



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

TÍTULO:

“Frecuencia de diarrea asociada a *Clostridium difficile* en el paciente hospitalizado en los servicios de Medicina del Hospital Cayetano Heredia”

“*Clostridium difficile* associated diarrhea frequency among hospitalized patients in the Internal Medicine departments from Cayetano Heredia Hospital”

ALUMNO(S):

Marjorie Michele Panduro Meza

Alonso Sebastian Gonzales Montes

Carlos Manuel Martorell Moreau

ASESOR(ES):

Dra. Coralith García Apac

2018

Tabla de contenidos

1. Resumen y palabras claves	3
2. Introducción	5
3. Material y métodos	9
4. Resultados	10
5. Discusión	12
6. Conclusiones	16
7. Declaración de conflictos de interés	16
8. Agradecimientos	16
9. Referencias bibliográficas	16
10. Tablas, gráficos y figuras	
Figura 1: Secuencia de pasos seguidos en el proyecto “Epidemiología de la diarrea por <i>Clostridium difficile</i> en Lima, Perú” para el análisis de muestras de heces	20
Tabla 1: Características de los pacientes que desarrollaron diarrea intrahospitalaria	21
Tabla 2: Características de los pacientes que desarrollaron diarrea asociada a <i>Clostridium difficile</i>	26

1. Resumen y palabras claves

Antecedentes: La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) es una patología cuya frecuencia ha aumentado en los últimos años, llegando a ser la infección intrahospitalaria más frecuente a nivel mundial, sin embargo, hace falta información sobre la epidemiología actual de esta patología en nuestro medio.

Objetivo: Determinar la frecuencia de DACD en los pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina del Hospital Cayetano Heredia, así como describir las características clínicas y epidemiológicas de los casos e identificar los factores asociados al desarrollo de la misma.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal descriptivo para lo cual se recolectaron datos de la base de datos del proyecto “Epidemiología de la diarrea por *Clostridium difficile* en Lima, Perú” ingresados entre el 1 de julio del 2017 y el 31 de enero del 2018, la cual cuenta con los datos clínicos y resultados de ELISA y PCR para *Clostridium difficile* en heces pertenecientes a los pacientes mayores de 18 años hospitalizados en los servicios de Medicina del Hospital Cayetano Heredia que presentaron diarrea luego de las 48 horas de su hospitalización.

Resultados: Se recolectó los datos de 51 pacientes. La frecuencia de DACD fue de 11.8%. No fue posible establecer diferencias entre los casos positivos y negativos.

Conclusiones: La frecuencia de DACD encontrada fue menor a lo reportado en estudios anteriores. Las características clínicas y epidemiológicas de dichos pacientes coinciden con las encontradas en otros estudios. Se requiere realizar estudios con más participantes para poder identificar factores asociados al desarrollo de DACD.

Palabras clave: *Clostridium difficile*, diarrea, infección hospitalaria, estudios transversales, epidemiología.

Background: *Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD) is a disease whose incidence has risen during the last decade; nowadays, being the most prevalent nosocomial infection. Nevertheless, there is a lack of information about the current epidemiological features of this disease in our media.

Objectives: To determine the frequency of CDAD among hospitalized patients in the Medicine wards from a teaching hospital in Lima, Peru. To describe the clinical and epidemiological features of patient who acquire CDAD during their hospitalization. To identify clinical factors associated to CDAD in the hospitalized patient.

Method: We performed a cross sectional study using data from the project “Epidemiology of *Clostridium difficile* associated diarrhea in Lima, Peru” between the dates of July 1st 2017 and January 31st 2018. This base has clinical data and results for ELISA and PCR for *C. difficile* from patients older than 18-years-old hospitalized in Medicine wards from Cayetano Heredia Hospital who presented diarrhea 48 hours after admission.

Results: Among the study population of 51 patients, the frequency of CDAD was 11.8%. The sample was not large enough to detect differences amongst positive and negative cases.

Conclusions: The CDAD frequency was lower than reported in other studies. Clinical and epidemiological cases are nevertheless similar. Studies with larger samples are needed to establish group differences.

Key words: *Clostridium difficile*, diarrhea, cross infection, cross-sectional studies, epidemiology.

2. Introducción

Clostridium difficile es un bacilo Gram positivo, anaerobio estricto, formador de esporas y productor de toxinas. (1) Se transmite mediante la vía fecal-oral a través de la ingesta de las esporas, las cuales son resistentes al calor, ácido y antibióticos. (1) Dichas esporas, al ser ingeridas por personas susceptibles, germinan y colonizan el intestino grueso, liberando 2 exotoxinas (toxinas A y B). (2) La toxina A o tcdA (enterotoxina) causa incremento en la permeabilidad de la mucosa intestinal y secreción de fluidos, mientras que la toxina B o tcdB (citotoxina) ocasiona inflamación de la mucosa colónica. (1)

La presentación clínica de la infección por *Clostridium difficile* es variada y va desde el portador asintomático hasta la colitis fulminante. Típicamente se presenta como infección leve, la cual se caracteriza por 3 o más deposiciones líquidas no sanguinolentas al día y dolor abdominal en ausencia de síntomas sistémicos de colitis y sin alteración de marcadores biológicos. (3)

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) es una causa frecuente de infección nosocomial asociada a una alta mortalidad y morbilidad a nivel mundial. (3).

Dentro de los métodos diagnósticos disponibles para la detección de *Clostridium difficile* toxigénico en pacientes con diarrea, se cuenta con el cultivo anaerobio, el PCR para la detección de los genes que codifican tcdA, tcdB y la toxina binaria (cdtA y cdtB); y el ELISA de detección de toxinas. En un estudio, realizado por Peterson *et al.* en el año 2007, donde se compararon dichas pruebas, se encontró que tanto el cultivo anaerobio como el PCR presentan una sensibilidad de 100%, mientras que la prueba de ELISA solo de 86.7%. Sin embargo, la especificidad es mayor en esta última, ya que alcanza el 98.5 %, mientras que el PCR y el cultivo anaerobio, 96.5% y 92.9% respectivamente. (4) Es por esto que para el diagnóstico de DACD se

recomienda el uso de PCR o la combinación de ELISA para detección de la enzima glutamato deshidrogenasa, la cual es específica de *C. difficile*, seguido de ELISA para detección de toxinas A, B y binaria. (5)

En cuanto a la epidemiología de la DACD, se sabe que esta se ha incrementado en los últimos años, incluso ha llegado a reemplazar a la infección por *S. aureus* resistente a meticilina como la infección intrahospitalaria más común, siendo entre 2-4 veces más frecuente en Europa. (6,7) Por otro lado, en Estados Unidos, se ha observado que la letalidad ha disminuido del 3.6% en 2004 a 1.6% en el 2014, sin embargo, la incidencia se elevó de 19.9 a 33.8 por cada 100 mil pacientes en el mismo periodo. (8)

Debido al descubrimiento de la cepa ribotipo 027 de *Clostridium difficile* y su identificación en Inglaterra y Holanda, se realizaron estudios a nivel del continente europeo, en los cuales se encontró que este era responsable del 48% de infecciones gastrointestinales en pacientes hospitalizados. (6)

En lo que respecta a Latinoamérica, no se cuentan con estudios a nivel del continente, sin embargo, hay algunos estudios en ciertos países. Lopardo *et al.*, estudiaron pacientes mayores de 40 años que presentaron diarrea luego de al menos 48 horas después del inicio de terapia antibiótica en hospitales de México y Argentina entre septiembre de 2010 y septiembre de 2011, a los cuales se les realizó ELISA para toxina A y B en heces, encontrando que la incidencia de *Clostridium difficile* fue de 3.1 por cada 1 000 pacientes y la media de días hospitalizados antes del inicio del episodio de diarrea fue de 18. (9) En Colombia, Oñate-Gutiérrez realizó un estudio en el cual incluía todos los casos de diarrea en pacientes hospitalizados (sea este el motivo de admisión o no) de un hospital en Cali entre enero de 2012 y diciembre de 2014, a los cuales se les

realizó un análisis de PCR en heces para identificar *Clostridium difficile*. En dicho estudio, se encontró una prevalencia de 10 por cada 10 mil pacientes, así como también 3 casos de la cepa ribotipo 027, convirtiéndolo en el primer estudio en Latinoamérica en reportar dicha cepa. (10)

A nivel nacional, García *et al.*, realizó un estudio en el cual se tomaron casos de diarrea nosocomial entre septiembre de 2005 y mayo de 2006, a los cuales se les realizaba ELISA para identificar toxinas A y B. En dicho estudio se encontró una incidencia de 12.9 por 1000 pacientes hospitalizados, (11) siendo esta la incidencia más alta entre los estudios antes mencionados.

Existen diversos factores asociados al desarrollo de DACD. En una revisión sistemática realizada por McFarland *et al.* donde se compara las características de la DACD en niños vs. adultos, se concluye que en estos últimos se presenta con mayor frecuencia y que se caracterizan por tener un mayor tiempo de incubación y un cuadro clínico más severo. (12) Así mismo, se ha encontrado que la exposición a antibióticos como clindamicina, penicilinas, fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación, alteran la flora intestinal y por ende de su función como barrera natural, permitiendo la proliferación de *Clostridium difficile*. (1–3,7,8,10–12) Por otro lado, en el estudio de García *et al.* se menciona que el uso de pañal y el compartir habitación con un paciente con DACD también están relacionados con una mayor frecuencia de DACD. (11)

Otro factor que contribuye a la susceptibilidad es el uso de supresores de ácido gástrico. (13,14)

Un metanálisis de 35 estudios publicado en el año 2013 encontró que existe una asociación entre el uso de antagonistas del receptor de histamina 2 y el desarrollo de *Clostridium difficile*. Una probable explicación de esto es que, si bien el ácido gástrico no elimina las esporas de *Clostridium difficile*, sí mata la forma vegetativa de la bacteria, la cual puede ser ingerida por los

pacientes al entrar en contacto con superficies contaminadas por esta. (15) Sin embargo, en otro metanálisis realizado por el mismo autor, no se encontró evidencia suficiente que relacione los inhibidores de bomba de protones al desarrollo de DACD debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos. (13)

Hay comorbilidades que también predisponen a los pacientes a desarrollar DACD, entre las que se encuentran cáncer (tanto sólido como hematológico), (16) diabetes mellitus tipo 2 (DM2), (17) insuficiencia cardíaca (18) y enfermedad inflamatoria intestinal. (19)

En cuanto al tratamiento, esto varía de acuerdo a la severidad. Durante los últimos años, se utilizó metronidazol vía oral (PO) como terapia de primera línea, sin embargo, la última actualización de la guía de *Infection Diseases Society of America* (IDSA) sobre la infección por *C. difficile* recomienda el uso de vancomicina o fidaxomicina PO como primera línea, reservando el uso de metronidazol para zonas donde dichos antibióticos no se encuentran disponibles y utilizando vancomicina PO junto a metronidazol por vía endovenosa en casos severos. El tratamiento quirúrgico (colectomía total o subtotal, según se requiera), se reserva a pacientes con megacolon tóxico, perforación intestinal o pacientes con inestabilidad hemodinámica a pesar del tratamiento de primera y segunda línea. (5,20,21)

La importancia de este estudio radica en que no se tiene información actual sobre la epidemiología de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* en nuestro medio debido a que en los hospitales públicos no se cuenta con las pruebas diagnósticas para detectarla. Además, el aumento a nivel global de la prevalencia de esta entidad en los últimos 10 años nos obliga a conocer si ese también es el caso de nuestro país, de modo que se pueda implementar alguna estrategia para controlarla.

El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de DACD en los pacientes con diarrea intrahospitalaria en los servicios de Medicina del Hospital Cayetano Heredia, así como describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que desarrollan DACD durante su hospitalización e identificar los factores asociados al desarrollo de la misma.

3. Materiales y métodos

Lugar y sujetos de estudio: Se obtuvieron datos de los pacientes ingresados a la base de datos del proyecto “Epidemiología de la diarrea por *Clostridium difficile* en Lima, Perú”, el cual incluye pacientes adultos que desarrollaron diarrea intrahospitalaria (definida como 3 o más deposiciones de consistencia disminuida en 24 horas que inició por lo menos 48 horas después de su admisión al hospital) durante su estancia en los servicios de medicina de dos hospitales nacionales. La secuencia seguida en dicho proyecto se encuentra descrita en la Figura 1.

Se consideraron como criterios de inclusión: Haberse encontrado hospitalizado en los servicios de Medicina, Enfermedades tropicales o en Observación de emergencia del Hospital Cayetano Heredia, haber desarrollado diarrea intrahospitalaria entre el 1 de julio de 2017 y el 31 de enero de 2018, edad mayor a 18 años y contar con un resultado para ELISA, cultivo anaerobio, PCR simplex y PCR multiplex para *C. difficile* registrado en la base de datos del proyecto. Se excluyeron los pacientes que fueron reclutados en otros centros hospitalarios así como también aquellos con datos clínicos incompletos.

Diseño del estudio: El presente es un estudio de corte transversal. Se tomó como variable dependiente el resultado de PCR para *Clostridium difficile*, definiéndose como caso positivo de DACD a aquellos que presentaron resultado positivo de PCR simplex y algún gen de producción de toxinas en el PCR multiplex. Se eligió dicha prueba debido a su mayor sensibilidad respecto al

ELISA y mayor especificidad respecto al cultivo anaerobio, además que este último no define la toxigenicidad de *Clostridium difficile*.

Las variables independientes que se evaluaron fueron edad, sexo, servicio de procedencia, comorbilidades, nivel de albúmina sérica, recuento de leucocitos, uso de dispositivos invasivos, uso de pañal, uso de antibióticos previo al inicio del cuadro de diarrea, antibióticos utilizados durante la hospitalización, uso de gastroprotectores, signos y síntomas asociados al episodio de diarrea, antibiótico para tratar la diarrea, condición al alta, días de hospitalización y duración total del cuadro de diarrea.

Análisis estadístico: Se calculó la frecuencia de DACD entre los participantes del estudio. Se determinó la distribución de las variables y se calcularon las siguientes medidas de tendencia central: media y desviación estándar para variables cuantitativas de razón con distribución paramétrica; mediana y rango intercuartil para variables cuantitativas de intervalo con distribución no paramétrica; y se calcularon los porcentajes respecto al total y al grupo perteneciente en las variables cualitativas dicotómicas. Debido al pequeño número de casos positivos, no se realizaron pruebas estadísticas para determinar diferencias entre los grupos, ya que no es posible realizar inferencias de esta muestra.

4. Resultados

Se incluyeron 51 pacientes, de los cuales 6 (11.8%) tuvieron resultado positivo de PCR para *Clostridium difficile*. De la totalidad de pacientes, 9 (18%) procedieron del servicio de Observación de emergencia, 27 (53%) del servicio de Medicina, y 15 (29%) del servicio de Enfermedades tropicales. El promedio de edad fue de 55.6 (\pm 21.87) años; y 27 (53%) de ellos fueron de sexo masculino. La mediana del total de días de hospitalización fue 27 (15.5-47.5) días,

la de días hospitalizado antes del episodio de diarrea intrahospitalaria fue 10 (6.5-20.5) y la de duración del episodio de diarrea fue 5 (2.5-8) días. Las características clínicas y epidemiológicas de los participantes del estudio se encuentran descritas en la Tabla 1.

En cuanto a comorbilidades, las más frecuentes fueron: 39 pacientes (76%) con hipoalbuminemia, 16 (31%) presentaron anemia, 12 (24%) tuvieron hipertensión arterial, 11 (22%) con enfermedad renal crónica, y 9 (18%) con infección por VIH. Sobre los dispositivos invasivos utilizados, 17 pacientes (33%) utilizaron sonda vesical, 15 (29%) usaron sonda nasogástrica y 14 (27%) tuvieron un catéter venoso central. Además, 34 pacientes (66.6%) utilizaron pañales. El uso de gastroprotectores durante la hospitalización fue el siguiente: 37 pacientes (73%) utilizaron omeprazol y solo 2 pacientes (4%) hicieron uso de ranitidina.

En lo que respecta al uso de antibióticos previos al inicio de diarrea intrahospitalaria, 4 pacientes (8%) utilizaron algún antibiótico antes de ser hospitalizados, mientras que 45 (88%) utilizaron antibióticos estando hospitalizados. Del total de pacientes, 11 (22%) utilizaron un solo antibiótico, 22 (43%) utilizaron dos antibióticos, y 12 (24%) utilizaron tres o más antibióticos durante su hospitalización. Los más utilizados fueron meropenem, por 26 (53%) pacientes; ceftriaxona por 15 (29%) pacientes; vancomicina por 14 (27%) pacientes; y clindamicina, por 13 (25%) pacientes.

Del total de pacientes, 17 (33%) recibió algún antibiótico como tratamiento específico para el episodio de diarrea, de los cuales, 16 (31%) recibieron metronidazol. Los signos y síntomas asociados al episodio de diarrea se distribuyeron de la siguiente manera: 22 pacientes (43%) tuvieron fiebre, 21 (41%) presentaron dolor abdominal, 20 (39%) náuseas, 17 (33%) se

encontraron con leucocitosis, 15 (29%) presentaron vómitos, y 12 (24%) tuvieron distensión abdominal.

El promedio de edad de los casos positivos fue de 47.7 (\pm 27.78) años. La mediana del total de días de hospitalización fue 62.5 (57.5-69) días, la de días hospitalizado antes del episodio de diarrea intrahospitalaria fue 32.5 (20.25-56.75) y la de duración del episodio de diarrea fue 3.5 (2-5.75) días.

En cuanto a comorbilidades, las más frecuentes fueron: hipoalbuminemia 100%, infección por VIH (33.3%) y enfermedad renal crónica (33.3%). Sobre los dispositivos invasivos utilizados, lo más común fue la sonda vesical (50%). Además, el 66.7% utilizó pañales. Ninguno de los casos utilizó ranitidina y solo el 33.3% utilizó omeprazol.

En lo que respecta al uso de antibióticos previos al inicio de diarrea intrahospitalaria, los más utilizados fueron meropenem (50%) y cotrimoxazol (50%).

Dos de los casos positivos recibieron metronidazol como tratamiento para el cuadro de diarrea, mientras que los 4 restantes no recibieron ningún tratamiento. Solo uno de los casos positivos falleció. Las características clínicas y epidemiológicas de los casos positivos se encuentran descritas en la Tabla 2.

5. Discusión

En el presente estudio se calculó la frecuencia de DACD en pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina de un hospital general de Lima que presentaron diarrea intrahospitalaria, la cual fue de 11.8%, lo cual difiere del único estudio local previo en el cual García, en el año 2007, encontró una frecuencia de 34.56% en los mismos servicios. (11) En dicho estudio se incluyeron

pacientes con un mayor rango de edad y se utilizó un método diagnóstico distinto. Sin embargo, estas consideraciones son insuficientes para explicar la diferencia de la frecuencia de DACD entre ambos. Consecuentemente, se requeriría de otros estudios para determinar las posibles causas de esta aparente diferencia, sobre todo respecto al uso racional de antibióticos, ya que es el principal factor de riesgo para desarrollar DACD.

En cuanto a la edad de los sujetos de estudio, llama la atención que la media de edad fue de 55.6 años para la totalidad de ellos y 47.7 años para los casos positivos a DACD, lo que contrasta con el factor de riesgo clásico de edad mayor o igual a 65 años, (6,7,22) pero se asemeja más a otros estudios hechos en Latinoamérica e India, donde la media de edad varía entre 47 y 58 años. (10,23,24)

Respecto a las comorbilidades presentadas, se observa que los sujetos de estudio que tuvieron un resultado positivo de PCR presentaron comorbilidades identificadas en estudios previos como factores de riesgo. Por ejemplo, se observó que el total de ellos presentó hipoalbuminemia, lo cual ha sido identificado como factor de riesgo para desarrollar DACD por Al-Tureihi *et al* (25) y como predictor de presentar DACD recurrente por Rotramel. (26) Además, dos de los pacientes fueron identificados como portadores de VIH, infección asociada a una mayor probabilidad de presentar DACD, sobre todo en pacientes con conteo de CD4 menor a 50 células/uL, (27) y antecedente de tratamiento antiretroviral. (28) En el presente estudio no se evaluaron dichas variables, lo cual debería ser considerado en investigaciones posteriores. Por último, dos de los pacientes presentaban enfermedad renal crónica, factor de riesgo que a la vez se encuentra asociado con una mayor mortalidad y pobre respuesta al tratamiento, (29) lo cual fue evidenciado en uno de los casos, en donde el paciente fallece dos días después de haber iniciado el cuadro de diarrea. Respecto a las otras comorbilidades presentadas por los pacientes con PCR positivo

(hipertensión arterial, LES, anemia, infecciones del sistema nervioso central, infección del tracto urinario e insuficiencia respiratoria), ninguna ha sido identificada como factor de riesgo directo para el desarrollo de DACD en la literatura.

Respecto a la duración del episodio de diarrea, se encontró una mediana de 3.5 días de duración, lo cual es consistente con lo encontrado por Rodríguez-Varón en México y Argentina. (23) Además, también se encontró que los pacientes positivos para DACD permanecieron hospitalizados durante más tiempo, tanto en el total de días como en el número de días antes de iniciado el cuadro de diarrea, lo que se esperaba teniendo en cuenta que el tiempo de hospitalización mayor a 7 días es considerado como un factor de riesgo, (7,23) ya que la estancia prolongada conlleva mayor tiempo de exposición al patógeno y más oportunidades para recibir terapia antibiótica.

El tratamiento antibiótico recibido previo al inicio del episodio de diarrea fue variado, sin embargo, el más utilizado fue meropenem y cotrimoxazol. Esto es diferente a lo reportado en otros estudios, ya que Masahiko en Japón y Oñate-Gutiérrez en Colombia, reportan que los antibióticos más utilizados son las cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos y penicilinas, en dicho orden. (10,22) El número de antibióticos recibido fue en promedio 2, igual que en muchos otros estudios en Latinoamérica, Asia y Europa. (6,10,22,24)

Entre la sintomatología más frecuente en los casos descritos se encontraron el dolor abdominal (50%), náuseas (33%) y vómitos (33%), en una proporción similar a lo descrito previamente en nuestra región por Rodríguez-Varón *et al.* (23)

Solo 1 de los 6 casos tuvo como antecedente el ser portador de sonda nasogástrica, 3 de 6 portaban sonda vesical y 1 de 6 tubo de traqueostomía. Los pacientes en nutrición enteral,

portadores de sonda vesical y en ventilación mecánica tienden a ser pacientes con múltiples comorbilidades y un mayor tiempo de estadía en el hospital, factores que han demostrado tener asociación con la presencia de infección *C.difficile*. (30)

Otro factor de riesgo reconocido en la literatura y que también fue evidenciado en nuestro estudio fue el uso de pañales, lo cual se identificó en el 66.7% de los casos. Este hallazgo, como ya ha sido descrito anteriormente, podría ser ocasionado por la transmisión de esporas durante las actividades del personal médico asistencial, quienes tienen contacto directo con múltiples pacientes y su entorno. (11)

La principal limitación del estudio se encuentra en el número de participantes, ya que el pequeño número de casos no permite el uso adecuado de herramientas estadísticas para realizar inferencias. Más aún, no se contó con datos de los servicios de cirugía y UCI, debido a que estos no fueron considerados en la base de datos primaria. Es conocido que estos pacientes también presentan múltiples factores de riesgo para el desarrollo de DACD tales como el uso de antibióticos de amplio espectro y dispositivos invasivos. Debido a que en el presente estudio se trabajó con una base de datos, no se tuvo acceso a las herramientas de adquisición de datos ni a las historias clínicas de los pacientes. Se desconoce a su vez si durante el periodo de adquisición de datos, algún paciente que cumplía los criterios de inclusión no aceptó ser parte del estudio o se retiró por alguna causa y si las características de estos pacientes difirieron de quienes finalmente formaron parte del estudio.

Sin embargo, el presente estudio abre la discusión de si la frecuencia de DACD es realmente menor a lo reportado en las grandes cohortes de EEUU y Europa e invita a realizar mayores estudios sobre el comportamiento distinto de la DACD en nuestro medio.

6. Conclusiones

La frecuencia de DACD en los pacientes hospitalizados en los servicios de medicina del Hospital Cayetano Heredia fue del 11.8%. Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes que presentaron DACD coinciden con las encontradas en otros estudios. Se requiere realizar estudios con mayor número de participantes para poder establecer diferencias entre ambos grupos.

7. Declaración de conflictos de interés

Los autores niegan conflictos de interés.

8. Agradecimientos

Agradecemos a Noemi Hinojosa y Rafael Mendo, quienes se encargaron del análisis de muestras y de la recolección de datos clínicos del estudio primario.

9. Referencias bibliográficas

1. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med. 2015 Apr 16;372(16):1539–48.
2. Seekatz AM, Young VB. *Clostridium difficile* and the microbiota. J Clin Invest. 2014 Oct;124(10):4182–9.
3. Ofosu A. *Clostridium difficile* infection: a review of current and emerging therapies. Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol. 2016;29(2):147–54.
4. Peterson LR, Manson RU, Paule SM, Hacek DM, Robicsek A, Thomson RB, *et al.* Detection of Toxigenic *Clostridium difficile* in Stool Samples by Real-Time Polymerase

- Chain Reaction for the Diagnosis of *C. difficile*-Associated Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 1;45(9):1152–60.
5. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, *et al*. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018 Feb 15.
 6. Nagy E. What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in Europe? *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2017 Dec 27.
 7. Vindigni SM, Surawicz CM. *C. difficile* Infection: Changing Epidemiology and Management Paradigms. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015 Jul;6(7):e99.
 8. Shrestha MP, Bime C, Taleban S. Decreasing *Clostridium difficile*-Associated Fatality Rates Among Hospitalized Patients in the United States: 2004-2014. *Am J Med*. 2018 Jan;131(1):90–6.
 9. Lopardo G, Morfin-Otero R, Moran-Vazquez II, Noriega F, Zambrano B, Luxemburger C, *et al*. Epidemiology of *Clostridium difficile*: a hospital-based descriptive study in Argentina and Mexico. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2015 Feb;19(1):8–14.
 10. Oñate-Gutiérrez JM, Villegas MV, Correa A. Prevalencia y factores relacionados con la infección por *Clostridium difficile* en un centro hospitalario de alta complejidad en Cali (Colombia). *Infectio*. 2016 Feb 28.
 11. Garcia C, Samalvides F, Vidal M, Gotuzzo E, Dupont HL. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a Peruvian tertiary care hospital. *Am J Trop Med Hyg*. 2007 Nov;77(5):802–5.

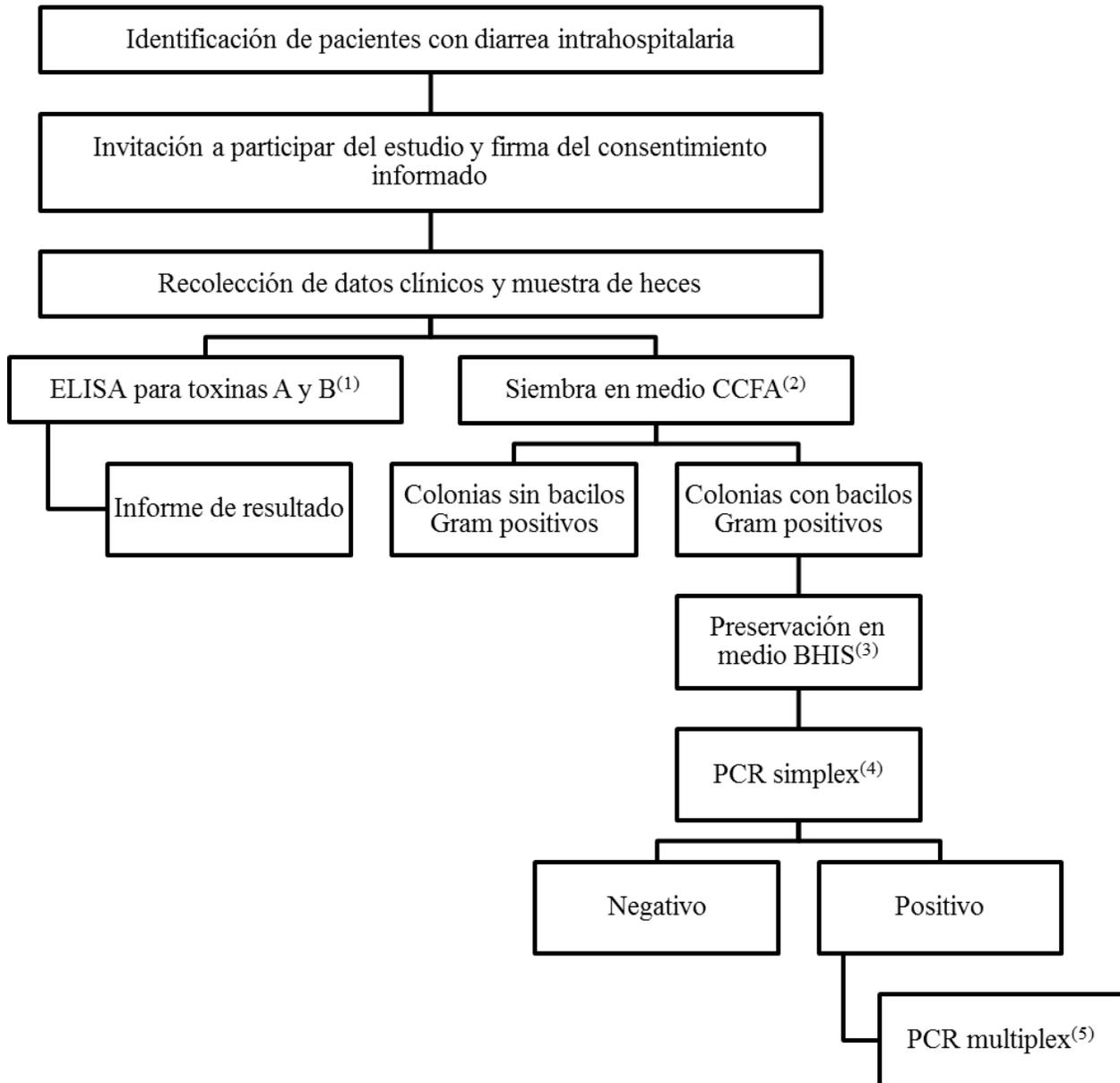
12. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 21;22(11):3078–104.
13. Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, Alasmari FA, Garbati MA, AlGhamdi M, *et al*. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2012;7(12):e50836.
14. Depoorter L, Verhaegen J, Joosten E. Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Nosocomial *Clostridium difficile* Infection in Hospitalized Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Mar;64(3):667–9.
15. Tleyjeh IM, Abdulhak AB, Abdulhak AAB, Riaz M, Garbati MA, Al-Tannir M, *et al*. The association between histamine-2-receptor antagonist use and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(3):e56498.
16. Gupta A, Tariq R, Frank RD, Jean GW, Beg MS, Pardi DS, *et al*. Trends in the Incidence and Outcomes of Hospitalized Cancer Patients With *Clostridium difficile* Infection: A Nationwide Analysis. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2017 Apr;15(4):466–72.
17. Shakov R, Salazar RS, Kagunye SK, Baddoura WJ, DeBari VA. Diabetes mellitus as a risk factor for recurrence of *Clostridium difficile* infection in the acute care hospital setting. *Am J Infect Control*. 2011 Apr;39(3):194–8.
18. Mamic P, Heidenreich PA, Hedlin H, Tennakoon L, Staudenmayer KL. Hospitalized Patients with Heart Failure and Common Bacterial Infections: A Nationwide Analysis of Concomitant *Clostridium difficile* Infection Rates and In-Hospital Mortality. *J Card Fail*. 2016 Nov;22(11):891–900.

19. Singh H, Nugent Z, Yu BN, Lix LM, Targownik LE, Bernstein CN. Higher Incidence of *Clostridium difficile* Infection Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017 Aug 1;153(2):430–438.e2.
20. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, *et al*. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):478–498; quiz 499.
21. Fehér C, Mensa J. A Comparison of Current Guidelines of Five International Societies on *Clostridium difficile* Infection Management. *Infect Dis Ther*. 2016 Sep;5(3):207–30.
22. Takahashi M, Mori N, Bito S. Multi-institution case-control and cohort study of risk factors for the development and mortality of *Clostridium difficile* infections in Japan. *BMJ Open*. 2014 Sep 3;4(9):e005665.
23. Rodríguez-Varón A, Muñoz OM, Pulido-Arenas J, Amado SB, Tobón-Trujillo M. Antibiotic-associated diarrhea: Clinical characteristics and the presence of *Clostridium difficile*. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017 Jun;82(2):129–33.
24. Ingle M, Deshmukh A, Desai D, Abraham P, Joshi A, Gupta T, *et al*. *Clostridium difficile* as a cause of acute diarrhea: a prospective study in a tertiary care center. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*. 2013 May;32(3):179–83.
25. Al-Tureihi FIJ, Hassoun A, Wolf-Klein G, Isenberg H. Albumin, length of stay, and proton pump inhibitors: Key factors in *Clostridium difficile*-associated disease in nursing home patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2005 Mar 1;6(2):105–8.
26. Rotramel A, Poritz LS, Messaris E, Berg A, Stewart DB. PPI Therapy and Albumin are Better Predictors of Recurrent *Clostridium difficile* Colitis than Choice of Antibiotics. *J Gastrointest Surg*. 2012 Dec 1;16(12):2267–73.

27. Haines CF, Moore RD, Bartlett JG, Sears CL, Cosgrove SE, Carroll K, *et al.* *Clostridium difficile* in a HIV-infected cohort: incidence, risk factors, and clinical outcomes. *AIDS Lond Engl.* 2013 Nov 13;27(17):2799–807.
28. Kumar N, Ekka M, P R, Ranjan S, Sinha S, Sharma SK, *et al.* *Clostridium difficile* infections in HIV-positive patients with diarrhoea. *Natl Med J India.* 2014 Jun;27(3):138–40.
29. Kim SC, Seo MY, Lee JY, Kim KT, Cho E, Kim M-G, *et al.* Advanced chronic kidney disease: a strong risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Korean J Intern Med.* 2016 Jan;31(1):125–33.
30. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. *Clostridium difficile* Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. *Scientifica.* 2014;2014:1–9.

10. Tablas, gráficos y figuras

Figura 1: Secuencia de pasos seguidos en el proyecto “Epidemiología de la diarrea por *Clostridium difficile* en Lima, Perú” para el análisis de muestras de heces



(1) Se utilizó el kit RIDASCREEN® *Clostridium difficile* Toxin A/B (R-Biopharm, Darmstadt, Alemania). (2) CCFA: agar cicloserina cefoxitina fructosa suplementada con 10% de taurocolato de sodio y 7% de sangre de carnero. (3) BHIS: agar infusión cerebro corazón suplementado con 0.1% de L-cisteína y 0.5% de extracto de levadura. (4) PCR simplex para la detección del gen diagnóstico *tpi* de *Clostridium difficile*. (5) PCR múltiplex para evaluar la presencia de los genes que codifican las toxinas A, B y toxina binaria presente en *Clostridium difficile* toxigénico.

Tabla 1: Características de los pacientes que desarrollaron diarrea intrahospitalaria

Variables epidemiológicas	Total N=51 n(%)	PCR para <i>C. difficile</i>	
		Positivo n=6 n(%)	Negativo n=45 n(%)
Edad – Media (Desviación estándar)	55.6(±21.87)	47.7(±27.78)	56.7(±21.12)
Sexo masculino	27(52.9%)	2(33.3%)	25(55.6%)
Servicio de procedencia			
<i>Observación de emergencia</i>	9(17.6%)	0(0.0%)	9(20.0%)
<i>Medicina</i>	27(52.9%)	3(50.0%)	24(53.3%)
<i>Enfermedades tropicales</i>	15(29.4%)	3(50.0%)	12(26.7%)
Comorbilidades			
<i>Infección por VIH</i>	9(17.6%)	2(33.3%)	7(15.6%)
<i>Tuberculosis</i>	7(13.7%)	1(16.7%)	6(13.3%)
<i>Anemia</i>	16(31.4%)	4(66.7%)	12(26.7%)
<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	8(15.7%)	0(0.0%)	8(17.8%)
<i>Insuficiencia cardiaca</i>	4(7.8%)	0(0.0%)	4(8.9%)
<i>Enfermedad renal crónica</i>	11(21.6%)	2(33.3%)	9(20.0%)

<i>Diálisis</i>	7(13.7%)	1(16.7%)	6(13.3%)
<i>Hipoalbuminemia</i>	39(76.5%)	6(100.0%)	33(73.3%)
<i>Antecedente de ingreso a UCE/UCI/UST⁽¹⁾</i>	8(15.7%)	0(0.0%)	8(17.8%)
<i>Cáncer de tumor sólido</i>	4(7.8%)	0(0.0%)	4(8.9%)
<i>Cáncer hematológico</i>	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)
<i>Quimioterapia</i>	4(7.8%)	0(0.0%)	4(8.9%)
Uso de dispositivos invasivos			
<i>Catéter venoso central</i>	14(27.5%)	1(16.7%)	13(28.9%)
<i>Sonda vesical</i>	17(33.3%)	3(50.0%)	14(31.1%)
<i>Tubo endotraqueal</i>	2(3.9%)	0(0.0%)	2(4.4%)
<i>Tubo de traqueostomía</i>	3(5.9%)	1(16.7%)	2(4.4%)
<i>Tubo de tórax</i>	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)
<i>Sonda nasogástrica</i>	15(29.4%)	1(16.7%)	14(31.1%)
<i>Ventilador mecánico</i>	3(5.9%)	0(0.0%)	3(6.7%)
<i>Otros dispositivos⁽²⁾</i>	2(3.9%)	0(0.0%)	2(4.4%)

Uso de pañales

<i>Pañales por incontinencia urinaria/fecal</i>	8(15.7%)	3(50.0%)	5(11.1%)
<i>Pañales por otra razón</i>	26(51.0%)	1(16.7%)	25(55.6%)

Uso de antibióticos previo al inicio del cuadro de diarrea

<i>Antes del ingreso al hospital</i>	4(7.8%)	0(0.0%)	4(8.9%)
<i>Durante la hospitalización</i>	45(88.2%)	5(83.3%)	40(88.9%)

Número de antibióticos utilizados durante la hospitalización

<i>1</i>	11(21.6%)	2(33.3%)	9(20.0%)
<i>2</i>	22(43.1%)	2(33.3%)	20(44.4%)
<i>3 o más</i>	12(23.5%)	1(16.7%)	11(24.4%)

Antibióticos utilizados durante la hospitalización

<i>Meropenem</i>	26(51.0%)	3(50.0%)	23(51.1%)
<i>Vancomicina</i>	14(27.5%)	1(16.7%)	13(28.9%)
<i>Piperacilina/Tazobactam</i>	3(5.9%)	1(16.7%)	2(4.4%)
<i>Ceftriaxona</i>	15(29.4%)	0(0.0%)	15(33.3%)
<i>Clindamicina</i>	13(25.5%)	0(0.0%)	13(28.9%)

<i>Ceftazidima</i>	5(9.8%)	0(0.0%)	5(11.1%)
<i>Quinolonas</i>	6(11.8%)	0(0.0%)	6(13.3%)
<i>Cotrimoxazol</i>	5(9.8%)	3(50.0%)	2(4.4%)
<i>Metronidazol</i>	3(5.9%)	0(0.0%)	3(6.7%)
<i>Oxacilina</i>	3(5.9%)	1(16.7%)	2(4.4%)
<i>Claritromicina</i>	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)
<i>Esquema I anti Tuberculosis⁽³⁾</i>	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)
<i>Otros antibióticos⁽⁴⁾</i>	6(11.8%)	1(16.7%)	5(11.1%)

Uso de gastroprotectores

<i>Omeprazol</i>	37(72.5%)	2(33.3%)	35(77.8%)
<i>Ranitidina</i>	2(3.9%)	0(0.0%)	2(4.4%)

Signos y síntomas asociados a la diarrea

<i>Náuseas</i>	20(39.2%)	2(33.3%)	18(40.0%)
<i>Vómitos</i>	15(29.4%)	2(33.3%)	13(28.9%)
<i>Dolor abdominal</i>	21(41.2%)	3(50.0%)	18(40.0%)
<i>Distensión abdominal</i>	12(23.5%)	0(0.0%)	12(26.7%)

<i>Fiebre</i>	22(43.1%)	3(50.0%)	19(42.2%)
Presencia de leucocitosis	17(33.3%)	3(50.0%)	14(31.1%)
Uso de antibióticos para tratar la diarrea	17(33.3%)	2(33.3%)	15(33.3%)
Antibiótico utilizado para tratar la diarrea			
<i>Metronidazol</i>	16(31.4%)	2(33.3%)	14(31.1%)
<i>Cotrimoxazol</i>	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)
<i>Vancomicina</i>	1(2.0%)	0(0.0%)	1(2.2%)
Fallecidos	12(23.5%)	1(16.7%)	11(24.4%)
Días de hospitalización			
<i>Total de días de hospitalización</i> -	27(15.5-47.5)	62.5(57.5-69)	23(15-45)
<i>Mediana (Rango intercuartil)</i>			
<i>Transcurridos antes del inicio de la diarrea</i> -	10(6.5-20.5)	32.5(20.25-56.75)	9(5-16)
<i>Mediana (Rango intercuartil)</i>			
Duración del cuadro de diarrea -	5(2.5-8)	3.5(2-5.75)	5(3-9)
Mediana (Rango intercuartil)			

(1) UCE: Unidad de Cuidados intensivos de Emergencia/ UCI: Unidad de Cuidados Intensivos/ UST: Unidad de Shock-Trauma. (2) Incluye línea arterial y tubo de nefrostomía. (3) Incluye isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. (4) Incluye amoxicilina, ampicilina, amikacina y ertapenem.

Tabla 2: Características de los pacientes que desarrollaron diarrea asociada a *Clostridium difficile*

Variables epidemiológicas	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Edad	64	28	93	23	25	53
Sexo	Masculino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
Servicio de procedencia	Medicina	Enfermedades Tropicales	Medicina	Enfermedades Tropicales	Medicina	Enfermedades Tropicales
Comorbilidades	TVM ⁽¹⁾ , ERC ⁽²⁾ , postrado crónico	Infección por VIH, MEC ⁽³⁾ , anemia	Insuficiencia respiratoria, HTA ⁽⁴⁾ , anemia	Hematuria masiva, ITU ⁽⁵⁾ , anemia	LES ⁽⁶⁾ , ERC ⁽²⁾	Infección por VIH, TB ⁽⁷⁾ , toxoplasmosis cerebral, anemia
Albúmina sérica (g/dL)	2.4	2.5	2.5	2.5	3.1	2.5
Leucocitos (x10³/mL)	15.3	2.5	7.8	9.2	15.1	10.5

Dispositivo invasivo utilizado	Sonda vesical	Sonda nasogástrica	Tubo de traqueostomía	Sonda vesical	Catéter de alto flujo	Sonda vesical
Uso de pañales	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No
Antibiótico utilizado durante la hospitalización	Oxacilina	Meropenem y cotrimoxazol	Ninguno	Meropenem y cotrimoxazol	Meropenem, vancomicina, piperazilina/tazobactam y amoxicilina	Meropenem y cotrimoxazol
Uso de Omeprazol	No	No	No	Sí	Sí	No
Síntomas y signos presentados	Náuseas, vómitos, dolor abdominal; fiebre	Fiebre	Ninguno	Dolor abdominal y fiebre	Náuseas y vómitos	Dolor abdominal

Antibiótico para la diarrea	Ninguno	Metronidazol	Metronidazol	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Duración de la hospitalización	66 días	90 días	70 días	13 días	57 días	59 días
Condición	Fallecido	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
Día de hospitalización en el que inició la diarrea	64	20	61	9	21	44
Duración del cuadro de diarrea (días)	2	11	6	2	2	5

(1) TVM: trauma vertebro-medular. (2) ERC: Enfermedad renal crónica. (3) MEC: meningoencefalitis. (4) HTA: Hipertensión arterial. (5) ITU: Infección del tracto urinario. (6) LES: Lupus eritematoso sistémico. (7) TB: Tuberculosis.