

Enterocolitis pseudomembranosa en pacientes con cirugía vascular

M.L. del Río, J.A. González, J. Castrodeza, C. Gobernado, V. Gutiérrez, S. Carrera, M. Martín, A. Torres y C. Vaquero
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Resumen

Introducción. La colitis por *Clostridium difficile* (CD) es una grave infección nosocomial potencialmente mortal en pacientes inmunodeprimidos y ancianos.

Objetivo. Determinar la incidencia, los factores de riesgo y las complicaciones derivadas de la infección por *C. difficile* en pacientes con cirugía vascular arterial y establecer un estudio comparativo entre pacientes con diarrea asociada al uso de antibióticos y pacientes con diarrea asociada a infección por *C. difficile*.

Material y métodos. Estudiamos la presencia de diarrea crónica en pacientes con cirugía arterial periférica desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 1999. El diagnóstico de laboratorio se basó en demostrar la presencia de enterotoxina de *C. difficile* mediante técnica de inmunoanálisis rápido. El presente estudio revisa retrospectivamente la sintomatología, el diagnóstico, el tratamiento y las implicaciones clínicas de la infección por *C. difficile*.

Resultados. De los 405 pacientes que fueron intervenidos en 1999 por enfermedad arterial periférica, 22 presentaron diarrea crónica postoperatoria (5,4%). El análisis microbiológico demostró toxina positiva para *C. difficile* en 11 casos (2,7%): nueve varones y 2 mujeres, con una edad media de 75 años (rango 60-89) desarrollaron colitis por *C. difficile*. De ellos, 3 pacientes (27,3%) murieron a causa de un fallo multiorgánico. El comienzo medio de la diarrea fue de 11,33 días después del ingreso y su diagnóstico se realizó a los 8 días (rango, 3-22). Los factores asociados con la aparición de *C. difficile* fueron la prolongada antibioterapia preoperatoria, diabetes mellitus, hipertensión arterial, bronquitis crónica, insuficiencia renal

crónica y estados con inmunodepresión o neoplasias.

Conclusiones. La enterocolitis pseudomembranosa es una grave complicación en pacientes con cirugía vascular. El uso prolongado de antibioterapia, particularmente en diabéticos, debería ser evitado. El comienzo tardío de la diarrea permite diferenciarla de la colitis isquémica.

Palabras clave: *Clostridium difficile*. Enterocolitis. Infección nosocomial.

(*Cir Esp* 2001; 70: 73-76)

PSEUDOMEMBRANOUS ENTEROCOLITIS IN VASCULAR SURGERY PATIENTS

Introduction. *Clostridium difficile*-associated colitis is a severe nosocomial infection that is potentially fatal in immunosuppressed and elderly patients. The aim of this study was to determine the incidence, risk factors and complications of *C. difficile* infection in patients undergoing vascular arterial surgery and to compare patients with antibiotic-associated diarrhea and those with *C. difficile*-associated diarrhea.

Material and methods. We studied the presence of chronic diarrhea in patients undergoing peripheral artery surgery from January 1 to December 31, 1999. Laboratory diagnosis was based on identification of *C. difficile* enterotoxin through a rapid immunoassay technique. We retrospectively reviewed the clinical signs and symptoms, diagnosis, treatment and clinical implications of *C. difficile* infection.

Results. Of the 405 patients who underwent surgery in 1999 for peripheral artery disease, 22 (5.4%) presented postoperative chronic diarrhea. Microbiological analysis showed toxin positive *C. difficile* in 11 patients (2.7%). Nine men and two women, with a mean age of 75 years (range: 60-89), developed *C. difficile*-associated colitis. Of these, three patients (27.3%) died from multiorgan failure. Mean onset of diarrhea was 11.33 days after admission and diagno-

Correspondencia: Dr. C. Vaquero.
Ramón y Cajal, s/n. 47011 Valladolid.

Aceptado para su publicación en mayo de 2001.

sis was made at 8 days (range 3-22). Factors associated with *C. difficile* were prolonged preoperative antibiotic therapy, diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic bronchitis, chronic renal insufficiency and immunosuppressed or neoplastic status.

Conclusions. Pseudomembranous enterocolitis is a serious complication in patients who have undergone vascular surgery. Prolonged use of antibiotic therapy should be avoided, particularly in diabetics. Late onset diarrhea differentiates pseudomembranous enterocolitis from ischemic colitis.

Key words: *Clostridium difficile*. Enterocolitis. Nosocomial infection.

Introducción

Clostridium difficile es un bacilo anaerobio grampositivo formador de esporas que produce, al menos, dos tipos diferentes de exotoxinas: la toxina A (enterotoxina) y toxina B (citotoxina)¹.

Es responsable de infecciones gastrointestinales que pueden consistir en diarreas prolongadas o en cuadros clínicos más graves, como colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico y perforación de colon, siendo potencialmente mortal en pacientes inmunodeprimidos y en ancianos^{1,2}.

Esta bacteria se conoce desde 1935, y aunque en 1893 se describió el primer caso de colitis pseudomembranosa, no fue hasta 1978 cuando se relacionaron ambas entidades¹. Desde entonces, y fundamentalmente por el creciente uso de antibióticos, la diarrea asociada a *C. difficile* (DCD) ha adquirido mayor importancia, siendo reconocido como un patógeno nosocomial, responsable del 25% de las diarreas hospitalarias asociadas a terapia antimicrobiana, con grandes dificultades para su erradicación. Es frecuente la reinfección de los pacientes³.

Este bacilo no es un componente habitual de la flora intestinal, pero puede encontrarse como comensal en proporción variable dependiendo de la edad. El porcentaje de portadores asintomáticos varía del 3 al 5% en adultos y del 15 al 70% en niños menores de 2 años⁴.

Dada la resistencia de su forma esporulada y la posibilidad de transmisión interpersonal o por fómites, el riesgo de contaminación es elevado, habiéndose detectado brotes epidémicos intrahospitalarios. Así, el número de portadores en el medio hospitalario se eleva al 20-35%, de los que más de un tercio desarrollarán DCD de gravedad variable, sufriendo crisis de colitis pseudomembranosa en torno a un 10% de estos pacientes^{1,5,6}.

En los últimos años la incidencia de infección sintomática en pacientes quirúrgicos ha aumentado. Esto es debido a la existencia de mejores métodos diagnósticos, al empleo de antibióticos de amplio espectro para profilaxis y tratamiento y aumento de pacientes mayores o inmunodeprimidos⁷. También se han reconocido otras circunstancias facilitadoras: administración de fármacos antineoplásicos, laxantes, antiácidos y enemas; sondaje vesical; incontinencia urinaria y/o fecal; pacientes ancianos e inmunodeprimidos; duración y número de estancias hospitalarias⁸⁻¹¹.

La diarrea simple asociada al uso de antibióticos es mucho más frecuente, su curso clínico suele ser benigno y su sintomatología suele ceder al retirar el agente causal¹.

El objetivo de nuestro trabajo es determinar la incidencia, factores de riesgo y complicaciones derivadas de la infección por *C. difficile* en pacientes con cirugía vascular arterial y establecer un estudio comparativo entre pacientes con diarrea asociada al uso de antibióticos (DAA) y los pacientes con DCD.

Material y métodos

Pacientes

Estudiamos la presencia de diarrea crónica en pacientes intervenidos de enfermedad arterial periférica entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 1999.

La presencia de diarrea se definió como la existencia de 3 o más deposiciones líquidas o semilíquidas diarias durante, al menos, 48 h. Se descartaron las causas de diarrea de etiología conocida (hemorragia digestiva activa, laxantes, enfermedad inflamatoria intestinal y por acción de un agente infeccioso filiado).

El origen del cuadro clínico fue catalogado de comunitario si se había iniciado de forma previa al ingreso hospitalario y el paciente no había estado ingresado en los dos últimos meses y como nosocomial cuando la sintomatología fue iniciada después de 48 h del ingreso o el paciente había estado ingresado en los dos últimos meses.

La DAA se definió como la presencia de 3 o más deposiciones líquidas o semilíquidas durante el ingreso hospitalario tras el empleo de antibióticos o durante el mismo.

Se consideró colitis por *C. difficile* en aquellos pacientes con diarrea, sometidos a tratamiento antimicrobiano previo y con un estudio microbiológico de enterotoxina positivo.

Estudio microbiológico

El diagnóstico de laboratorio se basó en demostrar la presencia de toxina A de *C. difficile* en una muestra de heces mediante técnica de inmunoanálisis rápido para la detección cualitativa de la enterotoxina.

La prueba presenta una sensibilidad del 83,3%, una especificidad 96,7%, un valor predictivo positivo del 91,7% y un valor predictivo negativo del 93,2% con respecto al estudio de citotoxicidad con neutralización.

Análisis estadístico

En el análisis estadístico se empleó el test de la χ^2 y prueba exacta de Fisher para la comparación de variables categóricas. Para conocer la relación entre *C. difficile* y variables dependientes cuantitativas, se aplicó el test de la t de Student para muestras independientes (previa aplicación del test de Levene para el estudio de la homogeneidad de las variancias), en el caso de seguir una distribución normal, comprobado mediante el test de Shapiro-Wilk o el test de Mann-Whitney; en el caso, contrario se realizó un estudio de regresión logística para estudiar la relación entre *C. difficile* y las distintas variables independientes cuantitativas. Se consideró un error α igual a 0,5 para establecer valores de p estadísticamente significativos. Se utilizó el programa estadístico SPSS 9.0, con licencia para la Universidad de Valladolid.

Resultados

Durante el año 1999, 22 pacientes de los 405 que fueron intervenidos de enfermedad arterial periférica, presentaron clínica de diarrea crónica (5,4%). El 54,5% de los casos se describieron durante el mes de abril y el 27,3% durante el mes de diciembre.

El análisis microbiológico demostró toxina A positiva en

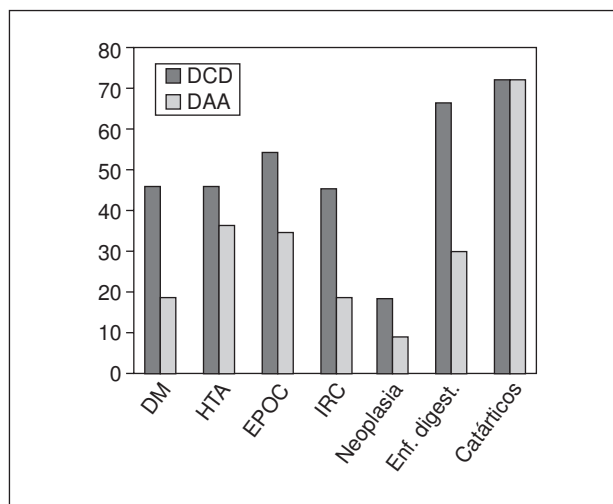


Figura 1. Factores de riesgo en pacientes con diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DCD) y diarrea asociada a antibióticos (DAA). DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRC: insuficiencia renal crónica.

11 pacientes con diarrea sometidos a tratamiento antibiótico (2,7%), todos ellos de origen nosocomial. De ellos, 3 pacientes (2,7%) fallecieron por fallo multiorgánico. La clínica de DAA se diagnosticó en 11 casos (2,7%) y no describió ninguna mortalidad.

Los factores asociados con la aparición de *C. difficile* fueron la prolongada antibioterapia preoperatoria (> 7 días) con el empleo de 2 o más antibióticos (44,4%), la diabetes mellitus (45,5%), la hipertensión arterial (45,4%), la bronquitis crónica (54,54%), la insuficiencia renal crónica (45,4%) y estados con inmunodepresión o neoplásicos (18,2%) (fig. 1).

La distribución de la edad, el sexo y otros factores de riesgo como la estancia en unidad de cuidados intensivos, la nutrición parenteral, la realización de arteriografías, los estudios diagnósticos digestivos, la administración de enemas, laxantes y anti-H₂ fueron similares en ambos grupos. También fue semejante la distribución de otras variables como el tipo de enfermedad arterial, la técnica quirúrgica empleada y la estancia media de 47,7 días (IC del 95%, 37,8-57,6) para los pacientes con DCD y de 42,7 días (IC del 95%, 34,9-43,5) para los pacientes con DAA (tabla 1).

El tiempo medio transcurrido desde el ingreso hasta el inicio del cuadro clínico de enterocolitis fue de 11,33 días (rango 3,61-27,54) para DCD y de 26,9 (rango 3-51) para DAA ($p = 0,015$), y la demora diagnóstica media (DE) para *C. difficile* se estableció en 8 días (3,31); (rango 0-10).

El tiempo medio entre el inicio del cuadro clínico y el tratamiento quirúrgico no fue significativo ($p = 0,102$), con una media de 1,64 días para los pacientes con DCD y 14 días para los pacientes con DAA.

La duración media de la clínica se estableció en 14 días (rango 3-45) para DCD y 6,45 días (rango 3-23) para DAA ($p = 0,115$).

Los antibióticos empleados en los pacientes afectados

TABLA 1. Antibióticos administrados previamente a la infección por *Clostridium difficile*

	<i>Clostridium difficile</i> positivo (%) DCD	<i>Clostridium difficile</i> negativo (%) DAA
Cloxacilina	5,2	4,16
Imipenem	0	4,16
Tazobactam-piperacilina	0	4,16
Cefazolina	26,31	16,16
Cefalexina	5,26	12,5
Cefepime	0	4,16
Cefuroxima	0	4,16
Ciprofloxacino	15,78	8,33
Ofloxacino	26,31	16,66
Cotrimoxazol	5,26	0
Gentamicina	5,26	0
Tobramicina	0	4,16
Amikacina	0	8,33
Clindamicina	10,52	4,16
Fosfocina	0	8,33

DCD: diarrea asociada a *Clostridium Difficile*; DAA: diarrea asociada a antibióticos.

TABLA 2. Complicaciones postenterocolitis en pacientes con diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DCD) y diarrea asociada a antibióticos (DAA)

	<i>Clostridium difficile</i> positivo (%) DCD	<i>Clostridium difficile</i> negativo (%) DAA	Significación estadística
Trombosis de <i>bypass</i>	20	0	NS
Infección herida	33,3	25	NS
Neumonía	13,3	0	NS
Infección urinaria	60	37,5	NS
HDA	13,3	25	NS
EAP	13,3	0	NS
ACVA	13,3	12,5	NS

Test estadístico aplicado: χ^2 .

Se considera un valor de p estadísticamente significativo cuando su valor es igual o inferior al error $\alpha 0,05$.

NS: no significativo; HDA: hemorragia digestiva alta; EAP: edema agudo de pulmón; ACVA: accidente cerebrovascular agudo.

de DCD y DAA se exponen en la tabla 2.

En los pacientes con DCD se emplearon un total de 8 antibióticos distintos, un promedio de 3,18 por paciente (rango 1-6), en el 72,7% de las ocasiones con fines terapéuticos y en el 27,3% con fines profilácticos. Los pacientes con DAA se emplearon un total de 13 antibióticos distintos, con un promedio de 3,82 por paciente (rango 1-8), en el 60% de las ocasiones con fines terapéuticos y en el 40% con fines profilácticos.

El tipo de antibiótico y el número de dosis por paciente fue similar en ambos grupos, sin diferencias significativas estadísticamente.

La duración media de la terapia antimicrobiana fue de 33 días (rango 3-74) para los pacientes con DAA y de 26,7 días (rango, 3-103) para aquellos con DCD ($p = 0,58$). En todos los casos de DAA y en el 90,9% de los casos de DCD se pudo detectar el consumo previo de, al menos, un

TABLA 3. Estudio, mediante regresión logística, de la relación de la infección y de la mortalidad por *C. difficile* entre distintas variables del estudio

	CD positivo frente a CD negativo
Edad	NS
Duración del ingreso	NS
Estancia preoperatoria	NS
N.º de AB aplicados	NS
Duración de la antibioterapia	NS
Duración del cuadro de enterocolitis	NS
	Mortalidad en CD positivo frente a mortalidad en CD negativo
Demora terapéutica	NS

CD: *Clostridium difficile*; NS: no significativo; AB: antibiótico.

antibiótico.

El tratamiento antibiótico fue suspendido en 7 de los 11 pacientes diagnosticados de DCD y en 2 de ellos ésta fue la única terapia contra DCD. Siete de 11 pacientes recibieron tratamiento antibiótico específico para la DCD, en 3 de éstos se suspendieron los antibióticos pautados anteriormente, manteniéndose en el resto. En el 57,2% de los casos el primer antibiótico específico prescrito fue metronidazol; los demás casos fueron tratados con vancomicina aislada o combinada con rifampicina. Las dosis de ambos fueron las recomendadas habitualmente pero en 4 pacientes el tratamiento fue más prolongado. El tratamiento antibiótico de la DCD se inició de forma empírica en 2 de 7 pacientes y el resto de los pacientes fueron tratados tras la detección de la enterotoxina.

Durante el año de estudio se detectó una recidiva con un tiempo de latencia de 45 días. El tratamiento aplicado fue la administración de vancomicina, rifampicina y *Lactofillus*.

La complicación más frecuente asociada al cuadro clínico de colitis por *C. difficile* fue la infección de herida quirúrgica seguida de la trombosis de *bypass*. El resto de las complicaciones se exponen en la tabla 3.

La mortalidad no pudo atribuirse de forma directa a la diarrea, si bien pudo contribuir de manera indirecta en la misma. No se objetivó como variable predictiva de supervivencia el tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico y su tratamiento.

Discusión

El diagnóstico de colitis asociada a *C. difficile* debe basarse en datos clínicos del paciente (síntomatología y antecedente de exposición previa a terapia antibiótica) y en estudios microbiológicos (citotoxicidad, detección de toxinas y/o cultivo del bacilo).

La situación real de *C. difficile* como enteropatógeno en España es desconocida y la incidencia descrita en la bibliografía es muy variable. En nuestro estudio 2,7 pacientes por cada 100 intervenciones de cirugía arterial periférica desarrollaron infección por *C. difficile*.

En el estudio se describen dos brotes epidémicos de infección por *C. difficile* en pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico por arteriopatía periférica, el primero durante el mes de abril, en el que se reconocieron dos tercios de los casos, y el segundo en el mes de di-

ciembre.

Los factores facilitadores de infección de DCD fueron la edad avanzada y el consumo de antibióticos durante el período preoperatorio. También contribuyeron otros factores como la existencia de diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica, la bronquitis crónica, la hipertensión arterial, las neoplasias y los estados de inmunodepresión, circunstancias que implican un mayor consumo de antibióticos.

El incremento de la estancia media, si bien podría predisponer a la DCD, también podría ser su consecuencia. La duración media de la clínica fue menor en los pacientes con DAA que aquellos con DCD y, además, su curso clínico fue más benigno.

El tiempo medio transcurrido desde el ingreso hasta el inicio del cuadro clínico fue más prolongado en los pacientes con DAA, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

En un enfermo no se pudo objetivar el consumo previo de antibióticos; de hecho, se hallan descritos casos de infección por DCD sin la medicación con antibióticos y por la influencia de otros factores de riesgo.

En el estudio podemos comprobar el amplio grupo de antibióticos administrados tanto a pacientes con DCD como a aquellos con DAA. No se encontraron diferencias en cuanto a la duración media de la terapia antibiótica, aunque en el 72,72% de los pacientes con DCD el antibiótico se empleó con fines terapéuticos, mientras que en el 40% de los sujetos con DAA se empleó como profilaxis quirúrgica. Estos resultados son similares a los hallados en la bibliografía. Este hecho es de gran importancia, ya que se ha demostrado que con una única dosis de cefalosporinas, el 23% de los pacientes se colonizan por *C. difficile*.

Los antibióticos implicados con más frecuencia en DCD fueron las quinolonas, las cefalosporinas de primera generación y la clindamicina y en los pacientes con DAA las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación y las quinolonas (presentando la clindamicina escasa influencia). Es bien conocida la capacidad que presentan estos antibióticos de alterar la flora intestinal e inducir cuadros de DCD y DAA. Las cefalosporinas son fármacos con un amplio empleo en el medio hospitalario y también las quinolonas, aunque la capacidad para alterar la flora bacteriana de estos últimos es menor. Los datos obtenidos son semejantes a los publicados por estudios recientes.

También se ha podido observar cómo la asociación de fármacos incrementa el riesgo de inducir DCD, especialmente cuando ésta incluye una cefalosporina y una quinolona o la clindamicina, que a veces se aplican para el tratamiento de infecciones agresivas en pacientes diabéticos o inmunodeprimidos o en infecciones nosocomiales.

La técnica de inmunoanálisis empleado para la detección de la toxina A posee una alta especificidad (96,7%) y una menor sensibilidad (83,3%), por lo cual creemos necesario la repetición del test ante un resultado negativo con una alta sospecha clínica.

El 28,6% de los sujetos recibieron tratamiento antibiótico de forma empírica, lo que demuestra un incremento de la importancia de esta enfermedad que hasta hace

pocos años era poco considerada en España.

En el contexto clínico adecuado y con el antecedente del consumo de antibióticos creemos justificada esta actitud, especialmente en pacientes ancianos, diabéticos o inmunodeprimidos.

La mayor parte de los casos fueron inicialmente tratados con metronidazol (500 mg cada 8 h, por vía oral), obedeciendo quizá a las recomendaciones para evitar el uso de vancomicina (125 mg cada 6 h, por vía oral) ante la aparición de cepas de *Enterococcus* resistentes. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la evolución de los pacientes tratados con uno u otro antibiótico.

Se observó una tendencia a prolongar el tratamiento antibiótico específico, en contra de las recomendaciones de estudios recientes. En caso de una recidiva, en vez de prolongar el tratamiento antibiótico se debe asociar la administración de resinas quelantes de la toxina o de cepas de *Lactofillus* o *Saccharomyces*.

No se pudo objetivar como variable predictiva de supervivencia el tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico al tratamiento, aunque sí se ha demostrado en algún estudio previo.

Podemos concluir que la enterocolitis pseudomembranosa es una grave complicación en pacientes con cirugía vascular. El empleo prolongado de antibioterapia, particularmente en diabéticos, debe ser evitado; el comienzo tardío de la diarrea permite diferenciarlo de la colitis isquémica y sería recomendable practicar técnicas de identificación de *C. difficile* (cultivo y/o detección de citotoxinas) en todos los pacientes sintomáticos ingresados en nuestros servicios con factores de riesgo asociados.

Bibliografía

1. Knobel H, Salvado M, Plass E, Orfila A, Llorach A, Díez A. Brote epidémico nosocomial de diarrea por *Clostridium difficile*. Estudio comparativo con la diarrea asociada al uso de antibióticos. Med Clin (Barc) 1994; 102: 165-168.
2. Gerding D, Olson M, Peterson L, Teasley D, Gebhard R, Schwartz M et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. Arch Intern Med 1986; 146: 95-100.
3. Barbut F, Corthier G, Charpak Y, Cerf M, Monteil H, Fosse T et al. Prevalence and pathogenicity of *Clostridium difficile* in hospitalized patients. Arch Intern Med 1996; 156: 1449-1454.
4. Gerding D, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. Infect Control and Hosp Epid 1995; 16: 459-477.
5. Climo M, Israel D, Wong E, Williams D, Coudron P, Markowitz S. Hospital wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile* associated diarrhea and cost. Ann Intern Med 1998; 128: 989-995.
6. Franko E, Cohen J. General surgical problems requiring operation in postoperative vascular surgery patients. Am J of Surg 1991; 162: 247-250.
7. Bulstrode N, Bradbury A, Barrett S, Stansby G, Mansfield A, Nicolaides A et al. *Clostridium difficile* colitis after aortic surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997; 14: 217-220.
8. Bliss D, Johnson S, Savik K, Clabots C, Willard K, Gerding D. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. Ann Intern Med 1998; 129: 1012-1019.
9. Shim J, Johnson S, Samore M, Bliss D, Gerding D. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhea. Lancet 1998; 351: 633-636.
10. Gerding D, Olson M, Johnson S, Peterson L, Lee J. *Clostridium difficile* diarrhea and colonization after treatment with abdominal infection regimens containing clindamycin or metronidazole. Am J of Surg 1990; 159: 212-217.
11. Pear S, Williamson T, Bettin K, Gerding D, Galgiani J. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. Ann Intern Med 1994; 120: 272-277.