de la CSM, especialmente el *Saccharomyces boulardii*, que además ha sido efectivo en prevenir la recurrencia. También utilizan bacterias como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*.

Se sabe que los probióticos son productos que contiene microorganismos vivos, viables y suficientes, que afectan beneficiosamente al huésped mejorando su equilibrio microbiano intestinal, siendo ellos componentes no patógenos de la microflora, tales como bifidobacterias y lactobacilos. Así, son capaces de contrarrestar o mejorar la actividad de la microbiota intestinal (adhesión temporal y la colonización), que puede ejercer sus efectos beneficiosos para la salud del huésped. La paciente utilizó el Prolive®, que es compuesto por 1×10^9 UFC (Unidades Formadoras de Colônia) de Culturas Ativas do probiótico *Lactobacillus acidophilus*.

A diferencia de los anteriores, los prebióticos son hidratos de carbono no digeribles cuyos efectos benefician al huésped mediante la estimulación selectiva del crecimiento y activación del metabolismo bacteriano en el tracto intestinal, especialmente de las bifidobacterias. Son sustratos ideal para las bacterias beneficiosas.

Y por fin, los simbióticos son probióticos y prebióticos combinados, como ejemplo tenemos el Lactofos® que la paciente utilizó. El mismo está compuesto por 4 tipos de lactobacilos: *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*. Son lactobacilos vivos más un frutoooligosacárido, o

sea, es una asociación que en sinergia, tienen efecto benéfico al organismo, reconstituyendo y reequilibrando la flora intestinal.

Bacterioterapia fecal o el trasplante fecal, como es conocido, donde se usan pequeñas cantidades de heces frescas de donantes sanos, diluidas en solución salina, filtrada y administradas por sonda nasogástrica viene utilizándose en casos especiales donde sólo la medicación no tiene el efecto esperado.

Existen casos de paciente tratados con inmunoglobulinas actualmente, donde generan altos niveles de IgG contra la toxina A, y se asocian con protección. Inmunoglobulina endovenosa ha sido utilizada para tratar la infección recurrente. Los científicos siguen estudiando la creación de una vacuna, que en estudios preliminares con vacuna parenteral que contiene toxoide A y B, mostraron importante respuesta de antitoxina A en adultos sanos.

Modificaciones en la dieta

La alimentación de la paciente fue modificada, se recomendó una dieta libre de alimentos que generen flatulencias e inflamen más la mucosa del colon, como el poroto, la lentilla, cebolla, el brócoli, entre otros, además de vegetales crudos que llevan más tiempo en la digestión. No debe ingerirse alimentos grasos y fritos, además de salsa “condimentadas”.

Las bebidas fermentadas están prohibidas (vino, cerveza, champagne), además del café, el mate, las gaseosas, jugos artificiales y agua con gas. Se recomienda el consumo de agua de coco, jugo de zanahoria, de guayaba, marañón, maracuyá y manzana, o sea, de frutas que no irriten la mucosa intestinal.

Complicaciones post-tratamiento

Se considera que existe recidiva o recurrencia de la enfermedad cuando reaparece la diarrea y el dolor abdominal entre 1 semana a 3 meses luego

de concluida la antibioticoterapia. Además se sabe que la propia existencia de la primer recurrencia implica en un mayor riesgo de futuras recurrencias reiterada.

El fenómeno ocurre por la permanencia del *C. difficile* o de sus esporas, que vuelven a producir los signos y síntomas clínicos. Entretanto, no todos los casos que surgen con diarrea son recurrencias, con eso es necesario diferenciar la recidiva de infección, que es cuando ocurre nuevo contagio luego de la erradicación del *C. difficile*.

Deberá ser realizado el diagnóstico diferencial con otras condiciones clínicas como el síndrome del colon irritable pós-infeccioso, colitis microscópica y Enfermedad Inflamatoria Intestinal, una vez que estas y otras causas deben ser investigadas luego de varias semanas de tratamiento con metronidazol o vancomicina sin remisión de la EACD, dada la rara resistencia del *C. difficile* a estos antibióticos.

La paciente sufrió resistencia al tratamiento con vancomicina y metronidazol en un primer momento y además refiere que luego del alta siguió por algunas semanas con episodios de diarrea y dolor abdominal. Frente la sospecha de posibles cuadro sobre agregados, la paciente realiza control con el Proctólogo en el mes de agosto y evidencia en la Tomografía de Abdomen total remisión de su cuadro infeccioso, como también ausencia de signos y síntomas de enfermedad gastrointestinal.

Recuperación de la paciente

La paciente recibió alta del Hospital de Santa Maria en el 23/01 con la indicación de (Xarelto®) – Rivaroxaban 10mg/día V.O. durante 6 meses, (Dramin B6®) – Dimenidrinato 50mg/V.O. y Clorhidrato de Piridoxina 10mg/V.O. si necesario por las náuseas y los simbióticos.

Además le recomendó no utilizar AINEs, ATB y tés sin indicación de los médicos del equipo por la interacción con el anticoagulante que utilizaría.

Luego en el día 24/06 realiza EcoDoppler del miembro superior izquierdo, que confirma que la trombosis antigua fue totalmente recanalizada en la vena subclavia izquierda. El laboratorio del mismo día refiere colesterol total de 273 mg/dl, HDL de 52 mg/dl, LDL de 182 mg/dl.

Entonces, al día 25/06 la paciente vuelve a la consulta con la cardióloga de la equipe, que le indica seguir con el uso de Rivaroxaban (Xarelto®) – 20mg/24hs/V.O. después del almuerzo, y le indica Atorvastatina (Zarator®) – 10mg/24hs/V.O. a la noche, los dos de uso continuo.

En el mes de agosto la paciente consulta con su Proctólogo, que solicita una TAC, que evidencia una total remisión de su cuadro infeccioso, como también ausencia de signos y síntomas de enfermedad gastrointestinal. Se indica seguir con el uso del Xarelto® y se cambia el Lactofos® por el Prolive® 1 cápsula después del almuerzo.

La paciente y familiares refieren que la misma, los primeros meses del alta hospitalaria, se quedo muy nerviosa al que se refiere la toma de medicamentos y referente a su propia alimentación.

La paciente refiere que luego del alta fue informada por el Proctólogo que debería realizar consulta con Oftalmólogo y quedarse atenta hacia cualquier afectación en otros aparatos porque la colitis tenía riesgo afecciones extraintestinales que podrían aparecer luego del episodio.

Luego, al volver a la ciudad donde vive, la paciente refiere que en el día 05/02 consulta con oftalmólogo que le diagnostica con Uveítis Anterior en ojo derecho de probable etiología de su proceso anterior, le medica con colirio de acetato de flutimetolona a 0,1% (Flutinol®) 1gota 3 veces/día durante 15 días y carmelose sódica 5% (Fresh Tears®) 1 gota 3 a 4 veces/día. Al día 21/02 vuelve al control y se confirma resultados positivos con la terapéutica instaurada.

La paciente refiere que en día 25/03 nota que empieza con flujo vaginal de color amarillento sin ningún otro síntoma. Decide consultar con su Ginecólogo en el día 27/03 y se constata colpitis inespecífica, fue medicada con la crema vaginal

Kolpitrat® (benzoilmetronidazol – 250mg, nistatina – 1000.000UI y cloruro de benzalconio – 5mg) y refiere que el flujo fue progresivamente disminuyendo.

Aún, la paciente también refiere que en el día 22/03 empieza con cuadro compatible con un síndrome gripal, que luego de 4 días empieza a tener tos con catarro amarillo, sigue con mal estar general y presenta fiebre, entonces decide consultar en el día 28/03/14, le diagnostican con bronquitis aguda y al entrar en contacto con el Coloproctólogo de la paciente, decide medicarla con Cefalexina 500mg/8hs V.O. durante 7 días y Nimesulida 500mg/12hs V.O. durante 2 días.

Prevención y control de la infección

Actualmente, la principal problemática de la prevención de la enfermedad, es el uso indiscriminado de antibióticos. La reducción en la prescripción de ATB reduce la tasa de infección aproximadamente en un 50%.

Además, la fuente de adquisición del *C. difficile* (hospitales e instituciones de cuidados) debe ser intervenida, pero sólo el uso de alcohol en el lavado de manos es inefectivo contra las esporas. Debe ser realizado el aislamiento de contacto con el uso de guantes, camisolín y el lavado de manos con clorhexidina demostró ser efectivo. Mantener las precauciones de contacto durante la duración de la diarrea, si posible se debe aislar al paciente hasta 48hs después de la resolución del cuadro entérico. También está recomendada la limpieza de las habitación y los equipos con sustancias esporicidas como hipoclorito de sodio, oxido de etileno y glutaraldeido.

Todas estas estrategias deben ser combinadas con la educación continua del personal hacia los métodos de prevención y hacia la sospecha diagnóstica temprana de paciente enfermos.

Consideraciones Finales

Con el actual trabajo, se pudo constatar que el caso es complejo, tanto en la rama de la salud, como también en la sociocultural, porque el factor principal de la patogenia está dada por el uso indiscriminado de antibióticos por parte de la población, y aún, por los propios médicos, que lo indican sin criterios claro de su necesidad.

Es muy difícil llegar a una sola conclusión sin dejar de entrar en los diferentes aspectos que envuelve al caso clínico. El mismo es un caso autentico de Colitis Seudomembranosa, desde la clínica, los estudios realizados, los factores de riesgo y el tratamiento, todos ellos se adaptan perfectamente a los relatos de los libros que tratan dicha enfermedad.

La poca información que maneja el sistema de salud con respecto al diagnóstico presuntivo de dicha enfermedad hace con que el diagnóstico pueda ser tardío, lo que genera mayor compromiso del organismo del paciente.

Además se puede hacer hincapié de las nuevas terapéuticas disponibles para los casos de colitis severas y fulminantes, que vienen revolucionando la sobrevivencia de los pacientes y aún siguen siendo poco utilizadas en el cotidiano hospitalario.

Referencias

- ALMEIDA, N. et al. Colite pseudomembranosa – uma casuística de internamentos. *Jornal Português de Gastroenterologia*, Portugal, v. 13, n. 1, p. 6-13, 2006.
- BARTLETT, J. G. et al. Antibiotic induced lethal enterocolitis in hamsters: studies with eleven agents and evidence to support the pathogenic role of toxin producing Clostridia. *American Journal of Veterinary Research*, E.U.A., v. 39, n. 9, p. 1.525-1.530, 1978a.
- _____. Role of Clostridium difficile in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology*, E.U.A., v. 75, n. 5, p. 778-82, 1978b.

FINNEY, J. M. T. Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. *Johns Hopkins Hosp Bull*, E.U.A., v. 4, p. 53-55, 1893.

COHEN, S. H. et al. 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). *Infection control and hospital epidemiology*, E.U.A., v. 31, n. 5, p. 431-455, 2010.

F.D.A. Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: *Clostridium difficile*-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors. 2012. Disponível em: <www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm290838.htm>. Acesso em: 20 abr. 2014.

FRENESIUS Kabi. *Omegaven Bula*. Fresenius Kabi Ltda, Brasil, p. 2-3, 2011.

HALL, I. C.; O'TOOLE, E. Intestinal flora in newborn infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*, *The American Journal of Diseases of Children*, E.U.A., v. 49, p. 390-402, 1935.

LONGO, D. et al. *Medicina Interna de HARRISON*. 18. ed. Porto Alegre: AMGH, 2013.

MEDELINGS, M. D. et al. Increase in *Clostridium difficile* related mortality rates, United States, 1999-2004. *Emerging Infectious Diseases Journal – CDC*, E.U.A., v. 9, p. 13, 2007.

MARTIN, A. et al. Asociación de *Clostridium difficile*, su toxina A y el daño histopatológico en pacientes con diarrea nosocomial. *Revista Peruana de Biología*, Perú, v. 14, n. 2, p. 287-290, 2007.

PÉREZ, M. D. et al. Infección por *Clostridium difficile* en ancianos. Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, Colômbia, v. 28, n. 1, p. 53-63, 2012.

SERVICIO de Gastroenterología del Hospital San Martín de La Plata. *Conductas en Gastroenterología*. 3. ed. La Plata: Roemmers. 2013.

SMALL, J. D. Fatal enterocolitis in hamsters given lincomycin hydrochloride. *Laboratory Animal Care*, E.U.A., v. 18, n. 4, p. 411-420, 1968.

ZEA, J. W.; SALAZAR, C. L. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*: prevalencia y diagnóstico por laboratorio. *Asociación Colombiana de Infectología*, Colômbia, v. 16, n. 4, p. 211-222, 2012.

Recebido em: 20/1/2015

Aceito em: 12/3/2015