



Factores de riesgo asociados a recurrencia por *Clostridium difficile* en un centro hospitalario de alta complejidad de Uruguay

Dr. Andrés Bálsamo^a, Bres. Carolina Alfonso^b, Pilar Echenagusía^b, Camila Piquerez^b, Agustín Rodríguez^b, Agustina Sosa^b, Dra. Verónica Seija^a

a) Departamento de Laboratorio de Patología Clínica-orientación Bacteriología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.

b) Estudiante de Facultad de Medicina - UDELAR

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2016.35.1.3>

RESUMEN

Introducción: *Clostridium difficile* es el principal agente responsable de las diarreas infecciosas asociadas a la atención en salud con una incidencia a nivel mundial que varía entre 0,6 y 2,1% del total de pacientes hospitalizados y una tasa de recurrencia de 20% después del primer episodio. Para el abordaje, el personal sanitario debe involucrarse activamente en el diagnóstico, vigilancia y manejo temprano de las infecciones asociadas a la atención en salud, a fin de reducir el riesgo de complicaciones evitables.

El **objetivo** de este estudio es describir los factores de riesgo asociados a las recurrencias de las infecciones por *C. difficile* en el Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" en el periodo setiembre 2013 a junio 2014.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles. Se definió casos a todos los pacientes con diarrea y resultado de GDH positivo y que haya presentado al menos una recurrencia en el período mencionado. Se definió controles a todo paciente con diarrea y resultado de GDH positivo, y que no haya presentado recurrencia en el mismo período. Los mismos fueron obtenidos de la base de datos del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica del Hospital de Clínicas donde se utiliza el algoritmo de dos pasos con un kit inmunoenzimático que combina detección de glutamato-deshidrogenasa (GDH) y toxinas A-B. Se seleccionaron la totalidad de los casos (N=11) y 22 controles en forma aleatoria, en una relación 1:2. Los datos se analizaron en Microsoft Excel y Epi-info 3.5. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina.

PALABRAS CLAVE: *Clostridium difficile*, Diarrea, Infección Hospitalaria.

SUMMARY

Introduction: *Clostridium difficile* is the main agent, responsible for infectious diarrhea associated with health care, with a global incidence varying from 0,6 to 2,1% of the total number of hospitalized patients, and a recurrence rate of 20%, after the first episode. In order to achieve the proper approach, health care staff must become actively involved in diagnosis, supervision and early management of infections associated with health care, in order to decrease the risk for avoidable complications. *The objective* of this study was to describe risk factors associated to the recurrence of *C. difficile* infections at the "Dr. Manuel Quintela" Clinical, between September 2013 and June 2014.

Material and methods: It was carried out an analytical observational study of cases and control cases. Cases were defined as all those patients with diarrhea and a GDH positive result, who had shown at least one recurrence episode during the said period. They were obtained from the data base of the Clinical Pathology Laboratory Department of the Clinical Hospital, where the two step algorithm is applied with an immunoenzymatic kit, combining the detection of glutamate dehydrogenase (GDH) and A-B toxins. The total number of cases were selected (N=11) and 22 controls in a random manner, in a ratio of 1:2. Data were analyzed in Microsoft Excel and Epi-info 3.5. The investigation protocol was authorized by the Ethics Committee of the School of Medicine.

KEY WORDS: *Clostridium difficile*, Diarrhea, Cross Infection

INTRODUCCIÓN

La epidemiología hospitalaria está enfocada principalmente a la vigilancia de infecciones asociadas a los cuidados de la salud. La importancia de conocer el comportamiento, frecuencia y distribución de los microorganismos a nivel hospitalario, radica en que la detección de un aumento inusual del número de casos y la existencia de nexos epidemiológicos entre ellos, desencadena una serie de acciones para identificar el origen del problema y poner en práctica las medidas de prevención y control. Las medidas varían, según el agente y el mecanismo de transmisión, pero puede comprender precauciones de aislamiento, mejora de la atención del paciente y limpieza del medio ambiente entre otros.

La aparición de diarreas nosocomiales, contraídas por los pacientes que reciben antibióticos, constituye un problema de salud a nivel mundial al ser causa importante de morbilidad y mortalidad (1). Se producen por distorsión de la flora intestinal normal al ingerir esos medicamentos, lo que favorece el establecimiento de patógenos o la proliferación de microorganismos ya existentes y, con ello, el desarrollo del cuadro diarreico conocido como diarrea asociada a los antibióticos (DAA) (2-4). Concomitantemente con la terapia antimicrobiana, la edad avanzada de los pacientes (mayores de 60 años), cirugías intestinales, enemas, insuficiencia renal crónica, exposición a agentes antineoplásicos, antiácidos, procedimientos invasivos o el estado de inmunosupresión y la estancia hospitalaria prolongada son factores predisponentes (3,5,6).

Varios agentes anaerobios son considerados agentes etiológicos de DAA, destacándose como el más frecuente *Clostridium difficile*, que se ha relacionado con cuadros leves hasta muy severos, con colitis pseudomembranosa o megacolon tóxico (3,7). En los últimos diez años se viene observando un cambio en la epidemiología de *Clostridium difficile*, llegando en la actualidad a un serio problema en el ámbito hospitalario. Su severidad a nivel hospitalario es variable, desde diarreas no complicadas hasta sepsis con megacolon tóxico que puede requerir colectomía y ocasionar la muerte. Existen 3 factores que pueden explicar el cambio en el comportamiento de *Clostridium difficile*, el

aumento en la producción de toxina A y B, resistencia a las fluoroquinolonas y la producción de la toxina binaria (8,9).

La incidencia de infecciones por *Clostridium difficile* (ICD), en el contexto mundial, varía entre 0,6 y 2,1% del total de pacientes hospitalizados y la tasa de mortalidad de las ICD es de 1 a 5% (10). También poseen una elevada tasa de recurrencia, desde 20% después de un primer episodio de ICD, hasta 40 y 60% después de la primera y segunda recurrencia, respectivamente. La recurrencia es la reaparición de las manifestaciones clínicas tras finalizar el tratamiento antimicrobiano adecuado. La mayoría se produce entre 1 y 3 semanas después del primer episodio aunque puede aparecer hasta dos meses más tarde (11,12). En algunos casos se produce recaída con una infección por la misma cepa debido a la persistencia de esporas; en caso de reinfección la cepa es diferente, no siendo en estos casos el fracaso del tratamiento la causa de la recurrencia. El intestino delgado y el apéndice pueden actuar como reservorios de esporas de *C. difficile* que, tras alcanzar el colon, causan la recurrencia (12).

Entre setiembre 2013 y junio 2014 en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” se diagnosticó un brote por *Clostridium difficile* prolongado en el tiempo que afectó a 99 pacientes hospitalizados. Se trató de un brote en un hospital universitario de alta complejidad con dificultades en los recursos humanos y materiales, que asiste una población envejecida, con alta dependencia para cuidados, comorbilidades, para cuyo control fue necesario el esfuerzo mancomunado y la optimización de los recursos. Se instauraron medidas para el control del brote incluyendo la optimización de algoritmo diagnóstico de dos pasos con un kit inmunoenzimático que combina detección de glutamato-deshidrogenasa (GDH) y toxinas A-B (13).

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de recurrencia de infección por ICD y describir factores de riesgo asociados a la misma.

METODOLOGÍA

Para el análisis de los factores de riesgo asociados a las recurrencias se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles.

Población: Pacientes internados en el Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela" durante el periodo setiembre 2013 a junio 2014.

Se definió "caso" a todo paciente con diarrea y resultado de GDH positivo y que haya presentado al menos una recurrencia en el período mencionado. Se definió "control" a todo paciente con diarrea y resultado de GDH positivo, y que no haya presentado recurrencia en el mismo período. La selección de los casos y controles se realizó a partir de una base de datos del Hospital de Clínicas brindada por el Departamento de Laboratorio de Patología Clínica. Se seleccionaron 11 casos recurrentes y 22 controles en forma aleatoria, en una relación 1:2.

Se incluyeron pacientes clasificados como ICD de origen nosocomial, en el contexto del brote hospitalario se consideró todo paciente que haya presentado diarrea luego de las 72 hs. entre la admisión y la fecha de inicio de síntomas y con resultado de GDH positiva.

Se excluyeron pacientes con ICD de origen comunitario (menos de 72 hs. entre inicio de diarrea y el ingreso al hospital).

Se cumplimentó un protocolo de recogida de datos a partir de la revisión de historias clínicas. Se seleccionó un grupo de variables de relevancia para el estudio (sexo, edad, tratamiento, presencia de toxinas A/B, servicio de procedencia, exposición previa a antimicrobianos y/o inmunosupresores, VIH en etapa sida, diabetes, insuficiencia renal, días de internación). Los datos se analizaron en Microsoft Excel 2010 y Epi-info 3.5.

Para la descripción de las características generales de la población estudiada, se utilizó la distribución de frecuencias absolutas y relativas de cada una de las categorías de las variables cualitativas. Para el análisis de las variables cuantitativas, se utilizó medidas de tendencia central y de dispersión.

Para la exploración de los factores que podrían estar asociadas con la probabilidad de recurrencia de una infección por *C. difficile*, se construyeron tablas de contingencia en epi info 3.5 y se estimó el odds ratio (OR) con su correspondiente intervalo de confianza. El nivel de significancia se definió considerando el valor de $p < 0,05$ de las pruebas de χ^2 de independencia o el test

exacto de Fisher.

Para la realización del estudio se contó con el permiso institucional y se garantizó en todo momento la confidencialidad de la información. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina.

RESULTADOS

En el periodo analizado la prevalencia de recurrencia de ICD fue de 11% (11/99), cinco de los once pacientes sufrieron 2 episodios más y uno tres, sumando un total de 17 episodios.

Se incluyeron 11 casos recurrentes por *Clostridium difficile* y 22 controles.

En la tabla 1, se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles según edad, sexo, presencia de toxinas en las heces ni servicio de internación ($p > 0,05$). Sin embargo, los datos indican que la recurrencia de infecciones fue más frecuente en el sexo masculino (72 %) y que los casos tuvieron mayor exposición a antibióticos en la semana previa a la infección (81%), pero estas diferencias no son estadísticamente significativa ($p > 0,05$). El promedio de días de hospitalización presentó diferencias entre ambos grupos, siendo de 124 días en los casos y 32 en los controles. El 50 % de los casos presentaron su primer recidiva entre 6 y 20 días posteriores a la primoinfección.

De las variables seleccionadas se observa que la etapa sida es un factor de riesgo para la recurrencia de ICD y que la estadía prolongada en el hospital se asocia a la recurrencia de ICD, esta diferencia es estadísticamente significativa. La proporción de casos y controles expuestos, así como la estimación del OR M-H y su IC95% se presentan en la tabla 2.

Tabla N°1. Características generales de los casos y de los controles

| | Casos(n=11) | Controles (n=22) | Valor p |
|--|-------------|------------------|---------|
| Sexo masculino | 8 | 9 | 0,08* |
| Promedio edad (D estándar) | 56,9 (14,9) | 59,26 (20,07) | 0,24 |
| Mediana edad | 63 | 68 | |
| Servicio de medicina | 9 | 18 | 0,31* |
| Toxina A/B | 9 | 12 | 0,12* |
| Promedio de hospitalización al momento del diagnóstico | 124 (102,2) | 32,68(27,24) | <0,05 |

*valor p para el test Chi cuadrado exacto de Fisher.

Tabla N°2. Análisis variado a factores en estudio en casos y controles

| Factor de estudio | Casos(n=11) | Controles (n=22) | OR _{M-H} (IC95%) | Valor p |
|--|-------------|------------------|---------------------------|---------|
| Exposición a antibióticos semana previa a ICD | 9 | 12 | 2,5 (0,53-11,8) | 0,21* |
| Exposición a inmunosupresores mes previo a ICD | 1 | 2 | 1 (0,08-12,4) | 0,26* |
| VIH en etapa SIDA | 5 | 2 | 8,33 (1,27-54) | 0,02* |
| Insuficiencia renal | 3 | 2 | 3,3 (0,47-23,5) | 0,22* |
| Diabetes mellitus | 2 | 2 | 2 (0,24-16,4) | 0,4* |

*valor p para el test Chi cuadrado exacto de Fisher.

DISCUSIÓN:

C. difficile es la causa infecciosa más frecuente de diarrea nosocomial con un perfil epidemiológico variado según las regiones y entre los centros de salud, cifras de 5% en Canadá, 10% en países asiáticos y cifras de hasta 30% en Costa Rica (14). En relación a la situación de *C. difficile* en Uruguay, la presencia de toxina A de *C. difficile* en muestras de materia fecal provenientes de una Unidad de Cuidado Intensivo durante 2003 y una prevalencia de 26% entre los pacientes que desarrollaron diarrea en esa Unidad, no analizando el perfil de las recurrencias, en nuestro estudio la recurrencia de ICD se situó en 11%, ubicándose en el rango esperado de 6 a 20%, cifra observada a nivel mundial (14). Las recurrencias de la enfermedad pueden ser causadas por la misma cepa inicial de *C. difficile* o por una nueva cepa. Las recurrencias por la misma cepa suelen producirse en los primeros 10-14 días tras la suspensión del tratamiento dirigido frente a *C. difficile*, aunque se han descrito hasta 4 meses después, y se cree que son debidas a la germinación de esporas acantonadas de *C. difficile* y no por el desarrollo de resistencias bacterianas al tratamiento antibiótico utilizado (15), en esta investigación el 50% de las primeras recidivas ocurrieron en los 20 días posteriores a la primoinfección. La circulación o no de cepas de alta virulencia (B1/NAP1/027) o el tipo de la cepa en cada recurrencia, no fue posible demostrar dado que en nuestro país, aun, no se realizan estudios moleculares correspondientes. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de esta patología, especialmente en el caso de recurrencias, son de importancia para mejorar el pronóstico de la enfermedad (14,15). Los factores asociados a ICD recurrente en nuestro estudio fueron la etapa SIDA y la hospitalización prolongada.

El sistema inmunológico humano innato y adquirido parece jugar un papel en la ICD. La respuesta inmune especialmente contra toxinas A y B se sabe que influye en la expresión de la enfermedad y su curso.

Estudios previos demostraron que los pacientes infectados por VIH, pueden tener un menor número de células B, dando como resultado la reducción en los títulos de IgG frente a antígenos de recuerdo y neoantígenos y que un recuento de CD4 de < 50/mm³ se asocia con colitis por *C. difficile* en pacientes infectados por VIH (15,16). Trabajos sugieren que el empeoramiento de la inmunidad asociado a la gravedad de la enfermedad subyacente puede ser un factor relevante en la susceptibilidad a la ICD (16). Esto nos orienta a que la incapacidad del paciente para desarrollar una adecuada respuesta inmune puede ser una de las razones principales para desarrollar ICD recurrente.

Dentro de las limitaciones de este estudio, el pequeño tamaño muestral y la carencia de registros en las historias clínicas, no fue posible determinar la pluripatología como determinante en la recurrencia, aunque podemos plantear que esta se asocia a hospitalización prolongada, y que el factor de riesgo en sí mismo para recurrencia es la estadía hospitalaria, siendo la pluripatología una variable contundente a controlar con técnicas estadísticas.

Un meta análisis más reciente encontró que el uso continuado de antimicrobianos después del primer episodio, la administración concomitante de medicación antiácida y la edad avanzada se asociaron significativamente a ICD recurrente (15).

Entre las medidas demostradas para reducir el índice de recidivas se describe la restauración de la flora colónica, los métodos utilizados incluyen la administración de vancomicina seguida de la utilización de la levadura *Saccharomyces boulardii*, la administración de bacterias fecales en enema (trasplante fecal) o la colonización intencional del paciente con una cepa no productora de toxinas de *C. difficile*, método todavía en estudio. Otra estrategia terapéutica estudiada se basa en favorecer la eliminación de las toxinas de *C. difficile* mediante la utilización de resinas de intercambio iónico como colestiramina o mediante la utilización de un polímero aniónico llamado tolevamer que, pese a haber demostrado menor eficacia en cuanto a respuesta, puede aportar beneficio en cuanto a la reducción de las recurrencias (15,16).

Aumentar la respuesta inmune del individuo ya sea mediante inmunización pasiva o activa podría ser una solución efectiva, se hallan en estudios fase III con la utilización de un anticuerpo monoclonal frente a la toxina A y B y la elaboración de una vacuna con toxoide de *C. difficile* (16).

A nivel colectivo y a modo de controlar las nuevas infecciones por ICD se recomienda promover programas de uso racional de antimicrobianos, restringir la utilización de antimicrobianos más fuertemente asociados al desarrollo de ICD, como fluorquinolonas, clindamicina, cefalosporinas y empoderar los comités de control de infecciones intrahospitalarias en el monitoreo del cumplimiento de estas normas.

En forma paralela uso racional de fármacos considerados de riesgo para ICD, tales como los Inhibidores de la Bomba de Protones, loperamida, opioides, y minimizar los tiempos de internación.

La educación continua sobre medidas generales de higiene, su cumplimiento, la prevención de infecciones asociadas a los cuidados a la salud, son el principal pilar en el control de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

(1) Zheng L, Keller SF, Lyerly DM, Carman RJ, Genheirmer CW, Gleaves CA, et al. Multicenter

evaluation of a new screening test that detects *Clostridium difficile* in fecal specimens. *J Clin Microbiol* 2004; 42:3837-3840.

(2) Razavi B, Apisarnthanarak A, Mundy LM. *Clostridium difficile*: Emergence of Hypervirulence and Fluoroquinolone Resistance. *Infection* 2007; 35:300-7.

(3) Pareja Sierra P, Hornillos Calvo M. Factores epidemiológicos, clínicos y analíticos asociados a diarrea por *Clostridium difficile* en población anciana hospitalizada. Estudio de casos y controles. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2007; 42:257-262.

(4) Muñoz C. Diarrea Asociada a Antibióticos. *Gastroenterol Latinoam* 2007; 18:188-192.

(5) Garey KW, Dao-Tran TK, Jiang ZD, Price MP, Gentry LO, DuPont HL. A clinical risk index for *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients receiving broad spectrum antibiotics. *J Hops Infec* 2008; 70:142-7.

(6) Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH. Comparative Analysis of Prevalence, Risk Factors, and Molecular Epidemiology of Antibiotic-Associated Diarrhea Due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2006; 44:2785-91.

(7) Verdoorn BP, Orenstein R, Rosenblatt JE, Sloan LM, Schleck CD, Harmsen WS, et al. High prevalence of tcdC deletion-carrying *Clostridium difficile* and lack of association with disease severity. *Diag Microbiol Infect Dis* 2010; 66:24-8.

(8) Efron PA, Mazusk JE. *Clostridium Difficile* Colitis. *Surg Clin North Am* 2009; 89(2):483-500.

(9) Paladino JA, Schentag JJ. The Economics of *Clostridium difficile*-Associated Disease for Providers and Payers. *Clin Infect Dis* 2008; 46:505-6.

(10) Camacho-Ortiz A, Ponce de León A, Sifuentes-Osornio J. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en América Latina. *Gac Méd Méx* 2009; 145(3):223-29.

(11) Vaishnavi C. *Clostridium difficile* infection: clinical spectrum and approach to management. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30(6):245-54.

(12) Kachrimanidou M, Malisiovas N. Clostridium difficile infection: a comprehensive review. Crit Rev Microbiol 2011; 37(3):178-87.

(13) XVII Congreso Panamericano de Infectología. Quito-Ecuador. 15 al 19 de Mayo 2015. Poster "Brote de Clostridium difficile en el Hospital de Clínicas: descripción, manejo y control". Autores: Bálsamo A, Paciel D, Palacio R, Dati Juan, Moreira M, Hernandez N, Arteta Z, Seija V, Medina J, Alallon W.

(14) Paciel D, Medina J. Clostridium difficile: historia de una infección emergente y su manejo actual. 5. An Fa Med 2015; 2(1):87-95.

(15) Dolores P, Mirelis B, Ferran N. Infecciones producidas por Clostridium difficile. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013; 31(4):254-63.

(16) Pérez M, Hurtado A, Couto I, Gutiérrez J, Seoane L, Suárez J, Galeiras R. Abordaje multidisciplinario de la infección por Clostridium difficile. Rev Chilena Infectol 2013; 30(2):165-185.