

Colitis pseudomembranosa: presentación de cuatro casos

Dr. Jaime Solana de Lope,* Dr. Edgar Aguilera,** Dr. Javier I. Vinageras B.,*** Dr. Jorge Pérez Manauta*

* Servicio de Gastroenterología, Hospital Español de México. ** Residente de Gastroenterología, Hospital Español de México. *** Sección de Endoscopia, Hospital Español de México.

Correspondencia: Dr. Jaime Solana de Lope. Alejandro Dumas 334, Col. Polanco, 11560 México, D.F.

RESUMEN Antecedentes: *Clostridium difficile* es responsable del 25-30% de las diarreas asociadas a antibióticos. La manifestación más dramática de la infección por este germen es la colitis pseudomembranosa. **Métodos:** Se reportan 4 casos de colitis pseudomembranosa y se hace una revisión bibliográfica. **Resultados:** De los cuatro casos con colitis pseudomembranosa, tres ocurrieron en pacientes mayores de 80 años con enfermedades subyacentes. Todos recibieron cefalosporinas (cefuroxima, ceftriaxona, cefalexina) y uno de ellos, además, clindamicina, previamente al cuadro de colitis. El cuadro clínico se caracterizó por numerosas evacuaciones líquidas con moco (sangre en un paciente), dolor abdominal, náusea, vómito y fiebre. Todos tuvieron leucocitosis con neutrofilia y bandemia. Un paciente cursó con anasarca e hipoalbuminemia, sugestivos de enteropatía perdedora de proteínas. La sigmoidoscopia mostró placas amarillentas, elevadas, cubriendo la mucosa de recto, sigmoides y colon descendente. La respuesta al tratamiento con metronidazol o vancomicina orales fue buena. El metronidazol intravenoso fracasó en un paciente y fue útil en otro. Dos de los cuatro pacientes tuvieron recaídas. La respuesta al tratamiento de las recaídas con metronidazol oral fue buena. Un paciente tuvo dos recaídas respondiendo, finalmente, a metronidazol oral y levaduras de *Saccharomyces boulardii*. **Conclusiones:** La colitis pseudomembranosa tiene elevada morbilidad en pacientes debilitados, de edad avanzada. Las recaídas son frecuentes en estos pacientes. Si otros estudios lo corroboran, las levaduras de *S. boulardii* podrían ser de utilidad en la prevención de esta colitis y en el manejo de sus recaídas.

Palabras clave: Colitis pseudomembranosa, colitis por *clostridium difficile*, diarrea asociada a antibióticos.

INTRODUCCIÓN

A pesar del surgimiento de nuevos antibióticos de amplio espectro con pocos efectos colaterales, la diarrea asociada a antibióticos sigue siendo una complicación común. Su inci-

SUMMARY Background: *Clostridium difficile* is the cause of 25-30% of cases of antibiotic-induced diarrhea. Pseudomembranous colitis is the most dramatic manifestation of *C. difficile* infection. **Methods:** We report four cases of pseudomembranous colitis and review the literature. **Results:** Three of the four patients, were over 80 years old and had other underlying illnesses. Before they developed colitis, all had received cephalosporins (cefuroxime, ceftriaxone, cefalexine) and one of them also clindamycin. All the patients had severe watery bowel movements, with mucus (one patient had also bloody stools), abdominal pain, nausea, vomit and fever. Blood tests disclosed leucocytosis with neutrophilia and increased band neutrophils in all patients. One patient had anasarca and hypo-albuminemia, suggestive of protein losing enteropathy. Sigmoidoscopy showed raised, yellow plaques covering the rectum, sigmoid and descendent colon mucosa. The response to oral metronidazole or vancomycin was good. The response to intravenous metronidazole was good in one patient and poor in another one. Two of our patients had relapses. The response of the relapses to oral metronidazole was good. One patient had two relapses eventually responding to oral metronidazole and *Saccharomyces boulardii*. **Conclusions:** Pseudomembranous colitis has high morbidity in debilitated elderly patients. Relapses are frequent in these patients. If other studies should confirm it, *Saccharomyces boulardii* could be useful in the prevention and treatment of relapses of this colitis.

Key words: Pseudomembranous colitis, colitis due to *clostridium difficile*, antibiotic-associated diarrhea.

dencia fluctúa del 3.2 al 29/100 en estudios de pacientes hospitalizados.¹ La severidad varía de casos leves a diarrea severa con complicaciones serias.^{1,2} *Clostridium difficile* es el responsable del 25-30% de estas diarreas.³ A continuación reportamos cuatro casos de colitis pseudomembranosa.

CASO No. 1. Masculino de 81 años de edad, diabético, tratado con cefuroxima por infección de vías urinarias. Cuatro días antes de suspender el antibiótico inició con evacuaciones líquidas con moco, dolor abdominal difuso y fiebre. El laboratorio mostró leucocitosis de 19,000 con 89% segmentados, 12% de bandas. En la sigmoidoscopia se observaron múltiples placas amarillentas, redondeadas y elevadas en recto, sigmoides y colon descendente (*Figura 1*). Se inició tratamiento con vancomicina oral teniendo evolución satisfactoria. Dos semanas después de suspender el tratamiento, reinició con el mismo cuadro. Se dio tratamiento con metronidazol oral, teniendo buena respuesta. Tres semanas después de suspender el tratamiento, tuvo otra recaída. Se inició nuevamente metronidazol oral por 10 días y levaduras de *Saccharomyces boulardii* por 6 semanas, permaneciendo asintomático.

CASO No. 2. Masculino de 84 años de edad, con antecedentes de anemia y trombocitopenia por mielodisplasia, que fue internado por neumonía, siendo tratado con ceftriaxona y clindamicina. Mes y medio después presentó infección bronquial, recibiendo medicación con cefalexina. Tres semanas más tarde inició con evacuaciones líquidas con moco y estrías sanguinolentas, acompañadas de dolor abdominal difuso y febrícula. En la exploración física se le encontró en anasarca. En el laboratorio: hemoglobina de 12.0 g/dL; leucocitos de 16,900, segmentados 93.8% y 5% bandas; albúmina 1.3 g/dL (3 semanas antes de su ingreso tenía albúmina de 3 g/dL). En la sigmoidoscopia se observaron placas amarillentas elevadas en recto, sigmoides y colon descendente. La biopsia mostró epitelio superficial con solución de continuidad y acúmulo de fibrina, detritus celulares y exudado de polimorfonucleares en forma de «volcán en erupción» (*Figura 2*). Se inició tratamiento con metronidazol intravenoso. La evolución fue tórpida, por lo que se cambió el medicamento a vancomicina oral, obteniendo buena respuesta. Tres semanas después presentó una recaída. Se inició tratamiento con metronidazol oral teniendo buena respuesta.

CASO No. 3. Femenina de 84 años de edad, hipertensa, que ingresó al hospital por diabetes mellitus descompensada y neumonía basal derecha. Se manejó con ceftriaxona durante 8 días. Dos semanas después inició con dolor abdominal difuso y evacuaciones líquidas con moco, náusea y vomito. El laboratorio mostró 28,000 leucocitos, 72% de segmentados y 22% de bandas. En la sigmoidoscopia se encontraron múltiples placas amari-

llentas elevadas en recto, sigmoides y colon descendente. La biopsia mostró hallazgos compatibles con colitis pseudomembranosa. Se inició tratamiento con metronidazol intravenoso, obteniéndose buena respuesta.

CASO No. 4. Femenina de 35 años de edad tratada con cefuroxima por bronquitis aguda. Dos días antes de su ingreso, aun tomando el antibiótico, presentó evacuaciones líquidas con abundante moco, dolor abdominal difuso, náusea y vomito. El laboratorio mostró leucocitos 14,300, segmentados 85% y bandas 5%. Se realizó sigmoidoscopia encontrándose múltiples placas amarillentas en recto, sigmoides y colon descendente. Se inició tratamiento con vancomicina oral teniendo evolución satisfactoria.

DISCUSIÓN

La infección con *C. difficile* es responsable, virtualmente, de todos los casos de colitis pseudomembranosa y de aproximadamente el 20% de los casos de diarrea asociada a antibióticos sin evidencia de colitis.^{3,4}

La secuencia de eventos necesarios para la producción de la colitis son: (A) alteración de la flora bacteriana normal que permite (B) colonización con *C. difficile*, seguido por (C) liberación de exotoxinas que causan inflamación y daño mucoso.⁵ La terapia con antibióticos es el principal factor que ocasiona alteraciones de la flora bacteriana colónica. Prácticamente cualquier antibiótico puede causar la infección, pero los antibióticos de amplio espectro, con actividad contra bacterias entéricas, son los que las causan con más frecuencia (penicilinas y cefalosporinas de amplio espectro) (*Cuadro 1*).^{4,6} Nuestros pacientes recibieron este tipo de cefalosporinas (ceftriaxona, cefuroxima) y clindamicina. Las manifestaciones clínicas de la infección por *C. difficile* son muy variables. Algunos pacientes permanecen totalmente asintomáticos, mientras que otros, pueden cursar con colitis severa. La colitis pseudomembranosa es la manifestación más dramática de la infección por *C. difficile*. La diarrea, el dolor abdominal y los síntomas sistémicos tienden a ser más marcados cuando hay pseudomembranas.⁶ Una enteropatía perdedora de proteínas ha sido descrita en algunos pacientes de edad avanzada.⁷ La colonoscopia revela las características placas amarillentas, ya descritas. Habitualmente el recto y sigmoides están afectados, pero en aproximadamente 10% de los casos, la colitis está confinada al colon proximal y, por lo tanto, puede no detectarse durante la sigmoidoscopia.^{4,5} En nuestros casos las manifestaciones clínicas fueron importantes. Todos

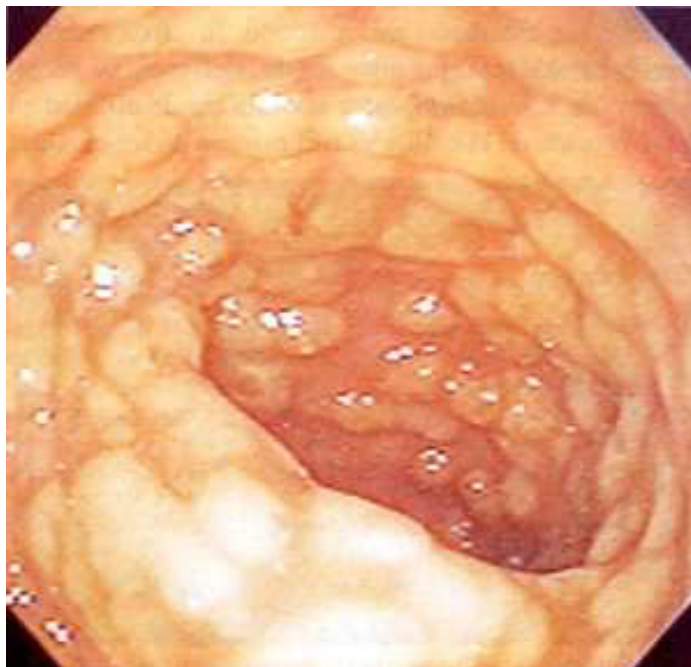


Figura 1. La sigmoidoscopia mostró múltiples placas amarillentas, elevadas en la mucosa de recto, sigmoides y colon descendente.

cursaron con leucocitosis, neutrofilia y bandemia. Uno de los pacientes llegó con hipoalbuminemia de 1.3 g/dL, teniendo dos semanas de evolución su padecimiento. Tres semanas antes de su ingreso tenía albúmina sérica de 3 g/dL. A pesar de no haber realizado pruebas para comprobar una enteropatía perdedora de proteínas, pensamos que una pérdida de proteínas a través del colon haya contribuido en esta hipoalbuminemia.

En dos de nuestros pacientes se realizaron biopsias encontrando datos compatibles con colitis pseudo-membranosa.⁴

El diagnóstico de certeza depende de la demostración de las toxinas del *C. difficile* en las heces. Existen varios inmunoensayos rápidos para poder detectarlas.⁸ En nuestro medio no contamos con ninguna de estas técnicas. Por lo tanto, estrictamente hablando, no podemos asegurar que nuestros pacientes hayan tenido infección por *C. difficile*, sin embargo, los datos clínicos y endoscópicos y la evolución de los pacientes fueron muy sugestivos. Los hallazgos endoscópicos en pacientes con colitis pseudo-membranosa son muy característicos y en nuestros casos fue muy útil el encontrarlos. Sin embargo, debemos estar conscientes que en la mayoría de los casos de infección por *C. difficile*, la sigmoidoscopia puede ser normal o mostrar sólo alteraciones inespecíficas.

El primer paso en el manejo de los pacientes con diarrea asociada a *C. difficile* es suspender la terapia antibiótica, siempre que sea posible. En los pacientes con

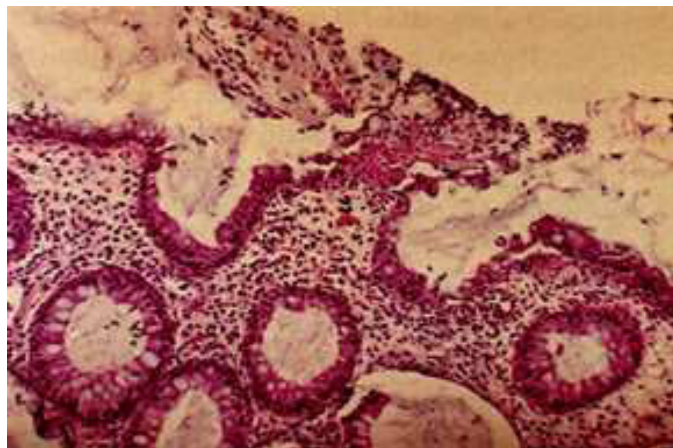


Figura 2. Epitelio con solución de continuidad y acúmulo de fibrina, detritus celulares y exudado de polimorfonucleares en forma de «volcán en erupción».

CUADRO 1
ANTIBIÓTICOS QUE PUEDEN CAUSAR COLITIS POR
C. DIFFICILE^{6,7}

Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raros
Ampicilina	Cloramfenicol	Aminoglucósidos
Amoxicilina	Eritromicina	Metronidazol
Cefalosporinas	Tetraciclinas	Vancomicina
(3a. generación)	Sulfonamidas	Bacitracina
Clindamicina	Quinolonas	Antineoplásicos*
	Trimetoprim	

*Fluoruracilo, metrotexate, doxorubicina, ciclofosfamida.

diarrea leve esto puede ser suficiente. Sin embargo, la terapia específica para erradicar al *C. difficile* debe usarse si los síntomas son severos, persistentes o si los antibióticos no pueden ser suspendidos.³ Tanto el metronidazol (250 mg c/6 horas vía oral) como la vancomicina (125 mg c/6 horas vía oral) son igualmente efectivos en tratar esta infección.⁹ El metronidazol es preferible debido a que su costo es mucho menor. Algunos autores reportan que los pacientes que no pueden tolerar el medicamento vía oral, pueden ser tratados eficazmente con metronidazol IV. La excreción de la droga en la bilis y su paso a través de la pared del colon inflamado resultan en niveles bactericidas en las heces.¹⁰ Sin embargo, existen también reportes de fracaso con metronidazol IV en el tratamiento de la colitis por *C. difficile*.¹¹ En uno de nuestros pacientes, fracasó este tratamiento. Hacen falta más estudios para definir la eficacia del metronidazol parenteral en el tratamiento de esta colitis. Una proporción sustancial de pacientes (10-20%)

tienen recaída al suspender el tratamiento.⁴ Las recaídas sintomáticas leves no requieren tratamiento. Para pacientes con diarrea más severa o persistente, se recomienda un segundo curso de metronidazol o vancomicina.⁴ La mayoría de las recaídas responden rápidamente al tratamiento. Sin embargo, desafortunadamente, más recaídas pueden ocurrir al suspender el tratamiento y algunos pacientes presentan numerosas recaídas. El 50% de nuestros pacientes tuvo recaída en comparación al 10-20% reportado en la literatura. Considerando la edad de los pacientes, 2 de los 3 pacientes mayores de 80 años tuvieron recaída (66.6%). Creemos que esto podría estar en relación a las características de nuestros pacientes: debilitados, de edad avanzada, probablemente con alteraciones en el sistema inmune. Varios reportes han mostrado que *Saccharomyces boulardii*, una levadura no patógena, en combinación con vancomicina^{2,12} o metronidazol,² es efectiva en el tratamiento de la colitis por *C. difficile*, especialmente en los casos recurrentes. Asimismo, esta levadura ha sido de utilidad en la prevención de la ocurrencia de la diarrea asociada a *C. difficile* en pacientes que reciben antibióticos betalactámicos.¹

En conclusión, la colitis pseudomembranosa es un cuadro severo con elevada morbilidad y recaídas frecuentes, especialmente en pacientes de edad avanzada con enfermedades subyacentes. El diagnóstico de certeza se realiza detectando la toxina del *C. difficile* en heces. La sigmoidoscopia muestra alteraciones muy características sólo en casos de colitis pseudomembranosa, la mayoría de las infecciones por *C. difficile* cursan con hallazgos endoscópicos normales o alteraciones inespecíficas. La respuesta al tratamiento con vancomicina o metronidazol orales es buena. El papel del metronidazol

IV debe ser estudiado más a fondo. Si otros estudios corroboran los reportes iniciales de la eficacia de las levaduras de *S. boulardii*, éstas podrían ser de utilidad en la prevención de la colitis y en el manejo de las recaídas en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Mc Farland LV, Surawicz CM, Greenberg RN y cols. Prevention of b-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 439-448.
2. Mc Farland LV, Surawicz CM, Greenberg RN y cols. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994; 271: 1913-1918.
3. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 573-581.
4. Kelly CP, Pothoulakis C, La Mont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Eng J Med* 1994; 330: 257-262.
5. Mitty RD, La Mont JT. *Clostridium difficile* diarrhea: pathogenesis, epidemiology and treatment. *The Gastroenterologist* 1994; 2: 61-69.
6. Reike CM, Messick CR. Update on *Clostridium difficile*-induced colitis, part I. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1771-1781.
7. Rybott AH, Laughon BE, Greenough III WB, Bennett RG, Thomas DR, Bartlett JG. Protein losing enteropathy associated with *Clostridium difficile* infection. *Lancet* 1989; 1: 1353-1355.
8. Doern GV, Coughlin RT, Wu L. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* associated gastrointestinal disease: comparison of a monoclonal antibody enzyme immunoassay for toxins A and B with a monoclonal antibody enzyme immunoassay for toxin A only and two cytotoxicity assays. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2042-2046.
9. Reike CM, Messick CR. Update on *Clostridium difficile* induced colitis, part II. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 1982-1901.
10. Bolton RP, Culshaw MA. Fecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut* 1986; 27: 1169-1172.
11. Oliva SL, Guglielmo BJ, Jacobs R, Pons VG. Failure of intravenous vancomycin and intravenous metronidazole to prevent or treat antibiotic associated pseudomembranous colitis. *J Infect Dis* 1989; 159: 1154-1155.
12. Kimmey MB, Elmer GW, Surawicz CM, Mc Farland LV. Prevention of further recurrences of *Clostridium difficile* colitis with *Saccharomyces boulardii*. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 897-901.