



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“DESARROLLO DE COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA
SECUNDARIA A CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN PACIENTES CON
PERITONITIS ASOCIADA A DIÁLISIS”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA
DANIEL ALBERTO AMADOR ROBLES
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

ASESOR DE TESIS:

DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 047.2016

AÑO: 2016. CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES
PROFESOR TITULAR

DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

Antecedentes: Nuestra experiencia anecdótica sugiere que existe una alta incidencia de infección por *Clostridium difficile* en nuestros pacientes tratados por peritonitis asociada a diálisis, lo cual es causa de mayor tiempo de estancia intrahospitalaria, uso de mayor número de antibióticos y muerte. En la revisión de la literatura existen escasos datos sobre esta relación, por lo que es importante evaluar los factores de riesgo de desarrollar esta infección en nuestros pacientes ingresados al servicio de medicina interna con diagnóstico de peritonitis asociada a diálisis.

Objetivo: Debido al gran riesgo de desarrollar infección por *Clostridium difficile* en los pacientes que presentan peritonitis asociada a diálisis, ya sea por la larga duración del tratamiento antibiótico o por los cambios de antibiótico durante el tratamiento, existe necesidad de realizar estudios que caractericen en nuestra población la prevalencia de infección concurrente de *C difficile* y los factores asociados con infección por *C difficile* en pacientes en diálisis peritoneal.

Material y Métodos: Se revisaron los expedientes de todos los pacientes que fueron hospitalizados en el servicio de medicina interna durante el periodo de Noviembre de 2014 a Noviembre de 2015 con el diagnóstico de peritonitis asociada a diálisis peritoneal que desarrollan colitis pseudomembranosa durante su tratamiento, revisando los exámenes de laboratorio, estudios de gabinete y descenlace clínico, los cuales serán vaciados en una hoja de registro que tendrá los datos epidemiológicos. Se presenta un estudio desarrollado en el Hospital Regional Adolfo Lopez Mateos del ISSSTE, en el cual se estudiaron 34 pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de sustitución renal con diálisis peritoneal y que se hospitalizaron en el servicio de Medicina Interna con el diagnóstico de peritonitis asociada a diálisis peritoneal, y que ulteriormente como consecuencia del uso de antibióticos desarrollaron colitis pseudomembranosa secundaria a infección sobreagregada por *Clostridium difficile*. Se incluyeron todos los pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de sustitución renal con diálisis peritoneal independientemente del tiempo de duración del tratamiento. Los criterios de inclusión fueron todo paciente que haya sido hospitalizado por peritonitis y que desarrolló colitis pseudomembranosa diagnosticado mediante determinación de toxina de *Clostridium difficile* mediante radioinmunoanálisis enzimático o colonoscopia positiva, durante el periodo de noviembre de 2014 a noviembre de 2015.

Resultados: De los 33 pacientes incluidos, la edad promedio fue de 64.7 años. 20 (58%) eran de sexo masculino y 13 (52%) femenino. En todos los pacientes los antibióticos administrados fueron por vía Intravenosa, ninguno recibió tratamiento intraperitoneal. De los antibióticos empleados contra gram negativos, en 12 (36.6%) pacientes se utilizó ceftriaxona, sola o asociada algún otro antibiótico. Ceftazidima se utilizó en 5 (15.1%) pacientes, en monoterapia con combinada con un agente con cobertura contra gram positivos. El meropenem se utilizó en 5 (15.5) pacientes, piperazilina-tazobactam en 3 (9%) pacientes, levofloxacinó se utilizó en 5 (15.5%) pacientes, cefalexina, ertapenem,

ciprofloxacino, tigeciclina y cefepime en 1 (3%)paciente respectivamente. En cuanto a los antibióticos con cobertura contra gram positivos se utilizó clindamicina en 7 (21.2%) pacientes, vancomicina en 9 (27.2%) y linezolid en 1 (3%). En 16 (48.4%) pacientes hubo cambio de antibióticos. El promedio de días en que los pacientes recibieron antibióticos y el desarrollo de diarrea fue de 8.5 días. El 100% de los pacientes recibió omeprazol como protector de mucosa gástrica. El promedio de días de hospitalización fue de 20.6 días. Entre los hallazgos clínicos destacó la diarrea en el 100% de los pacientes, fiebre la cual estuvo presente en 20 (60%) pacientes, choque séptico definida en este estudio como la necesidad de apoyo aminérgico en 13(42%). Entre los hallazgos de laboratorio hubo leucocitosis definida como cifra mayor a 12 000 leucocitos en 28 (84%) pacientes, hipoalbuminemia definida como albúmina menor de 2.7 en 27 (81%), megacolon definido como un diámetro de colon transversal mayor de 6 cm en 4 (12%)

Conclusión: En nuestro estudio la infección por *Clostridium difficile* tuvo relación con el uso prolongado de antibióticos así como con el cambio de antibióticos, este incremento en la incidencia de colitis pseudomembranosa aumenta considerablemente los costos y los días de estancia intrahospitalaria, así como la mortalidad en los pacientes quienes ingresan por peritonitis asociada a diálisis. Estos hallazgos correlacionan con los resultados de otros estudios.

Palabras Clave: Colitis pseudomembranosa, *Clostridium difficile*, peritonitis, diálisis peritoneal, antibióticos

SUMMARY

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por mostrarme su presencia a lo largo de mi vida. A mi familia, que ha entendido mi ausencia durante estos años y ha sido fuente de apoyo constante e incondicional en los duros años de carrera profesional.

Agradezco a mis compañeros de residencia, porque su alegría y su amistad aligeraron la pesada carga que significa la residencia.

Agradezco a los médicos del Hospital Adolfo López Mateos que han contribuido a mi formación y a mis asesores que guiaron el presente trabajo.

Y, finalmente agradezco a los pacientes, porque sin ellos nada de esto habría sido posible.

ÍNDICE

RESÚMEN.....	4
SUMMARY.....	5
AGRADECIMIENTOS.....	6
INTRODUCCION.....	8
OBJETIVOS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

La gran mayoría de las infecciones anaeróbicas surgen de fuentes endógenas, sin embargo, varias infecciones clostridiales e intoxicaciones importantes son causadas por organismos adquiridos de fuentes exógenas. Es la capacidad de estos organismos de producir esporas lo que explica cómo *C. difficile*, un organismo fastidiosamente anaeróbico en su estado vegetativo, puede adquirirse en el medio ambiente. *Clostridium difficile* se reconoce como el principal patógeno responsable de la colitis asociada a antibióticos. (1)

C. Difficile es una bacteria gram positiva, formadora de esporas, productora de exotoxinas, anaerobia, fue aislada inicialmente de las heces de neonatos sanos y se le llamó *Bacillus difficillis*, por la dificultad de aislarla en el cultivo de heces. Las esporas de *C difficile* son extremadamente difíciles de erradicar, porque son resistentes y pueden permanecer viables en el medio ambiente por meses en superficies húmedas. (2)

C. difficile es la causa más común conocida de diarrea infecciosa en pacientes hospitalizados en Norteamérica y Europa. En 1996, la incidencia de colitis pseudomembranosa nosocomial en Estados Unidos fue reportada en 31 casos por 100 000 pacientes. (3) Este número incrementó a 50 casos por 100 000 pacientes en el año 2001, y eventualmente a 84 caso por 100 000 en el 2005. (4) Además, puede ocurrir un incremento sustancial de la incidencia en brotes endémicos, como el ocurrido a principios de la década del 2000 en Quebec, donde la incidencia se cuadruplicó de 25 a 92 casos por 100 000 pacientes. (5) Ese incremento en la incidencia también se relaciona con un marcado incremento en la severidad de la enfermedad y fatalidad de los casos, como se demostró en Pittsburgh, Pennsylvania, en donde hubo 37 casos de colitis pseudomembranosa severa, de los cuales 26 requirieron colectomía y 18 fueron fatales. (6) En México se realizó en 2008, en la ciudad de León, Guanajuato un estudio de casos y controles que incluyó a 113 pacientes adultos, con promediode edad de 52 años, en donde los antibióticos asociados con mayor frecuencia fueron clindamicina y cefepima, y la mortalidad reporatda fue de 0% y todos los casos solo requirieron tratamiento con metronidazol vía oral para lograr la curación. (7)

FISIOPATOLOGÍA

Las cepas infecciosas de *C. Difficile* producen distintas clases de toxinas (8). Las mejor caracterizadas son la toxina A, la cual es enterotoxigénica, y la toxina B, citotóxica. Ambas son proteínas de alto peso molecular (308 kDa y 270 kDa respectivamente) capaces de unirse a receptores específicos en las células de la mucosa intestinal. El complejo receptor-toxina es internalizado en la célula, catalizando alteraciones específicas de proteínas Rho, inactivándolas, la cuales están implicadas en polimerización de actina, formación de la arquitectura del citoesqueleto, y movimiento celular. Ambas toxinas A y B juegan un papel en la patogénesis de colitis por *C. Difficile* en humanos, induciendo apoptosis en células de la mucosa. El daño tóxico sobre la mucosa del colon, es seguido de acumulación de fibrina, mucina, y muerte celular, finalmente de debridación de capa de colon (pseudomembranas). La inflamación subsecuente más el daño directo asociado a la toxina, resulta en la enfermedad diarreica, y si el daño sobrepasa la pared intestinal, sobreviene choque séptico y muerte (9).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Varía desde portador asintomático, colitis con o sin pseudomembranas hasta colitis fulminante con megacolon tóxico. En una serie, de seguimiento a 2 años, reveló que el 5% de los pacientes que se presentaron con abdomen agudo, el 5% tenían colitis pseudomembranosa (10).

La presencia de leucocitosis, hipoalbuminemia y elevación de la creatinina basal son altamente sugestivos de colitis pseudomembranosa. La elevación de leucocitos es común (50-60%), así como el incremento de bandas (47%), las cuales pueden estar marcadamente elevadas (11). Wanahita encontró una media de leucocitosis de 15 800/mm³ donde el 26% de los pacientes tenían leucocitos mayor de 20 000 y el 6% mayor de 30 000/mm³. De hecho, para todos los pacientes sin una entidad maligna hematológica, quienes tienen más de 30 000/mm³ leucocitos, en el 25% de los pacientes habrá colitis pseudomembranosa. La leucocitosis puede preceder al inicio de la diarrea y disconfort abdominal y puede ser la responsable de hasta el 58% de los casos de leucocitosis inexplicable en el hospital. La colitis pseudomembranosa ocasiona enteropatía perdedora de proteínas resultando en hipoalbuminemia. Una albúmina séria menor de 2.5 o una disminución de la albúmina mayor de 1.1 ha sido asociado con peor pronóstico (12). Bartlett ha notado que la hipoalbuminemia en personas con diarrea asociada al uso de antibióticos es un dato sugestivo de colitis pseudomembranosa. El hallazgo de leucocitos fecales han sido encontrados en el 28 al 40% de los casos (13, 14)

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO EN COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA

Los estudios radiológicos como la placa simple de abdomen han sido de poco valor y no tienen hallazgos específicos. Pueden revelar dilatación colónica (especialmente cecal) no obstructiva y niveles hidroaéreos indicativos de íleo. La Tomografía axial computarizada (TAC), ha sido reportada como normal en el 39% de los casos, pero también revela engrosamiento de la pared colónica, la cual puede ser focal o difusa, con colitis fulminante (15).

DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO DE COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA

La colonoscopia es usualmente reservada para situaciones especiales. Las guías del American College of Gastroenterology (ACG) recomiendan colonoscopia cuando un diagnóstico rápido es necesario. Cuando hay un retraso en los resultados de los resultados de toxinas o un ensayo inicial negativo de las toxinas en pacientes en quienes el diagnóstico es fuertemente sospechado (16), cuando existe íleo o se piensa en otro diagnóstico diferencial. La colonoscopia es frecuentemente normal en enfermedad leve a moderada, pero puede revelar múltiples placas blanca-amarillas (pseudomembranas) elevadas encima de la mucosa. Las placas varían desde unos 20 mm hasta ser confluentes y afectar la totalidad de la mucosa. La mucosa entre las placas puede ser normal o tener aspecto eritematoso o edematoso.

SEVERIDAD DE COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA

Un episodio severo de Colitis pseudomembranosa es definido como la presencia de uno o más signos y síntomas específicos de colitis severa o un curso complicado de la enfermedad con efectos tóxicos sistémicos, choque, o muerte, Colitis pseudomembranosa severa requiere tratamiento en la unidad de cuidados intensivos y en ocasiones colectomía.

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE.

El diagnóstico de colitis pseudomembranosa es basado en una combinación de signos y síntomas y confirmado por evidencia microbiológica de *Clostridium difficile*, la presencia de pseudomembranas en la colonoscopia o histopatología puede ayudar a establecer el diagnóstico de colitis pseudomembranosa. En el laboratorio se usan test para detectar *C. difficile* y sus toxinas. Los test diagnósticos de colitis pseudomembranosa incluyen el cultivo celular, el cual ha sido el estándar de oro en términos de sensibilidad y especificidad, pero es muy laboriosa y ha sido abandonada por razones comerciales. Las pruebas más utilizadas son determinación de glutamato deshidrogenasa y la determinación de toxina A y/o B por inmunoanálisis enzimático.

El test comercial de glutamato deshidrogenasa tarda alrededor de 15 a 45 minutos, la mayor

utilidad del test es que puede servir de screening, tiene una sensibilidad alrededor del 90% y una especificidad del 93% (17). Otra alternativa es la detección de toxinas por inmunoanálisis enzimático, con una sensibilidad del 44 a 99% y especificidad de 75 a 100%.

TRATAMIENTO RACIONAL DE LA INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Una vez realizado el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, es necesario emplear medidas para prevenir la propagación dentro del hospital. Para prevenir la propagación de las esporas de Clostridium, el lavado de manos juega un papel central, los pacientes deben ser aislados, y el uso de guantes y cubrebocas por parte del personal de salud es imperativo (18). En todos los pacientes con colitis pseudomembranosa es mandatorio considerar detener el antibiótico causante. Esta medida puede ser suficiente como única terapia en un paciente con síntomas leves. Los pacientes suelen requerir reposición hídrica y de electrolitos así como monitoreo estrecho de los mismos. Deben ser evitados los antidiarreicos que disminuyen la motilidad intestinal.

Actualmente, todas las recomendaciones sobre la terapia antibiótica, son basadas sobre la diferenciación de la gravedad de la enfermedad (8). Las guías americanas recomiendan diferenciar una enfermedad severa y/o complicada, para lo cual es muy importante determinar los factores de riesgo asociados con resultados desfavorables. Los marcadores pronósticos más importantes son edad mayor de 65 años, leucocitosis mayor de 15 000 /l, albúmina menor de 3 g/l, aumento de la creatinina de 1.5 con respecto a la basal y comorbilidades subyacentes (19).

En un paciente con alta sospecha de colitis pseudomembranosa el tratamiento empírico es recomendado según las guías Europeas y Americanas. Al mismo tiempo el cese de antibióticos innecesarios es mandatorio.

Enfermedad leve a moderada

En casos de enfermedad leve a moderada, las guías recomiendan detener los antibióticos inductores, y observar la respuesta clínica e iniciar tratamiento con metronidazol si existe deterioro clínico(8). Los antibióticos más estudiados para tratar la colitis pseudomembranosa son el metronidazol y la vancomicina. El metronidazol 500 mg vía oral tres veces al día por 10 días es el antibiótico inicial recomendado y no hay diferencia estadística con respecto a la vancomicina (20).

Aunque no es recomendado para el primer episodio de colitis pseudomembranosa leve a moderada. La fidaxomicina ha probado su eficacia en el tratamiento de esos pacientes con curación por arriba del 88% (21). 200 mg son administrados 2 veces al día.

Aunque no está incluido en las guías, es importante mencionar que la teicoplanina oral, un glucopéptido no disponible en Estados Unidos, tiene una tasa de curación igual a al vancomicina oral. En pacientes alérgicos al metronidazol las guías recomiendan el uso de vancomicina (8)

Colitis pseudomembranosa severa y complicada

Los pacientes con enfermedad severa deben ser tratados con vancomicina oral 125 mg vía oral cuatro veces al día. Solo un estudio muestra la inferioridad del metronidazol sobre vancomicina con curación de 72.7 vs 81.1 % y 97 vs 76% para enfermedad severa (22). El uso de altas dosis de vancomicina fue recomendado para enfermedad severa y complicada por las guías de la IDSA, consistente en vancomicina 500 mg vía oral cuatro veces al día más metronidazol 500 mg intravenoso tres veces al día. En pacientes con ileo o dilatación tóxica del colon así como intolerancia a la vía oral, el uso de vancomicina rectal y metronidazol intravenoso ha mostrado efectividad (23).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El fallo al tratamiento médico máximo, más sepsis incontrolada, mas dilatación cecal mayor a 10 cm y perforación intestinal, han sido consideradas indicaciones para intervención quirúrgica. En múltiples estudios, 0.4% al 3.6% de los pacientes ameritan cirugía, con una mortalidad alrededor del 30 al 80% (25).

INFECCIÓN RECURRENTE POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

El riesgo de recurrencia después de un episodio inicial de colitis pseudomembranosa es de 10 al 20 % dentro de las primeras 8 semanas, no hay diferencia si el paciente recibió tratamiento con metronidazol o vancomicina (24). La primera recurrencia puede ser tratada con el mismo régimen dependiendo de la severidad.

Para la segunda recurrencia, el metronidazol no es recomendado debido a sus efectos neurotóxicos, en esta situación fidaxomicina 200 mg dos veces al día por 10 días o vancomicina 125 mg vía oral cuatro veces al día por 10 días es recomendado.

Para múltiples recurrencias, las guías americanas y europeas recomiendan el trasplante fecal.

TRASPLANTE FECAL

El trasplante fecal representa la terapia mas prometedora dentro de las opciones no antibióticas para las recurrencias múltiples. Una revisión sistemática de la literatura, de estudios publicados entre 2000 y 2011, identificó 124 pacientes en 7 estudio con colitis pseudomembranosa recurrente o refractaria, quienes fueron tratados con trasplante fecal (26). En el 83% de los pacientes hubo mejoría inmediata seguido del procedimiento con desaparición de la diarrea por meses a años.

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

Ha habido un interés significativo en el uso de la inmunoglobulina intravenosa para tratar la colitis pseudomembranosa severa refractaria y recurrente. Este interés es basado en el hecho del desarrollo de anticuerpos anti toxina del *C. difficile* ha sido asociado con protección de presentar colitis pseudomembranosa posterior a colonización con *C. difficile*. McPherson realizó una revisión retrospectiva de 14 pacientes con colitis pseudomembranosa refractaria o recurrente, en donde se uso inmunoglobulina IV, la dosis fue de 150 a 400 mg por kg, 9 pacientes de los 14 respondieron en una mediana de 10 días.

PERITONITIS ASOCIADA A DIALISIS PERITONEAL

Las peritonitis siguen siendo la principal complicación de la diálisis peritoneal. Alrededor del 18% de la mortalidad relacionada con infección en diálisis peritoneal está ligada de alguna forma a las peritonitis. A pesar de que menos del 4% de episodios de peritonitis causan la muerte, estas infecciones contribuyen a la mortalidad en un 16% de los casos fatales en diálisis peritoneal. Además, la peritonitis prolongadas y severas pueden llevar al fallo de la membrana peritoneal y la peritonitis es probablemente la causa más común de falla técnica de la diálisis peritoneal. Las peritonitis constituyen un causa principal de transferencia a hemodiálisis y, por tanto, de interrupción de la diálisis peritoneal.

A pesar de que la peritonitis se manifiesta usualmente con turbidez del efluente y dolor abdominal, puede estar presente con el líquido claro en un pequeño porcentaje de casos y, por tanto, debe ser incluida en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal. Otras causas tales como el estreñimiento, cólico renal o biliar, úlcera péptica, pancreatitis y perforación de viscera hueca también deben ser descartados en pacientes en DP con dolor abdominal y efluente claro. Por otra parte, aunque la mayoría de los pacientes en diálisis peritoneal con peritonitis tienen dolor abdominal agudo, algunos casos de infección se presentan con escaso o nulo dolor. El nivel del dolor puede ser microorganismo específico y esto puede guiar al médico a decidir una internación o tratar con régimen ambulatorio.

El abdomen debe ser vaciado y el efluente examinado cuidadosamente y enviado para examen de Gram en directo, recuento de número de células y cultivo. Un recuento celular del efluente con 100 o más células/ul (después de permanencia de 2 hrs) con al menos el 50% de polimorfonucleares neutrofilos indica la presencia de inflamación, siendo la peritonitis la causa más probable. Se debe iniciar terapia antibiótica sin demora en presencia de efluente turbio, aún antes de confirmar el recuento celular, y se pueden añadir 500 u de heparina por litro de solución para prevenir la oclusión del catéter por fibrina.

La terapia se debe iniciar previo a la identificación del organismo causal, luego de haber tomado muestras apropiadas, la selección del antibiótico se hace en base a antecedentes del paciente y al historial de organismo y sensibilidades del programa. El protocolo debe cubrir todos los agentes

serios que puedan estar implicados. Para muchos programas, una cefalosporina de primera generación, tal como cefazolina o cefalotina, con una segunda droga de amplio espectro que cubra gram negativos (incluyendo pseudomonas) es lo más apropiado, este protocolo ha resultado ser tan eficaz como la asociación de vancomicina con otro agente para gram negativos. Muchos programas, sin embargo, tienen un alta incidencia de metilcilino resistencia en sus organismos, y deben usar vancomicina para cobertura de gram positivos con una droga que cubra gram negativos.

Tanto ceftazidima como cefepime son una terapia alternativa apropiada para cubrir gram negativos. Cefepime no es neutralizado por un gran número de betalactamasas producida por microorganismo gram negativos a nivel mundial y, teóricamente, proporciona mejor cobertura que ceftazidima.

En la práctica clínica, la duración de la terapia está determinada por la respuesta clínica. Luego de iniciar la terapia antibiótica, se debe apreciar una mejora clínica en las 72 hrs posteriores. Los pacientes con efluentes turbio luego de 5 días de terapia apropiada, tienen peritonitis refractaria y se debe retirar el catéter(27).

COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA EN PACIENTES CON PERITONITIS ASOCIADA A DIÁLISIS

Nuestra experiencia anecdótica sugiere que existe una alta incidencia de infección por Clostridium difficile en nuestros pacientes tratados por peritonitis asociada a diálisis, lo cual es causa de mayor tiempo de estancia intrahospitalaria, uso de mayor número de antibióticos y muerte. En la revisión de la literatura existen escasos datos sobre esta relación, por lo que es importante evaluar los factores de riesgo de desarrollar esta infección en nuestros pacientes ingresados al servicio de medicina interna con diagnóstico de peritonitis asociada a diálisis.

La infección con Clostridium difficile puede causar peritonitis persistente por el efecto de las toxinas de clostridium, las cuales causan daño a la barrera gastrointestinal. Potencializando el paso de bacterias entéricas a la cavidad peritoneal por traslocación bacteriana (28). Con el uso de dextrosa en el dialisado y el estado general de inmunocompromiso de los pacientes con falla renal, la traslocación bacteriana puede ser fácilmente visible en los pacientes con cavidad peritoneal susceptible. Esta exposición puede causar infección secundaria después de haber iniciado antibióticos en base a un primer cultivo, seguido de cobertura antibiótica insuficiente y posterior cambio de antibiótico y mayor duración de tratamiento. La prolongación de la infección puede incrementar el riesgo de deterioro de la membrana peritoneal y causar incremento de severidad de los síntomas, requiriendo mayor número de días de hospitalización.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de colitis pseudomembranosa en pacientes ingresados al servicio de medicina interna del Hospital Lic Adolfo López Mateos ISSSTE con el diagnóstico de peritonitis asociada a diálisis peritoneal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar el antibiótico más frecuente asociado a Colitis pseudomembranosa
2. Determinar la duración del tratamiento antibiótico y su asociación al desarrollo de colitis pseudomembranosa
3. Determinar si el uso de inhibidores de bomba de protones se asoció con mayor riesgo de desarrollar colitis pseudomembranosa en este grupo de pacientes
4. Determinar el rango de edad de presentación de colitis pseudomembranosa
5. Determinar la presencia de comorbilidades predisponentes
6. Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes en diálisis peritoneal que desarrollan colitis pseudomembranosa

7. Describir las posibles complicaciones por el desarrollo de colitis pseudomembranosa
8. Determinar la mortalidad por colitis pseudomembranosa en este grupo de pacientes
9. Determinar el número de pacientes que ameritaron cambio de terapia de sustitución renal a hemodiálisis

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta un estudio desarrollado en el Hospital Regional Adolfo Lopez Mateos del ISSSTE, en el cual se estudiaron 34 pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de sustitución renal con diálisis peritoneal y que se hospitalizaron en el servicio de Medicina Interna con el diagnóstico de peritonitis asociada a diálisis peritoneal, y que ulteriormente como consecuencia del uso de antibióticos desarrollaron colitis pseudomembranosa secundaria a infección sobreagregada por *Clostridium difficile*. Se incluyeron todos los pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de sustitución renal con diálisis peritoneal independientemente del tiempo de duración del tratamiento. Los criterios de inclusión fueron todo paciente que haya sido hospitalizado por peritonitis y que desarrolló colitis pseudomembranosa diagnosticado mediante determinación de toxina de *Clostridium difficile* mediante radioinmunoanálisis enzimático o colonoscopia positiva, durante el periodo de noviembre de 2014 a noviembre de 2015.

Los criterios de exclusión fueron los pacientes que desarrollaron cuadro clínico similar a colitis pseudomembranosa pero con toxina y colonoscopia negativa. El criterio de exclusión fue egreso por alta voluntaria

Los pacientes estudiados tenían entre 45 y 83 años de edad con una media de 64.7 años (± 12.9). Al tratarse de un estudio transversal, no se hizo estudio piloto, no fue necesario calcular el tamaño de la muestra por lo que se estudiaron todos los pacientes internados con peritonitis que desarrollaron colitis pseudomembranosa y con la finalidad de estandarizar la muestra se estudiaron únicamente los pacientes con toxina positiva o colonoscopia sugestiva.

Al inicio estos 34 pacientes se internaron por peritonitis asociada a diálisis peritoneal, desarrollando posteriormente diarrea, distensión abdominal, leucocitosis, hipoalbuminemia o algún otro marcador clínico o de laboratorio sugestivo de colitis pseudomembranosa, realizándose determinación de toxinas por radioinmunoanálisis enzimático o bien colonoscopia en pacientes con íleo o en aquellos en los que era urgente el diagnóstico rápido. Posteriormente se determinaron características epidemiológicas, clínicas, laboratorio, marcadores de gravedad, antibióticos asociados, tiempo de duración de los antibióticos, cambio de esquema antibiótico y evolución clínica.

Para su análisis se emplearon técnicas básicas de estadística descriptiva y se utilizó como medida de tendencia central la mediana.

Criterios de inclusión:

Pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento de sustitución renal con diálisis peritoneal que desarrollen colitis pseudomembranosa

Será incluido todo paciente ingresado a hospitalización por peritonitis asociada a diálisis quien desarrolle colitis pseudomembranosa en un periodo de noviembre 2014 a noviembre del 2015

Criterios de exclusión:

Pacientes con peritonitis asociada a diálisis quienes desarrollen diarrea compatible con colitis pseudomembranosa, pero con toxinas negativas o colonoscopia negativa

Criterios de eliminación:

Pacientes quienes fueron egresados de forma voluntaria

RESULTADOS

Se incluyeron 34 pacientes quienes ingresaron al servicio de medicina interna con el diagnóstico de peritonitis asociada a diálisis peritoneal, y que desarrollaron colitis pseudomembranosa como complicación al uso de antibióticos en el tratamiento de la peritonitis, solo se incluyeron a pacientes con resultado de toxina en heces positiva o bien con colonoscopia con datos sugestivos. Se excluyó un paciente debido a que fue egresado de hospitalización de forma voluntaria y no concluyó tratamiento intrahospitalario.

De los 33 pacientes incluidos, la edad promedio fue de 64.7 años. 20 (58%) eran de sexo masculino y 13 (52%) femenino.

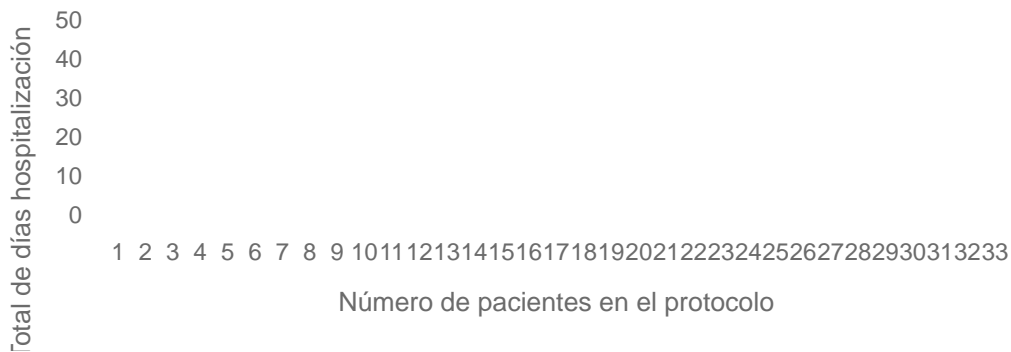
TABLA 1. Características epidemiológicas de los pacientes que desarrollaron colitis pseudomembranosa ingresados por peritonitis asociada a diálisis

variable	Hombre	mujer
Total	20(58%)	13(42%)
Edad promedio	70.7 años	71.2 años
Cambio de antibiótico	8 pacientes	8 pacientes
Días de hospitalización	23 días	18.2 días
Fiebre	12	8
Choque séptico	7	6
Duración de terapia antibiótica	10.2	6.8
Uso de inhibidor de bomba de protones	20	13

Muertes	6	1
---------	---	---

En todos los pacientes los antibióticos administrados fueron por vía Intravenosa, ninguno recibió tratamiento intraperitoneal. De los antibióticos empleados contra gram negativos, en 12 (36.6%) pacientes se utilizó ceftriaxona, sola o asociada algún otro antibiótico. Ceftazidima se utilizó en 5 (15.1%) pacientes, en monoterapia con combinada con un agente con cobertura contra gram positivos. El meropenem se utilizó en 5 (15.5) pacientes, piperazilina-tazobactam en 3 (9%) pacientes, levofloxacino se utilizó en 5 (15.5%) pacientes, cefalexina, ertapenem, ciprofloxacino, tigeciclina y cefepime en 1 (3%)paciente respectivamente. En cuanto a los antibióticos con cobertura contra gram positivos se utilizó clindamicina en 7 (21.2%) pacientes, vancomicina en 9 (27.2%) y linezolid en 1 (3%). En 16 (48.4%) pacientes hubo cambio de antibióticos. El promedio de días en que los pacientes recibieron antibióticos y el desarrollo de diarrea fue de 8.5 días.

Días de hospitalización totales en pacientes con peritonitis asociada a diálisis peritoneal y diarrea por Clostridium difficile, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, 2014-2015

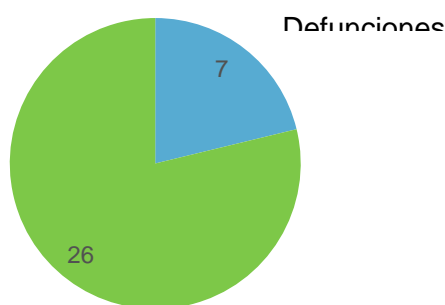


El 100% de los pacientes recibió omeprazol como protector de mucosa gástrica. El promedio de días de hospitalización fue de 20.6 días.

Entre los hallazgos clínicos destacó la diarrea en el 100% de los pacientes, fiebre la cual estuvo presente en 20 (60%) pacientes, choque séptico definida en este estudio como la necesidad de apoyo aminérgico en 13(42%). Entre los hallazgos de laboratorio hubo leucocitosis definida como cifra mayor a 12 000 leucocitos en 28 (84%) pacientes, hipoalbuminemia definida como albúmina menor de 2.7 en 27 (81%), megacolon definido como un diámetro de colon transversal mayor de 6 cm en 4 (12%)

Hubo 7 (21%) defunciones y 26 (79%) egresos por aparente curación. Todos los pacientes finados presentaron al momento del diagnóstico leucocitosis superior a 15 000, hipoalbuminemia inferior a 2.7 mg/dl y todos necesitaron apoyo aminérgico.

Mortalidad en pacientes con peritonitis asociada a diálisis peritoneal y diarrea por Clostridium difficile, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, 2014-2015



DISCUSIÓN

En nuestro estudio la infección por Clostridium difficile tuvo relación con el uso prolongado de antibióticos así como con el cambio de antibióticos, este incremento en la incidencia de colitis pseudomembranosa aumenta considerablemente los costos y los días de estancia intrahospitalaria, así como la mortalidad en los pacientes quienes ingresan por peritonitis asociada a diálisis. Estos hallazgos correlacionan con los resultados de otros estudios.

Las manifestaciones clínicas y de laboratorio encontradas en nuestros pacientes fueron la diarrea, la cual se encontró en el 100% de los pacientes. Fiebre, leucocitosis, hipoalbuminemia. La colitis pseudomembranosa ocasiona enteropatía perdedora de proteínas resultando en hipoalbuminemia. Una albúmina sérica menor de 2.5 o una disminución de la albúmina mayor de 1.1 ha sido asociado con peor pronóstico (12). Bartlett ha notado que la hipoalbuminemia en personas con diarrea asociada al uso de antibióticos es un dato sugestivo de colitis pseudomembranosa.

La infección con *Clostridium difficile* puede casuar peritonitis persistente por el efecto tóxico de las toxinas clostridiales, las cuales causan daño a la barrera gastrointestinal, ocasionando potencial traslocación bacteriana de microorganismos entéricos a la cavidad peritoneal. La prolongación de la infección pueden incrementar el riesgo de detrimento de la membrana peritoneal y aumentar la severidad de los síntomas y se demostró que en los pacientes en quienes se detectó tempranamente la infección por *Clostridium* tuvieron menos complicaciones y mortalidad

CONCLUSIÓN

Debido al gran riesgo de desarrollar infección por *Clostridium difficile* en los pacientes que presentan peritonitis asociada a diálisis, ya sea por la larga duración del tratamiento antibiótico o por los cambios de antibiótico durante el tratamiento, existe necesidad de realizar estudios que caractericen en nuestra población la prevalencia de infección concurrente de *C difficile* y los factores asociados con infección por *C difficile* en pacientes en diálisis peritoneal. La mejor caracterización del riesgo puede resultar en tratamiento más temprano de *C difficile*, y medidas preventivas más tempranas, como aislamiento por contacto, lo cual a su vez puede ayudar a prevenir las potenciales secuelas de la infección por *Clostridium difficile*, como peritonitis refractaria, cambio de modalidad de terapia de sustitución renal y en última instancia, muerte

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartlett JG. Clinical Practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346:334-349
2. Kekky CP, LaMont J. Clostridium difficile-more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359(18): 1932-40
3. McDonald LC, Owings M. Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:409-415
4. Elixhauser A, Jhung MA. Clostridium difficile-associated disease in U.S. hospitals, 1993-2005. HCUP Statistical brief #50 Rockville: 2008
5. Pepin J, Valiquette L, Alary ME. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; 171: 466-472
6. Dubberke E, Butler A, Hota B. Multicenter study of the impact of community-onset Clostridium difficile infection on surveillance for C difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30 : 518-525
7. Camacho-Ortiz A, Galindo-Fraga A, Lamothe-Molina P, Bobadilla-del-Valle M, Maravilla-Franco E, Sifuentes-Osornio J. Comportamiento clínico de la enfermedad asociada a Clostridium difficile: estudio de casos y controles, XXXIII Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica A. C., León, Guanajuato, México, mayo de 2008. Número de resumen B8.
8. DeBast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; Committee: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(suppl 2):1-26.
9. Keller P, Weber M. Rational Therapy of Clostridium difficile Infections. *Viszeralmedizin* 2014; 30 : 304- 309
10. Drapkin MS, Worthington MG, Chang TW, Razvi SA. Clostridium difficile colitis mimicking acute peritonitis. *Arch Surg* 1985; 120: 1321-1322 [PMID: 3931611 DOI: 10.1001/archsurg.1985.01390350097021
11. Wanahita A, Goldsmith EA, Musher DM. Conditions associated with leukocytosis in a tertiary care hospital, with particular attention to the role of infection caused by clostridium difficile. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1585-1592 [PMID:12032893 DOI: 10.1086/340536]
12. Ramaswamy R, Grover H, Corpuz M, Daniels P, Pitchumoni CS. Prognostic criteria in Clostridium difficile colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 460-464 [PMID: 8633491]
13. Wanahita A, Goldsmith EA, Marino BJ, Musher DM. Clostridium difficile infections in patients with unexplained leukocytosis. *Am J Med* 2003; 115: 543-546 [DOI: 10.1016/S0002-9343(03)00420-0]
14. Dansinger ML, Johnson S, Jansen PC, Opstad NL, Bettin KM, Gerding DN. Protein-losing enteropathy is associated with Clostridium difficile diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 932-937 [PMID: 8783689 DOI: 10.1093/clinids/22.6.932]
15. Boland GW, Lee MJ, Cats AM, Gaa JA, Saini S, Mueller PR. Antibiotic-induced diarrhea: specificity of abdominal CT for the diagnosis of Clostridium difficile disease. *Radiology* 1994; 191: 103-106 [PMID: 8134552]
16. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-339 [PMID: 11821511 DOI: 10.1056/NEJMcp011603]
17. Eastwood K, Else P, Charlett A, Wilcox M: Comparison of nine commercially available Clostridium difficile toxin detection assays, a real-time PCR assay for C. difficile tcdB, and a glutamate dehydrogenase detection assay to cytotoxin testing and cytotoxigenic culture methods. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 3211-3217.
18. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tü II P, Gastmeier P; European C difficile-Infection Control Group; European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), van den Broek PJ, Colville A, Coignard B, Daha T, DeBast S, Duerden BI, van den Hof S, van der Kooi T, Maarleveld HJ, Nagy E, Notermans DW, O'Driscoll J, Patel B, Stone S, Wiuff C: Infection control measures to limit the spread of Clostridium difficile. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14(suppl 5):2-20.
19. Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L: Prediction tools for unfavourable outcomes in

- Clostridium difficile infection: a systematic review. PLoS One 2012; 7:e30258
20. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice GA, Rector TS, Wilt TJ: Comparative effectiveness of Clostridium difficile treatments: a systematic review. Ann Intern Med 2011; 155: 839–847.
 21. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, Sears P, Gorbach S; OPT-80- 004 Clinical Study Group: Fidaxomicin versus vancomicina for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012; 12: 281–289.
 22. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007; 45: 302–307
 23. Longo WE, Mazuski JE, Virgo KS, Lee P, Bahadursingh AN, Johnson FE: Outcome after colectomy for Clostridium difficile colitis. Dis Colon Rectum 2004; 47: 1620–1626
 24. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM: Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1769–1775.
 25. Lipsett PA, Samantaray DK, Tam ML, Bartlett JG, Lillemoe KD. Pseudomembranous colitis: a surgical disease? Surgery 1994; 116: 491-496 [PMID: 8079179
 26. Guo B, Harstall C, Louie T, Veldhuyzen van Zanten S, Dieleman LA. Systematic review: faecal transplantation for the treatment of Clostridium difficile-associated disease. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 865-875 [PMID: 22360412
DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05033.x]
 27. Kam-Tao Li P, Szeto C, Piraino B. Recomendaciones de la ISPD para el manejo de la Infección Relacionada a la diálisis Peritoneal: traducción al español de las guías ISPD 2010. Peritoneal Dialysis International, Vol 30, 393-423, 2010
 28. Singharetnam W, Holley JL. Acute treatment of constipation may lead to transmural migration of bacteria resulting in gram-negative, polymicrobial, or fungal peritonitis. Perit Dial Int 1996; 16:423–5.