

## Colitis por *Clostridium difficile* durante el tratamiento de tuberculosis

Daniela Shveid Gerson,\* Sofía Jimena Canales Albarrán,\* Juan Manuel Muñoz Bravo,\*\* Francisco Moreno Sánchez\*\*\*

### RESUMEN

Se sabe que, de los antibióticos contra tuberculosis, la rifampicina es la que provoca más alteración en la flora intestinal, pero no es un antibiótico reconocido ni con una relación causal establecida con la infección por *Clostridium difficile*, como las cefalosporinas y la clindamicina. Aquí surge el debate acerca de si continuar el tratamiento antifímico en pacientes con esta colitis infecciosa. En cuanto al desarrollo de cepas resistentes, existen escasas pruebas actuales para corroborarlo, como las tiras Etest, por lo que se requieren más estudios confirmatorios. Se presenta el caso de una mujer de 83 años de edad que acudió por cuadro de dolor abdominal y diarrea sin moco ni sangre de tres semanas de evolución. Contaba con varios antecedentes de importancia: fibrilación auricular, enfermedad de Parkinson e hipertensión arterial. Tres meses previos a su ingreso, se le diagnosticó tuberculosis pleural, por lo que recibió tratamiento con antifímicos, incluyendo rifampicina y decorticación. El objetivo de este reporte de caso es analizar la probable relación que existe entre la rifampicina y la aparición de infección por *Clostridium difficile*, y el efecto que ésta podría tener sobre el desarrollo de cepas resistentes a rifamicinas.

**Palabras clave:** *Clostridium difficile*, rifampicina, tuberculosis, resistencia.

**Nivel de evidencia:** IV

### *Clostridium difficile* colitis during tuberculosis treatment

#### ABSTRACT

It is well known that within the treatment for tuberculosis, rifampicin is the antibiotic that changes the intestinal microbiome the most, but it is not recognized as one of the most frequent causative antibiotics of *Clostridium difficile* infection, such as cephalosporins and clindamycin. This is why there is a constant debate regarding whether or not to suspend the Tb medications in patients with *Clostridium difficile* colitis. Regarding the development of resistant strains, there are few tests, like the Etest strips, that confirm their presence; we are in need of newer tests to assess these findings. We present the case of an 83-year-old female who came to the clinic because of a three-week-long case of abdominal pain and diarrhea without dysenteric characteristics. Her medical history included Parkinson's disease, atrial fibrillation and hypertension. Three months before her current condition, she was diagnosed with pleural tuberculosis, and was treated with surgical decortication and Tb antibiotics, including rifampicin. The purpose of this case report is to analyze the relationship between rifampicin and infection by *Clostridium difficile*, and the effect that rifamycins may have in the development of resistant strains.

**Key words:** *Clostridium difficile*, rifampicin, tuberculosis, resistance.

**Level of evidence:** IV

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis sigue siendo una enfermedad infecciosa con alto índice de mortalidad a nivel mundial. El *Clostridium difficile* es una infección bacteriana causada generalmente por erradicación de flora colónica o uso de antibióticos. La presentación de *Clostridium difficile* en un paciente con tratamiento antifímico denota una resistencia a los antibióticos utilizados; por lo general, el *Clostridium* es susceptible a agentes como la rifampicina, medicamento esencial dentro del tratamiento de la tuberculosis. Se presenta el caso de una paciente con infección de

\* Medicina Interna, residente de tercer año.

\*\* Medicina Interna, residente de segundo año.

\*\*\* Profesor titular del Curso de Postgrado de Medicina Interna.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 15/02/2018. Aceptado: 15/05/2018.

Correspondencia: Daniela Shveid Gerson

Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, 01120, Del. Álvaro Obregón,

Ciudad de México. Tel. +52 (55) 5230-8000

E-mail: daniela.shveid.gerson@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:

<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

*Clostridium difficile* mientras recibía tratamiento para tuberculosis pleural.

El objetivo de este reporte de caso es analizar la probable relación que existe entre la rifampicina y el desarrollo de infección por *Clostridium difficile*, así como el efecto que esto podría tener sobre el desarrollo de cepas resistentes a rifamicinas.

### REPORTE DEL CASO

Se trata de una mujer de 83 años de edad que acudió a consulta debido a un cuadro de diarrea (sin moco ni sangre) de tres semanas de evolución, asociado a dolor abdominal generalizado. Dentro de sus antecedentes médicos de importancia destacaban: enfermedad de Parkinson en tratamiento con levodopa/benserazida, fibrilación auricular paroxística controlada con propafenona e hipertensión arterial sistémica en manejo farmacológico con amlodipino/valsartán. Tres meses previos a su padecimiento de ingreso, se le diagnosticó tuberculosis pleural, con crecimiento de *Micobacterium tuberculosis* en el cultivo de líquido pleural; el reporte de patología confirmó la presencia de una pleuritis granulomatosa. Recibió tratamiento quirúrgico con decorticación y se inició terapia antituberculosa con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol durante los primeros dos meses. Posteriormente, se continuó con un esquema doble de rifampicina e isoniazida durante un mes, hasta el desarrollo de *Clostridium difficile*.

A su ingreso al hospital, la paciente se encontraba con deshidratación y requirió de soluciones endovenosas y abordaje de la diarrea. Se solicitaron estudios de laboratorio, entre los cuales destacaba leucocitosis en 14 mil ( $4.5-10.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), elevación de proteína C reactiva en 3.0 (0-0.3 mg/dL) y toxinas A y B para *Clostridium difficile* positivas (durante su tercer mes de tratamiento para tuberculosis), por lo que se decidió iniciar abordaje con vancomicina 125 mg cada seis horas VO y suspender la medicación previa con rifampicina e isoniazida.

Durante su estancia intrahospitalaria cursó de manera favorable, sin eventualidades, y se egresó sin complicaciones. Luego, se reinició el tratamiento previo con isoniazida y rifampicina para completar cuatro meses en total de este esquema.

### DISCUSIÓN

Se han reportado casos de colitis por *Clostridium difficile* relacionados con el uso de tratamiento antituberculoso. Especialmente, se ha postulado a la

rifampicina como el principal causante, pues es de los fármacos antifímicos de primera línea que más efecto tienen en la alteración de la flora intestinal. Sin embargo, la asociación no es tan clara como con el resto de los antibióticos ya establecidos, como cefalosporinas de tercera generación, quinolonas o clindamicina. Discutimos la asociación entre el *Clostridium difficile* y la tuberculosis en el tratamiento con rifampicina, dada la supuesta resistencia al fármaco por sus acciones contra el microorganismo.

Sun y sus colaboradores reportaron en 2013 el caso de una paciente con tuberculosis pericárdica que desarrolló colitis pseudomembranosa durante el cuarto mes de tratamiento con antifímicos, incluyendo rifampicina.<sup>1</sup> Es importante mencionarlo, ya que la mayoría de los casos descritos se tratan de tuberculosis pleural o pulmonar, pero deben tomarse en cuenta todos los sitios de afección por tuberculosis.

En el trabajo de Fekety y su grupo se abordan seis casos de pacientes de edad avanzada que estaban en tratamiento con rifampicina para tuberculosis y que desarrollaron infección por *Clostridium difficile*, aunque se hace mención de que tres pacientes también recibieron otros antimicrobianos; sin embargo, sí se aisló una cepa de *Clostridium difficile* resistente a rifampicina.<sup>2</sup> Posteriormente, otros autores, como Curry (2009), Uyen y sus respectivos equipos, han encontrado resistencia primaria a rifampicina y resistencia genética cruzada a rifamicinas.<sup>3</sup>

En un estudio publicado en 2011 por Miller y sus colegas, hallaron dos mutaciones posibles para dicha resistencia: S488P y S498T en el gen rpoB. La posición S498 en el gen rpoB de *Clostridium difficile* ha sido relacionada al polimorfismo A477 en *Staphylococcus aureus*, el cual ya había mostrado relación con la resistencia a rifamicinas. Se considera que la resistencia está relacionada con una modificación estructural del sitio de anclaje de rifamicinas.<sup>4</sup> Recientemente, Lee publicó un trabajo de más de 19 mil pacientes en tratamiento con medicamentos antituberculosos y reportó una incidencia de infección por *Clostridium difficile* de 2.83 casos por cada mil adultos; de ellos, el 94% estaban en terapia con rifampicina. La suspensión del tratamiento antifímico versus la continuación del mismo no demostró una mejoría significativa en el cuadro diarreico, por lo que se concluyó que la decisión de suspender el tratamiento antifímico se debe basar en el estatus de la infección por tuberculosis.<sup>5</sup>

El uso de la rifampicina y rifaximina como alternativa para el tratamiento de infecciones por *Clostridium difficile* es un tema debatido. Se ha reportado resistencia; sin embargo, no existen pruebas comer-

ciales para valorarla, a excepción de una prueba llamada Etest, y la base molecular de su resistencia no ha sido estudiada a fondo. Las tiras Etest valoran la susceptibilidad de microorganismos a distintos antimicrobianos, como en el caso de *Clostridium difficile* a clindamicina, metronidazol, moxifloxacino y rifampicina. En un estudio publicado en *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* en 2008, se propuso una prueba para valorar la susceptibilidad de 80 muestras de *Clostridium difficile* a rifampicina. El 17.5% de las muestras fueron resistentes, y se observó que el 64% correspondía al grupo BI/NAP1/027, además de contener una mutación en el gen *rpoB*, mutación que confiere resistencia a rifampicina y, por ende, rifaximina. Algunas mutaciones de este gen se han documentado en *Staphylococcus aureus* y *Mycobacterium tuberculosis*, y se caracterizan por sustituciones de la secuencia de aminoácidos.<sup>6</sup> En otro estudio de la misma revista en 2012, se utilizaron las tiras Etest para demostrar resistencia a rifampicina, y se observó que las cepas resistentes a rifampicina fueron también resistentes a clindamicina y moxifloxacino, o multidrogoresistentes (en 22 casos de 80, que corresponden a 27.5% de ellos), lo cual, a su vez, fue más frecuente en el grupo BI/NAP1/027.<sup>7</sup>

Más adelante, además de la resistencia a rifampicina y fármacos de segunda línea en el tratamiento de tuberculosis (cepas RT017), se ha reportado la presencia de infecciones por cepas de *Clostridium difficile* productoras de toxina B (con toxina A negativa) principalmente, con una prevalencia de hasta 95% en centros especializados en el tratamiento de tuberculosis.<sup>8,9</sup>

El reporte de caso presentado se suma a la evidencia documentada en la literatura en los últimos años respecto a la asociación entre *Clostridium difficile* y el tratamiento para tuberculosis. Se cree que esta asociación se debe a cambios en la flora provocados por rifampicina, fármaco indispensable para la cura de la tuberculosis. En este caso, se suspendió el antifímico mientras se trataba la infección por *Clostridium difficile*; después, se siguió con el procedimiento inicial; sin embargo, aún existe controversia entre continuar o suspender el tratamiento antifímico con fármacos como rifampicina o quinolonas incluidos.

## CONCLUSIONES

En este reporte de caso no se evidenció recurrencia de la infección tras el procedimiento convencional con vancomicina, a pesar de retomar el tratamiento para tuberculosis; por ello, parece segura la conducta tomada en esta paciente.

En aquellos con diarrea y tuberculosis, se debe sospechar colitis por *Clostridium difficile*, incluso, considerar a los de tratamiento con antifímicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sun YX, Zhao YT, Teng LL, Jiang H, Shao L. *Clostridium difficile* infection associated with antituberculous agents in a patient with tuberculous pericarditis. *Intern Med*. 2013; 52 (13): 1495-1497.
2. Fekety R, O'Connor R, Silva J. Rifampin and pseudomembranous colitis. *Rev Infect Dis*. 1983; 5 (Suppl 3): S524-527.
3. Curry S, Marsh J, Shutt K, Muto C, O'Leary M, Saul M et al. High frequency of rifampin resistance identified in an epidemic *Clostridium difficile* clone from a large teaching hospital. *Clin Infect Dis*. 2009; 48 (4): 425-429.
4. Miller MA, Blanchette R, Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P. Divergent rifamycin susceptibilities of *Clostridium difficile* Strains in Canada and Italy and predictive accuracy of rifampin etest for rifamycin resistance. *J Clin Microbiol*. 2011; 49 (12): 4319-4321.
5. Lee YM, Huh KC, Yoon SM, Jang BI, Shin JE, Koo HS et al. Incidence and clinical outcomes of *Clostridium difficile* infection after treatment with tuberculosis medication. *Gut Liver*. 2016; 10 (2): 250-254.
6. O'Connor JR, Galang MA, Sambol SP, Hecht DW, Vedanta G, Gerding DN et al. Rifampin and rifaximin resistance in clinical isolates of *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52 (8): 2813-2817.
7. Tenover FC, Tickler IA, Persing DH. Antimicrobial-resistant strains of *Clostridium difficile* form North America. *Antimicrobial Agents Chemother*. 2012; 56 (6): 2929-2932.
8. Kullin B, Wojno J, Abratt V, Reid SJ. Toxin A-negative toxin B-positive ribotype 017 *Clostridium difficile* is the dominant strain type in patients with diarrhoea attending tuberculosis hospitals in Cape Town, South Africa. *Eur J Clin Microb Infect Dis*. 2017; 36 (1): 163-175.
9. Dang U, Zamora I, Hevener K, Adhikari S, Wu X, Hurdle J. Rifamycin resistance in *Clostridium difficile* is generally associated with a low fitness burden. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016; 60 (9): 5604-5607.