

Tratamiento quirúrgico de la colitis grave por *Clostridium difficile*

Alejandro Barrera E.¹, Cristian Gallardo V.¹, Guillermo Bannura C.¹, Felipe Illanes F.¹, Macarena Fernández A.¹, Antonella Sanghinetti M.¹, Andrea Madariaga R.² y Constanza Espinoza R.²

Surgical treatment of severe *Clostridium difficile* colitis

Introduction: *Clostridium difficile* infection is the most common healthcare associated infection (HCAI). In few severe cases it may need surgical treatment. **Objectives:** To show the results of a series treated by us. **Material and Methods:** Retrospective descriptive series of patients treated for severe *C. difficile* colitis from 2010 to 2013. **Results:** The series corresponds to 6 patients in whom severe *C. difficile* colitis was demonstrated. All had significant co-morbidities or had undergone major surgical procedures prior to infection. All showed a leukocyte count of 15,000 and had clinical or radiological evidence of colitis. Five patients were receiving specific treatment without success. The surgery performed was a total colectomy with ileostomy and closure of the rectal stump. The major morbidity was found in 4 patients with extended hospital stay for more than 15 days. Surgical mortality was two cases. Two patients were reconstituted and one of them had a second *C. difficile* infection in post operative with successful treatment. **Conclusion:** Colitis is a severe complication of *C. difficile* infection. The most recommended surgery is still total colectomy without anastomoses. Surgical mortality remains high despite advances in intensive care so HCAI control is essential in preventing it.

Key words: Severe colitis, *Clostridium difficile*, surgical treatment.

¹Servicio y Departamento de Cirugía, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Campus Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

²Alumnos Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Recibido: 4 de agosto de 2014
Aceptado: 13 de abril de 2015

Correspondencia a:
Dr. Alejandro Barrera Escobar
Nueva Providencia 1945. Of. 705
Teléfono: [+56 2] 224435192
alejandro.barrera@gtmail.com

Introducción

La diarrea por *C. difficile* es la infección asociada a la atención de salud (IAAS) más prevalente en la actualidad. Se calcula que entre 1 y 3% de la población es portador asintomático y que entre las diarreas asociadas al uso de antibióticos, *C. difficile* es responsable entre 10 al 25% de los casos. Si el uso de antibióticos se asocia a una colitis, definida como la dilatación aguda del colon, demostrada en forma clínica o radiológica, la frecuencia de aparición de *C. difficile* aumenta a 50 a 75% y entre los cuadros graves esta cifra alcanza entre 90 y 100%^{1,2}.

Si bien no existe una definición de consenso para catalogar la gravedad de una colitis por *C. difficile*, se reconoce que entre 3 a 8% de los pacientes afectados pueden presentar un curso catastrófico^{3,4} llegando a requerir cirugía para su tratamiento⁵.

El objetivo de esta comunicación es mostrar los resultados del tratamiento quirúrgico en los pacientes que nos ha correspondido tratar.

Material y Método

Se trata de una serie retrospectiva y descriptiva de los pacientes operados por una colitis grave por *C. difficile* en el Servicio de Cirugía del Hospital Clínico San Borja Arriarán entre los años 2010 y 2013.

Se define como colitis grave por *C. difficile* la presencia de signos clínicos (distensión abdominal) o radiológicos (engrosamiento parietal o sospecha de perforación), asociados a un cuadro de sepsis de foco abdominal que requieren tratamiento quirúrgico.

Todos los pacientes fueron incorporados a una base de datos desarrollada en una planilla Excel, luego de su autorización mediante el consentimiento informado, donde se consignaron sus datos epidemiológicos como edad, género, comorbilidades y aspectos clínicos, como estadía hospitalaria, intervalo entre el ingreso y el diagnóstico de infección por *C. difficile* y cirugía, exámenes de laboratorio, estadía post operatoria y resultado del tratamiento médico y quirúrgico. Se consideró morbilidad mayor toda aquella que

Artículo Original

prolonga la estadía hospitalaria más allá de 15 días o en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) más de 7 días. Como mortalidad operatoria se consideró la intra-hospitalaria, aun cuando ocurriera más allá de los 30 días.

Resultados

La serie corresponde a 6 pacientes, 3 de género masculino, con un promedio de edad de 49,5 años, con rangos de 22 a 75. Cuatro pacientes son > 65 años. Cuatro pacientes presentaban comorbilidades importantes, entre las que destacan la enfermedad inflamatoria intestinal en 2 pacientes, enfermedad renal crónica en hemodiálisis luego del tratamiento de una neoplasia ginecológica en un paciente, y una granulomatosis de Wegener con vasculitis pulmonar en un paciente. Los dos pacientes que no presentaban

comorbilidades al momento de su ingreso fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores, una histerectomía por inercia uterina y una artroplastía total de cadera bilateral por artrosis. Todos los pacientes recibieron antibióticos en algún momento de su evolución, previo a la infección por *C. difficile*.

La estadía previa al diagnóstico de colitis por *C. difficile* fue de 19 días en promedio, con extremos de 1 y 60 días. En todos los casos de esta serie el diagnóstico fue realizado por presencia de toxina en las deposiciones. Se necesitaron entre una y 4 muestras para la confirmación diagnóstica. En cinco pacientes fue necesaria más de una muestra. Cinco pacientes recibieron tratamiento antibiótico para la diarrea con metronidazol y/o vancomicina por vía oral. La falta de respuesta fue determinada por la progresión de la distensión abdominal, la persistencia de la diarrea o la sospecha radiológica de perforación colónica.

Todos los pacientes presentan leucocitos sobre 15.000 por mm³ y elevación de la Proteína C reactiva (PCR) sobre los 5 mg por decilitro. Sólo dos pacientes presentaron elevación del lactato sérico por sobre los 12 mg por decilitro en el pre-operatorio. En cuatro pacientes se realizó una tomografía computada de abdomen que mostró una colitis extensa, con engrosamiento de la pared colónica y presencia de líquido libre, sin neumoperitoneo, aunque en un paciente se planteó la posibilidad de una perforación cubierta del colon transverso. Sólo un paciente presentó un deterioro de la función renal en el pre-operatorio, por lo que fue necesaria la terapia de sustitución renal en el post-operatorio inmediato.

La cirugía se realizó en promedio a los 6 días del diagnóstico de colitis con extremos de 1 y 10 días. En un caso la indicación de la cirugía fue de emergencia por un cuadro de peritonitis con sospecha de perforación colónica y en los 5 restantes fue por falta de respuesta al tratamiento y evidencias clínicas o radiológicas de colitis (Figuras 1 y 2). Todos los pacientes presentaban taquicardia (frecuencia cardíaca sobre 110 por min en reposo), pero ninguno presentaba hipotensión arterial. En todos los casos la cirugía efectuada fue una colectomía total con cierre del muñón rectal e ileostomía terminal.

La estadía hospitalaria post-operatoria promedio fue de 16 días, con extremos de 7 y 45. En cuatro pacientes se registró una estadía hospitalaria superior a 15 días y en 3 la estadía en UCI fue superior a una semana. En estos casos el motivo de la estadía prolongada fue por complicaciones quirúrgicas que requirieron una reintervención (evisceración y desprendimiento de ileostomía); en otro, por un cuadro séptico no controlado; y en un tercero, por una falla respiratoria que requiere ventilación mecánica invasiva. La mortalidad operatoria es de dos casos, uno con un cuadro séptico no controlado que fallece a los 45 días sin complica-

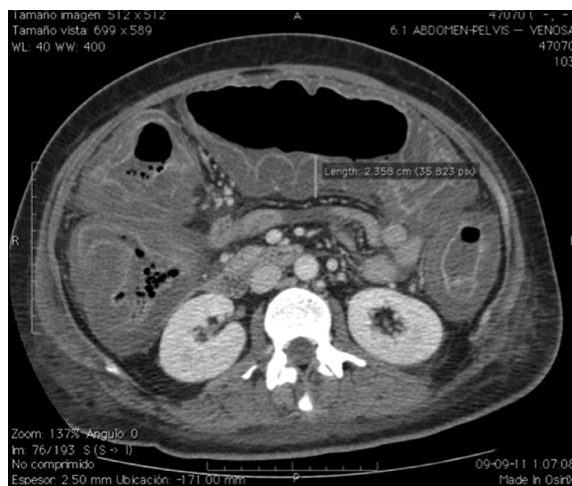


Figura 1. TC abdomen con evidencia de colitis extensa.



Figura 2. Distensión abdominal masiva por colitis grave.

ción quirúrgica y una paciente en que se demuestra una recurrencia de una neoplasia ginecológica por lo que su familia decide limitar el esfuerzo terapéutico y fallece a los 6 días de la cirugía.

La anatomía patológica de la pieza operatoria en todos los casos mostró una colitis extensa con presencia de pseudomembranas, compatible con infección por *C. difficile* (Figura 3). En ninguno de los casos se demostró una perforación macroscópica o cubierta en los hallazgos quirúrgicos o de la anatomía patológica.

Discusión

La infección por *C. difficile* constituye un problema de salud pública y en la actualidad corresponde a la IAAS más prevalente en el mundo occidental. Entre los factores de riesgo para contraer esta infección se señalan la edad avanzada, el uso de antibióticos y la hospitalización de urgencia⁶. El aumento de la incidencia registrado en los años recientes ha sido atribuido a la aparición de cepas hipervirulentas, con mayor producción de toxinas, con polimorfismo de ellas y que pueden afectar a población sin factores de riesgo⁷. A pesar que la mayoría de los casos responde adecuadamente al tratamiento antibiótico oral con metronidazol o vancomicina, entre 3 y 5% de los pacientes presenta colitis grave, con síntomas de toxicidad sistémica, disfunción orgánica y necesidad de soporte ventilatorio o hemodinámico. En ellos se reconocen algunos antecedentes importantes, como son: la presencia de comorbilidades graves, inmunodepresión, presencia de enfermedad inflamatoria intestinal y el uso de inhibidores de la acidez gástrica⁸⁻¹⁰. Todos presentes en nuestra serie.



Figura 3. Pieza operatoria abierta, colitis con pseudo-membranas.

No existe una definición consensuada para la colitis grave por *C. difficile*. Esto, dado que los trabajos sobre esta materia son reportes de casos retrospectivos y la forma de evaluar los pacientes y definir su gravedad es distinta en cada uno de ellos. Sin embargo, en la gran mayoría se reconoce que la elevación del recuento de leucocitos, la distensión abdominal, los signos de irritación peritoneal, el compromiso hemodinámico y la evidencia radiológica de colitis son índices de gravedad⁹⁻¹². Estos hallazgos se resumen en la Tabla 1. Podemos observar que en nuestra serie, la gran mayoría de estos factores se encuentran presentes.

Frente a la colitis grave por *C. difficile*, la alternativa inicial de tratamiento es la terapia médica. El uso de antibióticos por vía oral se mantiene como la principal alternativa terapéutica. Se debe considerar que la respuesta al metronidazol es menor en estos

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento quirúrgico

Indicador	Carchman ⁹	Bignardi ¹⁰	Osman ¹¹	Butala ¹²	Barrera
Recuento de blancos elevado	> 35.000		> 16.000	> 16.000	> 15.000
Lactato sérico	elevado		elevado	elevado	elevado
Signos peritoneales	presente	presente	presente		presente
Distensión abdominal	presente	presente	presente		presente
Falla orgánica	presente	ausente	presente	presente	
Hipotensión	presente	< 90 sistólica	< 90 sistólica		
Taquicardia		> 100	> 100		> 110
PCR					> 5
Drogas vaso activas	sí		sí		no
Hallazgo radiológico de colitis o perforación	presente		presente		presente
Edad	> 80	> 70		> 65	

Artículo Original

pacientes, con tasas de éxito cercanas a 75%, al compararla con la vancomicina, que presenta tasas de respuesta cercanas a 95%^{13,14}, por lo que esta última debiera ser la alternativa de elección en estos casos. Para el tratamiento inicial se recomienda una dosis de 125 mg cada 6 h, pero en caso de ausencia de respuesta en 24 h se debe aumentar a 500 mg cada 6 h. En los pacientes que cursan con obstrucción intestinal, vómitos profusos o ileo importante se debe considerar el tratamiento endovenoso con metronidazol o vancomicina administrada por enemas¹⁵. El período de observación no debiera exceder las 48 h y ante la ausencia de respuesta a la terapia antibiótica, o a la aparición de signos o síntomas de una complicación se debe considerar el tratamiento quirúrgico.

En distintas series se ha demostrado una disminución de la morbilidad y la mortalidad en los pacientes operados al compararlos con los tratados en forma no quirúrgica. Pese a esto, la mortalidad quirúrgica persiste elevada y corresponde aproximadamente a 10 veces la mortalidad de la colectomía de urgencia por una crisis grave de colitis ulcerosa^{16,17}, lo que demuestra que la remoción del colon en estos pacientes no logra controlar el compromiso sistémico ni las otras patologías que llevaron al paciente a la infección por *C. difficile*.

La alternativa quirúrgica más utilizada es la colectomía total con ileostomía terminal y cierre del muñón rectal^{5,16}. La intervención quirúrgica precoz (antes de las 48 h) se asocia con mejores resultados. Por esta razón es de suma importancia reconocer estos pacientes para ofrecer un tratamiento quirúrgico oportuno, idealmente antes del desarrollo de la falla orgánica múltiple.

En los últimos años se han utilizado otras alternativas antes de indicar la cirugía, como la bacterioterapia fecal, que en estudios no controlados ha demostrado un alto grado de éxito. Se debe señalar que el donante debe ser sometido a un tamizaje de enfermedades infecciosas transmitidas por las heces y se tiene que considerar el tiempo de recolección y procesamiento del espécimen¹⁸, por lo que en pacientes con cuadros graves puede no ser la mejor alternativa. Este tratamiento puede ser administrado por sonda nasogástrica o por enemas.

Desde punto de vista quirúrgico, se han intentado resecciones segmentarias, con resultados claramente más pobres que la colectomía total, y en los últimos años se ha intentado la ileostomía en asa descompresiva, con lavados anterógrados de polietilenglicol y vancomicina¹⁹. Los resultados iniciales son prometedores, pero faltan estudios con un mayor número de pacientes. Probablemente se constituya en una buena alternativa para los pacientes con cuadros refractarios

que aún no desarrollan la falla orgánica múltiple, con el objetivo de preservar el colon.

A pesar del bajo número de pacientes afectados, la gravedad y el impacto económico en los costos asociados al cuidado de salud hace que la prevención de las IAAS sea la alternativa más efectiva en el manejo de la enfermedad asociada a *C. difficile*.

Conclusión

La colitis es una complicación grave, aunque poco frecuente de la infección por *C. difficile*. La cirugía más aceptada continúa siendo la colectomía total sin anastomosis, aunque se estudian alternativas menos invasivas. La morbilidad y la mortalidad quirúrgica continúan elevadas pese a los adelantos en la terapia intensiva, por lo que el control de las IAAS es fundamental en su prevención.

Resumen

Introducción: La infección por *C. difficile* es la más frecuente de las infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS). En algunos casos muy graves puede ser necesario el tratamiento quirúrgico. **Objetivos:** Mostrar los resultados de la serie tratada por nuestro grupo. **Material y Método:** Serie retrospectiva descriptiva de los pacientes operados por colitis grave por *C. difficile* desde el 2010 al 2013. **Resultados:** La serie corresponde a 6 pacientes en los que se demostró la presencia de una colitis grave por *C. difficile*. Todos presentaban comorbilidades importantes o habían sido sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores previos a la infección. Los estudios de laboratorio mostraban un recuento de leucocitos sobre 15.000 y evidencia clínica o radiológica de colitis en todos los casos. Cinco pacientes se encontraban recibiendo tratamiento específico sin éxito. La cirugía efectuada fue una colectomía total con ileostomía terminal y cierre del muñón rectal. La morbilidad mayor se encuentra en 4 casos con prolongación de la estadía hospitalaria por sobre los 15 días. La mortalidad quirúrgica es de dos casos. Dos pacientes ya fueron reconstituidos, uno de ellos presentó una segunda infección por *C. difficile* en el post operatorio, tratada exitosamente. **Conclusión:** La colitis es una complicación grave de la infección por *C. difficile*. La cirugía más aceptada continúa siendo la colectomía total sin anastomosis. La mortalidad quirúrgica continúa alta, pese a los adelantos en la terapia intensiva por lo que el control de las IAAS es fundamental en su prevención.

Palabras clave: Colitis grave, *Clostridium difficile*, tratamiento quirúrgico.

Referencias

- 1.- Bartlett J. Antibiotic-Associated Diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-9.
- 2.- Riggs M, Sethi A, Zabarsky T, Eckstein E, Jump R, Donskey C. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and non-epidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 992-8.
- 3.- Adams S, Mercer D. Fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 450-5.
- 4.- Potter V, Aravinthan A. Identifying patients at risk of severe *Clostridium difficile*-associated disease. *Br J Hosp Med* 2012; 73: 265-70.
- 5.- Kluboka A, Markelov A. Current status of surgical treatment for fulminant *Clostridium difficile* colitis. *World J Gastrointest Surg* 2013; 5: 167-72.
- 6.- Cecil J. *Clostridium difficile*: Changing epidemiology, treatment and infection prevention measures. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14: 612-9.
- 7.- Lessa F, Gould C, McDonald L. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clin Infect Dis* 2012; 55 suppl 2: s65-s70.
- 8.- Markelov A, Livert D, Kohli H. Predictors of fatal outcome after colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis: a 10-year experience. *Ann Surg* 2011; 77: 977-80.
- 9.- Carchman E, Peitzman A, Simmons R, Zuckerbraun B. The role of acute care surgery in the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile*-associated disease. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 789-800.
- 10.- Bignardi G. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998; 40: 1-15.
- 11.- Osman K, Ahmed M, Hamad M, Mathur D. Emergency colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis: Striking the right balance. *Scan J Gastroenterol* 2011; 46: 1222-7.
- 12.- Butala P, Divino C. Surgical aspects of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Am J Surg* 2010; 200: 131-5.
- 13.- Zar F, Bakkanagari S, Moorthi K, Davis M. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 302-7.
- 14.- Musher D, Nuila F, Logan N. The long term outcome of treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 523-4.
- 15.- Kazanowsky M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzbieniak Z. *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities-a systematic review. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 223-32.
- 16.- Bhangu A, Nepogodiev D, Gupta A, Torrance A, Singh P. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for *Clostridium difficile* colitis. *Br J Surg* 2012; 99: 1501-13.
- 17.- Kaplan G, McCarthy E, Ayanian J, Korzenik J, Hodin R, Sands B. Impact of Hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 680-7.
- 18.- Gustafsson A, Lund-Tonnesen S, Berstad A. Fecal short-chain fatty acids in patients with antibiotics-associated diarrhea, before and after faecal enema treatment. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 721-7.
- 19.- Neal D, Alverdy C, Hall E. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg* 2011; 254: 423-7.