

## Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: características clínicas y epidemiológicas

### *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea: Clinical and Epidemiological Features

Coralith García Apac<sup>1</sup>, Frine Samalvides Cubas<sup>1,2</sup>.

#### RESUMEN

**Introducción:** la diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) es la primera causa de diarrea nosocomial en países desarrollados, donde se enfrenta actualmente un brote epidémico. La epidemiología de esta entidad ha sido poco estudiada en países en vías de desarrollo. Nuestro objetivo fue describir las características clínicas y epidemiológicas de los casos de DACD ocurridos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) y realizar una revisión de la literatura.

**Material y método:** estudio descriptivo tipo serie de casos, que incluyó los 50 primeros casos de DACD detectado en un estudio de vigilancia de diarrea nosocomial. Fueron incluidos en la vigilancia los pacientes mayores de 14 años que fueron hospitalizados por más de tres días en los diferentes servicios de Medicina y Cirugía del HNCH y que recibían algún antibiótico. Fueron excluidos los pacientes con SIDA. Se sospechaba de CDAD si el paciente presentaba tres o más deposiciones no formadas en 24 horas. El diagnóstico se confirmó a través la detección fecal de las toxinas A y B de *C. difficile* en las heces por un examen de ELISA.

**Resultados:** la media de la edad fue de 60,6 años (rango de 16 a 91). Treinta de los 50 pacientes (60%) eran hombres. El número promedio de antibióticos recibidos antes del desarrollo de diarrea fue de 2,74 (rango de 1 a 6). Los antibióticos más frecuentemente usados fueron: clindamicina (38/50, 76%), ciprofloxacina (26/50, 52%) ceftazidima (19/50, 38%) y ceftriaxona (18/50, 36%). El tiempo promedio de hospitalización antes del desarrollo de diarrea fue de 11,9 días (rango de 4 a 115). Los síntomas más frecuentemente asociados a la diarrea fueron: fiebre (15/50, 30%), dolor abdominal (9/50, 18%), náuseas (7/50, 14%), vómitos (5/50, 10%) y distensión abdominal (4/50, 8%).

**Conclusión:** DACD no es una condición infrecuente. Debe sospecharse en pacientes hospitalizados que han recibido antibióticos, particularmente clindamicina y cefalosporinas.

**Palabras clave:** *Clostridium difficile*, diarrea, estudio epidemiológico

#### ABSTRACT:

**Introduction.** *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD) is the major cause of nosocomial diarrhea in the industrialized world, and an outbreak has recently been reported there. The epidemiological features of CDAD have been poorly studied in developing countries. Our objective was to determine both clinical and epidemiological features of CDAD cases from Cayetano Heredia Hospital, and to review the literature.

**Methods.** This is a case series including the first 50 patients with CDAD detected in a surveillance study of nosocomial diarrhea. We included patients older than 14 years who were hospitalized more than three days in medical and surgical wards from Cayetano Heredia Hospital receiving antibiotics. A CDAD case was suspected if the patient had three or more loose stools in the past 24 hours. The diagnosis was confirmed using an ELISA test for detecting *C. difficile* A and B toxins in stools.

**Results.** Mean age of patients was 60.6 years (range, 16–91). Thirty of the 50 patients (60%) were male. The mean number of antibiotics used before diarrhea onset was 2.74 (range, 1–6). Most frequently used antibiotics were: clindamycin (38/50, 76%), ciprofloxacin (26/50, 52%) ceftazidime (19/50, 38%), and ceftriaxone (18/50, 36%). The mean hospitalization time before diarrhea onset was 11.9 days (range, 4–115). Other associated symptoms were: fever (15/50, 30%), abdominal pain (9/50, 18%), nausea (7/50, 14%), vomiting (5/50, 10%), and abdominal distention (4/50, 8%).

**Conclusion.** CDAD is not an infrequent condition. It should be suspected in hospitalized patients receiving antibiotics, particularly clindamycin and cephalosporins.

**Keywords:** *Clostridium difficile*, diarrhea, epidemiological study,

#### INTRODUCCIÓN

La diarrea nosocomial es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados, generando además la prolongación de la estancia y el incremento de los costos hospitalarios<sup>1-3</sup>. Dentro de las causas infecciosas, *Clostridium difficile* es reconocida como la causa más importante de diarrea entre los pacientes hospitalizados en países desarrollados<sup>4</sup>. Recientemente, Canadá y EE. UU. han reportado un brote epidémico de diarrea asociada a *C. difficile* (DACD), que no sólo ha generado un alarmante aumento en el número de casos, sino también una mayor severidad de éstos y un incremento en las tasas de mortalidad<sup>5-8</sup>.

Al menos 30% de los casos de diarrea nosocomial están asociados a *C. difficile*<sup>9</sup>. Sin embargo, cuando se consideran los casos de colitis asociada a antibióticos, *C. difficile* se torna el responsable del 50% al 70% de los casos. Por otro

lado, en relación a los casos de colitis pseudomembranosa, *C. difficile* está presente casi en el 100% de éstos. Además, *C. difficile* ha sido identificada como la causa directa de muerte en 1 a 2% de los pacientes afectados<sup>10</sup>. Por otro lado, CDAD ha sido también considerada como la primera causa de diarrea bacteriana en pacientes con infección VIH-SIDA en países desarrollados y en desarrollo<sup>11, 12</sup>.

El espectro clínico de la DACD puede incluir desde cuadros asintomáticos y formas leves de diarrea acuosa hasta formas muy severas como la colitis pseudomembranosa, que pone en riesgo la vida del paciente. La presentación clínica típica incluye la presencia de diarrea acuosa, dolor en la parte inferior del abdomen y otros síntomas sistémicos como fiebre, anorexia, náuseas y malestar general. Leucocitosis y sangrado oculto en el colon pueden ocurrir, pero la presencia de sangrado importante no suele ser muy común. A través del examen colonoscópico, se puede observar la presencia de colitis difusa o en parches, con o sin pseudomembranas<sup>13</sup>. La colitis fulminante ocurre entre 1-3% de pacientes y es caracterizado por signos y síntomas de toxicidad con fiebre, dolor abdominal difuso

1 Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, UPCH, Lima Perú  
2 Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú. Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas

y distensión abdominal. La mortalidad en las formas más severas puede ser tan alta como 38%<sup>14</sup>.

El objetivo del presente estudio fue describir las características epidemiológicas y clínicas de 50 pacientes que desarrollaron CDAD en el Hospital Nacional Cayetano Heredia y realizar una revisión de la literatura.

## MATERIAL Y MÉTODO

Este es un estudio descriptivo de tipo serie de casos, que incluye los 50 primeros casos de DACD detectado en un estudio de vigilancia de diarrea nosocomial llevado a cabo entre septiembre del 2005 a mayo del 2006. Fueron incluidos en la vigilancia los pacientes mayores de 14 años que fueron hospitalizados por más de tres días en los diferentes servicios de Medicina y Cirugía del Hospital Nacional Cayetano Heredia y que recibían algún antibiótico. Fueron excluidos los pacientes con SIDA. Se sospechaba de CDAD si el paciente presentaba tres o más deposiciones no formadas en 24 horas. El diagnóstico se confirmaba a través de un examen de ELISA que detecta las toxinas A y B de *C. difficile* en las heces (Prospect<sup>®</sup> *Clostridium difficile* Toxin A/B Microplate Assay (Remel). Adicionalmente se realizó un coprocultivo y un examen parasitológico de las heces. Sólo se analizó una muestra de heces por paciente.

## RESULTADOS

La media de la edad fue de 60,6 años, siendo el rango de edades entre 16 y 91 años. Treinta de los 50 pacientes (60%) eran hombres. 22/50 (44%) tenían trastorno del sensorio y 38/50 (76%) usaban pañales. El número promedio de antibióticos recibidos antes del desarrollo de la diarrea fue de 2,74 (en un rango de 1 a 6). Los antibióticos más frecuentemente usados fueron: clindamicina (38/50, 76%), ciprofloxacina (26/50, 52%) ceftazidima (19/50, 38%) y ceftriaxona (18/50, 36%). El promedio en días del tiempo de hospitalización antes del desarrollo de la diarrea fue de 11,9 (con un rango de 4 a 115). Los síntomas más frecuentemente asociados a la diarrea fueron: fiebre (15/50, 30%), dolor abdominal (9/50, 18%), náuseas (7/50, 14%), vómitos (5/50, 10%) y distensión abdominal (4/50, 8%). El promedio del número de leucocitos fue de 11 822 células/ml (en un rango de 3 700-24 000). Se analizó una muestra de heces por cada paciente, 7/50 presentaron reacción inflamatoria (14%). Los resultados de coprocultivo fueron negativos para *Salmonella* sp., *Shigella* sp., y *Vibrio cholerae*. En 4 personas se aislaron 6 parásitos (*G. lamblia*, *A. lumbricoides*, *T. trichiura*, *A. duodenale*, *C. cayetanensis*, y *Taenia* sp.).

## DISCUSIÓN

*C. difficile* es una bacteria anaerobia estricta, gram positiva y formadora de esporas, que fue descubierta en 1935, pero no fue hasta 1978 en que se la asoció con colitis pseudomembranosa<sup>15</sup>.

Es encontrada en el colon humano, y sólo causa enfermedad si produce toxinas<sup>16</sup>.

*C. difficile* produce dos tipos de toxinas: la toxina A, la cual tiene efecto enterotóxico y citotóxico y la toxina B, la cual tiene una potente actividad citotóxica pero no tiene actividad enterotóxica. La actividad enterotóxica de la toxina A induce el flujo de fluido de manera tan potente como lo hace la toxina del cólera. Por otro lado, el efecto citotóxico de ambas toxinas tanto de la A como el de la B (ésta última más potente que la primera) causa un incremento en la permeabilidad vascular a partir de la apertura de las uniones intercelulares y posterior hemorragia. Además, éstas inducen la producción del factor de necrosis tumoral-alfa y de interleucinas proinflamatorias, las cuales contribuyen a la respuesta inflamatoria asociada y a la formación de pseudomembranas<sup>17</sup>.

Algunos factores han sido típicamente asociados a DACD, como son principalmente, el antecedente de uso de antibióticos, especialmente clindamicina, cefalosporinas y penicilinas; agentes antineoplásicos, edad mayor de 60 años, cirugía gastrointestinal, enemas y alimentación enteral<sup>13</sup>. Otras drogas, como los inhibidores de bombas de protones, han sido asociadas recientemente a mayor riesgo de DACD<sup>18</sup>. El prolongado tiempo de hospitalización también ha sido asociado con el desarrollo de diarrea por este patógeno<sup>19</sup>.

Varios métodos de laboratorio pueden ser usados para el diagnóstico DACD. El ensayo de citotoxicidad en cultivos celulares permite detectar la presencia de la citotoxina o toxina B del *C. difficile* en las heces. Esta prueba es considerada como el "estándar de oro" para el diagnóstico de DACD, principalmente por su alta especificidad (99-100%)<sup>20-22</sup>. Sin embargo, esta prueba es cara, requiere de cultivos celulares y sus resultados no están disponibles por lo menos hasta 48 horas después.

La prueba de inmunoensayo enzimático (ELISA) detecta la presencia de ambas toxinas, tanto A como B, en las heces. Esta representa un método práctico y tiene una alta especificidad (95-100%). La principal ventaja de esta prueba es la rapidez, los resultados son disponibles en pocas horas. Sin embargo, esta prueba tiene una menor sensibilidad cuando se la compara con el ensayo de citotoxicidad (65-85%)<sup>10</sup>. Los cultivos de heces para la detección de *C. difficile* son generalmente menos útiles debido a que existen portadores asintomáticos de cepas de *C. difficile* que no son toxigénicas.

La DACD no es una complicación infrecuente en los hospitales. Hace muy poco tiempo se ha descrito un brote epidémico de DACD que ha comprometido USA, Canadá y países europeos. En estos países, se han reportado no sólo un mayor número de casos de esta enfermedad sino también mayores tasas de complicaciones y mortalidad<sup>5,6,21</sup>.

Una nueva cepa de *C. difficile* ha sido implicada en este brote, esta cepa produce la toxina binaria, además de las toxinas A y B<sup>8</sup>. Se desconoce si esta toxina es la responsable del cambio de características epidemiológicas de la enfermedad.

Hay muy poca información sobre el comportamiento de esta enfermedad en países en vías de desarrollo, sin embargo dada las condiciones limitadas de recursos y los deficientes sistemas de control de infecciones en nuestros hospitales, no extrañaría que DACD sea también un problema de salud en éstos. En el HNCH, la DACD no es infrecuente, y debe ser sospechada en cualquier paciente hospitalizado que reciba antibióticos (particularmente clindamicina y cefalosporinas).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Buchner AM, Sonnember A. Epidemiology of *Clostridium difficile* in a large population of hospitalized US military veterans. *Dis Dis Sci*. 2002; 47:201-207.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe *Clostridium difficile*-associated disease in populations previously at low risk-four states, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:1201-1205.
- Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhea. *J Hosp Infect* 2003; 54:243-245.
- Farr BM. Nosocomial gastrointestinal tract infections. En: Mayhall CG. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 247 – 274.
- Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 739-750.
- George RH, Symonds JM, Dimock F, Brown JD, Arabi Y, Alexander-Williams J, Keighley MR. Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. *Br Med J* 1978; 18:695.
- Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Teasley DG, Gebhard RL, Schwartz ML, Lee JT Jr. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. *Arch Intern Med* 1986; 145:95-100.
- Johnson S, Gerding NG. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1027-1036.
- Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002; 34:346-353.
- Lipsett PA, Samantaray DK., Tam ML. Pseudomembranous colitis: a surgical disease? *Surgery* 1994; 116: 491-496.
- Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Eng J Med* 2005; 353:2442-2449.
- Lozniewski A, Rabaud C, Dotto E, Weber M, Mory F. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: usefulness of Premier Cytoclon A+B enzyme immunoassay for combined detection of stool toxins and toxigenic *C. difficile* strains. *J Clin Microbiol* 2001; 39:1996-1998.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens R, Kasakova S, Sambol S, Johnson S, Gerding DN. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *New Engl J Med* 2005; 353:2433-2441.
- McEllistrem MC, Carman RJ, Gerding DN, Genheimer CW, Zheng L. A hospital outbreak of *Clostridium difficile* disease associated with isolates carrying binary toxin genes. *Clin Infect Dis* 2005; 40:265-272.
- Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, Roberts T, Croyle K, Krystofiak S, Patel-Brown S, Pasculle AW, Paterson DL, Saul M, Harrison LH. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:273-280.
- O'Connor D, Hynes P, Cormican M, Collins E, Corbett-Feeney G, Cassidy M. Evaluation of methods for detection of toxins in specimens of feces submitted for diagnosis of *Clostridium difficile* associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2846-2849.
- Oldfield EC. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: risk factors, diagnostic methods, and treatment. *Rev Gastroenterol Dis* 2004; 4:186-195.
- Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, Juhasz M, Mintz E, Dworkin MS, Jones JL. Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Study Group. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis* 2005 Dec 1;41(11):1621-1628.
- Siegal DL, Edelstein PH, Nachamkin I. Inappropriate testing for diarrheal diseases in the hospital. *JAMA* 1990; 263:979-982.
- Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1974; 81:429-433.
- Wilcox MH, Cunniffe GJ, Trundle C, Redpath C. Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1996; 34: 23–30.
- Willingham F, Ticona E, Taylor D. Diarrhea and *Clostridium difficile* infection in Latin American patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998, 27: 487-493.

## CORRESPONDENCIA

Coralith García Apac

[03345@upch.edu.pe](mailto:03345@upch.edu.pe)

Recibido: 01/02/08

Arbitrado: Sistema por pares

Aprobado: 01/04/08