



Diarrea nosocomial por *Clostridioides difficile* en un hospital de referencia en Lima, Perú

Nosocomial diarrheal disease caused by Clostridioides difficile in a national hospital in Lima, Peru

Ofelia Castillo-Contreras^{1,a}, César Soriano-Álvarez^{2,a}

¹ Servicio de Gastroenterología, Departamento de Aparato Digestivo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud. Lima, Perú.

² Servicio de Gastroenterología, Clínica El Golf – AUNA. Lima, Perú.

^a Médico cirujano especialista en Gastroenterología.

Correspondencia

Ofelia Castillo-Contreras
brisaída2@yahoo.es

Recibido: 12/08/2020

Arbitrado por pares

Aprobado: 19/10/2020

Citar como: Castillo-Contreras O, Soriano-Álvarez C. Diarrea nosocomial por *Clostridioides difficile* en un hospital de referencia en Lima, Perú. *Acta Med Peru.* 2020;37(4):416-25. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.374.1051>

RESUMEN

Objetivo: determinar la frecuencia, incidencia y describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con diarrea nosocomial por *Clostridioides difficile* en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el período abril a julio de 2019. **Materiales y métodos:** estudio observacional y transversal realizado en los servicios de medicina interna, cuidados intensivos, hematología, gastroenterología y emergencia. Se realizó una vigilancia activa de los pacientes mayores de 18 años con tres o más deposiciones no formadas en 24 horas luego de 48 horas de admisión hospitalaria. Se empleó un algoritmo diagnóstico, que incluyó la glutamato deshidrogenasa y toxina fecal A y B de *C. difficile*. En caso de resultados discordantes, se realizó la prueba de amplificación de ácidos nucleicos de los genes productores de toxinas. **Resultados:** de 107 pacientes con diarrea nosocomial, 12 fueron positivos para *C. difficile* con una frecuencia de 11,2% (IC 95%: 6,44-18,82). Un paciente fue NAP1-BI-027 positivo. La mayor densidad de incidencia fue en hematología (5,54 x 10 000 pacientes-día). Siete (7/12, 58,3%) fueron varones y la edad fue 64,58 ± 21,34 años. El principal antibiótico indicado previo a la diarrea fue meropenem (9/12, 75%). Solo dos pacientes recibieron clindamicina. La mayoría (8/12, 66,7%) tuvo un episodio inicial no grave. La mortalidad general fue 28% (IC 95%: 20,27-37,38) y cuatro fallecidos tuvieron infección por *C. difficile*. **Conclusiones:** la frecuencia de diarrea nosocomial por *C. difficile* en nuestra institución fue menor al reportado previamente en otro hospital público de Lima. El uso racional de antibióticos y las medidas preventivas explicarían estos hallazgos.

Palabras clave: *Clostridium difficile*; Diarrea; Colitis; Epidemiología; Infección hospitalaria (fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Objective: to determine frequency, incidence, and to describe clinical and epidemiological characteristics of patients with nosocomial diarrheal disease caused by *Clostridioides difficile* in Edgardo Rebagliati-Martins National Hospital in Peru, between April to July 2019. **Material and methods:** this is an observational and cross-sectional study that was performed in Internal Medicine, Intensive Care, Hematology, Gastroenterology, and Emergency services. Active surveillance of patients more than 18-years old who had three or more non-formed stools in a 24-hour period at 48-hours after being admitted to the hospital. A diagnostic algorithm was used, including glutamate dehydrogenase and A and B *C. difficile* fecal toxins. In case of discordant results, nucleic acid amplification for toxin producing genes tests were performed. **Results:** out of 107 patients with nosocomial diarrheal disease, 12 were positive for *C. difficile*, with 11.2% frequency (95% CI: 6.44 – 18.82). One patient was NAP1-BI-027 positive. The maximum incidence was found in the hematology service (5.54 x 10000 patients-day). Seven (7/12, 58.3%) patients were male and average age was 64.58 ± 21.34 years. The most frequently prescribed antibacterial agent prior to the diarrheal disease was meropenem (9/12, 75%). Only two patients had received clindamycin. Most patients (8/12, 66.7%) had an initial non severe episode. Overall mortality was 28% (95% CI: 20.27–37.38) and four deceased patients had *C. difficile* infection. **Conclusions:** The frequency of nosocomial diarrheal disease caused by *C. difficile* in our institution was lower than that reported in another public hospital in Lima. Rational use of antibacterial agents and preventative measures may explain these findings.

Keywords: *Clostridium difficile*; Diarrhea; Colitis; Epidemiology; Cross infection (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La diarrea asociada a *Clostridioides* (también conocido como *Clostridium*) *difficile* (DACD) es una infección frecuente asociada a la atención de salud en países desarrollados^[1,2], por lo menos 30% de los casos de diarrea nosocomial están asociados a *C. difficile* y de 50% a 70% cuando se consideran los casos de colitis asociada a antibióticos^[3,4]. *C. difficile* es una bacteria anaerobia productora de toxinas A y B con efecto enterotóxico y citotóxico a nivel del colon; y que ha ocasionado los brotes epidémicos en Canadá, Estados Unidos y Europa por la aparición de la cepa hipervirulenta ribotipo 027 productora de toxina binaria^[4,5]. El espectro clínico de la infección por *C. difficile* (ICD) puede incluir desde portadores y formas leves de diarrea, hasta las manifestaciones clínicas más graves como la colitis pseudomembranosa con complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente^[5,6].

Varios métodos de laboratorio pueden ser usados para el diagnóstico de la bacteria, sus toxinas o el daño celular que ocasiona^[3-6]. El ensayo de citotoxicidad celular inicialmente fue considerada el «estándar de oro» por su alta especificidad, pero estudios recientes han demostrado que el cultivo toxigénico tiene mayor sensibilidad convirtiéndose en el método de referencia; sin embargo, es una técnica de alto costo, baja disponibilidad y tiempo dependiente^[3,5,6]. Actualmente no existe ninguna técnica que por sí misma pueda ser lo suficientemente costo-eficaz como para ser usada como método único en el diagnóstico de ICD, esto ha dado lugar al diseño de varios algoritmos diagnósticos que aprovechan lo mejor de cada una de las pruebas^[2,7,8].

En un hospital de referencia que atiende patologías de alta complejidad como el nuestro, los pacientes reciben tratamiento antibiótico de amplio espectro que es reconocido como el principal factor de riesgo de DACD^[6,9]. Hay poca información en nuestro medio del comportamiento de esta bacteria^[10], por lo que este estudio aportará datos orientados a fines preventivos.

El objetivo fue determinar la frecuencia, incidencia y describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes que desarrollan diarrea nosocomial por *C. difficile* en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) en el período abril a julio de 2019.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y lugar de estudio

El presente es un estudio observacional y transversal, realizado en el HNERM que es un establecimiento de tercer nivel de la Seguridad Social del Perú y cuenta con 1505 camas de hospitalización. Para fines del estudio se incluyeron los servicios de medicina interna, hematología, gastroenterología, unidades de cuidados intensivos e intermedios, y en la emergencia se incluyeron las salas de observación y cuidados críticos.

Población de estudio y muestra

Fueron los pacientes mayores de 18 años que desarrollaron diarrea nosocomial definida como tres o más deposiciones no formadas en 24 horas luego de 48 horas de admisión hospitalaria^[11] entre abril a julio del 2019. Considerando una frecuencia de ICD del 10% y un error muestral de ± 7,5%, el tamaño mínimo requerido para el estudio fue de 77 pacientes^[12]. Se excluyeron aquéllos con diagnóstico de colitis fulminante (íleo paralítico, megacolon tóxico y perforación intestinal) o con sangrado digestivo manifiesto, sin acceso a una muestra de heces. También se excluyeron pacientes con antecedente de colectomía total o uso de laxantes en las últimas 48 horas. Otros criterios de exclusión fueron los datos incompletos de las principales variables del estudio y que no acepte participar en la investigación.

Procedimientos

Enrolamiento de pacientes

Los pacientes se enrolaron a través de una vigilancia epidemiológica activa de diarrea nosocomial. Se revisaba las historias clínicas para determinar si eran sujetos elegibles y previa firma del consentimiento informado se obtenían las muestras de heces.

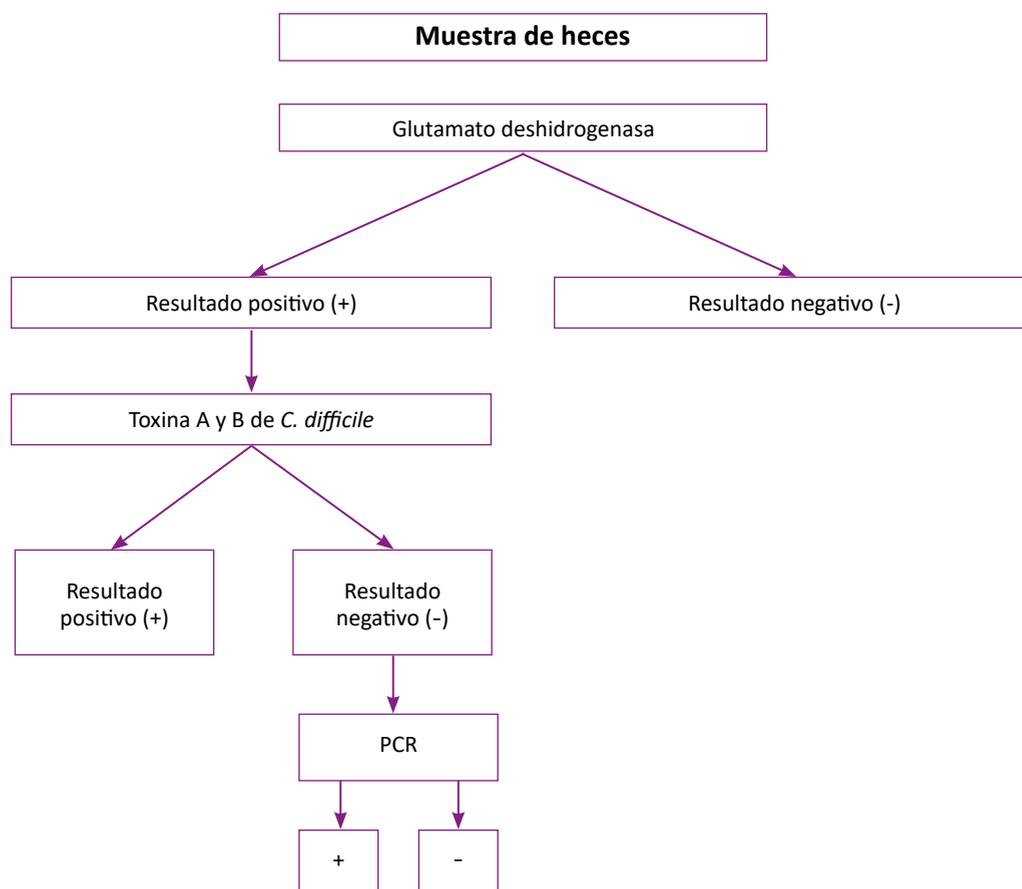
Envío de las muestras al laboratorio

Las muestras de heces se recolectaron en frascos estériles indicando la fecha y hora, procediendo a refrigerarlo entre 2 y 8 °C antes de las dos horas en el servicio de Microbiología del HNERM para su posterior envío a un laboratorio privado según las normas de bioseguridad, siendo procesadas de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

Algoritmo diagnóstico

El diagnóstico de DACD se realizó con un algoritmo secuencial de tres pasos (Figura 1) ^[7]. La primera prueba en heces fue la

detección de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH) con el RIDA® QUICK *Clostridium difficile* GDH que es un ensayo inmunocromatográfico *lateral flow* para la determinación cualitativa de la GDH específica del *C. difficile*. Tiene sensibilidad y especificidad relativa de 100% y 98% respectivamente. La segunda fue la prueba de toxina fecal empleando el RIDA® SCREEN *C. difficile* A y B que es un ensayo inmunoenzimático para la determinación cualitativa de las toxinas A y B del *C. difficile* sin diferenciarlas. Según el fabricante en comparación con el análisis de citotoxicidad con neutralización, la sensibilidad es de 89,7% y la especificidad de 96,8%. Por último, la tercera prueba fueron los ensayos moleculares de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, siglas en inglés) utilizando el ensayo Xpert® *C. difficile*, que se realiza en los *Gene Xpert® Instrument systems*, que es una prueba diagnóstica cualitativa *in vitro* que emplea la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, siglas en inglés) automática y en tiempo real para la detección de la toxina producida por *C. difficile*. Detecta secuencias de los genes de la toxina B (*tcdB*) y la toxina binaria (*cdt*), y del gen *tcdC* con la delección nt 117 (*tcdCΔ117*), que presumiblemente corresponda a cepas 027/NAP1/BI. En caso que la prueba de GDH y toxina fecal tuvieran resultados discordantes (primera positiva y segunda negativa) se



PCR: reacción en cadena de la polimerasa para la detección del gen de la toxina A y B de *C. difficile*.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de *C. difficile* en pacientes con diarrea nosocomial.

realizaba la técnica de PCR. Los pacientes con resultado negativo de GDH fueron considerados negativos para la infección y no se les realizó pruebas adicionales. Se analizó solo una muestra de heces por paciente con sospecha de ICD.

Ficha de datos

Los datos de las variables se obtuvieron a partir de la historia clínica. Se clasificó a los pacientes como positivos o negativos a ICD según los resultados del algoritmo diagnóstico. La clasificación del episodio inicial de diarrea fue: a) no grave: leucocitos <15 000 μ /L y creatinina sérica <1,5 mg/dL; b) grave: leucocitos >15 000 μ /L o creatinina sérica <1,5 mg/dL; y c) fulminante: presencia de hipotensión, choque o megacolon tóxico^[7,9]. Los días de terapia antibiótica se calcularon como la suma del registro de días de uso de cada antibiótico por paciente^[13].

Estadística hospitalaria

Los días de estancia hospitalaria, número de egresos, número de pacientes-día por servicio y fechas de altas se obtuvieron del intranet de la institución. En el caso de defunción se consideró la fecha del deceso como alta del paciente.

Análisis estadístico

Los datos se ingresaron en una base de datos en Excel 2010 (Microsoft Office para Windows XP) y posteriormente se procesaron con el paquete estadístico Stata v.14.6 (STATA Corp. LP, College Station, TX, EUA). Las pruebas comprendieron estadística descriptiva (medias, desviación estándar, medianas y rango intercuartílico, según corresponda). La frecuencia de diarrea nosocomial por *C. difficile* se expresó en porcentaje con intervalos de confianza al 95% y se estimó la densidad de incidencia de DACD como el número de casos positivos por 10 000 pacientes-día en el mismo período de tiempo por servicio hospitalario^[14]. La mortalidad general en la población de estudio fue el porcentaje de fallecidos durante la hospitalización. Debido al pequeño tamaño de muestra no fue posible establecer diferencias estadísticas entre grupos con ICD y sin infección.

Aspectos éticos

Se respetó la confidencialidad de la información y los principios éticos de la Declaración de Helsinki. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del hospital (Carta N° 249-CE-GHNERM-GRPR-ESSALUD-2018), y recibió financiamiento por EsSalud por lo que las pruebas del algoritmo diagnóstico fueron gratuitas para los participantes. Los resultados fueron enviados a la investigadora principal y comunicados inmediatamente al médico así como al paciente, para que reciban tratamiento durante la hospitalización en caso de ser positivo.

RESULTADOS

En el período de abril a julio de 2019 se registraron un total de 4518 egresos de los servicios de medicina interna, cuidados intensivos, hematología y gastroenterología del HNERM. Hubo 110 pacientes elegibles con diarrea nosocomial, pero se excluyeron dos pacientes por datos incompletos en los registros del uso de antibióticos y uno porque rechazó participar en el estudio, por lo que la población de estudio fueron 107.

Del total de 107 muestras de heces, 21 (21/107, 19,6%) fueron positivas con GDH, de ellas 17 (17/21, 81%) fueron negativas para toxina fecal, siendo analizadas con PCR y las cuatro restantes (4/21, 19%) fueron positivas para toxina confirmando la infección. De las 17 muestras con resultados discordantes, es decir GDH positivo y toxina negativo, 8 (8/17, 47,1%) fueron positivos con PCR, confirmando el diagnóstico de ICD. Solo una prueba de PCR fue NAP1-BI-027 positivo. Finalmente, 12 fueron consideradas positivas basadas en el algoritmo diagnóstico, por lo que la frecuencia de diarrea nosocomial por *C. difficile* en nuestro estudio fue 11,2% (IC 95%: 6,44-18,82).

En la Tabla 1 se muestra la distribución de la población de estudio y el número de casos de DACD por servicio hospitalario. En cuidados intensivos ningún paciente tuvo DACD y en gastroenterología hubo un paciente con diagnóstico de pancreatitis aguda grave procedente de cuidados intensivos

Tabla 1. Distribución de pacientes con diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) en un hospital de referencia entre abril a julio 2019.

Servicios hospitalarios	Pacientes con diarrea nosocomial	Casos de DACD (%)	Total de egresos	Total de pacientes-día	Densidad de incidencia de DACD por 10 000 pacientes-día (IC 95%)
Medicina Interna	41	5 (12,2)	2565	30 234	1,65 (0,54 - 3,86)
Hematología	22	3 (13,6)	964	5420	5,54 (1,14 - 16,17)
Gastroenterología	3	1 (33,3)	336	3702	2,70 (0,07 - 15,04)
Cuidados intensivos	24	0 (0)	653	6517	0
Emergencia *	17	3 (17,6)	—	—	—

* Emergencia: no tiene indicador de número de egresos ni pacientes-día en la estadística hospitalaria.

que desarrolló DACD. La mayor densidad de incidencia fue en hematología (5,54 x 10 000 pacientes-día).

Las características clínicas y el uso de medicamentos de la población de estudio se describen en la Tabla 2. El diagnóstico de ingreso en el 52,4% fue por insuficiencia respiratoria aguda y septicemia. La mayoría (72,9%) tuvo al menos una comorbilidad, siendo la asociación más frecuente hipertensión arterial con diabetes mellitus o enfermedad renal crónica. De los antibióticos indicados previo a la diarrea, las lincosaminas (clindamicina) estuvieron en el 16,8% y las fluoroquinolonas en el 7,5% de los pacientes. Los días de terapia antibiótica fueron 16 (RIC 9-36). La mediana del tiempo de la estancia hospitalaria hasta el alta o defunción fueron 35 días (RIC 23-57) y de la estancia antes del episodio de diarrea fueron 19 días (RIC 11-29).

En la Tabla 3 se presentan las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con DACD. Siete (58,3%) fueron varones y la edad fue 64,58 ± 21,34 años. Tres pacientes tuvieron diagnóstico de leucemia aguda y uno recibió trasplante de médula ósea. La mayoría (8/12, 66,7%) tuvo un episodio inicial no grave de enfermedad, y el 33,3% tuvo un episodio grave. De los cuatro pacientes con toxina fecal positiva, dos tuvieron episodios iniciales graves de diarrea; mientras que de los ocho pacientes con diagnósticos confirmados con PCR positivos, seis tuvieron episodios no graves de enfermedad incluyendo el paciente con ribotipo 027. Solo una paciente refirió tener el antecedente de ICD en el 2016, con resultado actual negativo; por lo que ninguno de los pacientes con resultado positivo fue considerado una recurrencia de enfermedad. El principal antibiótico indicado previo a la diarrea fue el meropenem (9/12, 75%). Solo dos pacientes recibieron clindamicina y ninguno fluoroquinolonas. Los días de terapia antibiótica fueron 17,5 (RIC 11-53,75). La mediana de la estancia hospitalaria hasta el alta o defunción fueron 37 días (RIC 22,5-59) y de la estancia antes del episodio de diarrea fueron 24,5 días (RIC 15,5-43).

La mortalidad general fue 28% (30/107) (IC 95%: 20,27-37,38) y cuatro fallecidos tuvieron DACD. Se observó que 37,5% (9/24) de pacientes con diarrea nosocomial en cuidados intensivos fallecieron, pero ninguno tuvo ICD.

DISCUSIÓN

La frecuencia de DACD varía entre países de altos y medianos ingresos económicos, lo que refleja distintos contextos epidemiológicos [15]. En Latinoamérica se ha reportado con una metodología diversa una prevalencia de DACD de 26% a 40% entre el 2000 al 2010 [4,16]. En el Perú, García *et al.* [10] en el 2007 hallaron una frecuencia de 35,2% de diarrea nosocomial por *C. difficile* en un hospital público de tercer nivel en Lima con el método de ELISA para identificar toxinas A y B, mientras que Panduro-Meza *et al.* [17] recientemente en el 2017 reportaron una frecuencia de 11,8% utilizando PCR multiplex en pacientes adultos con diarrea intrahospitalaria, en un estudio que incluyó servicios de medicina interna y emergencia del mismo hospital.

En el presente estudio se encontró una frecuencia de 11,2% que es menor comparada al estudio previo del 2007 en otro hospital de Lima [10]. Estos hallazgos pueden explicarse por la población de estudio, el método diagnóstico empleado, y principalmente por el uso racional de antibióticos que es el principal factor de riesgo de DACD [17].

En nuestro hospital no hay criterios institucionales pre-establecidos para el envío de muestras de heces para el estudio de ICD, y en estos casos se recomienda utilizar un algoritmo de varios pasos que combinen dos o tres pruebas que puedan aumentar la precisión diagnóstica [2,7,18]. Existen diferentes algoritmos, la Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) [8] recomienda dos pasos (inicial con GDH o NAAT y luego toxina fecal), y una prueba adicional con NAAT solo en el caso de GDH positivo en el cribado y la toxina fecal negativa; mientras que la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América en los Estados Unidos de América (SHEA/IDSA) [7] consideran que se puede utilizar solo NAAT si la selección del paciente ha sido adecuada. Consideramos que el algoritmo de tres pasos permite la detección oportuna de ICD, y reduce en casi 50% el uso de pruebas moleculares [19], con la consiguiente disminución de costos y sobrediagnóstico que representa realizar solo PCR [18,20].

La interpretación de los resultados depende de la prevalencia de ICD y del cuadro clínico [2]. Si un paciente tiene un resultado inicial de GDH negativo con una evolución favorable de la diarrea sin tratamiento específico, es poco probable que sea un falso negativo dada la baja frecuencia de ICD en nuestro medio [16]. Por otro lado, para algunos autores no es suficiente para el diagnóstico de DACD un resultado de PCR positivo si es que la toxina fue negativa [21], ya que solo habría enfermedad por el daño intestinal producido por las toxinas [22,23]. Sin embargo, las pruebas comerciales de inmunoensayo enzimático para la detección de toxina fecal tienen sensibilidad subóptima [20], en cambio un PCR positivo en un paciente sintomático indicaría ICD o en menor probabilidad una colonización [2,20,24].

La presencia de toxinas de *C. difficile* en muestra de heces se correlaciona con mayor severidad y duración de la diarrea [20,23], pero cuando el diagnóstico se realiza solo con pruebas moleculares generalmente los casos no son graves, esto se explicaría por un rol de colonización del *C. difficile*, por lo que el muestreo en pacientes con diarrea clínicamente significativa es importante para evitar un sobrediagnóstico de ICD [24]. Un paciente con la cepa NAP1/BI/027 tuvo un episodio no grave de enfermedad. Oñate-Gutiérrez *et al.* [25] no hallaron relación de la cepa NAP1-027 con cuadros graves de diarrea. Es probable que esta cepa no sea el factor más importante en la mayoría de casos no epidémicos [6].

La edad mayor de 65 años se ha descrito como factor de riesgo de DACD [26]. El deterioro de la inmunidad por el envejecimiento, junto a las comorbilidades confiere mayor susceptibilidad a la ICD [6,27]. Si existe alguna condición especial el riesgo es mayor,

Tabla 2. Características clínicas y uso de medicamentos en la población de estudio (n = 107).

Característica	n	%
Edad (media, DE)	63,3	19,2
Sexo		
Masculino	53	49,5
Femenino	54	50,5
Diagnóstico de ingreso		
Insuficiencia respiratoria aguda, neumonía	31	29,0
Shock séptico, sepsis, infecciones dérmicas, urinarias y otras	25	23,4
Leucemia, linfoma, mieloma múltiple, POEMS	23	21,5
Otros (traumatismo, ACV, pancreatitis aguda, etc.)	28	26,1
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	42	39,3
Enfermedad renal crónica	36	33,6
Diabetes mellitus	25	23,4
Cardiopatía	18	16,8
Otras	31	29,0
Condición especial		
Ninguna	63	58,9
Trasplante de médula ósea	15	14,0
Hemodiálisis	12	11,2
Quimioterapia	10	9,4
Inmunosupresión	7	6,5
Medicamentos gastroprotectores		
Uso de inhibidores de bomba de protones	100	93,5
Uso de antagonistas de receptores H ₂	45	42,1
Número de antibióticos recibidos		
Ninguno	7	6,5
1	5	4,7
2	21	19,6
≥ 3	74	69,2
Clase de antibióticos		
Carbapenems	70	65,4
Cefalosporinas	62	57,9
Peptídicos	58	54,2
Penicilinas c/inhibidor de betalactamasa	54	50,5
Nitroderivados	29	27,1
Lincosaminas	18	16,8
Oxazolidinonas	15	14,0
Sulfonamidas	15	14,0
Tetraciclinas	9	8,4
Fluoroquinolonas	8	7,5
Macrólidos	3	2,8
Penicilinas	2	1,9
Aminoglucósidos	2	1,9

DE: desviación estándar; ACV: accidente cerebro vascular; POEMS: síndrome de POEMS.

Tabla 3. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diarrea nosocomial por *C. difficile*.

Característica	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12
Edad (años)	58	42	90	74	77	41	77	87	94	58	32	45
Sexo	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
Servicio hospitalario	Gastroenterología	Hematología	Medicina	Emergencia	Medicina	Emergencia	Medicina	Medicina	Emergencia	Hematología	Hematología	Medicina
Diagnóstico de ingreso	Pancreatitis aguda	Leucemia aguda	Fractura ósea	Shock séptico Neumonía	Encefalopatía	Accidente cerebrovascular	Sepsis Infección urinaria	Accidente cerebrovascular	Insuficiencia respiratoria aguda	Leucemia aguda	Leucemia aguda	Pancreatitis aguda
Comorbilidad	Ninguna	Cáncer de mama	HTA	HTA, EPID	HTA, DM, ERC	HTA	HTA	HTA, DM, ECOC	HTA, ERC, ECOC	DM	Ninguna	DM
Condición especial	Ninguna	Trasplante de médula ósea	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Quimioterapia	Quimioterapia	Ninguna
Uso de gastroprotectores	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Algoritmo diagnóstico	GDH + Toxina - PCR +	GDH + Toxina - PCR + NAP1-BI-027	GDH + Toxina + PCR +	GDH + Toxina - PCR +	GDH + Toxina + PCR +	GDH + Toxina - PCR +	GDH + Toxina - PCR +	GDH + Toxina - PCR +	GDH + Toxina - PCR +	GDH + Toxina + PCR +	GDH + Toxina - PCR +	GDH + Toxina + PCR +
Antibióticos recibidos previo a la diarrea	Impipenem Metronidazol Vancomicina	Metronidazol Cotrimoxazol	Piperacilina-Tazobactam Meropenem Vancomicina Ertapenem	Piperacilina-Tazobactam Meropenem	Ceftriaxona Meropenem	Cefazolina Clindamicina Ceftriaxona Vancomicina Meropenem Colistina	Ceftriaxona Piperacilina-Tazobactam Tazobactam Colistina Meropenem	Ceftriaxona Meropenem Ertapenem Vancomicina Cefepime	Ceftriaxona Clindamicina Cefepime Vancomicina Meropenem	Piperacilina-Tazobactam Tazobactam Meropenem Cefepime	Cefepime Piperacilina-Tazobactam Meropenem	Piperacilina-Tazobactam Metronidazol Ceftriaxona Meropenem Vancomicina
Días de terapia antibiótica	53	11	15	8	9	54	21	20	11	63	12	85
Severidad del episodio de diarrea	No grave	No grave	No grave	No grave	Grave	No grave	No grave	Grave	Grave	Grave	No grave	No grave
Estancia antes de la diarrea	49 días	17 días	37 días	9 días	17 días	28 días	26 días	23 días	5 días	45 días	15 días	87 días
Estancia hospitalaria	56 días	35 días	60 días	14 días	20 días	30 días	46 días	39 días	9 días	67 días	33 días	170 días
Situación final	Alta	Alta	Alta	Fallecido	Alta	Fallecido	Alta	Fallecido	Fallecido	Alta	Alta	Alta

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; ECOC: enfermedad coronaria crónica; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; GDH: glutamato deshidrogenasa; Toxina: toxina A y B del *C. difficile*; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

como el observado en tres pacientes con DACD que tuvieron diagnóstico de leucemia aguda, por lo que la inmunosupresión asociada al trasplante de médula ósea y los regímenes de acondicionamiento que ocasionan mucositis pueden favorecer el desarrollo de DACD [28]. En el servicio de hematología, la aparición de diarrea probablemente se relaciona con el efecto de altas dosis de quimioterapia en la mucosa gastrointestinal y el efecto de antibióticos de amplio espectro para la profilaxis y tratamiento de neutropenia [29]. En cambio, la diarrea nosocomial en pacientes críticos de cuidados intensivos no asociada a *C. difficile* podría señalar al intestino como posible blanco de disfunción orgánica múltiple en sepsis [30].

La ICD puede ocasionar una variedad de cuadros clínicos con distintos grados de severidad desde diarrea leve hasta una colitis fulminante que es una forma severa que se presenta en el 3-10% de los pacientes [5,6]. En nuestro estudio el 66,7% de los pacientes tuvieron un episodio inicial no grave de DACD, lo que es similar a otros trabajos que encontraron que la diarrea fue leve en el 44,7% y 56,7% [27,31]. Si bien se excluyeron pacientes con megacolon tóxico o íleo paralítico, hay un reporte de baja incidencia de colitis pseudomembranosa por *C. difficile* en población adulta peruana, por lo que es posible que la microbiota intestinal de nuestra población juegue un rol contra esta bacteria [32].

La DACD se asocia al consumo previo de antibióticos hasta en el 96% de casos, siendo el principal factor de riesgo [6,26,27]. La mayoría de pacientes tuvieron diagnóstico de septicemia y neumonía que aumenta el riesgo de ICD por la mayor necesidad de antibióticos [33]. Los antibióticos asociados con la infección son aquellos con menor absorción oral o que tienen excreción hepatobiliar, ya que producen mayor alteración de la flora intestinal y de la composición biliar fecal que favorece la germinación del *C. difficile*, como la ampicilina, amoxicilina y ácido clavulánico, clindamicina y cefalosporinas [2,13,26,27]. Martínez-Rodríguez *et al.* [34] encontraron en pacientes con DACD que el antibiótico más frecuente como monoterapia fue ceftriaxona (50%), seguido de meropenem (20,6%); mientras que nosotros observamos que meropenem fue el principal antibiótico indicado previo al desarrollo de DACD.

En el HNERM existe una política de vigilancia de antibióticos (*stewardship*) y las experiencias internacionales han señalado el impacto del uso racional de antibióticos en la disminución de las tasas de incidencia de *C. difficile* [9,13]. En Norteamérica la disminución del uso de fluoroquinolonas en 30% en los hospitales, ha contribuido a reducir la ICD nosocomial en 19%, especialmente por la cepa NAP1/BI/027 [35]. En el Perú, García *et al.* [22] hallaron en 50 pacientes con DACD que los antibióticos más usados fueron la clindamicina (76%) y ciprofloxacino (52%); mientras que en nuestro estudio solo dos pacientes recibieron clindamicina y ninguno fluoroquinolonas, lo que puede explicar la menor frecuencia de DACD en nuestra institución.

Las esporas del *C. difficile* se transmiten desde objetos y superficies contaminadas a través de las manos del personal sanitario [21,27]. García *et al.* [10] sugieren una mayor transmisión

de *C. difficile* en salas hospitalarias con dos a seis camas. Nuestro hospital tiene habitaciones con uno a dos camas y solo tuvimos una paciente que desarrolló DACD en habitación compartida con otra paciente con diagnóstico confirmado de ICD. Es por ello que una medida preventiva eficaz es la higiene de manos, que junto con la detección precoz de casos, aislamiento y descontaminación, forman parte de los programas más exitosos en el control de la ICD [6,13].

La mortalidad se asocia con sepsis y falla multiorgánica en la mayoría de pacientes con DACD, por lo cual esta infección confiere un riesgo de mortalidad adicional en sujetos que ya tienen un mayor riesgo para una evolución desfavorable [36]. El fallecimiento de los pacientes con DACD se debería a las complicaciones de las comorbilidades y al estado crítico subyacente [31].

Una de las ventajas del presente estudio fue la aplicación de un algoritmo diagnóstico de laboratorio como señalan las guías de práctica clínica [7,20], permitiendo la detección oportuna de pacientes con DACD. Nuestro hospital dispone solamente de una prueba que es un ensayo inmunocromatográfico para la identificación cualitativa de las toxinas A y B, y las muestras no se procesan siempre en las dos horas luego de su recolección, con lo que disminuye aún más la rentabilidad diagnóstica debido a la proteólisis de las toxinas, pudiéndose interpretar los resultados como falsos negativos [2]. En nuestro estudio, las muestras fecales tuvieron una adecuada conservación (2 a 8 °C) en las primeras 48-72 horas, y rápido procesamiento en un laboratorio privado. Otra ventaja fue la vigilancia epidemiológica activa de diarrea nosocomial, ya que el diagnóstico microbiológico generalmente se realiza a demanda del médico, con la posibilidad de infradiagnóstico por una falta de sospecha clínica hasta en el 30% de los pacientes [2,6,19].

La principal limitación del estudio fue el tamaño de muestra que no permitió realizar un análisis de los factores asociados a la DACD y el corto tiempo de ejecución reduce el impacto de la investigación con respecto a las densidades de incidencia. Hubo pocos casos de ICD pero creemos que esto puede ser atribuido a la baja frecuencia de la enfermedad en nuestro medio. Una desventaja del algoritmo diagnóstico fue que las muestras con resultados de GDH y toxina positivas, ya no fueron analizadas con pruebas moleculares, por lo que se carece de información sobre la prevalencia del ribotipo 027 en el hospital [35].

En conclusión la frecuencia de diarrea nosocomial por *C. difficile* en la población de estudio de nuestra institución fue menor a lo reportado en años anteriores en otro hospital público de Lima. El uso racional de antibióticos y las medidas preventivas explicarían la menor frecuencia de DACD. En nuestro país no se conoce la diversidad de ribotipos de *C. difficile* que circulan en el ámbito hospitalario, por lo que sugerimos incluir el uso de pruebas moleculares en pacientes con diarrea nosocomial.

Agradecimientos: a los internos de medicina del HNERM por la vigilancia epidemiológica, y a los médicos Diana Lévano y Bryan Medina por participar en el muestreo y la recolección

de información. Al servicio de Microbiología del HNERM por facilitarnos la conservación de muestras.

Contribuciones de autoría: OCC y CSA plantearon la concepción y diseño del manuscrito, recolección, análisis e interpretación de los datos, redacción del manuscrito, aprobación de la versión final y se hacen responsables de sus contenidos.

Potencial conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: el estudio fue financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, EsSalud – Perú, a través del Premio Kaelin 2018 (Resolución N° 71 y 77-IETSI-ESSALUD-2018).

ORCID

Ofelia Castillo Contreras, <http://orcid.org/0000-0003-3017-0169>

César Soriano Álvarez, <http://orcid.org/0000-0001-7311-2060>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guh AY, Kutty PK. *Clostridioides difficile* Infection. Ann Intern Med. 2018;169(7):ITC49-64. doi: 10.7326/AITC201810020.
- Guery B, Galperine T, Barbut F. *Clostridioides difficile*: diagnosis and treatments. BMJ. 2019;366:366:14609. doi:10.1136/bmj.l4609.
- Álvarez-Hernández DA, González-Chávez AM, Gonzáles-Hermosillo-Cornejo D, Franyuti-Kelly GA, Díaz-Girón-Gidi A, Vásquez-López R. Perspectivas históricas y vigentes sobre la infección por *Clostridium difficile*. Rev Gastroenterol México. 2018;83(1):41-50. doi:10.1016/j.rgmx.2017.03.004.
- Zea JW, Salazar CL. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*: prevalencia y diagnóstico por laboratorio. Infectio. 2012;16(4):211–22. doi: 10.1016/S0123-9392(12)70016-4.
- Meyer L, Espinoza R, Quera R. Infección por *Clostridium difficile*: Epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. Rev Médica Clínica Las Condes. 2014;25(3):473–84. doi: 10.1016/S0716-8640(14)70064-1.
- Pérez M, Hurtado AI, Couto I, Gutiérrez JM, Seoane L, Suárez JM, et al. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. Rev Chil Infectol. 2013;30(2):165-85. doi: 10.4067/S0716-10182013000200008.
- 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;66(7):987-94. doi: 10.1093/cid/ciy149.
- 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;22:S63-81. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.01.
- Abreu Y, Abreu AT, Velarde-Ruiz Velasco JA, Zavala-Solares MR, Remes-Troche JM, Carmona-Sánchez RI, Aldana-Ledesma JM, et al. Consenso sobre prevención , diagnóstico y tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*. Rev Gastroenterol México. 2019;84(2):204-19. doi: 10.1016/j.rgmx.2018.12.001.
- García 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):802-5.
- McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty PK, et al. Recommendations for Surveillance of *Clostridium difficile* – Associated Disease. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28(2):140-5. doi: 10.1086/511798.
- Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Newman T. Designing Clinical Research: an epidemiologic approach. 4ed. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Menéndez M, Batista N, Bálsamo A, Seija V. Predictores de riesgo para desarrollo de infección por *Clostridium difficile*. Rev Méd Urug. 2016;32(2):159-65.
- Krutova M, Kinross P, Barbut F, Hajdu A, Wilcox MH, Kuijper EJ. How to : Surveillance of *Clostridium difficile* infections. Clin Microbiol Infect. 2018;24:469-75. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.008.
- Roldan GA, Cui AX, Pollock, N R. Assessing the burden of *Clostridium difficile* infection in low- and middle-income countries. J Clin Microbiol. 2018;56(3):e01747-17. doi: 10.1128/JCM.01747-17.
- Camacho-Ortiz A, Ponce-de-León A, Sifuentes-Osornio J. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en América Latina. Gac Med Mex. 2009;145(3):223-9.
- Panduro Meza M, Gonzáles Montes A, Martorell Moreau C. Frecuencia de diarrea asociada a *Clostridium difficile* en el paciente hospitalizado en los servicios de Medicina del Hospital Cayetano Heredia. [Trabajo de investigación para optar por el grado académico de bachiller en Medicina]. Lima: Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018.
- Gupta A, Cifu AS, Khanna S. Diagnosis and Treatment of *Clostridium difficile* Infection. JAMA. 2018;1-2. doi: 10.1093/cid/ciy149.
- Bouza E, Aguado JM, Alcalá L, Almirante B, Alonso-Fernández P, Borges M, et al. Consensus document Recommendations for the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection : An official clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working gr. Rev Española Quimioter. 2020;33(2):151-75. doi: 10.37201/req/2065.2020.
- Carroll KC, Mizusawa M. Laboratory Tests for the Diagnosis of *Clostridium difficile*. Clin colon Rectal Surg. 2020;33(2):73-81. doi: 10.1055/s-0039-3400476.
- Prechter F, Katzer K, Bauer M, Stallmach A. Sleeping with the enemy: *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. Crit Care. Critical Care. 2017;21:260. doi: 10.1186/s13054-017-1819-6.
- García-Apac C, Samalvides-Cubas F. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: características clínicas y epidemiológicas. Acta Med Per. 2008;25(2):74-6.
- Banz A, Lantz A, Riou B, Foussadier A, Miller M, Davies K, et al. Sensitivity of Single-Molecule Array Assays for Detection of *Clostridium difficile* Toxins in Comparison to Conventional. J Clin Microbiol. 2018;56(8):1-9. doi:10.1128/JCM.00452-18.
- Albert K, Ross B, Calfee DP, Simon MS. Overreporting healthcare-associated *C. difficile*: A comparison of NHSN LabID with clinical surveillance definitions in the era of molecular testing. Am J Infect Control. 2018;1-5. doi: 10.1016/j.ajic.2018.03.001.
- Oñate-Gutiérrez JM, Segura J, Correa A, Cantor E, Villegas MV. Infección por *Clostridium difficile*: descripción de las cepas NAP1 / 027 y de otros serotipos en un centro de alta complejidad de Cali, Colombia, 2012-2015. Biomédica. 2019;39(Supl.1):63-70. doi: 10.7705/biomedica.v39i2.3950.

26. Becerra MG, Ospina S, Atehortúa SL, Berbes DY. Factores de riesgo para la infección por *Clostridium difficile*. Infectio. 2011;15(4):220-6. doi: 10.24875/GMM.19004345.
27. Predag S. Analysis of risk factors and clinical manifestations associated with *Clostridium difficile* disease in Serbian hospitalized patients. Brazilian J Microbiol. 2016;7:902-10. doi: 10.1016/j.bjm.2016.07.011.
28. Pilcante J, Rojas P, Ernst D, Sarmiento M, Ocqueteau M, Bertin P, et al. *Clostridium difficile* infection in Chilean patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation. Rev Bras Hematol Hemoter. 2015;7(6):388-94. doi: 10.1016/j.bjhh.2015.07.010.
29. Cunha R. Diarrhea after autologous stem cell transplantation in low-middle income countries: is *Clostridium difficile* the most prevalent infectious etiology? Hematol Transfus Cell Ther. 2018;40(2):105-6. doi: 10.1016/j.htct.2018.02.002.
30. Grille DP, Olano E, Bertullo H, Bagnulo H. Estudio sobre diarrea en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica. Rev Med Urug. 2006;22:136-42.
31. Aljafel NA, Al-Shaikhy HH, Alnahdi MA, Thabit AK. Incidence of *Clostridioides difficile* at a Saudi Tertiary Academic Medical Center and compliance with IDSA/SHEA, ACG and ESCMID guidelines for treatment over a 10-year period. J Infect Public Health. 2020;S1876-0341. doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.007.
32. Sánchez E, Bussalleu A, Finch R, Gilman R, Combe J, Gotuzzo E. Baja incidencia de colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos en un Hospital General de Lima. Rev Esp Enf Dig. 1990;77(2):120-4.
33. Olsen MA, Stwalley D, Demont C, Dubberke ER. Increasing Age Has Limited Impact on Risk of *Clostridium difficile* Infection in an Elderly Population. Open Forum Infect Dis. 2011;1-8. doi: 10.1093/ofid/ofy160.
34. Martínez-Rodríguez A, Estrada-Hernández L, Tomé-Sandoval P, Salazar-Salinas J. Diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. Med Int Méx. 2018;34(1):9-18.
35. Guh A, Winston L, Olson J, Farley M, Wilson LE, Holzbauer SM, et al. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes. N Engl J Med. 2020;382(14):1320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1910215.
36. Ramírez-Rosales A, Cantú-Llanos E. Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile*. Rev Gastroenterol México. 2012;77(2):60-5. doi: 10.1016/j.rgmx.2012.04.001.