



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

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

TÍTULO:

Características de Infección por *Clostridium difficile* en una clínica de
Lima, Perú

ALUMNO:

Luis Marcelo Cruzalegui Pongo

ASESOR:

Luis Manuel Valdez Fernández Baca

Lima, Perú

2018

Tabla de Contenidos

Resumen	3
Abstract	4
Introducción.....	5
Materiales y Métodos.....	10
Resultados	11
Discusión.....	15
Conclusión.....	20
Bibliografía.....	21

Resumen

Introducción: La infección por *Clostridium difficile* (CD) es la causa más común de diarrea intrahospitalaria. La prevalencia en Perú está en aumento debido a una mayor sospecha clínica y al uso de mejores métodos diagnósticos. El uso prolongado de antibióticos es un factor de riesgo conocido, pero existen otros factores asociados al desarrollo de la enfermedad.

Objetivo: Describir las características epidemiológicas y clínicas de la infección por *C. difficile* en pacientes hospitalizados por diarrea, hospitalizados por otras causas y ambulatorios en una clínica privada de Lima, Perú.

Materiales y métodos: Este estudio es una serie de casos retrospectiva en la Clínica Angloamericana entre los años 2006 y 2015. Se incluyeron pacientes en quienes el resultado de toxina para *C. difficile* fue positivo y en quienes se pudo revisar la historia. Se agruparán los pacientes en aquellos ambulatorios, aquellos que fueron hospitalizados por diarrea y aquellos que fueron hospitalizados por otro motivo.

Resultados: Se lograron recolectar datos de 54 pacientes. Al agrupar los pacientes, se observó que 21 pacientes fueron hospitalizados por diarrea, 17 fueron hospitalizados por otra causa y 16 pacientes fueron ambulatorios. Cuatro pacientes no presentaron ningún factor de riesgo para infección por *C. difficile*, sugiriendo un posible contagio en la comunidad.

Conclusiones: Nuestro estudio describe la casuística de enfermedad por *C. difficile* en una clínica privada, que no se ha hecho antes en Perú. *C. difficile* debe también considerarse en el diagnóstico diferencial de diarrea en la comunidad, especialmente ante la presencia de factores de riesgo.

Palabras clave: Epidemiología, *Clostridium difficile*, colitis pseudomembranosa

Abstract

Introduction: *Clostridium difficile* (CD) infection is the most common cause of nosocomial diarrhea. Its prevalence in Peru is increasing due to greater clinical suspicion and improved diagnostic methods. The prolonged use of antibiotics is a known risk factor, and there are others factors associated with the disease.

Objective: Describe the epidemiological and clinical characteristics for *C. difficile* infection in the inpatient hospitalized due to diarrhea, inpatient due to other causes and outpatient populations of a private hospital in Lima, Peru.

Materials and methods: This is a retrospective case series in the British American Hospital (Clínica Angloamericana) between the years 2006 and 2015. We included patients with a positive result for *C. difficile* toxin whose clinical records were available. We divided patients in outpatient, inpatient who were hospitalized due to diarrhea and inpatients who were hospitalized due to other reasons.

Results: We collected data on 54 patients. When grouped, we found 21 inpatients due to diarrhea, 17 due to other causes and 16 outpatients. Four patients presented no risk factors for *C. difficile* infection and are therefore presumed to have a community-acquired infection.

Conclusions: Our study describes *C. difficile* infection cases in a private hospital in Peru, which has not been done before. *C. difficile* infection must also be considered in the differential diagnosis of community acquired diarrhea, especially if the patient presents risk factors for it.

Keywords: Epidemiology, *Clostridium difficile*, pseudomembranous colitis

Introducción

Clostridium difficile (*C. difficile*) es un bacilo Gram positivo, anaerobio y formador de esporas, capaz de producir exotoxinas. Es una importante causa de colitis pseudomembranosa asociada al uso de antibióticos. (1) Un porcentaje de adultos sanos (5-15%) pueden ser portadores; sin embargo, esta cifra es mucho más elevada en recién nacidos e infantes (84.4%) y en residentes de casas de reposo (57%). La transmisión intrahospitalaria ocurre desde su forma esporulada, que puede permanecer durante largos períodos de tiempo en las superficies contaminadas con esporas. (1,2)

La mayor parte de la transmisión de *C. difficile* ocurre en el medio hospitalario y a través del personal de salud tanto en clínicas como en casas de reposo. La transmisión puede ocurrir a través de las manos del personal de salud, tras el uso de instrumental o fómites infectados y de paciente a paciente. La transmisión también puede ocurrir a través de un portador asintomático. (1,2)

El uso prolongado de antibióticos es el principal factor de riesgo debido a que modifican la microflora intestinal normal creando un ambiente propicio para el crecimiento de otras bacterias, entre ellas el *C. difficile*, cuyo riesgo de infección sintomática es hasta 16 veces mayor en comparación con el resto de la población. (3)

El riesgo de desarrollar la infección se produce principalmente durante los dos primeros meses de tratamiento antibiótico, el cual disminuye progresivamente; sin embargo, el riesgo persiste elevado en comparación con los pacientes que no los reciben, incluso hasta 3 meses después de haber finalizado el tratamiento. Los antibióticos que con mayor frecuencia se asocian con infecciones por *C. difficile* son: clindamicina, ampicilina, amoxicilina y cefalosporinas de 2da y

3ra generación. Otro grupo farmacológico son las fluoroquinolonas, debido a su amplio uso en las últimas décadas. (1)

Es posible que el *C. difficile* pueda adquirirse en la comunidad, sin embargo, la mayoría de pacientes posiblemente son colonizados durante una hospitalización, llegando hasta un 50% en las hospitalizaciones mayores a 4 semanas. (1) Se define como infección por *C. difficile* adquirida en la comunidad cuando se presenta en pacientes que no han tenido alguna hospitalización en las últimas 12 semanas y es una entidad que no está lo suficientemente estudiada. (4)

Otros factores de riesgo importantes para desarrollar la enfermedad son la edad, el uso de IBPs y estados de inmunosupresión, neoplasias en tratamiento con quimioterapia, enfermedad inflamatoria intestinal y otras comorbilidades de curso crónico (ERC, insuficiencia hepática). Cada año por encima de los 64 años se eleva en 2% el riesgo de adquirir la enfermedad asociada a sistemas de salud (hospitalización, casas de reposo), incluyendo *C. difficile*. (1,3)

En cuanto al uso de IBPs, hasta el momento no se ha podido encontrar una relación causal entre el uso de IBPs y la infección por *C. difficile*. (2,5) Hay evidencia de infección por *C. difficile* en pacientes que recibían dicho tratamiento, sin embargo, los estudios disponibles no son concluyentes debido a que la mayor parte de los pacientes que toman dicha medicación pertenecen a un grupo de población etariamente mayor, y que posee diversas comorbilidades. (5)

El *C. difficile* a nivel del colon se producen dos tipos de toxinas: la A (enterotoxina) y B (citotoxina). La enterotoxina se enlaza con mayor efectividad hacia el lado apical del enterocito y activa la respuesta inflamatoria, produciendo la acumulación de líquidos y células inflamatorias. La citotoxina destruye el citoesqueleto del enterocito tras unirse a un receptor en la zona

basolateral de la célula. Ambas toxinas tienen propiedades citotóxicas y son responsables del aumento de permeabilidad vascular y hemorragias. (1,6)

La infección por *C. difficile* produce un amplio rango de manifestaciones clínicas, desde estados de portador asintomático hasta cuadros diarreicos de variable intensidad. La severidad del cuadro clínico está relacionada con las toxinas producidas por la bacteria, así como el estado inmunológico del paciente. La característica principal de la infección es la presencia de diarrea acuosa no sanguinolenta, con o sin signos de colitis (fiebre, dolor abdominal) de acuerdo a la severidad del cuadro. Cuadros más severos cursan con leucocitosis, falla renal y eventualmente perforación colónica o megacolon tóxico. (1,3,7)

Aproximadamente el 20% de los pacientes tratados sufren recaídas de la enfermedad en un periodo de 2 meses. Después del primer episodio de recurrencia el 40% vuelve a presentarla, y el riesgo de una tercera recurrencia aumenta hasta el 60%. (1) Además de las constantes alteraciones de la microflora a nivel intestinal, la posible presencia de esporas de la bacteria no erradicadas por el tratamiento puede predisponer la recurrencia de *C. difficile*, inclusive por cepas diferentes a la causante de la primo infección. (7) Excepcionalmente, microperforaciones en el colon causan bacteriemia por *C. difficile* que puede conllevar a formas extraintestinales, como osteomielitis, peritonitis y otras. Incluso se han reportado abscesos en partes blandas, cerebro y otros órganos y tejidos. (7) También se han descrito síndromes post-infecciosos como artritis reactiva y síndrome de intestino irritable. (1)

El diagnóstico se basa en la detección de toxinas en las muestras fecales de los pacientes sintomáticos. La muestra debe ser de consistencia líquida, debido a que se ha descrito la colonización asintomática por *C. difficile*. (2) Las guías clínicas indican que aquellos pacientes

con más de 3 deposiciones líquidas en 24 horas deben ser estudiados para *C. difficile*. (1,4) Algunos estudios consideran que todos los pacientes hospitalizados más de 72 horas que presentan diarrea, deben ser estudiados para *C. difficile*. (8)

Entre las técnicas más usadas se encuentran la prueba de inmunoensayo enzimático (EIA), la amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) y la prueba de antígeno para glutamato deshidrogenasa (GDH). La EIA detecta la presencia de ambas toxinas (A y B) en las heces y presenta un amplio rango de sensibilidad (31-99%) y una elevada especificidad del 75-100%. (1,6) Constituye una prueba comercial, económica y rápida pues los resultados se obtienen a las pocas horas. Por otro lado, la amplificación de ácidos nucleicos permite detectar los genes productores de toxina, permitiendo diagnosticar casos de *C. difficile* no productora de toxina. Sin embargo tiene una tasa importante de falsos positivos y tiene un costo restrictivo. Finalmente, la prueba de antígeno para glutamato deshidrogenasa detecta la presencia de *C. difficile*, independientemente de la producción de toxina. Tiene una alta sensibilidad y bajo costo, sin embargo su baja especificidad la relega a una prueba de tamizaje. (1,2,4,6) Actualmente las guías recomiendan un sistema diagnóstico de dos pasos: comenzar usando la prueba de GDH o NAAT y después utilizar el EIA como prueba confirmatoria. El cultivo de heces sólo se utiliza en caso haya duda diagnóstica después de ambos pasos. No se recomienda el uso de una sola prueba. (4,8)

El primer paso en el manejo es suspender aquellos antibióticos que propiciaron la infección. La continuación de antibióticos concomitantemente con el tratamiento se ha asociado a la prolongación de la diarrea y un aumento en el riesgo de recurrencia. Si es que se necesita la continuación de estos antibióticos, se recomienda cambiar a aquellos antibióticos no asociados con *C. difficile*. Esta medida por sí sola puede hacer que la enfermedad se autolimita. (2,3,9,10)

Para los pacientes con enfermedad no severa, anteriormente las guías siempre han recomendado tratamiento con metronidazol o vancomicina por vía oral. La dosis recomendada de metronidazol es de 1-1.5 gr/d vía oral o 500 mg c/8 horas por IV. (1,2,5) Sin embargo, la última guía de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) recomienda comenzar con vancomicina o fidaxomicina. (4) La dosis recomendada de vancomicina es de 4 dosis diarias de 125 mg y la de fidaxomicina 200 mg 2 veces al día. Ambos regímenes deben durar de 10 a 14 días. (4,11) Sin embargo, en caso ninguna de las dos drogas esté disponible, como en el caso de pacientes de bajos recursos, se puede usar metronidazol. (4)

No hay evidencia concreta para el manejo de las recurrencias, sin embargo se recomienda el mismo curso de antibióticos en la primera recaída o un curso de vancomicina prolongado con disminución progresiva de la dosis (dosis normal las primeras 2 semanas, media dosis la siguiente semana, un cuarto de dosis la siguiente semana y una dosis cada 2-3 días por 2 a 8 semanas). (1,4) Si el cuadro persiste, se recomienda vancomicina por 6-8 semanas o fidaxomicina por 10 días. Se ha observado que la fidaxomicina reduce las recurrencias a futuro, sin embargo aún no hay ensayos clínicos concluyentes. (10)

En nuestro medio, la infección por *C. difficile* ha sido poco estudiada, habiendo sólo un trabajo acerca de su epidemiología en el Perú. (12) Sin embargo, este estudio sólo observó pacientes hospitalizados que desarrollaron diarrea durante la hospitalización. Creemos que pueden haber diferencias entre los pacientes ambulatorios y los pacientes que ingresan por diarrea comparados con aquellos que desarrollan diarrea durante la hospitalización.

El objetivo del presente trabajo fue describir las características epidemiológicas y factores de riesgo de la infección por *C. difficile* en pacientes hospitalizados por diarrea, hospitalizados por otras causas y ambulatorios en una clínica privada de Lima, Perú.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en la clínica Angloamericana, una clínica privada de Lima, Perú. Los criterios de inclusión fueron tener una prueba de inmunoensayo enzimático (EIA) STICK 2A-Bdiff de OPERON positiva para *C. difficile* y tener acceso a la historia clínica del paciente. El periodo de estudio fue entre Enero 2006 y diciembre 2015. Esta prueba estuvo disponible en el laboratorio de la institución durante todos estos años. Se revisaron los datos de la historia clínica correspondientes al paciente: historia personal, presencia de comorbilidades y factores asociados a la infección por *Clostridium difficile*, características del cuadro clínico del paciente, exámenes auxiliares y características de las deposiciones. Se definió como factor asociado a la infección por *C. difficile* la presencia de alguno de los siguientes antecedentes: uso de inhibidores de bomba de protones, alimentación enteral, edad mayor de 65 años, episodio previo de diarrea por *C. difficile*, endoscopia alta previa, cirugía abdominal previa, hospitalización previa en los últimos 6 meses, uso de antibióticos durante la hospitalización y contacto directo o indirecto con algún paciente con diagnóstico de infección por *C. difficile*. Además, para la semiología de los pacientes al ingreso, se definió como hipotensión una presión arterial sistólica menor a 90 mmHg y leucocitosis como más de 10 000 leucocitos/mm³ en sangre. En cuanto a la historia de uso de antibióticos durante su hospitalización cefalosporinas, carbapenems, fluoroquinolonas, aminopenicilinas, sulfas y clindamicina. Se eligió estos antibióticos debido a que son los más asociados a diarrea por *C. difficile*.

En el caso de los pacientes ambulatorios se consignó el diagnóstico al momento del resultado de la prueba positiva; y en el caso de los pacientes hospitalizados se consignó el diagnóstico de ingreso y el tipo de diagnóstico correspondiente al servicio de destino (gastroenterológico, ginecológico, cirugía ambulatoria, cirugía de emergencia, oncológico). Los datos fueron almacenados, organizados y analizados utilizando el programa Epi-info. Se consideraron los factores de asociados y comorbilidades de acuerdo a los consignados en la historia clínica y a los antecedentes proporcionados por cada paciente. Se describirán las variables más importantes de la población entera y después se comparará el comportamiento los grupos de estudio con respecto al resto de variables utilizando análisis de Chi cuadrado.

Se utilizará un código de identificación generado por la base de datos para referencia interna. Esta base de datos sólo será accesible al investigador y su asesor.

Resultados

Se tomaron todas las pruebas de toxina para *C. difficile* realizados entre el 2006 y 2015. Se encontraron 81 resultados positivos, representando alrededor del 8% del total de pruebas tomadas. De los 81 resultados positivos para la prueba de toxina de CD solo se pudieron revisar historias clínicas en 55 casos. Se excluyó una de las historias dado que el paciente no presentó diarrea antes ni durante la hospitalización y la prueba de toxina no fue mencionada durante las evoluciones, entrando al análisis un total de 54 atenciones. En 5 casos se trataban del mismo paciente en dos momentos distintos. Sin embargo, todos excepto uno de los casos eran atenciones con más de un año de separación, y la excepción es un paciente ambulatorio con 6 meses entre atenciones por lo que se consideran como pacientes distintos para el análisis. No se encontró un aumento en el número de casos a lo largo del tiempo, dándose un promedio de 6 casos al año ($R^2 < 0.01$). La edad promedio encontrada fue 61.68 ± 22.58 años ($X \pm DS$) con un

rango de edad entre 18 y 93 años. Treinta pacientes fueron adultos mayores (55.56%). La mayoría de los pacientes fueron de sexo femenino (41, 75.93%).

Treinta y ocho pacientes (70.37%) estuvieron hospitalizados al momento de la prueba, y en 16 pacientes se hizo el diagnóstico en consulta ambulatoria. En los pacientes hospitalizados se obtuvo el dato de duración y diagnóstico de la hospitalización en todos ellos. Tomando en cuenta estas variables, se dividió a los casos en 3 grupos: aquellos hospitalizados por diarrea (N=17, 31.48%), aquellos hospitalizados por otra causa y que desarrollaron la diarrea por *Clostridium* durante la hospitalización (N=21, 38.89%) y aquellos no hospitalizados (N=16, 29.63%). En la tabla 1 se observan algunos datos de estas poblaciones.

Los factores asociados a la infección por *C. difficile* se encuentran resumidos en la Tabla 1. En nuestro análisis, sólo 1 paciente no presentó ningún factor de asociado a la infección por *C. difficile*. El factor asociado más común en todos los grupos fue el uso de antibióticos al momento de la prueba positiva con 32 casos (59.26%) seguido de edad avanzada (≥ 65 años) con 30 casos y uso previo de antibióticos antes de la atención con 26 casos (48.15%). Si se combinan los factores relacionados con antibióticos, se observa que 41 (75.93%) usaron antibióticos antes o durante el episodio de diarrea. Es notable que en los pacientes que no fueron hospitalizados por diarrea, solo 4 usaron antibióticos antes del episodio de diarrea, mientras en los ambulatorios y los que ingresaron por diarrea en 11 en cada grupo había uso previo de antibióticos.

El siguiente factor asociado más importante fue el antecedente de cirugía abdominal previa con un total de 25 casos (46.30%), seguido del uso de IBPs en 19 casos (35.19%), que fue más frecuente en pacientes que no fueron hospitalizados por diarrea.

Se observó que en 4 casos de pacientes hospitalizados por otras causas que desarrollaron diarrea con toxina positiva para *C. difficile*, hubo otro paciente con diarrea y toxina positiva hospitalizado al mismo tiempo cuyos síntomas iniciaron antes. Se tomó en cuenta este dato debido a que se describe la transmisión nosocomial de este germen.

Los síntomas que presentaron los pacientes están resumidos en la Tabla 2. Para estos datos, se buscó en el relato mención de estos síntomas antes del día de la prueba. Se hace la distinción entre historia de moco y/o sangre en heces con el hallazgo de moco y/o sangre en el análisis de heces. El hallazgo de moco coincide en 4/11 (36.36%) casos y el de sangre en 3/5 casos.

También se estudiaron las comorbilidades de los pacientes. (Tabla 3) No se documentó ningún caso de tuberculosis, infección por VIH o cirrosis.

En cuanto al antibiótico utilizado al momento de la prueba positiva, se usaron cefalosporinas en 12 (22.22%) casos, carbapenems en 11 casos (20.37%), fluoroquinolonas en 10 casos (18.52%) y sólo en 1 caso aminopenicilinas (1.85%).

Con respecto al tratamiento antibiótico recibido para CD se pudo obtener los datos de 49 pacientes. Estos datos son resumidos en la tabla 4. Cuarenta recibieron tratamiento para *C. difficile*, de estos 18 fueron tratados con metronidazol (37.5%), 18 con vancomicina, y 2 con terapia combinada (vancomicina más metronidazol). Dos pacientes recibieron otro tratamiento, ambos hospitalizados por diarrea, y en uno de ellos se encontró también una *Salmonella* del grupo D en el análisis coprológico. Se presume que este paciente tuvo diarrea debido a este germen en vista de que la diarrea resolvió con ciprofloxacino.

De los 9 pacientes que no recibieron tratamiento, se pudo determinar la razón en 7 casos. En 2 casos la diarrea resuelve al suspender el antibiótico causante, en 2 casos la diarrea se autolimita a

pesar de seguir recibiendo antibióticos y en 2 casos el paciente recibe tratamiento para otro enteropatógeno y la diarrea resuelve. Un paciente se pierde en seguimiento.

Se pudo consignar la duración de tratamiento en 32 pacientes. En todos los casos en los que se usó metronidazol y/o vancomicina se utilizó la dosis apropiada, de acuerdo a las guías clínicas. Se consignó la duración del tratamiento con metronidazol en 16 pacientes, la cual fue sub-óptima (<10 días) en 7 (43.75%) casos y adecuada (entre 10 y 14 días) en 9 (56.25%). La duración del tratamiento con vancomicina también se obtuvo en 16 casos. La terapia fue sub-óptima en 2 casos (14.29%), adecuada en 10 (71.43%) y excesiva (>14 días) en 2 (14.29%). En este último caso, no se pudo determinar si la diarrea persistió a pesar del tratamiento. El promedio de duración de tratamiento fue 9.44 (DS: 3.20) días para metronidazol, 11.29 (DS: 3.65) días para vancomicina y 12 (DS: 1.41) días para terapia combinada.

Se observó el volumen de deposiciones posterior al tratamiento iba disminuyendo en el tiempo, resumido en la tabla 5. Sin embargo, las muestras no son lo suficientemente grandes como para determinar diferencias estadísticamente significativas. De los 54 casos de pacientes con CD, sólo 11 (20.37%) presentaron diarrea al momento del alta. En caso de los pacientes hospitalizados, no estaba dentro de los objetivos buscar información después del alta.

Se realizó un análisis post-hoc de los pacientes ambulatorios que podían tener infección por *C. difficile* adquirida en la comunidad, definida como el paciente sin antecedente de hospitalización en los últimos 3 meses. Uno de estos pacientes recibió dos atenciones con 6 meses de separación. Cuatro pacientes tenían el antecedente de hospitalización en los últimos 3 meses y no se contaba con el dato en 3 casos, por lo que 9 entraron en este análisis.

En términos descriptivos, 4 pacientes (44.44%) habían sido hospitalizados en algún momento de su vida y uno había sido hospitalizado hace menos de un año. Todos los pacientes estaban usando antibióticos al momento de la prueba o habían recibido antibióticos hasta 14 días antes de la prueba. Cuatro de los pacientes (44.44%) eran adultos mayores, un paciente (11.11%) tenía el antecedente de cirugía abdominal y un paciente usaba IBPs. Uno de estos pacientes tenía el antecedente de colitis ulcerativa, el resto de pacientes no presentaron ningún antecedente patológico buscado.

Se tiene información respecto al tratamiento de 7 pacientes (77.78%). Tres pacientes recibieron metronidazol (33.33%) y el resto recibieron vancomicina. Se recetó metronidazol por 10 días en 2 casos y por 14 en un caso, acorde con las guías clínicas del momento. En cuanto a vancomicina, no se tiene el dato de la duración del tratamiento en un caso, en dos casos se recetó por 10 días y en el último caso por 21. Cabe resaltar que este último caso se trataba del paciente que fue atendido dos veces.

Discusión

Este estudio se llevó a cabo en una clínica privada. Se buscaron estudios epidemiológicos similares realizados en Perú, pero sólo se encontró un único estudio prospectivo caso control realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) por García et al. (12) Se contrastó la información encontrada, sin embargo, hay varias diferencias. Mientras que la clínica tiene cuartos individuales, en el HNCH todos los cuartos tienen entre 2 a 6 camas y estas son asignadas por disponibilidad, no por patología. La población que atienden también es bastante distinta desde el punto de vista socio-económico. Mientras que el HNCH está en una zona urbana de bajos recursos económicos, la Clínica Angloamericana (CAA) está en el límite entre una zona urbana afluyente y un distrito comercial.

Una diferencia observada entre aquellos que desarrollaron diarrea durante la hospitalización y los pacientes que tuvieron diarrea al ser hospitalizados, es que en el primer grupo el 80% de pacientes recibió antibióticos al momento de la prueba, pero sólo 25% recibieron un curso de antibióticos previo a ese. Por otra parte, en aquellos pacientes que fueron hospitalizados por diarrea, las frecuencias fueron similares (62.50% y 64.71% respectivamente). En el estudio de García si bien se menciona que el antibiótico asociado a diarrea con mayor frecuencia fue clindamicina, no diferencia entre uso previo y uso al momento de episodio. En nuestros pacientes hospitalizados por otro motivo, solo 3 (19%) usaron antibióticos antes del episodio, pero no durante.

En los hospitalizados por otro motivo, otros factores asociados a la infección por *C. difficile* fueron el antecedente de cirugía abdominal previa (12 pacientes de 21, 57.14%) y el uso de IBPs (11 pacientes de 21, 52.38%). La evidencia actual no es clara respecto a la cirugía abdominal previa como factor de riesgo. (13) Cuando se observa el uso de IBPs individualmente, se ve que todos estos pacientes tienen otro factor asociado, lo cual va de acuerdo con la evidencia que cuestiona el uso IBPs como factor de riesgo. (2,4,14)

En cuanto a la edad, se observa en nuestra cohorte que 30 de los 54 pacientes (55.56%) son adultos mayores. El estudio de García describe la edad promedio de todos sus pacientes (57.5 años) sin embargo no hace la distinción de adultos mayores. Esta distinción es importante debido a que la incidencia de infección por *C. difficile* aumenta considerablemente después de los 65 años. (1,4,15)

El uso de pañal es un factor de riesgo poco estudiado en poblaciones adultas. Fue el factor de riesgo más importante en la cohorte estudiada en el HNCH con 72.70% de pacientes usándolo y

un OR de 3.90. En nuestra población, a pesar de tener una edad promedio similar, sólo 2 pacientes (5.13%) usan pañal, que es una muestra muy pequeña como para hacer asociaciones. En una cohorte pediátrica se encontró que el 49% de pacientes con edad media de 4 años que utilizaban pañal sufrieron de diarrea nosocomial. Los investigadores sugirieron que en estos casos el uso del pañal era un indicador de contacto más frecuente con el personal de salud, lo cual podría explicar esta asociación. (16) No se han encontrado otros estudios que observen el uso de pañal como factor de riesgo en la población adulta.

Si bien la guía del IDSA define infección por *C. difficile* adquirida en la comunidad como aquella que ocurre en pacientes sin antecedente de hospitalización en las últimas 12 semanas, la CDC considera además, para fines epidemiológicos y de prevención, a aquellos pacientes con diagnóstico laboratorial realizado en muestras de los primeros 3 días de hospitalización que cumplen la condición. (4,15,17) Todos nuestros pacientes hospitalizados por diarrea recibieron una prueba de toxina dentro de los 3 primeros días de hospitalización (promedio 0.65 días, DS ± 1.00 , rango: -1 a 3 días) y 11 de ellos niegan haber sido hospitalizados en las 12 semanas antes de la prueba. Se realizó un coprocultivo en 8 de estos pacientes y 4 no tuvieron ningún otro germen asociado. Uno de los pacientes había tenido infección por *C. difficile* anteriormente, por lo que consideramos los otros 3 casos como *C. difficile* fueron adquiridos en la comunidad.

Se han reportado casos comunitarios y *C. difficile* se está volviendo un patógeno importante adquirido en la comunidad con una frecuencia aproximada de 51.9 casos en 100 000, lo cual hace que nos replanteemos que *C. difficile* sólo es un patógeno nosocomial. (18) La literatura indica que la mayoría de veces estos casos están asociados a antibióticos, sin embargo, nuestra serie de casos sugiere que puede haber otros factores involucrados. (4,19–21) La literatura también describe la atención por consulta externa es un factor de riesgo para *C. difficile*

adquirido en la comunidad, presente en alrededor del 90% de pacientes. (4,5,18,22) Un meta-análisis encontró que el 64.1% de pacientes con esta entidad recibió antibióticos por consulta externa y ofreció esto como explicación. (23) Si bien no se obtuvo el dato de visitas ambulatorias previas en nuestra serie de casos, se puede usar el dato de uso previo de antibióticos como sustituto. Sólo uno de los 3 pacientes recibió antibióticos, recibiendo un curso de dos semanas. Finalmente, los 3 pacientes estudiados habían sido hospitalizados en algún momento de sus vidas, uno de ellos en el último año. Se estima que del 3% a 18% de pacientes hospitalizados por cualquier causa acaban siendo portadores asintomáticos. (1,18) Sin embargo, también se ha encontrado que los pacientes colonizados tienen menor probabilidad de infección por la cepa colonizadora al largo plazo debido a que se generan anticuerpos contra la toxina. (4,14,24)

En el estudio realizado por García et al se observa que hubo asociación entre el desarrollo de diarrea por *C. difficile* y el estar en un mismo cuarto con otro paciente con la misma enfermedad, evento que ocurrió en 25% de sus casos. (12) Si bien en nuestro establecimiento no se comparten camas, hubo 4 pacientes hospitalizados por causas distintas a diarrea que desarrollaron diarrea con toxina positiva para *C. difficile* mientras hubo otro paciente con diarrea y toxina positiva hospitalizado al mismo tiempo cuyos síntomas iniciaron antes. En uno de estos casos, el paciente ocupó un cuarto inmediatamente después que otro paciente diagnosticado con diarrea por *C. difficile*.

En cuanto a los pacientes que no fueron tratados, se observa que 2 de 9 pacientes (22.22%) cursaron con una prueba positiva pero que la diarrea resolvió cuando se trató otro patógeno. Estos podrían ser falsos positivos dado que la sensibilidad del inmunoensayo para toxina es de 57% según la Sociedad Europea de Microbiología Clínica. (8) En otros 2 casos se ve que la suspensión de antibióticos precede a la mejora, que puede ser explicado y recomendado por la

evidencia actual. (2,3,21) Además, también está descrito que la diarrea por *C. difficile* puede autolimitarse en algunos casos. (19,20,25) Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar la frecuencia de este evento.

Cuando se compara nuestra serie al resto de Latinoamérica se encuentran resultados similares a los nuestros. Una revisión por Camacho-Ortiz et al evalúa más de 20 años de experiencia clínica respecto a la enfermedad asociada a *C. difficile* en distintos centros latinoamericanos. La revisión incluye 7 estudios epidemiológicos de *C. difficile*, incluyendo aquel ya mencionado por García et al. (26) Según los autores, los criterios de inclusión en estos fueron variados pero las poblaciones de estudio eran similares y compartían los factores de riesgo observados. La similitud más importante es que 92.3% de pacientes recibieron antibióticos previos a la prueba de *C. difficile*, comparado con 82.46% de pacientes en nuestra serie. La principal diferencia es que sólo en uno de los siete estudios se incluyeron pacientes ambulatorios, mientras que nuestra población de estudio tuvo 38.57% de pacientes ambulatorios. Este estudio fue sólo de 16 pacientes, 3 de los cuales eran ambulatorios. (27) En la mayoría de estudios se utilizó el análisis de toxinas como prueba diagnóstica, al igual que en nuestro estudio. La mayoría de pacientes (79-100%) en estos estudios recibió antibióticos antes del diagnóstico de diarrea por *C. difficile*, al igual que en nuestra población de estudio (82.46%).

En la mayoría de estudios evaluados por la revisión de Camacho-Ortiz et al se usó metronidazol como tratamiento de primera línea y sólo se utilizó vancomicina si este tratamiento fracasaba. En nuestra cohorte se utilizó tanto vancomicina y metronidazol como tratamiento de primera línea a criterio del médico tratante y en igual porcentaje. Previamente las guías sugerían usar metronidazol como medicamento de primera línea en casos leves y usar vancomicina en casos severos, en cual caso el tratamiento usado estaba acorde con la evidencia al momento. (2) Ahora,

la guía del 2017 del IDSA recomienda comenzar con vancomicina o fidaxomicina. Sin embargo, en caso ninguna de las dos drogas esté disponible, como en el caso de pacientes de bajos recursos, se puede usar metronidazol. (4)

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Actualmente se recomienda buscar infección por *Clostridium difficile* (ICD) sólo en pacientes que tienen diarrea, sin embargo, se encontró que en 9 casos (16.36%) no presentaban diarrea al momento de la toma de muestra. (2,21) La prueba que se usó fue inmunoensayo de enzimas para toxina A + B, que tiene sensibilidad entre 31-99% y especificidad de 75-100%. (1,6) En ninguno de los casos se utilizaron otras pruebas confirmatorias, a pesar de que en el Reino Unido se utiliza el cultivo rutinariamente. (26) Actualmente se recomienda realizar el diagnóstico de ICD con dos pruebas, utilizando cuantificación de glutamato deshidrogenasa como prueba de tamizaje y pruebas de amplificación de ácidos nucleicos como confirmatorias, sin embargo ninguna de las dos es fácilmente accesible. (2) Otras limitaciones del estudio son que no se pudieron evaluar todas las historias con pruebas de toxina positiva por motivos administrativos. Además, hubo datos que se buscaron en la historia, pero no habían sido consignados. En el caso de los pacientes a los que se le pidió la prueba de toxina pero no presentaron diarrea, no se determinó previamente buscar la razón.

Conclusión

En conclusión, nuestro estudio describe la casuística de enfermedad diarreica por *C. difficile* en una clínica privada. Se encontró que los factores asociados a la infección por *C. difficile* más frecuentes en la población estudiada son el uso previo de antibióticos, la cirugía abdominal previa, el uso de IBPs y la edad avanzada, al igual que en otras cohortes. En aquellos con el antecedente de uso de IBPs, se vio que todos estos pacientes tenían otros factores asociados presentes.

Por otro lado, también se observó que es muy importante consignar el uso previo de antibióticos, por cuanto en pacientes ambulatorios y hospitalizados por diarrea, este fue el factor asociado más importante, mientras que, en los hospitalizados por otro motivo, en la mayoría se estaba usando antibióticos durante el episodio de diarrea.

Si bien la enfermedad por *C. difficile* es considerada una infección nosocomial, pueden darse casos adquiridos en la comunidad y últimamente estos están incrementándose en frecuencia. En estos pacientes es importante preguntar por el uso previo de antibióticos. En conclusión, la diarrea por *C. difficile* es una patología poco estudiada y se deben realizar más estudios al respecto, incluyendo estudios prospectivos no solo en pacientes hospitalizados sino también en la comunidad.

Bibliografía

1. McCollum DL, Rodriguez JM. Detection, treatment, and prevention of Clostridium difficile infection. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 2012 Jun;10(6):581–92.
2. 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):478–98.
3. Khanna S, Pardi DS. Clostridium difficile Infection: New Insights Into Management. Mayo Clin Proc. 2012 Nov;87(11):1106–17.
4. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am. 2018 Mar 19;66(7):e1–48.
5. Khanna S, Pardi DS. Clostridium difficile infection: management strategies for a difficult disease. Ther Adv Gastroenterol. 2014 Mar;7(2):72–86.
6. Zea JW, Salazar CL. Enfermedad asociada a Clostridium difficile: prevalencia y diagnóstico por laboratorio. Infectio. 2012 Dec;16(4):211–22.

7. Korman TM. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Feb;36(1):31–43.
8. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Aug;22:S63–81.
9. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 Sep;53(5):440–7.
10. Halsey J. Current and future treatment modalities for *Clostridium difficile*-associated disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2008 Apr 15;65(8):705–15.
11. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Mar;20 Suppl 2:1–26.
12. 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;77(5):802–805.
13. Southern WN, Rahmani R, Aroniadis O, Khorshidi I, Thanjan A, Ibrahim C, et al. Post-Surgical *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *Surgery*. 2010 Jul;148(1):24–30.
14. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1539–48.
15. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current Status of *Clostridium difficile* Infection Epidemiology. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Aug 1;55(Suppl 2):S65–70.
16. Langley JM, LeBlanc JC, Hanakowski M, Goloubeva O. The Role of *Clostridium difficile* and Viruses as Causes of Nosocomial Diarrhea in Children. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Nov;23(11):660–4.
17. Centers for Disease and Control Prevention. Multidrug-Resistant Organism & *Clostridioides difficile* Infection (MDRO/CDI) Module Protocol [Internet]. 2019 [cited 2019 Jan 4]. Available from: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/12pscmdro_cdadcurrent.pdf
18. Guh AY, Kutty PK. *Clostridioides difficile* Infection. *Ann Intern Med*. 2018 Oct 2;169(7):ITC49.
19. Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, Atlan P, Lalande V, Cousin P, et al. Antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Apr 1;17(7):905–12.

20. Khan FY, Elzouki A-N. Clostridium difficile infection: a review of the literature. *Asian Pac J Trop Med.* 2014 Sep 1;7:S6–13.
21. DuPont HL. Diagnosis and Management of Clostridium difficile Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Oct;11(10):1216–23.
22. Ofori E, Ramai D, Dhawan M, Mustafa F, Gasperino J, Reddy M. Community-acquired Clostridium difficile: epidemiology, ribotype, risk factors, hospital and intensive care unit outcomes, and current and emerging therapies. *J Hosp Infect.* 2018 Aug;99(4):436–42.
23. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, Winston LG, Bamberg WM, Lyons C, et al. Epidemiology of Community-Associated Clostridium difficile Infection, 2009 Through 2011. *JAMA Intern Med.* 2013 Jul 22;173(14):1359–67.
24. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE, Ziakas PD, Mylonakis E. Colonization with toxinogenic C. difficile upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015 Mar;110(3):381–390; quiz 391.
25. Keller PM, Weber MH. Rational Therapy of Clostridium difficile Infections. *Viszeralmedizin.* 2014 Oct;30(5):304–9.
26. Camacho-Ortiz A, Ponce-de-León A, Sifuentes-Osornio J. Enfermedad asociada a Clostridium difficile en América Latina. *Gac Méd Méx.* 2009;145(3):223–229.
27. Fernandez Canigia L, Nazar J, Arce M, Dadamio J, Smayevsky J, Bianchini H. [Clostridium difficile diarrhea: frequency of detection in a medical center in Buenos Aires, Argentina]. *Rev Argent Microbiol.* 2001 Jun;33(2):101–7.

Tabla 1: Factores de asociados a la infección por *C. difficile* según poblaciones de estudio

Variable	Ambulatorio	Hospitalizado por diarrea	Hospitalizado por otras causas	Valor de p
Número de casos	16	17	21	-
Edad promedio (\pm DS)	55.31 (\pm 21.24)	61.65 (\pm 23.89)	66.57 (\pm 22.34)	0.33
Mujeres (%)	12 (75.00%)	15 (88.24%)	14 (66.67%)	0.30
Adultos mayores (%)	9 (56.26%)	8 (47.06%)	13 (61.90%)	0.66
Diarrea al momento de la prueba (%)	12 (75.00%)	17 (100%)	17 (80.95%)	-
Uso de antibiótico durante la prueba positiva (%)	6/7 (85.71%)	10/16 (67.50%)	16/20 (80%)	-
Uso de antibiótico antes de la hospitalización (%)	11/13 (84.62%)	11 (64.71%)	4/16 (25.00%)	<0.01
Antecedente de cirugía abdominal (%)	3 (18.75%)	10 (58.82%)	12 (57.14%)	0.03
Hospitalización en los últimos 6 meses	4/11 (33.36%)	4/15 (26.67%)	4/16 (25%)	-
Uso de inhibidores de bomba de protones (%)	6 (37.50%)	2 (11.76%)	11 (52.38%)	0.03
Pacientes con algún factor de riesgo (%)	15 (93.75%)	16 (94.12%)	19 (90.48%)	-

Tabla 2: Semiología de los pacientes al momento de la prueba

Variable	Ambulatorio	Hospitalizado por diarrea	Hospitalizado por otras causas	Valor de p
N° de casos	16	17	21	
Dolor Abdominal (%)	5 (31.25%)	9 (52.94%)	7 (33.33)	0.35
Fiebre (%)	0/1	3 (17.65%)	4/19 (21.05%)	-
Hipotensión (%)	0	1 (5.88%)	2 (9.52%)	-
Íleo (%)	0	0	1 (4.76%)	-
Historia de moco en heces (%)	3 (18.75%)	6 (35.29%)	2 (9.52%)	-
Historia de sangre en heces (%)	2 (12.50%)	3 (17.65%)	0	-
Moco en muestra de heces (%)	6/8 (75%)	7/12 (58.33%)	6/10 (60%)	-
Sangre en muestra de heces (%)	5/9 (55.56%)	5/12 (41.67%)	2/9 (22.22%)	-
Leucocitosis (%)	3/6 (50%)	5/13 (38.46%)	5/14 (35.71%)	-

Tabla 3: Antecedentes de importancia

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
Neoplasias	10	18.52%
Diabetes Mellitus	5	9.26%
Hipoalbuminemia	3	5.55%
Enf. autoinmune	2	3.70%
EII	2	3.70%
EPOC	1	1.85%
IRC	1	1.85%

Tabla 4: Tratamiento recibido después de la prueba positiva

Variable	Ambulatorio	Hospitalizado por diarrea	Hospitalizado por otras causas
N° de casos	16	17	21
Tratamiento con Metronidazol (%)	6/12 (50.00%)	7 (41.18%)	5/20 (25.00%)
Tratamiento con Vancomicina (%)	6/12 (50.00%)	4 (23.53%)	8/20 (40.00%)
Tratamiento combinado (%)	0/12 (0%)	1 (5.88%)	1/20 (5.00%)
Ningún tratamiento (%)	0/12 (0%)	3 (17.65%)	6/20 (30.30%)

Tabla 5: Volumen de deposiciones después del tratamiento

Variable	Hospitalizado por diarrea	Hospitalizado por otras causas
Volumen de diarrea		
promedio al 3er día post		
tratamiento (N, \pm DS)	595.00 (8, \pm 463.13)	237.14 (7, \pm 216.85)
Volumen de diarrea		
promedio al 5to día post		
tratamiento (N, \pm DS)	500.00 (3, \pm 264.58)	217.50 (4, \pm 46.48)
Volumen de diarrea		
promedio al 7mo día		
post tratamiento (N, \pm DS)	260.00 (2, \pm 226.27)	126.67 (3, \pm 110.15)