

Alanís Naranjo, José Martín<sup>1</sup>  
Morales Miranda, Edwin Ariel<sup>1</sup>

## Infeción grave por *Clostridioides difficile* asociada a antibiótico intraperitoneal | Severe *Clostridioides difficile* infection associated with intraperitoneal antibiotics

Fecha de aceptación: abril 2022

### Resumen

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de infección por *Clostridioides difficile* (CD) es la exposición a antibióticos. En la literatura existe información limitada sobre el riesgo de infección por CD con el uso intraperitoneal de antibióticos.

Presentamos el caso de un paciente de 38 años, con antecedente de enfermedad renal terminal en tratamiento con diálisis peritoneal (DP) cíclica continua con episodio de peritonitis asociada a DP un mes previo a su ingreso, tratado de forma ambulatoria con antibiótico intraperitoneal durante 21 días (vancomicina más ceftazidima). Líquido de diálisis peritoneal sin criterios para peritonitis (leucocitos 20/mm<sup>3</sup>, 30% polimorfonucleares). Los cultivos no reportaron aislamiento de patógenos. Se determinó toxina A-B de CD positiva en heces. Se indicó vancomicina 125 mg vía oral cada seis horas. Se egresó al paciente por mejoría clínica tras completar 10 días de tratamiento con antibiótico.

**Palabras clave:** *Clostridioides difficile*, antibiótico intraperitoneal, diálisis peritoneal, peritonitis.

### Abstract

Exposure to antibiotics is considered the most important risk factor for the development of *Clostridioides difficile* (CD) infection. There is limited information in the literature on the risk of CD infection with intraperitoneal antibiotic use.

We present the case of a 38-year-old patient, with a history of end-stage renal disease treated with continuous cyclic peritoneal dialysis (PD) with an episode of peritonitis associated with PD one month prior to admission; treated as outpatient with intraperitoneal antibiotics for 21 days (vancomycin plus ceftazidime). Peritoneal dialysis fluid without criteria for peritonitis (leukocytes 20/mm<sup>3</sup>, 30% polymorphonuclear). Cultures did not report isolation of pathogens. There was positive CD toxin A-B determination in feces. Vancomycin 125 mg orally every six hours was indicated. He was discharged due to clinical improvement after completing 10 days of antibiotic management.

**Keywords:** *Clostridioides difficile*, intraperitoneal antibiotic, peritoneal dialysis, peritonitis.

### Introducción

Desde el año 2000 la incidencia de la infección por *Clostridioides difficile* (CD) ha aumentado tanto en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio.<sup>1</sup>

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de infección por CD es la exposición a antibióticos. La administración de estos fármacos altera la microbiota intestinal, proporcionando un "nido" para el desarrollo de CD. El mayor riesgo de infección por CD es durante el primer mes tras el uso de antibióticos. Por lo tanto, la exposición más prolongada a los antibióticos como la toma múltiples de éstos aumenta el riesgo de dicha infección.<sup>2</sup>

En la literatura existe información limitada sobre el riesgo de infección por *Clostridioides difficile* por el uso intraperitoneal de antibióticos.<sup>3</sup> Reportamos el caso de un paciente de 38 años con infección grave por CD asociada al uso de antibióticos vía intraperitoneal.

### Caso clínico

Se trata de un paciente de 38 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 con 16 años de diagnóstico, en control con insulina glargina 18 UI, hipertensión arterial sistémica de tres años de diagnóstico tratada con nifedipino 30 mg cada

<sup>1</sup> Medicina Interna, Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, Ciudad de México

Correspondencia: Dr. José Martín Alanís-Naranjo

Avenida Tláhuac 4866, Colonia San Lorenzo Tezonco, Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México

Dirección electrónica: martin.alanis.n@gmail.com

12 horas, enfermedad renal terminal en tratamiento mediante diálisis peritoneal (DP) cíclica continua desde septiembre de 2018. Tuvo un episodio de peritonitis asociada a DP de "cultivo negativo" un mes antes de su ingreso, tratado con antibiótico intraperitoneal durante 21 días de forma ambulatoria debido a la contingencia por COVID-19 (vancomicina 1 g cada cinco días más ceftazidima 1 g cada 24 horas), mostró mejoría clínica.

Comenzó su padecimiento actual una semana después de terminar el tratamiento con antibiótico, con dolor abdominal generalizado de intensidad moderada y evacuaciones líquidas en 10 ocasiones en promedio al día. Se agregó fiebre de 39 °C, por lo que fue traído a Urgencias.

Sus signos vitales al ingreso fueron: TA: 110/70 mmHg, FC 80 lpm, FR 20 rpm, temperatura 37.5 °C y SO<sub>2</sub> 94% al aire ambiente. Somatometría: peso 78 kg, talla: 1.75 e IMC 25.4 kg/m<sup>2</sup>. En la exploración física se observó palidez de tegumentos, dolor abdominal en la palpación profunda generalizada, rebote negativo, peristalsis presente. Sin evidencia de infección en el sitio de salida del catéter de diálisis peritoneal.

La gasometría arterial con pH 7.42, pCO<sub>2</sub> 33 mmHg, pO<sub>2</sub> 54 mmHg, HCO<sub>3</sub> 21.4 mmol/L, SpO<sub>2</sub> 93%, lactato 1.8 mmol/L. Se tomó radiografía de tórax sin alteraciones en parénquima pulmonar con prueba rápida COVID-19 negativa.

Ingresó al Servicio de Medicina Interna por sospecha de peritonitis asociada a diálisis peritoneal y síndrome urémico.

Los estudios de laboratorio reportaron creatinina 14.44 mg/dl, urea 167.9 mg/dl, BUN 78.5 mg/dl, potasio 3.7 meq/L, albúmina 2.1 g/dl, leucocitos 16 300/mm<sup>3</sup> a expensas de neutrofilia, Hb 9.7 g/dL, VCM 82.6 fL, HCM 27.2 pg (cuadro 1). Los análisis de líquido de diálisis peritoneal sin criterios para peritonitis (leucocitos 20/mm<sup>3</sup>, 30% polimorfonucleares). Durante la hospitalización el paciente presentó fiebre de tipo intermitente (máxima 38.6 °C). Se tomaron cultivos de orina, heces, líquido de diálisis peritoneal, hemocultivos, así como determinación de toxina A-B de *Clostridioides difficile* en heces.

Se inició sesión de diálisis peritoneal intermitente con soluciones al 1.5% que llevaron a balances neutros, pero sin mejoría del dolor abdominal ni en las evacuaciones diarreas. Los cultivos no reportaron aislamiento de patógenos. Se recabó determinación de toxina A-B de *Clostridioides difficile* con resultado positivo.

Se indicó vancomicina 125 mg vía oral cada seis horas. La fiebre se resolvió al tercer día tras el inicio de antibiótico. Al quinto día de tratamiento remitieron tanto el dolor abdominal como las evacuaciones diarreas. El paciente se egresó asintomático luego de completar 10 días con tratamiento antibiótico.

Cuadro 1.  
Estudios de laboratorio al ingreso hospitalario

	Valor	Rango de referencia
Leucocitos, mm <sup>3</sup>	16 300	4 600-10 200
Neutrófilos, mm <sup>3</sup>	12 700	2 000-6 900
Linfocitos, mm <sup>3</sup>	1 000	600-3 400
Plaquetas, mm <sup>3</sup>	454 000	142 000-424 000
Hemoglobina, g/dl	9.7	12.2-18.1
VCM, fl	82.6	80-97
HCM, pg	27.2	27-31
Sodio, meq/L	132	135-145
Potasio, meq/L	3.7	3.5-5.3
Cloro, meq/L	97	95-110
Fósforo, mg/dl	3.4	2.5-4.5
Calcio, mg/dl	8.3	8.1-10.6
Magnesio, mg/dl	1.8	1.7-2.8
Glucosa, mg/dl	150	70-110
Albúmina, g/dl	2.1	3.5-4.8
Creatinina, mg/dl	14.4	0.8-1.4
Urea, mg/dl	167.9	10-50
Nitrógeno ureico, mg/dl	78.5	5-25

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media.

## Discusión

*Clostridioides difficile* (antes *Clostridium difficile*) es un bacilo gram positivo, anaerobio, formador de esporas, que puede formar parte de la microbiota intestinal. Es posible que la infección por *CD* se presente con un espectro de síntomas que van desde un estado de portador asintomático, evacuaciones líquidas hasta una enfermedad fulminante con megacolon tóxico. El origen de esta gama de manifestaciones clínicas no se ha comprendido por completo, pero es probable que se relacione con las interacciones entre el huésped y el patógeno. La infección grave por *CD* se asocia con aumento del dolor abdominal, así como con características sistémicas como fiebre, leucocitosis e hipoalbuminemia.<sup>2</sup> En el caso que exponemos, la infección por *CD* presentó todas las características descritas en un cuadro grave: dolor abdominal de intensidad moderada, fiebre de 39 °C, leucocitosis (16 300/mm<sup>3</sup>) y la hipoalbuminemia de 2.1 g/dl.

Aunque predomina en la población de pacientes hospitalizados, cada vez más se informan infecciones por *CD* originadas en la comunidad.<sup>2</sup> Este aumento de casos se podría explicar por el incremento de las prescripciones de antibióticos en pacientes ambulatorios, uso de medicamentos supresores de ácido, portadores asintomáticos en la comunidad y la contaminación de alimentos o agua.<sup>4</sup>

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de infección comunitaria por *CD* son la atención médica ambulatoria previa, exposiciones a antibióticos y comorbilidades como cardiopatías, enfermedad renal crónica y enfermedad inflamatoria intestinal. Los antibióticos con mayor riesgo para infección por *CD* son las cefalosporinas, clindamicina, fluoroquinolonas, la combinación de betalactámicos y/o inhibidores de betalactamasas.<sup>5</sup>

El riesgo de infección por *CD* aumenta hasta seis veces durante la antibioticoterapia y en el mes siguiente.<sup>6</sup> También se ha demostrado que un tratamiento antibiótico mayor de 10 días o una exposición limitada como la profilaxis antibiótica quirúrgica de dosis única pueden aumentar el riesgo de los pacientes de infección por *CD*.<sup>2</sup>

El uso de múltiples antibióticos es un factor de riesgo importante y la incidencia de infección por *CD* aumenta con la cantidad de antibióticos prescritos.<sup>2,7</sup> En nuestro paciente, el uso de varios antibióticos de forma prolongada asociado a la administración de una cefalosporina (antibiótico con alto riesgo para infección por *CD*) pudieron precipitar la infección por *CD*.

Ante un primer episodio de infección por *CD* se recomienda la vancomicina o la fidaxomicina. Las dosis de vancomicina 125 mg por vía oral cuatro veces al día o fidaxomicina 200 mg dos veces al día se administran durante 10 días. Ante la ausencia de éstos, se sugiere utilizar metronidazol 500 mg vía oral tres veces al día durante 10 días.<sup>2,7</sup>

En una revisión de la literatura se encontró poca información sobre el uso de antibióticos intraperitoneales como factor de riesgo para infección por *CD*. En pacientes con

peritonitis asociada a *DP*, Wolfgram y colaboradores reportaron que múltiples cambios en el régimen de antibióticos ( $p = 0.02$ ) y una mayor duración del antibiótico (18.1 días en pacientes sin infección por *CD* vs. 25.3 días en pacientes con *CD*,  $p = 0.03$ ) se asociaron de forma importante con el desarrollo de la infección por *CD*. Al comparar entre los grupos de pacientes con uso único de antibiótico intraperitoneal con el grupo de antibiótico oral/intravenoso no se encontró diferencia significativa para el desarrollo de infección por *CD*. Sin embargo, las limitantes del estudio fueron el número pequeño de participantes y que sólo 37.5% de los pacientes recibió manejo antibiótico intraperitoneal exclusivo. Concluyeron que podría pensarse que el uso de antibiótico intraperitoneal tiene una tendencia menor de infección por *CD* comparado con la vía intravenosa,<sup>3</sup> pero ya se ha documentado que la concentración sérica de antibióticos administrados vía intraperitoneal en muchos casos es similar a que se logra por vía intravenosa, lo que puede conllevar un riesgo similar para el desarrollo de infección por *CD*.<sup>8</sup> Son pocos los estudios que analizan la farmacocinética de los antibióticos intraperitoneales en el manejo de la peritonitis asociada a *DP*, y la población estudiada es pequeña.<sup>9</sup> El movimiento de la vancomicina desde el espacio intraperitoneal al plasma se basa en la ley de Fick. La velocidad a la que se absorbe depende de la permeabilidad de la membrana peritoneal. La tasa de transferencia de vancomicina intraperitoneal a espacio sistémico aumenta en pacientes con peritonitis inflamatoria. Se ha reportado que tras la administración de 1 000 mg de vancomicina intraperitoneal, de 70 a 91% de la dosis se absorbe al espacio intravascular en concentraciones séricas bactericidas. En cuanto al tiempo, a los 30 minutos de la administración intraperitoneal se alcanza una concentración sérica terapéutica, y a las seis horas se obtiene la concentración sérica máxima, confirmando el paso sostenido de este antibiótico del espacio peritoneal al sistémico.<sup>10-13</sup> Respecto de la farmacocinética de la ceftazidima intraperitoneal, se ha observado que la administración de 1 gramo produce niveles séricos elevados de una a ocho horas de la dosificación, demostrando una absorción eficaz desde el peritoneo. En algunos estudios se reporta que el antibiótico absorbido en plasma después de la administración intraperitoneal de 15 mg/kg o 1 gramo es de entre 72 y 74% y puede proporcionar concentraciones sistémicas bactericidas durante 24 horas.<sup>14-17</sup> En nuestro paciente, creemos que la combinación de dos antibióticos intraperitoneales (incluida una cefalosporina) y la administración prolongada (más de 10 días) permitió alcanzar valores séricos similares a una administración intravenosa, lo que alteró la microbiota intestinal y favoreció el desarrollo de la infección por *CD*. Los antibióticos vía intraperitoneal podrían no tener el mismo riesgo para el desarrollo de infección por *CD*, sin embargo, éstos se absorben de forma sistémica, por lo que pueden conllevar un riesgo similar al de los antibióticos vía intravenosa.

## Referencias

1. Kachrimanidou, M. y Malisiovas, N., "Clostridium difficile infection: a comprehensive review", *Crit Rev Microbiol*, 2011, 37: 178-187.
2. Sartelli, M., Di Bella, S., McFarland, L.V., Khanna, S., Furuya-Kanamori, L., Abuzeid, N. *et al.*, "Update of the WSES guidelines for management of Clostridioides (Clostridium) difficile infection in surgical patients", *World J Emerg Surg*, 2019, 28 (14):8.
3. Wolfgram, D.F., Foster, D., Astor, B.C. y Chan, M.R., "Development of Clostridium difficile colitis in peritoneal dialysis patients treated for peritonitis" *Perit Dial Int*, 2012, 32 (6): 666-668.
4. Gupta, A. y Khanna, S., "Community-acquired Clostridium difficile infection: an increasing public health threat", *Infect Drug Resist*, 2014, 7: 63-72.
5. Guh, A.Y., Adkins, S.H., Li, Q., Bulens, S.N., Farley, M.M., Smith, Z. *et al.*, "Risk factors for community-associated Clostridium difficile infection in adults: a case-control study", *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4 (4): ofx171.
6. Hensgens, M.P., Goorhuis, A., Dekker, O.M. y Kuijper, E.J., "Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics", *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67: 742-748.
7. Johnson, S., Lavergne, V., Skinner, A.M., Gonzales-Luna, A.J., Garey, K.W., Kelly, C.P. *et al.*, "Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults", *Clin Infect Dis*, 2021, 73 (5): e1029-e1044.
8. O'Brien, M.A. y Mason, N.A., "Systemic absorption of intraperitoneal antimicrobials in continuous ambulatory peritoneal dialysis", *Clin Pharm*, 1992, 11: 246-254.
9. Montañés Pauls, B., Almiñana, M.A. y Casabó Alós, V.G., "Vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with peritonitis", *Eur J Pharm Sci*, 2011, 43 (4): 212-216.
10. Johnson, C.A., Zimmerman, S.W. y Rogge, M., "The pharmacokinetics of antibiotics used to treat peritoneal dialysis-associated peritonitis", *Am J Kidney Dis*, 1984, 4 (1): 3-17.
11. Montañés Pauls, B., Almiñana, M.A. y Casabó Alós, V.G., "Vancomycin pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis in patients with peritonitis", *Eur J Pharm Sci*, 2011, 43 (4): 212-216.
12. Lam, E., Lien, Y.T.K., Kraft, W.K., Piraino, B., Vozmediano, V., Schmidt, S. *et al.*, "Vancomycin in peritoneal dialysis: clinical pharmacology considerations in therapy", *Perit Dial Int*, 2020, 40 (4): 384-393.
13. Falbo Dos Reis, P., Barretti, P., Marinho, L., Balbi, A.L., Awdishu, L. y Ponce, D., "Pharmacokinetics of intraperitoneal vancomycin and amikacin in automated peritoneal dialysis patients with peritonitis", *Front Pharmacol*, 2021, 12: 658014.
14. Tourkantonis, A. y Nicolaidis, P., "Pharmacokinetics of ceftazidime in patients undergoing peritoneal dialysis", *J Antimicrob Chemother*, 1983, 12 Suppl A: 263-267.
15. Demotes-Mainard, F., Vinçon, G., Ragnaud, J.M., Morlat, P., Bannwarth, B. y Dangoumau, J., "Pharmacokinetics of intravenous and intraperitoneal ceftazidime in chronic ambulatory peritoneal dialysis", *J Clin Pharmacol*, 1993, 33 (5): 475-479.
16. Stea, S., Bachelor, T., Cooper, M., De Souza, P., Koenig, K. y Bolton, W.K., "Disposition and bioavailability of ceftazidime after intraperitoneal administration in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis", *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7 (11): 2399-2402.
17. Grabe, D.W., Bailie, G.R., Eisele, G. y Frye, R.F., "Pharmacokinetics of intermittent intraperitoneal ceftazidime", *Am J Kidney Dis*, 1999, 33 (1): 111-1117.