

EXPERIENCIA CLINICA

Diarrea asociada a Clostridium difficile en un hospital de adultos. Estudio descriptivo

MAGDALENA GARDILCIC F.¹, ALBERTO FICA C.², MAYLING CHANG R.³,
CAROLINA LLANOS M.⁴ y AMARANTA LUZORO V.⁴

CLOSTRIDIUM DIFFICILE ASSOCIATED DIARRHEA IN AN ADULTS HOSPITAL. A DESCRIPTIVE STUDY

A study was performed to know the epidemiological features of Clostridium difficile- associated diarrhea in a tertiary care teaching hospital. Cases were detected by a cytotoxin A immunoassay applied to stool samples. Twenty seven patients with 31 episodes of C. difficile associated diarrhea were identified during a 4 month period of passive surveillance. Most of the affected patients were female (62.9%), older than 65 years (77.7%) and had gastrointestinal procedures or medications. All the patients were pre exposed to antibiotics, mainly ciprofloxacin (40.7%), Three patients died (11%), but only one of them by a cause directly related to C. difficile infection. Failure to oral metronidazol therapy was registered in 25.9% of the patients and 3 other relapsed during follow-up (11%). Infection rates according to 100 discharged patients were higher in recuperative neurosurgical wards and in the intermediate medical care unit.

Key words: *Clostridium difficile; Antibiotic associated diarrhea.*

INTRODUCCION

Clostridium difficile es un bacilo Gram positivo anaeróbico esporulado, responsable de la mayor parte de las diarreas nosocomiales en población adulta, tanto en hospitales como en casas de reposo.^{1, 2} La tasa de portación asintomática en adultos hospitalizados alcanza al 10 a 20%^{2, 3} —contrasta con la baja frecuencia reportada en la comunidad^{2, 4}— evidenciando la

importancia epidemiológica de este enteropatógeno en los hospitales.^{2, 3} Las diarreas por este agente provienen desde fuentes de transmisión exógenas ambientales tales como sábanas, baños, fomites, lavachatas o utensilios médicos o por la transmisión que realiza el personal de salud.⁵ Al ingresar los pacientes a este ambiente, *C. difficile* coloniza sus intestinos y puede provocar diarrea si el paciente recibe previamente terapia antimicrobiana, salvo raras ex-

Hospital Clínico, Universidad de Chile:

¹ Becada Laboratorio Clínico.

² Unidad de Infectología.

³ Unidad de Microbiología, Laboratorio Central.

⁴ Estudiante de Medicina, Universidad de Chile.

cepciones. La asociación de terapia antibiótica e infecciones por *C. difficile* se estableció en un comienzo básicamente para clindamicina. Hoy en día, se reconoce la importancia potencial de cualquier antimicrobiano.⁶

Otros factores de riesgo, además del uso previo de antibióticos son: edad avanzada, sexo femenino o haber recibido procedimientos gastrointestinales que alteren la flora comensal (sondas, enemas, alimentación enteral, cirugía del tracto digestivo, uso de lactulosa, etc).⁵ Influyen también como factores de riesgo, la existencia de enfermedades crónicas y hospitalizaciones prolongadas.

C. difficile presenta al menos tres factores de virulencia: la toxina A, que actúa como enterotoxina, la toxina B, que actúa por daño celular (citotoxina) y una tercera sustancia, no identificada, que produce inhibición de la motilidad intestinal. Generalmente las dos toxinas están presentes en forma simultánea en cepas de *C. difficile* aisladas en ambientes nosocomiales.⁷

El cuadro clínico que produce *C. difficile* es muy variado, desde una diarrea acuosa hasta colitis pseudomembranosa y/o megacolon tóxico. A pesar que se conoce la relevancia de *C. difficile* como agente de diarrea nosocomial, no existen publicaciones disponibles en Chile que hayan explorado este aspecto. El propósito de este trabajo fue determinar las principales características epidemiológicas de una población hospitalaria afectada por *C. difficile*.

MATERIAL Y METODO

Para el desarrollo de este trabajo se analizó el registro de exámenes solicitados a la Unidad de Microbiología del Laboratorio Central para la detección de toxina A de *C. difficile*. Este registro se inició en el mes de junio de 1999 y se incluyeron en esta serie todos los casos registrados hasta septiembre del mismo año. Un caso de infección por *C. difficile* fue definido por la presencia de diarrea más la detección de citotoxina A del mismo agente por enzimo inmunoensayo (Beckton Dickinson). La sensibilidad de esta técnica es de 85% y su especificidad es de 93%.⁸ Para cada caso fueron regis-

trados los antecedentes demográficos, la exposición a antimicrobianos, el uso de procedimientos diagnósticos gastrointestinales o la aplicación de medicamentos con algún efecto en el tracto digestivo. Los fracasos terapéuticos fueron definidos como aquellos casos con persistencia de diarrea luego de 5 días de terapia con metronidazol oral en dosis convencionales y las recaídas como reaparición de diarrea con un nuevo examen de toxina positivo luego de al menos una semana de evolucionar con deposiciones normales. Para evaluar la frecuencia relativa de casos por unidad de hospitalización, se diseñó un indicador que expresa el número de casos por número de egresos de la unidad respectiva.

RESULTADOS

En el período analizado, 31 determinaciones resultaron positivas para la toxina A de *C. difficile*, correspondiente a 27 pacientes afectados por diarrea. El promedio de edad de los pacientes fue de 65,5 años, con un intervalo de edad de 26 a 87 años (mediana 67 años). Del total de 27 pacientes, 17 (62,9%) eran de sexo femenino. Respecto de factores de riesgo conocidos, 21 pacientes (77,7%) eran mayores de 65 años y 16 (59,2%) habían sido sometidos a procedimientos gastrointestinales (Tabla 1). Todos los pacientes tenían antecedentes de uso de antibiótico previo al inicio de los síntomas y generalmente en terapias combinadas (75%). Ciprofloxacina fue el antimicrobiano que en forma aislada o combinada, se utilizó con mayor frecuencia antes del inicio de la diarrea (Tabla 1). El promedio de días desde el ingreso al inicio de los síntomas fue de 25 días. Uno de los casos fue trasladado desde otro recinto hospitalario ingresando con diarrea por *C. difficile*. El mayor porcentaje de casos se presentó en los servicios de Medicina y Recuperación Neuroquirúrgica (22,2%), siendo secundados por la Sala de Atención Intermedia de Medicina (SAIM) (Tabla 1). Para evitar sesgos asociados al tamaño relativo de las secciones afectadas, se diseñó un indicador que representa el número de casos de diarrea por *C. difficile* de acuerdo al número de egresos mensuales en cada unidad

Tabla 1. Procedimientos gastrointestinales, antibióticos utilizados y unidades de hospitalización en 27 episodios de diarrea asociada a *Clostridium difficile*

	n	%
Procedimientos o terapias gastrointestinales		
Sonda nasoyeyunal	11	68,7
Sonda nasogástrica	4	14,8
Endoscopia digestiva alta	2	12,5
Lactulosa	2	12,5
Uso de antimicrobianos		
Monoterapia	7	25,0
Dos o más antibióticos	20*	75,0*
Antimicrobianos más frecuentes		
Ciprofloxacina	11*	40,7**
Ceftriaxona	6	22,2
Sulperazona	6	22,2
Clindamicina	6	22,2
Cloxacilina	5	18,5
Cefradina-cefazolina	4	14,8
Servicios clínicos		
Medicina	6	22,2
Recuperación Neuroquirúrgica	6	22,2
SAIM	4	14,8
Gastroenterología	3	8,1
Traumatología	3	8,1
Neurología	2	7,4
UCIC	2	7,4
Medicina Física	1	3,7
* No se incluyeron las recaídas;		
** Condiciones no excluyentes entre sí por lo que la suma supera el 100%.		
SAIM: Sala de Atención Intermedia de Medicina. UCIC: Unidad de Cuidados Intermedios de Cirugía.		

Tabla 2. Distribución de casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* por servicio clínico según egresos

Servicios	Casos por 100 egresos (junio-septiembre)
Medicina Física	8*
Recuperación Neuroquirúrgica	6
SAIM	5
Gastroenterología	3
Medicina	2
Neurología	1
Traumatología	1
UCIC	0,4
* Sólo un caso.	

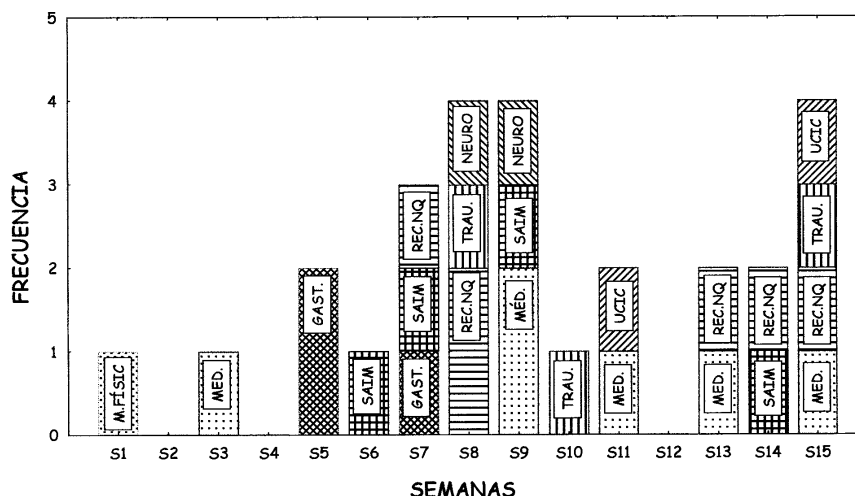


Figura 1. Distribución temporal y según servicios de diarrea asociada a *C. difficile* en el Hospital Clínico Universidad de Chile. Junio a septiembre de 1999. Las unidades de hospitalización se señalan en la figura y corresponden a Medicina (MED), Medicina Física (M. FÍSIC.), Gastroenterología (GAST.), Sala de Atención Intermedia de Medicina (SAIM), Recuperación Neuroquirúrgica (REC-NQ), Traumatología (TRAU.), Neurología (NEURO) y Unidad de Cuidados Intermedios de Cirugía (UCIC). Las semanas se señalan numéricamente (S1 a S15) y comprenden el período desde el 18 de junio hasta el 30 de septiembre.

(Tabla 2). Este indicador señala que los servicios más afectados correspondieron a Medicina Física y Recuperación Neuroquirúrgica con 8 y 6 casos por 100 egresos, respectivamente y luego la SAIM con 5 casos por 100 egresos. Otros servicios presentaron un índice inferior o igual a 3 casos por 100 egresos (Gastroenterología, Medicina, Unidad de Cuidados Intermedios de Cirugía, Neurología y Traumatología).

La distribución temporal de los casos según el servicio clínico se presenta en la Figura 1. La mayor frecuencia de casos se concentró entre el 16 de julio y el 2 de septiembre (17 casos entre las semanas 5 y 11). Tres de los 27 casos se presentaron en una misma sala de la sección de Gastroenterología en un corto período (semanas 5 a 7), constituyendo un claro brote nosocomial (Figura 1) el que fuera reportado con anterioridad.⁹ Todos los pacientes reportados en esta serie fueron tratados con metronidazol, excepto un caso que debió recibir desde un comienzo vancomicina oral porque su cuadro se había iniciado durante un tratamiento con metronidazol. Diecisiete pacientes evolucionaron satisfactoriamente (62,8%) y en 7 ca-

sos fue necesario cambiar el esquema terapéutico a vancomicina oral por fracaso del tratamiento con metronidazol (25,9%). Tres pacientes presentaron recaída de la diarrea por *C. difficile* (11,1%). En esta serie un paciente falleció por un cuadro de megacolon tóxico y 2 pacientes por una falla multisistémica no relacionada con infección por *C. difficile*. La letalidad de la infección por este microorganismo fue de 4%.

DISCUSION

Los resultados de este trabajo indican que las infecciones intrahospitalarias por *C. difficile* son un problema frecuente en nuestro medio. El reporte de 31 episodios en 27 pacientes durante 4 meses de observación, indica que estas infecciones son endémicas en nuestro hospital y que están presentes en varias unidades de hospitalización. *C. difficile* está siendo progresivamente reconocido como un agente de infección intrahospitalaria debido a su estrecha relación epidemiológica con hospitalizaciones, uso de

antibióticos y procedimientos o medicamentos gastrointestinales.^{2, 3, 6, 10} La tasa de portación en la población adulta ambulatoria no supera el 4%, lo que contrasta con la alta prevalencia de portación para este agente luego de que un paciente ingresa al hospital.^{2, 4, 10} La colonización ocurre desde el ambiente contaminado con esporas ubicuas depositadas sobre las superficies y/o por transmisión del personal de salud. Diversos estudios han dado cuenta de la relación clonal entre los aislamientos nosocomiales de *C. difficile*,^{11, 12} un aspecto que lamentablemente no pudo ser estudiado en este trabajo.

Varias unidades de hospitalización aparecieron afectadas por este agente en nuestro estudio destacando los Servicios de Medicina y Recuperación Neuroquirúrgica al hacer el análisis porcentual. El análisis de los casos según egresos, ubicó a Medicina Física como el lugar de mayor riesgo, aunque esto es explicado por el bajo número de egresos mensuales en ese servicio y no por un número excesivo de casos. Omitiendo este sesgo, el índice de casos según egresos señaló que los servicios más afectados correspondieron a la Unidad de Recuperación Neuroquirúrgica y al Servicio de Atención Intermedia de Medicina (SAIM) (6 y 5 casos por 100 egresos, respectivamente). Estos datos permiten planificar y focalizar esfuerzos educativos para el control y prevención de estas infecciones.

El manejo de estos pacientes debe incluir el aislamiento de contacto (idealmente en pieza exclusiva), y en caso de brotes, es necesario además considerar cohortes de pacientes con una fuerte campaña educativa en el personal, que incluya el uso regulado de antibióticos.¹³ La serie presentada incluye un brote nosocomial en una sala compartida de tres camas y afectó a la totalidad de los pacientes en un corto período,⁹ reforzando el concepto de infección nosocomial ligado a este agente. Destacó también en esta serie, un caso importado desde otro hospital lo que tiene importantes implicancias para el rastreo y registro de los pacientes al alta o traslado. Actualmente no existe un sistema de notificación o advertencia para el traslado de estos pacientes.

Los pacientes presentados en este trabajo tuvieron características similares a aspectos previamente descritos en la literatura. Se trata de

un grupo de pacientes con predominio femenino, en general mayor de 65 años, que además de recibir terapia antimicrobiana, tuvo antecedentes de manipulación diagnóstica o terapéutica del tracto digestivo.^{5, 6} Las diarreas por *C. difficile* de esta serie estuvieron mayoritariamente asociadas al uso de quinolonas respaldando el concepto actual de que el uso de cualquier antimicrobiano puede gatillar estas infecciones.^{6, 14}

El manejo terapéutico de estas infecciones incluye idealmente la suspensión de los antimicrobianos contemporáneos al diagnóstico y, en casos moderados a severos, se recomienda incorporar al metronidazol oral, tal como ocurrió con estos pacientes. Estudios previos han encontrado 100% de susceptibilidad de *C. difficile* a metronidazol y vancomicina en Chile.¹⁵ El uso preferencial de metronidazol obedece a su menor costo y similar eficacia. Además no participa en la selección de cepas Gram positivas resistentes a vancomicina. La tasa de fracaso terapéutico para metronidazol en esta serie (25,9%) fue también concordante con lo descrito en la literatura¹⁶ al igual que la tasa de recurrencia (11%).¹⁷ El uso de agentes bioterapéuticos (*Saccharomyces boulardii*) para reconstituir la microbiota intestinal, sólo tiene una demostrada eficacia al ser aplicado en un segundo episodio de infección para impedir nuevas recaídas y no como terapia concomitante en el manejo del primer episodio de diarrea por *C. difficile*.¹⁸

Uno de los pacientes presentados falleció por un cuadro de megacolon tóxico, una complicación clásica de esta infección. Los pacientes afectados por *C. difficile* tienen 2 a 3 veces más riesgo de fallecer que otros pacientes hospitalizados pero no afectados por este microorganismo.

RESUMEN

Clostridium difficile es el principal agente causal de diarreas nosocomiales. Para conocer las características epidemiológicas de las infecciones por este agente, se realizó un estudio sobre los casos de diarrea asociados a citotoxina A de *C. difficile* en deposiciones. Un total de 27 pacientes con 31 eventos fue identificado durante 4 meses de vigilancia pasiva. La mayor

parte eran pacientes de sexo femenino (62,9%) mayores de 65 años (77,7%) y habían sido sometidos a procedimientos gastrointestinales o recibido lactulosa (59,2%). Todos los pacientes habían sido expuestos a terapia antimicrobiana, especialmente ciprofloxacina (40,7%). Todos evolucionaron favorablemente, excepto tres casos que fallecieron durante la hospitalización (11%), aunque sólo uno de ellos por una causa directamente atribuible a *C. difficile*. En 7 pacientes se registró un fracaso del tratamiento con metronidazol (25,9%) y 3 pacientes recayeron durante el seguimiento (11%). El índice de casos según egresos fue más frecuente en las salas de recuperación neuroquirúrgica y de atención intermedia de medicina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BEAUJEAN D J M A, BLOK H E M, VANDEN-BROUCKE-GRAULS C M J E, WEERSINK A J L, RAYMAKERS J A, VERHOEF J. Surveillance of nosocomial infections in geriatric patients. *J Hosp Infect* 1997; 36: 275-84.
- 2.- JOHNSON S, CLABOTS C R, LINN F V, OLSON M M, PETERSON L R, GERDING D N. Nosocomial *Clostridium difficile* colonization and disease. *Lancet* 1990; 336: 97-100.
- 3.- SAMORE M H, DEGIROLAMI P C, TLUCKO A, LICHTENBERG D A, MELVIN Z A, KARCHMER A W. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 181-7.
- 4.- BUTS J P. The clinical significance of *Clostridium difficile* infections in infants and children. En: Rambaud JC, Lamont T. (eds). *Updates on Clostridium difficile*, Springer-Verlag, Francia, pp 29.
- 5.- MCFARLAND L V. 1996. Nosocomial acquisition and risk factors for *Clostridium difficile* disease. En: Rambaud JC, Lamont T. (eds). *Updates on Clostridium difficile*, Springer-Verlag, Francia. pp 37.
- 6.- CRABTREE T D, PELLETIER S J, GLEASON T G, PRUETT T L, SAWYER R G. Clinical characteristics and antibiotic utilization in surgical patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am Surg* 1999; 65: 507-11.
- 7.- LAMONT J T. Recent advances in the structure and function of *Clostridium difficile* toxins. En: Rambaud JC, Lamont T. (eds). *Updates on Clostridium difficile*, Springer-Verlag, Francia, pp 73.
- 8.- BARBUT F, PETIT JC. 1996. Laboratory methods for detecting the toxins of *Clostridium difficile*. En: Rambaud JC, Lamont T. (eds). *Updates on Clostridium difficile*, Springer-Verlag, Francia.
- 9.- FICA A, LUZORO A, LLANOS C et al. Brote de infección intrahospitalaria por *Clostridium difficile*. *Revista Hospital Clínico U. de Chile* 1999; 10: 328-32
- 10.- BIGNARDI G E. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998; 40: 1-15.
- 11.- KRISTJANSSON M, SAMORE M H, GERDING D N et al. Comparison of restriction endonuclease analysis, ribotyping, and pulsed-field gel electrophoresis for molecular differentiation of *Clostridium difficile* strains. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1963-9.
- 12.- SAMORE M, KILLGORE G, JOHNSON S et al. Multicenter typing comparison of sporadic and outbreak *Clostridium difficile* isolates from geographically diverse hospitals. *J Infect Dis* 1997; 176: 1233-8.
- 13.- CLIMO M W, ISRAEL D S, WONG E S, WILLIAMS D, COUDROU P, MARKOWITZ S M. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998; 128: 989-95.
- 14.- WOLFF M J. Diarrea asociada a antibióticos: ¿un mal inevitable? *Rev Chil Infect* 1996; 13: 69-74.
- 15.- VALENZUELA M E, LOBOS T, VALENZUELA A. Sensibilidad antimicrobiana de *Clostridium difficile* *Rev Méd Chile* 1987; 115: 858-62
- 16.- NAIR S, YADAV D, CORPUZ M, PITCHUMONI C S. *Clostridium difficile* colitis: factors influencing treatment failure and relapse. A prospective evaluation. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1873-6.
- 17.- SURAWICZ C. Updates on the management of *Clostridium difficile* associated intestinal diseases. En: Rambaud JC, Lamont T. (eds). *Updates on Clostridium difficile*, Springer-Verlag, Francia. p.105.
- 18.- FEKETY R. Treatment of the recurrent *Clostridium difficile* diarrheal syndrome with *Saccharomyces boulardii*. En: Rambaud JC, Lamont T. (eds). *Updates on Clostridium difficile*, Springer-Verlag, Francia. pp 119.

Correspondencia a:
Alberto Fica C.
Unidad de Infectología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999 - Independencia
Santiago-Chile
Fax: 56(2)777 7618
Email: afica@machi.med.uchile.cl