

FRACASO RENAL AGUDO SECUNDARIO A COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA SEVERA COMPLICADA

ACUTE RENAL FAILURE SECONDARY TO SEVERE COMPLICATED PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS

E. Borrego-García¹, A. Martín-Lagos Maldonado², M.I. Saucedo-Villanueva³, A.J. Narvaez-Ruiz⁴, A.L. Ruiz-Sancho⁵

¹FEA Nefrología, Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

²FEA Digestivo, Hospital Campus de la Salud. Granada.

³FEA Medicina Interna, Hospital Nuestra señora de los Reyes. Villa de Valverde. Santa Cruz de Tenerife.

⁴FEA MFYC, Hospital Nuestra señora de los Reyes. Villa de Valverde. Santa Cruz de Tenerife.

⁵FEA Medicina Interna. Hospital Campus de la Salud. Granada.

Resumen

La infección por *Clostridium difficile* (CD) es una entidad con una incidencia elevada y en aumento. Constituye la causa infecciosa principal de diarrea nosocomial en países desarrollados. Un 1% de los pacientes ingresados tratados con antibióticos podrían presentar diarrea secundaria a la infección por este microorganismo.

El *Clostridium difficile* es un bacilo gran positivo, anaerobio, y formador de esporas que se transmite vía fecal-oral. Las esporas son resistentes al calor y pueden mantenerse viables meses. Las cepas liberan unas toxinas, A y B, que son proinflamatorias y citotóxicas. Existen tres factores de riesgo que son: edad avanzada, hospitalización, y el empleo previo de antibióticos. Casi todos los casos van precedidos de la toma de antibióticos, asociándose fundamentalmente al uso de fluoroquinolonas, clindamicina y cefalosporinas de 2^o-3^o generación. El riesgo persiste tras el cese del antibiótico, sobre todo el primer mes. Otros factores de riesgo son la inmunosupresión y la hipoclorhidria.

Las nuevas guías del colegio americano de gastroenterología diferencian varios tipos de infección por *Clostridium difficile*: leve (infección con diarrea como único síntoma), moderada (diarrea y otros síntomas y signos adicionales que no cumplen criterios para estratificarla como severa), severa (hipoalbuminemia, leucocitosis o peritonismo abdominal), severa complicada o recurrente (alguno de estos signos: hipotensión con necesidad de vasoactivos, megacolon tóxico, fiebre, leucocitosis/leucopenia, fallo renal o respiratorio).

A continuación presentamos el caso de un paciente que debutó con fracaso renal agudo secundario a colitis pseudomembranosa severa complicada en el contexto de infección por *Clostridium difficile*.

Palabras clave: colitis pseudomembranosa, *Clostridium difficile*, fracaso renal agudo, vancomicina.

Abstract

Clostridium difficile infection is an entity with a high and increasing incidence. It is the main infectious cause of nosocomial diarrhea in developed countries. 1% of hospitalized patients treated with antibiotics may have diarrhea secondary by this microorganism. The *Clostridium difficile* is a large positive, anaerobic, and spore-forming bacillus that is transmitted via the fecal-oral route. The strains release toxins, A and B, which are proinflammatory and cytotoxic.

CORRESPONDENCIA

Elena Borrego García
Hospital Virgen de las Nieves. Granada.
eborregogarcia@gmail.com

Fecha de envío: 31/01/2018

Fecha de aceptación: 01/04/2018

There are three risk factors, namely: advanced age, hospitalization, and the previous use of antibiotics. Almost all cases are preceded by the taking of antibiotics, mainly associated with the use of fluoroquinolones, clindamycin and 2nd-3rd generation cephalosporins. The risk persists after the cessation of the antibiotic, especially the first month. Other risk factors are immunosuppression and hypochondria.

The new guidelines of the American College of Gastroenterology differentiate several types of *Clostridium difficile* infection: mild (infection with diarrhea as sole symptoms), moderate (diarrhea and other symptoms and additional signs that do not meet criteria to stratify as severe), severe (hypoalbuminemia, leukocytosis or abdominal peritonism), severe complicated or recurrent (some of these signs: hypotension with need of vasoactive agents, toxic megacolon, fever, leukocytosis / leukopenia, renal or respiratory failure).

We present the case of a patient who presented with acute renal failure secondary to severe pseudomembranous colitis complicated in the context of *Clostridium difficile* infection.

Keywords: pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, acute renal failure, vancomycin.

Introducción

La infección por *Clostridium difficile* es una entidad con una alta tasa de recurrencia y asociada a importante morbimortalidad. La exposición de novo a *Clostridium difficile* es más probable que se asocie a enfermedad, mientras que los sujetos previamente colonizados suelen mantenerse asintomáticos. No está aconsejado su tratamiento ni evaluación de esta infección de rutina en sujetos asintomáticos. Hasta un 25% de los pacientes pueden presentar formas recurrentes, apareciendo sobre todo en el primer mes de infección.

Describimos el caso de una infección severa complicada por *Clostridium difficile*, diagnosticado mediante colonoscopia y toma de muestra de mucosa a través de la misma, la cual se resolvió mediante tratamiento conservador.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 68 años, con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e ingreso el mes previo por neumonía tórpida tratada inicialmente con amoxicilina clavulánico 500/125 mg/12 horas durante siete días y posteriormente, levofloxacino 500 mg/12 horas durante catorce días. Consulta a su médico de primaria por cuadro de diarrea (seis deposiciones diarias), de consistencia líquida, sin productos patológicos, de tres semanas de evolución. Asocia disminución de la diuresis y fiebre de 38° C. En la exploración física: TA 101/63, FC 63 lpm, Sat 94%, eupneico en reposo, palidez cutánea y sequedad de mucosas. No ingurgitación yugular. Auscultación cardiorrespiratoria normal, y abdomen discretamente distendido y timpanizado. Se solicitó analítica, destacando leucocitosis (15.200, PMN 78%), Hemoglobina 11,2 mg/dL, PCR 105

mg/L, creatinina 3,74 mg/dL, urea 153 mg/dl, potasio 5,6 mEq/L. En radiografía de abdomen se vió aireación del marco cólico, sin datos de obstrucción ni perforación. No se realizó ninguna otra prueba de imagen radiológica. Coprocultivo y toxinas de *Clostridium difficile* fueron negativos. Ante los resultados obtenidos, se deriva al paciente al servicio de Urgencias desde donde ingresó a cargo de Digestivo con diagnóstico de diarrea a estudio e insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación. Bajo supervisión de Nefrología se pauta fluidoterapia y tratamiento empírico con vancomicina oral 500 mg/24 horas durante diez días (función renal calculada de 16ml/min/1,73m²). Se realiza colonoscopia (**Figura 1**) que explora hasta 70 cm y donde se visualiza afectación pancolónica con úlceras profundas, fibrinadas, rodeadas de mucosa con formaciones pseudopolipoideas amarillentas que le confieren un aspecto granulomatoso, sugestivo de colitis pseudomembranosa, tomando muestras y confirmando la presencia de *Clostridium difficile*. En el informe histológico, se describe una mucosa hiperémica, con zonas con placas y pérdida del epitelio superficial. Criptas distendidas por mucus con polimorfonucleares, *Clostridium difficile* positivo. Tras diez días de tratamiento el paciente evolucionó de forma favorable, con normalización del ritmo intestinal y de función renal.



Figura 1

Colonoscopia. Afectación pancolónica con úlceras profundas, fibrinadas, rodeadas de mucosa con formaciones pseudopolipoideas amarillentas que le confieren un aspecto granulomatoso, sugestivo de colitis pseudomembranosa.

Discusión

Este microorganismo causa unas 500.000 infecciones anualmente¹. La mayoría de los pacientes infectados se mantienen asintomáticos. La colonización en sujetos asintomáticos (portadores) ocurre en el 20% de los pacientes adultos hospitalizados. El diagnóstico debería ser sospechado en pacientes con diarrea clínicamente significativa o íleo con factores de riesgo^{2,3} (antibiótico reciente^{4,5}, ingreso hospitalario y edad avanzada). Puesto que existe el estado de portador de *Clostridium difficile* asintomático, el estudio en heces solo debe indicarse en pacientes con diarrea. El método diagnóstico más utilizado es la investigación de las toxinas en heces por método de enzoinmunoanálisis por adsorción (ELISA)⁶. Deben emplearse kits que detecten ambas toxinas. Dada la baja sensibilidad se utiliza la detección de glutamato

deshidrogenasa (test de GDH), enzima esencial producida por todas las cepas de éste. En caso de ELISA negativo pero GDH positivo, sería necesario realizar otro test. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) constituye un método altamente sensible y específico, con la ventaja de necesitar una única muestra de heces, pero con el inconveniente de resultados falsos positivos. La mayoría de los autores recomiendan una estrategia de determinación de toxinas por ELISA y PCR, de manera que un resultado positivo de toxinas por ELISA confirmaría el diagnóstico, pero en casos negativos y elevada sospecha clínica sería útil la determinación de PCR. Finalizado el tratamiento no es necesario volver a realizar estudio de heces, ya que éste puede permanecer positivo tras la remisión clínica hasta seis semanas después. El cultivo selectivo de anaerobio es útil para el diagnóstico de pacientes con íleon y sospecha de *Clostridium difficile* que no se detecta en heces.

La colonoscopia se usa como método diagnóstico alternativo para visualizar directamente la mucosa o tomar biopsias en casos de dudas. La tomografía axial computerizada (TAC) hace posible apreciar paredes engrosadas y presencia de ascitis en las formas más graves. El tratamiento de la infección sintomática es la suspensión del antibiótico inductor, cuando sea posible⁷. Si no es así, hay que considerar el cambio a otro antibiótico que no se asocie con tanta frecuencia a infección por CD (aminoglucósidos parenterales, sulfamidas, macrólidos, vancomicina o tetraciclina). Otras medidas incluyen la corrección hidroelectrolítica y evitar antiperistálticos. Las actuales recomendaciones apoyan de primera elección en infección leve-moderada metronidazol vía oral (500 mg cada ocho horas, diez a catorce días), y en casos de no respuesta o intolerancia, vancomicina oral. En infecciones graves, vancomicina oral 125 mg cada seis horas durante diez a catorce días, con posibilidad de subir a 500 mg cada seis horas si no respuesta. Si la vía oral no es factible, el tratamiento de elección es metronidazol intravenoso (500 mg cada ocho horas) junto con vancomicina por sonda nasogástrica o enema. La vancomicina rectal también está indicada en infección severa o complicadas. El uso de vancomicina intravenosa no está indicada al no excretarse en colon.

En formas grave y refractaria la colectomía subtotal estaría indicada si no hay mejoría clínica o existen factores de mal pronóstico.

Una estrategia reciente complementaria implica la administración de esporas de CD de cepas no productoras de toxinas para intentar recuperar la microbiota colónica normal. La terapia inmunológica (inmunoglobulinas) también constituye una terapia atractiva que podría limitar la necesidad de usar antibióticos en el tratamiento de la infección por CD.

Tras la instauración del tratamiento la respuesta clínica debe obtenerse en las primeras 24-48 horas, con resolución de la colitis en más del 25% de los enfermos en diez días.

En conclusión, decir que el espectro de la enfermedad comprende desde el estado de portador asintomático, a formas de diarrea leve, y a la colitis pseudomembranosa fulminante. Las diferencias en la presentación clínica parecen depender de factores del huésped más que de la bacteria. Ésta última, constituye una forma de colitis asociada a severa inflamación, cuyo hallazgo es casi patognomónico de una infección por CD, sin embargo, no todos

los pacientes con infección por CD clínicamente manifiesta tienen pseudomembranas.

La expresión clínica de la infección incluye casi siempre la aparición de diarrea, que es típicamente acuosa, pero su gravedad y los síntomas acompañantes varían ampliamente. La diarrea puede asociarse a mucosidad o sangre oculta en heces, pero el sangrado evidente es raro. Otras manifestaciones son dolor abdominal, febrícula, náuseas o leucocitosis. En ocasiones una leucocitos no justificada en un paciente hospitalizado (incluso en ausencia de diarrea) puede revelar una infección por CD.

Con frecuencia se comete el error de creer que un estudio de toxinas negativo en heces descarta definitivamente el diagnóstico de infección por CD. En nuestro caso, el estudio en heces fue negativo, pero dada la elevada sospecha clínica y con antecedentes de antibioterapia, se solicitó colonoscopia y se alcanzó el diagnóstico de sospecha. Además en nuestro caso, el paciente debutó con fallo renal, por lo que según las nuevas guías del colegio americano de gastroenterología, se filió el cuadro como colitis pseudomembranosa severa complicada, con resolución del caso con tratamiento conservador.

Bibliografía

1. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, 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). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:431.
2. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 6:21
3. Peterson LR, Robicsek A. Does my patient have *Clostridium difficile* infection? *Ann Intern Med* 2009; 151:176.
4. Young G, McDonald M. Antibiotic-associated colitis: why do patients relapse? *Gastroenterology* 1986; 90:1098.
5. Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80:867.
6. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA* 2015; 313:398.
7. Tedesco FJ. Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am* 1982; 66:655.