

María Siller-Ruiz
Noelia Calvo-García
Sara Hernández-Egido
Ana María-Blázquez
Mónica de Frutos-Serna
José Elías García-Sánchez

Epidemiología de la Enfermedad Asociada a *Clostridium difficile* (EACD) en Salamanca

Servicio de Microbiología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

RESUMEN

Introducción. La infección por *Clostridium difficile* se considera la principal causa de diarrea nosocomial en países desarrollados y cada vez cobra más relevancia como agente etiológico de diarreas comunitarias, y en pacientes sin factores considerados de riesgo.

Método. En este estudio que comienza en Mayo de 2011 planteamos conocer las características de los pacientes afectados de Enfermedad Asociada a *C. difficile* en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, recogiendo sus datos en una encuesta elaborada a tal efecto. Se consideró como caso el paciente con clínica compatible y diagnóstico microbiológico positivo.

Resultados. A los 18 meses del comienzo se habían documentado 41 casos lo que supone una incidencia de 1.15 casos por 10.000 pacientes-día. Fueron pacientes hospitalizados (37) o relacionados con asistencia sanitaria (4), mujeres (54%), añosas (56%) con tratamiento antibiótico previo (80%), la mayoría presentaron diarrea tras el tercer día de ingreso, de menos de tres semanas y sin sangre. La mayoría fueron tratados solo con metronidazol (78%), un 19% con metronidazol y vancomicina asociados y el restante se resolvió sin tratamiento. Recayeron cerca de un 20% y 7 (17%) fallecieron.

Conclusiones. Las características de nuestros pacientes con Enfermedad Asociada a *C. difficile* son las mismas que reportan otros autores. Es importante la vigilancia local para conocer la endemia y vigilar las modificaciones no esperables de la incidencia. Teniendo en cuenta los cambios epidemiológicos que reporta la bibliografía, desde Microbiología debemos trabajar en estrategias que optimicen el diagnóstico de esta enfermedad.

Palabras Clave: Diarrea, *Clostridium difficile*, epidemiología

Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease (CDAD) in Salamanca

ABSTRACT

Introduction. *Clostridium difficile* infection is considered a major cause of nosocomial diarrhoea in developed countries and is increasingly becoming more important as an etiologic agent of community diarrhoea, also in patients without risk factors.

Method. Beginning in May 2011, the aim of our study is to know the characteristics of patients suffering from *C. difficile* Associated Disease in Salamanca University Hospital, collecting their data in a survey conducted for this purpose. A case was defined as a patient with compatible clinical and positive microbiological diagnosis.

Results. After 18 months of study, 41 cases had been documented representing an incidence of 1.15 cases per 10,000 patient-days. Patients were hospitalized (37) or health care associated (4), females (54%), age ≥ 65 years (56%) with prior antibiotic treatment (80%), most had diarrhea after the third day of admission, less than three weeks and without blood. Most were treated with metronidazole alone (78%), 19% with metronidazole and vancomycin, and the remaining percentage was resolved without treatment. Recurrences were about 20% and 7 (17%) died.

Conclusions. The characteristics of our patients with *C. difficile* - associated disease are the same as those reported by other authors. Local surveillance is important in order to study the endemic and epidemic *C. difficile* infection. According to published epidemiological changes, we could be able to develop strategies from the Microbiology laboratories that will improve diagnosis of the disease.

Key-words: diarrhea, *Clostridium difficile*, epidemiology

Correspondencia:
Mónica de Frutos-Serna
Servicio de Microbiología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
Pº de San Vicente 58-182. 37007 Salamanca.
Tfno.: 923.29.11.00 ext 55376
E-mail: mdefrutosernad@saludcastillayleon.es

INTRODUCCIÓN

Actualmente la infección por *Clostridium difficile* se considera la principal causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados y cada vez cobra más relevancia como agente etiológico de diarreas comunitarias¹.

Su acción patógena se produce merced a la producción por algunas cepas de toxinas A y/o B en el contexto de una alteración de la flora intestinal habitual, dando lugar a cuadros gastrointestinales que comprenden desde diarreas leves o moderadas hasta colitis pseudomembranosa, ileo y megacolon tóxico².

Esta enfermedad se asocia a grupos epidemiológicos como enfermos ingresados y añosos, y a factores de riesgo como el uso de antibióticos y de fármacos supresores de la acidez gástrica o con otras comorbilidades digestivas, neoplásicas o pulmonares^{3,4}. En los últimos años, sin embargo, se han empezado a describir casos de Enfermedad Asociada a *C. difficile* (EACD) en pacientes sin estos factores de riesgo como personas jóvenes, sin contacto con los instituciones sanitarias, mujeres embarazadas o niños^{1,3,5}. Aunque la explicación del incremento de la incidencia en este tipo de poblaciones aún es desconocida, se ha propuesto que podría explicarse por el aumento de población colonizada en la comunidad^{3,5} o porque se vaya corrigiendo el infradiagnóstico por falta de sospecha clínica sobre todo en pacientes jóvenes y en casos comunitarios⁶⁻⁸.

Debido a la creciente relevancia de este patógeno en los últimos años y al cambio en los factores implicados en su etiopatogenia, hemos realizado un estudio epidemiológico para conocer las características de los pacientes afectados en el Complejo Asistencial de Salamanca.

MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo iniciado en Mayo de 2011 y evaluado en Octubre de 2012 (18 meses) en el que se han incluido todos los casos de EACD, entendiéndose como tales los pacientes mayores de 2 años con diarrea y diagnóstico microbiológico positivo.

El diagnóstico se realizó mediante inmunocromatografía C Diff Quick Check Complet de Alere[®] con confirmación de casos dudosos (glutamato deshidrogenasa positiva y toxinas negativas) mediante cultivo toxigénico.

En estos pacientes el resultado positivo se informaba telefónicamente al médico responsable, haciendo una visita al paciente para recoger, en el momento del diagnóstico una serie de datos en forma de encuesta, elaborada a tal efecto. Se realizaron todas las visitas necesarias para recabar la mayor cantidad de datos posible, y una vez transcurridos 30 días del episodio para valorar la evolución del paciente.

De todos ellos revisamos las historias clínicas y completamos un cuestionario con datos epidemiológicos como el sexo, la edad, el uso previo de antibióticos (hasta en los 30 días pre-

vios) y si tenían prescritos antineoplásicos, antiácidos o enemas; antecedente durante el ingreso de cirugía, neoplasias y la duración de la diarrea hasta el diagnóstico así como la presencia de recidivas/reinfecciones. También la presencia de fiebre como temperatura objetivada por encima de 38°C, leucocitosis (valorando como tal una cifra superior a 15.000/mL), el valor de creatinina en sangre y en los que se solicitaron pruebas de imagen si tenían algún hallazgo compatible con EACD.

Para definir el origen de la enfermedad utilizamos la clasificación que propone el Grupo Europeo de Estudio de *Clostridium difficile*⁷, considerando el episodio como nosocomial cuando se trata de un paciente que llevase ingresado al menos dos días o hubiese transcurrido menos de cuatro semanas desde su alta hospitalaria, comunitario cuando no existiese contacto con institución sanitaria en las doce semanas previas al diagnóstico, y asociados a cuidados sanitarios cuando sin haber ingreso previo el paciente hubiese mantenido contacto con alguna institución socio sanitaria.

Las recurrencias se consideraron cuando transcurridos al menos 10 días del primer diagnóstico, y con el cuadro clínico resuelto, volvían a darse la presencia de diarrea y el diagnóstico microbiológico positivo.

RESULTADOS

Durante el período de estudio documentamos 41 casos de EACD, lo que supone una incidencia en nuestra institución de 1.15 casos por 10.000 pacientes-día.

Todos los casos correspondieron a un origen nosocomial (37) o relacionados con los cuidados sanitarios (4), de estos últimos 3 venían de residencias geriátricas, y el cuarto caso asociado a cuidados sanitarios acudía al hospital de día. El resto de los pacientes en el momento del diagnóstico estaban ingresados en el hospital con una estancia mínima de tres días.

Los casos diagnosticados fueron más mujeres (54%) mayores de 65 años (56%). Cerca de la mitad de los casos (46,34%) tenían un proceso neoplásico intercurrente y en el mismo porcentaje antecedente de cirugía previa durante el mismo ingreso.

El 80,49% de los pacientes del estudio tomaron algún antibiótico en el mes previo al diagnóstico, destacando que el 31,71% de los casos tomaron penicilinas con o sin inhibidores de β -lactamasas, el 26,83% cefalosporinas y el 21,95% quinolonas; también se encontraron entre los antecedentes previos la prescripción de gluco péptidos, macrólidos, cotrimoxazol y fosfomicina, todos ellos en menor proporción. En el casi 20% restante no existió antecedente de ingesta de antibióticos.

Casi un 66% de nuestros casos tenían pautados antiácidos, considerados globalmente inhibidores de la bomba de protones y antiH₂. Casi un 30% estaban en tratamiento quimioterápico en el momento del diagnóstico.

La duración de la diarrea en la mayoría de los pacientes fue menor de 3 semanas (90,24%), la mayoría sin sangre (87%).

Con respecto a datos clínicos asociados a gravedad del cuadro clínico^{3,8,9}, cerca del 20% presentaron fiebre, cerca del 35% presentaron en el momento del diagnóstico una leucocitosis mayor de $15 \times 10^9/L$ y entorno a un 7% presentaron unos valores de creatinina sérica mayor de 1,5 veces su valor basal.

En 8 (19,51%) de ellos hubo recurrencias, entendiéndose como tal la reaparición del cuadro clínico con confirmación microbiológica.

Del total de los pacientes, 32 (78,25%) fueron tratados con metronidazol oral de 10 a 14 días; 8 de los pacientes (19,51%) fueron tratados con metronidazol oral más vancomicina oral y uno de ellos no fue tratado ya que en el momento del diagnóstico ya no tenía clínica gastrointestinal.

En cuanto al tratamiento de las recidivas, pudimos recabar información de 6 de los 8 pacientes que la sufrieron, 2 de ellos fueron tratados en la primoinfección con metronidazol y vancomicina y tras la recidiva se les trató con estos mismos antibióticos alargando la pauta administrada. Otros dos pacientes fueron tratados con metronidazol en monoterapia en el primer episodio y en la recidiva se les añadió vancomicina. Solo hubo un paciente que tras la recidiva continuó con el metronidazol y un último paciente no recibió ningún tratamiento en la primoinfección y una vez que se le diagnóstico la recidiva se le pautó metronidazol.

En cuanto a la evolución de los pacientes, a los treinta días se encontraban asintomáticos 34 de ellos (82,9%), los otros 7 fallecieron, en cuatro de ellos la causa de la muerte se debió a su neoplasia de base, en el resto intercurrieron varias causas y es posible que la infección por *Clostridium difficile* fuera una de ellas.

Todos estos datos de las encuestas de los pacientes se presentan en la tabla 1.

DISCUSIÓN

Ante el creciente aumento de interés por la EACD, teniendo en cuenta la importancia de la vigilancia local para conocer la epidemia y vigilar las modificaciones no esperables de la incidencia de esta enfermedad^{3,10} en nuestra institución nos planteamos realizar este estudio.

Somos conscientes de que presenta varias limitaciones, la primera que se trata de una muestra pequeña y por ello quizá poco representativa de la realidad del problema, la continuidad de este trabajo clarificará este punto; otra limitación es que el diagnóstico microbiológico en nuestro laboratorio se realiza a demanda, lo cual ocasiona que la posibilidad de diagnóstico esté en relación con la sospecha clínica, la tercera limitación es la vigilancia microbiológica que se realiza en nuestra institución a los enfermos ingresados en el Servicio de Hematología, aun cuando no se constata un mayor número de casos en este Servicio.

La evaluación del estudio a los 18 meses del comienzo ofrece una tasa de incidencia de 1,15 casos/10.000 hospita-

Tabla 1 Resultados de las encuestas respecto a los datos recabados

Característica	Nº/Total (%)
Mujeres	22/41 (53,66%)
≥ 65 años	23/41 (56,1%)
Asociación epidemiológica:	
Hospitalizados	37/41 (90,25%)
Asociado a cuidados sanitarios	4/41 (9,7%)
Asociado a la comunidad	0/41 (0%)
Uso de antibiótico previo:	
Penicilinas con o sin inhibidores de β-lactamasas	13/41 (31,71%)
Cefalosporinas	11/41 (26,83%)
Carbapenem	7/41 (17,1%)
Aminoglucósidos	2/41 (4,8%)
Quinolonas	9/41 (21,95%)
Glucopéptidos	2/41 (4,8%)
Macrólidos	3/41 (7,32%)
Cotrimoxazol	3/41 (7,32%)
Fosfomicina	2/41 (4,8%)
Duración de la diarrea:	
< 1 semana	18/41 (43,90%)
1-3 semanas	19/41 (46,34%)
> 3 semanas	4/41 (9,76%)
Presencia de sangre en heces:	
Cirugías previas	19/41 (46,34%)
Neoplasias	19/41 (46,34%)
Otros tratamientos:	
Antiácidos	27/41 (65,85%)
Quimioterápicos	12/41 (29,27%)
Enemas	2/41 (4,8%)
Recidivas	8/41 (19,51%)
Fiebre	8/41 (19,51%)
Leucocitosis > $15 \times 10^9/L$	15/41 (36,58%)
Creatinina > 1,5 veces el nivel basal	7/41 (7,32%)
Diagnóstico por imagen:	
Hallazgos compatibles	5/41 (12,20%)
Tratamiento:	
Metronidazol	32/41 (78,25%)
Metronidazol + vancomicina	8/41 (19,51%)
Sin tratamiento	1/41 (2,44%)

lizaciones-día, más baja que las reportadas por los grupos de vigilancia tanto en Europa¹⁰ como en los EEUU³, en los que las cifras se sitúan por encima de 4/10.000 pacientes-día.

El no encontrar ningún caso en pacientes no relacionados con la asistencia sanitaria, cuando la incidencia de casos comunitarios en Europa es del 14%⁹ y a nivel mundial puede estar entre el 20 y 27% del total⁸, puede deberse a la menor sospecha clínica en este tipo de pacientes que tienen menos factores de riesgo.

Nuestra tasa de incidencia y la ausencia de casos comunitarios pueden estar condicionadas, al menos en parte, en el hecho de que el diagnóstico microbiológico se realiza a petición del clínico. De hecho, según datos no publicados pero comunicados en el último congreso nacional de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), cuando hemos realizado diagnóstico microbiológico a todas las muestras organolépticamente compatibles, encontramos un 40% más de diagnósticos positivos, la mitad de ellos comunitarios; estos resultados no son concluyentes porque corresponden solo a 100 muestras, que es un volumen muy pequeño, pero sí suponen una llamada de atención a nuestra sistemática de trabajo en el laboratorio, apoyando las tesis planteadas por otros autores⁶.

El perfil epidemiológico de los pacientes diagnosticados de EACD en nuestra institución corresponde con los datos reportados por otros autores, tanto en Europa⁹ como en EEUU³ correspondiendo a pacientes ancianos hospitalizados, con comorbilidades y uso reciente de antibióticos^{1,3,10}, la explicación puede estar como proponen Basetti et al¹¹ en relación con una respuesta de IgG deficiente del huésped a la colonización que se produce en el segundo o tercer día tras la hospitalización que es precisamente el momento en el que fueron diagnosticados la mayoría de los pacientes que presentamos.

El hecho de que casi la totalidad de los pacientes hayan estado sometidos a antibioterapia previa al diagnóstico coincide con lo publicado por distintos autores al respecto^{1,3,6,8,10}, coinciden también los grupos de antibióticos implicados, con significativa presencia de cefalosporinas, encontramos antecedente de tratamiento con quinolonas en muchos casos y ausencia de tratamientos con clindamicina, que pueda explicarse simplemente por el pequeño número de casos. El que sean mayoritariamente cefalosporinas, penicilinas con o sin inhibidores y quinolonas los antibióticos encontrados puede deberse también a que son los grupos antibióticos más prescritos en clínica.

Encontramos un alto porcentaje de pacientes en tratamiento antiácido en el momento del diagnóstico, dato que coincide con lo encontrado por otros autores, por ejemplo Kuntz et al⁷, que publica un estudio de casos y controles, encontrando que en un 85 % de estos tratamientos concurría la administración de antibióticos siendo difícil, por tanto, hacer una valoración adecuada del riesgo asociado.

El 46, 34% de los pacientes habían tenido cirugías previas y este mismo porcentaje de pacientes habían sido diagnosticados de distintas neoplasias, es importante comentar que de estos, al 29, 27% se les estaba administrando algún antineoplá-

sico cuando sufrieron la EACD los que explicaría la destrucción de la microbiota habitual del intestino y la colonización por el *C. difficile*.

El porcentaje de recurrencias coincide con lo hallado en la literatura ya que estudios realizados en Europa describen recurrencias entre un 18-25% de los casos⁹⁻¹¹.

Es un estudio pequeño en un contexto de baja incidencia que carece de potencia para sacar conclusiones firmes, sin embargo es una primera aproximación al perfil de paciente afectados en nuestra institución y pone de manifiesto las debilidades diagnósticas en nuestro caso, que tienen que ver, con los posibles casos de origen comunitario y con pacientes que no presenten factores considerados de riesgo, siempre en pacientes con clínica compatible.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses, ni este trabajo ha recibido ningún tipo de financiación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:529-49.
2. Voth DE, Ballart JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:247-63.
3. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:431-55.
4. Calvo Sánchez N, Siller Ruiz M, Asensio Calle L, Blázquez de Castro AM, Frutos Serna M, García Sánchez JE. Epidemiología de la Enfermedad Asociada a *Clostridium difficile* en el hospital de Salamanca. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30 (Espec Cong 1): 59-60.
5. Roupael NG, O'Donnell JA, Bhatnagar J, Lewis F, Polgreen PM, Beekmann S et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: an emerging threat to pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:635.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.01.062.
6. Alcalá L, Martín A, Marín M, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez T, et al. Spanish *Clostridium difficile* Study Group. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:E204-13.
7. Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF, Herwaldt LA and Polgreen PM. Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study. *BMC Infect Dis* 2011; 11:194. doi: 10.1186/1471-2334-11-194.
8. Cecil JA. *Clostridium difficile*: Changing epidemiology, treatment and infection prevention measures. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14:612-9.

9. Wenisch JM, Schmid D, Kuo HW, Simons E, Alleberger F, Michi V, et al. Hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: determinants for severe disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:1923-30.
10. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377:63-73.
11. Bassetti M, Villa G, Pecori D, Arzese A, Wilcox M. Epidemiology, diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10:1405-23.