***Clostridium difficile* causante de síndrome de distrés respiratorio agudo tras pancreatectomía total**

Acute respiratory distress syndrome due to clostridium difficile after total pancreatectomy

Ana Alberca Páramo^{1,3} , David Padilla Valverde^{1,4} , Pedro Villarejo Campos^{1,5} , Hasania Abdel-Hadi Álvarez^{2,4}, Laureano Vázquez Medina^{1,6}

1. Servicio de Cirugía General y Ap. Digestivo
2. Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos
3. Hospital Infanta Margarita de Cabra. Córdoba. España
4. Hospital General Universitario de Ciudad Real. España
5. Hospital Fundación Jiménez Díaz de Madrid. España
6. Hospital San Agustín de Linares España.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
Ana Alberca Páramo
E-mail:
alpaa2500@gmail.com

RESUMEN

La diarrea nosocomial, que es la adquirida en el ámbito hospitalario, suele ser producida por *Clostridium difficile*. Sin embargo, en raras ocasiones puede ocasionar un síndrome de distrés respiratorio. Por ello, el diagnóstico de dicha patología es difícil si no se sospecha. El tratamiento se basa en el uso de antibiótico vía oral. Se expone el caso de una paciente de 66 años con dicha patología tras la realización de pancreatectomía total.

■ **Palabras clave:** pancreatectomía, distrés, *Clostridium*.

ABSTRACT

Nosocomial (hospital-acquired) diarrhea is usually caused by *Clostridium difficile*. On rare occasions it can cause acute respiratory distress syndrome (ARDS). Therefore, this condition should be suspected in order to make a diagnosis. Treatment is based on oral antibiotics. We report the case of a 66-year-old female patient with ARDS secondary to *Clostridium difficile* colitis after total pancreatectomy.

■ **Keywords:** Pancreatectomy, distress, *Clostridium*

Recibido | Received
25-04-19
Aceptado | Accepted
24-07-19

ID ORCID: Ana Alberca Páramo, 0000-0003-4662-2676; David Padilla Valverde, 0000-0002-8967-4065; Pedro Villarejo Campos, 0000-0002-1165-5593

Clostridium difficile es un bacilo grampositivo, anaeróbico, formador de esporas, que produce desde la colonización asintomática del tracto gastrointestinal hasta la diarrea por colitis que puede progresar a megacolon tóxico, sepsis, perforación e incluso muerte¹. Es infrecuente la manifestación de distrés respiratorio con dicho patógeno, y más aún tras cirugía abdominal.

Presentamos el caso de una paciente mujer de 66 años, que acudió a Urgencias por fiebre, prurito e ictericia de 72 horas de evolución. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) objetivó estenosis de vía biliar en tercio medio de aspecto neoplásico (Bismuth I). Se le realizó esfinterotomía biliar con colocación de prótesis biliar metálica. La citología biliar fue negativa para células malignas.

La tomografía computarizada (TC) evidenció dilatación severa de vía intrahepática y extrahepática (13,5 mm) con engrosamiento concéntrico de la pared del colédoco caudal a la inserción del cístico con aspecto tumoral. Bioquímica: bilirrubina total: 9,9 mg/dL (0,3-1,2), CA 19,9:21,8 U/mL (< 37).

Ante sospecha de colangiocarcinoma se realizó intervención quirúrgica programada, objetivándose una masa en cabeza, cuello y proceso uncinado del páncreas con biopsia intraoperatoria de carcinoma de vía biliar distal. Tras la intubación se realizó una aspiración endotraqueal usando un sistema cerrado, comprobando la ausencia de secreciones. Se realizó duodenopancreatectomía total junto con linfadenectomía y reconstrucción mediante gastroyeyunostomía y hepaticoyeyunostomía en Y Roux durante 4,5 horas. Durante la cirugía no se requirió el uso de fármacos vasoactivos ni la transfusión de hemoderivados. Tras la cirugía se consiguió extubar a la paciente, previa aspiración de secreciones orotraqueales.

En el cuarto día posquirúrgico, la paciente presentó hiperglucemia, flutter auricular (150 lpm), intensificación de trabajo respiratorio y saturación de O₂ de 65%. La radiografía urgente de tórax evidenció infiltrado pulmonar con redistribución bilateral y gasometría urgente con insuficiencia respiratoria hipoxémica, por lo que ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos

(UCI) con tratamiento antibiótico de amplio espectro: 4 g piperacilina/0,5 g tazobactam cada 6 horas.

Tras realización de estudio de extensión, la aparición de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), deposiciones diarreicas y cultivo con identificación de toxina de *Clostridium difficile* en cultivo de heces permitió que se iniciara tratamiento antibiótico con 500 mg c/12 horas de vancomicina oral y 500 mg c/8 horas de metronidazol intravenoso (IV) durante 12 días ante la sospecha de SDRA secundario a *C. difficile*. Tras 48 horas de tratamiento antibiótico, la paciente presentó mejoría clínica y radiológica evidente (Fig. 1). Fue dada de alta al mes del tratamiento quirúrgico.

Anatomía patológica evidenció adenocarcinoma biliar moderadamente diferenciado con márgenes quirúrgicos amplios, sin afectación ganglionar.

La tríada diarrea, dolor abdominal y leucocitosis junto con la toma previa de antibióticos nos debe hacer sospechar una colitis por *C. difficile*. El desarrollo de megacolon tóxico secundario a dicho patógeno se debe a la translocación de la toxina de *C. difficile* en el sistema venoso portal².

Los factores de riesgo son edad avanzada, inmunosupresión, isquemia intestinal, desnutrición, tumores intestinales y la latencia entre el uso de antibiótico y diarrea².

Ante la sospecha de infección por *Clostridium* es importante realizar una tipificación molecular (con métodos genéticos y basados en la reacción en cadena

de la polimerasa³), cultivando dicho microorganismo.

Deberá realizarse en heces diarreicas, lo que permitirá identificar la cepa toxigénica. La prueba de inmunoestudio enzimático (EIA) para las toxinas A y B de *C. difficile* es rápida pero menos sensible.

Existen pocos casos publicados por SDRA secundario a *C. difficile*², y ninguno de ellos era un paciente posquirúrgico (Tabla 1).

Un diagnóstico tardío⁵ contribuye a la rápida progresión de un síndrome de disfunción multiorgánica y SDRA².

Tras la pancreatometomía total, las complicaciones digestivas más frecuentes son la formación de abscesos, la hemorragia posquirúrgica y el retraso de vaciado gástrico. Desde el punto de vista respiratorio puede producirse SDRA, aunque secundario a *C. difficile* es excepcional.

El SDRA tiene una tasa de mortalidad del 40%, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz e inicio inmediato de tratamiento. Las principales causas son neumonía y cuadros sépticos (> 80%)³.

El tratamiento de *C. difficile* se basa en el cese del tratamiento antibiótico⁵. La principal opción terapéutica debe ser la ventilación mecánica³ y el tratamiento antibiótico con vancomicina oral durante 10-14 días (ante insuficiencia renal será sustituida por metronidazol oral⁵).

En casos de enfermedad persistente o recurrente debemos administrar vancomicina oral (125

■ FIGURA 1

Evolución radiográfica del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). A: estudio radiológico simple tras episodio de insuficiencia respiratoria hipoxémica. B: tras el diagnóstico de SDRA secundario a *Clostridium difficile* y tras usar antibiótico específico. C: tras resolución de cuadro SDRA.

■ TABLA 1

Casos publicados con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a *Clostridium difficile*

Caso	Publicación	Edad	Sexo	Síntomas	UCI	Antibióticos	Megacolon tóxico	Éxito
Byl ⁷	1996	78	M	Insuficiencia respiratoria	Sí	Vancomicina oral e IV	No	Sí
Possamai ⁸	1997	66	F	Diarrea, fiebre y dolor abdominal	Sí	Clindamicina IV + Metronidazol IV	No	No
Dobson ⁹	2002	69	M	Neumonía	Sí	Metronidazol IV	Sí	No
Eckel ¹⁰	2002	62	F	Insuficiencia respiratoria	Sí	Vancomicina oral + Metronidazol IV	No	Sí
Jacob ¹¹	2004	38	F	Diarrea y síncope	Sí	Vancomicina oral + Metronidazol IV	No	Sí
Kim ¹²	2014	83	M	Fiebre y tos	Sí	Vancomicina oral + Metronidazol oral	No	No
Nuestro caso	2016	66	F	Posoperatorio con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica	Sí	Vancomicina oral + Metronidazol IV	No	No

M, masculino; F, femenino; UCI, unidad de cuidados intensivos; IV, intravenoso

mg c/6 horas) o metronidazol oral (500 mg c/8 h durante 72 horas)⁶. En pacientes críticos o con intolerancia oral administraremos metronidazol intravenoso^{2,4}.

En casos refractarios se ha descrito el trasplante de microbiota fecal⁵.

Si tras el manejo antibiótico no existe mejoría o el paciente presenta megacolon tóxico, podemos realizar una colectomía subtotal. La cirugía se requiere en el 65-71%. El SDRA y el síndrome de

disfunción multiorgánica son a veces inevitables⁴.

Recientemente se ha iniciado el uso de drotrecogina alfa y fármacos antirretrovirales como tratamiento del SDRA y la disfunción multiorgánica (SDMO).

Como conclusión podemos indicar que, a pesar de su baja frecuencia, el SDRA secundario a *C. difficile* debería incluirse en el diagnóstico diferencial de insuficiencia respiratoria aguda acompañada de deposiciones diarreicas en el posoperatorio.

■ ENGLISH VERSION

Clostridium difficile is an anaerobic, spore-forming, gram-positive bacillus that produces asymptomatic colonization of the gastrointestinal tract. *Clostridium difficile* associated diarrhea can progress to toxic megacolon, sepsis, perforation, and even death¹. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to *Clostridium difficile* is uncommon, particularly after abdominal surgery.

We report the case of a 66-year-old female patient who sought medical care at the emergency department due to fever, itching and jaundice for 72 hours. An endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) reported a stricture in the middle third of the common bile duct suggestive of neoplasm (Bismuth I). The patient underwent biliary sphincterectomy with metal stent placement. The biliary cytology was negative for malignancy.

A computed tomography (CT) scan revealed severe intrahepatic and extrahepatic bile duct dilation (13.5 mm) with concentric wall thickening at the caudal side of the common bile duct at the insertion of the cystic duct, suggestive of a tumor. The laboratory tests revealed total bilirubin 9.9 mg/dL (0.3-1.2), CA 19-9: 21.8 U/mL (< 37).

A diagnosis of cholangiocarcinoma was made, and the patient underwent scheduled surgery. A mass was found in the head, neck and uncinate process of pancreas; the intraoperative biopsy reported distal bile duct carcinoma. Endotracheal suction was performed using a closed system. The surgical procedure lasted 4.5 hours and consisted of pancreaticoduodenectomy with lymph node resection and reconstruction with gastrojejunostomy and Roux-en-Y hepaticojejunostomy. During surgery, there was no need to administer vasoactive drugs or blood products. After surgery, orotracheal secretions were suctioned and the orotracheal tube was removed.

On postoperative day 4, the patient presented hyperglycemia, atrial flutter with high ventricular response (150 bpm), increased respiratory work and oxygen saturation of 65%. The chest X-ray showed bilateral pulmonary infiltrates and arterial blood gas test revealed hypoxemic respiratory failure. The patient was admitted to the intensive care unit (ICU) and was treated with broad-spectrum antibiotics: piperacillin 4 g/ tazobactam 0.5 g every 6 hours.

Due to the presence of acute respiratory distress syndrome (ARDS), diarrhea and stool tests positive for *C. difficile* toxin, a diagnosis of ARDS secondary to *Clostridium difficile* associated was made and antibiotic treatment was initiated with oral vancomycin 500 mg every 12 hours and 500 mg of intravenous (IV) metronidazole every 8 hours for 12 days. After 48 hours of antibiotic treatment, the patient evolved with clinical and radiological improvement and was discharged one month after surgery (Fig.1).

The pathology report demonstrated a moderately differentiated bile duct adenocarcinoma with wide surgical margins and negative lymph nodes.

The triad diarrhea, abdominal pain and leukocytosis associated with treatment with antibiotics should raise the suspicion of *Clostridium difficile* associated colitis. The development of toxic megacolon secondary to *Clostridium difficile* is due to translocation of the germ toxin into the portal venous system².

Advanced age, immunosuppression, intestinal ischemia, malnutrition, bowel tumors and recent use of antibiotics are risk factors for *Clostridium difficile* associated colitis².

In case of suspecting an infection by *Clostridium difficile*, a polymerase chain-reaction-based (PCR) method should be performed for molecular typing. The sample is obtained from stools and cultured to identify *Clostridium difficile* toxin and the corresponding strain. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for *Clostridium difficile* toxin A and B is rapid but less sensitive.

There are few case reports of ARDS secondary to *C. difficile*² and none after a surgery (Table 1).

A late diagnosis⁵ contributes to rapid progression to MODS and ARDS².

The most common gastrointestinal complications after total pancreatectomy are abscesses, postoperative bleeding and delayed gastric emptying. The development of ARDS is feasible but is extremely rare due to *Clostridium difficile* associated colitis.

The mortality rate of ARDS is 40%, mainly due to pneumonia and sepsis (>80%)³; thus, early diagnosis and treatment is extremely important.

Once the diagnosis is made, antibiotics should be stopped⁵. Mechanical ventilation³ is the main therapeutic option together with oral vancomycin

for 10-14 days or oral metronidazole in case of renal failure⁵.

In case of persistent disease or recurrence, oral vancomycin (125 mg every 6 hours) or oral metronidazole (500 mg every 8 hours for 72 hours)⁶ should be administered. Intravenous metronidazole is indicated for critically ill patients or for those with inability to tolerate oral intake^{2,4}.

Fecal microbiota transplantation has been described in refractory cases⁵.

Subtotal colectomy is indicated in

case of lack of response to antibiotic therapy or toxic megacolon. Surgery is required in 65-71% of the cases. Multiple organ dysfunction syndrome and ARDS are sometimes inevitable⁴.

Recently, drotrecogin alfa and antiretroviral drugs have been used to treat ARDS and MODS.

In conclusion, although ARDS secondary to *Clostridium difficile* associated colitis is rare, it should be included in the differential diagnosis of acute respiratory failure in patients with diarrhea in the postoperative period.

■ FIGURE 1

X-ray evolution in acute respiratory distress syndrome (ARDS). A: plain X-ray after an episode of hypoxemic respiratory failure. B: after diagnosis of ARDS secondary to *Clostridium difficile* and after use of specific antibiotic. C: after resolution of ARDS

■ TABLE 1

Publications of case reports with acute respiratory distress syndrome secondary to *Clostridium difficile*

Case report	Publication	Age	Sex	Symptoms	ICU	Antibiotics	Toxic megacolon	Success
Byl ⁷	1996	78	M	Respiratory failure	Yes	Oral and IV vancomycin	No	Yes
Possamai ⁸	1997	66	F	Diarrhea, fever and abdominal pain	Yes	IV clindamycin + IV metronidazole	No	No
Dobson ⁹	2002	69	M	Pneumonia	Yes	IV metronidazole	Yes	No
Eckel ¹⁰	2002	62	F	Respiratory failure	Yes	Oral vancomycin + IV metronidazole	No	Yes
Jacob ¹¹	2004	38	F	Diarrhea and syncope	Yes	Oral vancomycin + IV metronidazole	No	Yes
Kim ¹²	2014	83	M	Fever and cough	Yes	Oral vancomycin + oral metronidazole	No	No
Our case report	2016	66	F	Postoperative with acute hypoxemic respiratory failure	Yes	Oral vancomycin + IV metronidazole	No	No

M, male; F, female; ICU, intensive care unit; IV, intravenous

Referencias bibliográficas /References

- Weber S, O'Reilly E, Abou-alfa G, Blumberg L. Cancer of Bile Duct. Clinical Oncology. 2004; 202-14. Falta número de la revista.
- Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new born infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. Am J Dis Child. 1935;49:390-402.
- Morris JB, Zollinger RM, Stellato TA. Role of surgery in antibiotic-induced pseudomembranous enterocolitis. Am J Surg. 1990; 160: 535-9.
- Jacobs A, Barnard K, Fishel R, Gradon JD. Extracolonic Manifestations of *Clostridium difficile* Infections Presentation of 2 Cases and Review of the Literature. Medicine. 2001; 80(2): 88-101.
- Chatila W, Manthous CA. *Clostridium difficile* causing sepsis and an acute abdomen in critically ill patients. Crit Care Med. 1995; 23: 1146-50.
- Dushianthan A, Grocott MP, Postle AD, Cusack R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Postgrad Med J. 2011; 87: 612-22. DOI: 10.1136/pgmj.2011.118398. Epub 2011 Jun 4.
- Byl B, Jacobs F, Struelens MJ, Thys JP. Extraintestinal *Clostridium difficile* infections. Clin Infect Dis. 1996; 22(4): 712.
- Possamai C, Corbanese I, Possamai G, Casagrande I, Farinea C. Multiple organ failure due to *Clostridium difficile* sepsis. Minerva Anestesiol 1997; 63 (6): 205-7
- Dobson G, Hickey C, Trinder J. *Clostridium difficile* colitis causing toxic megacolon, severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. Intens Care Med. 2003; 29:1030.
- Eckel F, Huber W, Welss W, Lersch C. Recurrent pseudomembranous colitis as a cause of recurrent severe sepsis. Z Gastroenterol. 2002; 40: 255-8.
- Jacob SS, Sebastian JC, Hiorns D, Jacob S, Mukerjee PK. *Clostridium difficile* and acute respiratory distress syndrome. Heart Lung. 2004; 33 (4):265-8.
- Kim JE, Gweon TG, Yeo CD, Cho YS, Kim GJ, Kim JY, et al. A case of *Clostridium difficile* infection complicated by acute respiratory distress syndrome treated with fecal microbiota transplantation. World J Gastroenterol. 2014; 20 (35): 12687-0.