

Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: experiencia en un hospital secundario

Ana M. de Isusi^a, Elvira González^a, Pilar Gayoso^b, Juan Gastelu-Iturri^b, Luis Barbeito^c y Ricardo Fernández^a

^aServicio Medicina Interna Hospital Cristal. Ourense.

^bUnidad de Investigación y Epidemiología Clínica de Ourense. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense.

^cServicio de Microbiología. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense. España.



FUNDAMENTO Y OBJETIVO: El objetivo de este estudio fue conocer la incidencia, las características clínicas, la evolución y la mortalidad de la diarrea hospitalaria asociada a *Clostridium difficile*.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, realizado entre 1999 y 2001, de 113 casos de diarrea por *C. difficile*, determinados mediante toxina positiva en heces o colonoscopia diagnóstica de colitis pseudomembranosa, una vez descartadas otras causas.

RESULTADOS: Se ha observado una incidencia anual creciente (1,3-1,7-2,6 por cada 1.000 ingresos en los años 1999, 2000 y 2001, respectivamente). La hiponatremia (OR = 5,16) y los vómitos (OR = 3,09) fueron factores de mal pronóstico. El riesgo de fallecimiento aumentó con la presencia de hiponatremia (OR = 2,72) e insuficiencia renal crónica (OR = 4,45).

CONCLUSIONES: La enfermedad asociada a *C. difficile* está aumentando en incidencia en nuestro centro por un aumento de sospecha, amplio uso de antibióticos, edad avanzada y gravedad de los pacientes hospitalizados. La hiponatremia podría ser un predictor de gravedad y mala evolución.

Palabras clave: *Clostridium difficile*. Colitis pseudomembranosa. Hiponatremia.

Clostridium difficile: experience at a secondary hospital

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Our purpose was to know the incidence, clinical profile, evolution and mortality of *Clostridium difficile*-associated diarrhea.

PATIENTS AND METHOD: Retrospective study. Inpatients were included who had a positive toxin on stools or a diagnostic colonoscopy (pseudomembranous colitis) after ruling out other causes (n = 113).

RESULTS: We observed a growing annual incidence (1.05, 1.7, and 2.6 per 1000 admissions in 1999, 2000 and 2001, respectively). Hyponatremia (OR = 5.16) and vomiting (OR = 3.09) were found to be worse-prognosis factors. Hyponatremia (OR = 2.72) and chronic renal disease (OR = 4.45) increased the mortality risk.

CONCLUSIONS: The incidence of *C. difficile*-associated diarrhea is growing, probably in relation to increased clinical suspicion, wide antibiotics utilization, and old age of inpatients. Hyponatremia could be a predictive factor of both illness and worse-prognosis.

Key words: *Clostridium difficile*. Pseudomembranous colitis. Hyponatremia.

Correspondencia: Dra. P. Gayoso Diz. Unidad de Investigación y Epidemiología Clínica. Ramón Puga, 52-54. 32005 Ourense. España. Correo electrónico: pgayoso@crislaip.es

Recibido el 31-12-2002; aceptado para su publicación el 1-4-2003.

Clostridium difficile, bacilo grampositivo, anaerobio, esporulado y encapsulado, fue descubierto en 1935 por Hall y O'Toole en la flora intestinal de neonatos sanos. En 1978 Bartlett y su grupo describieron su papel etiológico en la colitis pseudomembranosa. Infrecuente en la era preantibiótica, asociado fundamentalmente a la cirugía, su frecuencia aumentó en relación con el tratamiento antibiótico¹. De carácter eminentemente nosocomial, su expresividad clínica va desde la situación de portador asintomático, pasando por una diarrea leve, hasta un cuadro de colitis fulminante. En ocasiones no hay diarrea, sino íleo. Su diagnóstico entraña cierta dificultad. La prueba de citotoxicidad, considerada hoy la «prueba de oro», puede también tener falsos negativos² y no está disponible en todos los centros. El cultivo de heces en medio selectivo, lento, laborioso y poco accesible, debería acompañar deseablemente al anterior. El método más rápido, cómodo y probablemente más utilizado es el enzoinmunoanálisis (EIA) que tiene una sensibilidad baja. La presencia de pseudomembranas en la mucosa colónica, prácticamente patognomónica, precisa de la realización de una colonoscopia, que debe reservarse para pacientes con un cuadro grave o cuando persisten dudas diagnósticas³. El objetivo del presente estudio es conocer la situación real de esta enfermedad en nuestro centro, su incidencia, características clínicas, evolución y factores pronósticos.

Pacientes y método

Se ha realizado un estudio retrospectivo entre los años 1999 y 2001, en un hospital secundario de 650 camas con 20.000 ingresos/año. La población de estudio estuvo constituida por 113 casos de diarrea asociada a *C. difficile*, diagnosticados mediante la determinación de toxina A en heces por EIA o por hallazgos de colitis pseudomembranosa en la colonoscopia, una vez excluidas otras causas de diarrea. Se obtuvieron 145 determinaciones positivas de toxina A en heces y 7 colonoscopias diagnósticas. La recogida de datos se hizo de la historia clínica, siempre por los mismos investigadores. Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, servicio, existencia de ingreso previo, origen comunitario –paciente sin ingreso hospitalario en los dos meses previos– o nosocomial –en caso contrario– y tipo de intervención quirúrgica. Se registraron asimismo los datos clínicos, y datos analíticos, así como los factores predisponentes, tales como morbilidad previa, administración de quimioterapia, uso de sonda nasogástrica y la administración de inhibidores de la bomba de protones, laxantes, anti-H₂, antieméticos y antibióticos en las 8 semanas previas. En relación con los antibióticos se registraron

el tipo, la vía de administración, dosis y duración, así como su intención (terapéutica o profiláctica). Se valoró la realización de colonoscopia y su resultado y el tratamiento prescrito al paciente (ninguno, metronidazol o vancomicina). La curación se definió por la resolución de la clínica; el fracaso, por la ausencia de resolución de la clínica, y la recidiva, por la reaparición de la clínica tras al menos 7 días de la ausencia de síntomas. Los fallecimientos se clasificaron en fallecimiento relacionado (producido durante el ingreso, si persistía la clínica que motivó el diagnóstico) y no relacionados (producido durante el ingreso pero tras la remisión clínica).

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo y se calculó la incidencia acumulada anual de infección para cada servicio y la global del centro. En el estudio bivariante se utilizaron las pruebas de la χ^2 para variables cualitativas con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher, de la t de Student para variables cuantitativas o el análisis de la variancia (ANOVA). Se realizó también un estudio multivariante para valorar el peso pronóstico de las diferentes variables, mediante una regresión logística con estrategia de modelización hacia atrás (*backward*), utilizando como variables dependientes el resultado (curación frente a fracaso/recidiva) y la mortalidad (muerte relacionada/no relacionada frente a no muerte), siendo variables independientes aquellas que demostraron significación en el estudio bivariate.

Resultados

La edad media fue 71,68 años (intervalo de confianza [IC] del 95%, 68,8-74,5) con extremos entre 20 y 99; 73 pacientes eran varones (64,6%). No se hallaron diferencias por sexo en la presentación clínica ni en el resultado final. El origen fue nosocomial en un 95,65% de los casos. La incidencia total y por servicios queda reflejada en la tabla 1, junto con la distribución por servicios, donde destaca la frecuencia en cirugía vascular, con 21 casos (18,6%). La estancia media fue de 41,15 días (IC del 95%, 34,47-47,82) y el tiempo medio entre el ingreso y el inicio de los síntomas fue de 14,48 días (IC del 95%, 11,70-17,27), variando según el resultado final (13,9 días en los casos de curación, 18,3 días en los casos con fracaso y 29,8 días en los casos que recidivaron; $p = 0,005$.) Entre la intervención quirúrgica y el inicio de los síntomas pasaron una media de 12,52 días (IC del 95%, 8,25-16,78). Por su parte, el retraso diagnóstico (tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico) medio fue de 6 días (IC del 95%, 4,07-7,93), con una mayor demora en los servicios médicos frente a los quirúrgicos (17 frente a 11 días; $p = 0,03$).

TABLA 1

Distribución global por servicios e incidencia acumulada por 1.000 casos, total y por servicios, de enfermedad asociada a *Clostridium difficile*

Servicios	Distribución global [n (%)]	Año		
		1999 Casos/ingresos año	2000 Casos/ingresos año	2001 Casos/ingresos año
Cirugía vascular	21 (18,6)	2/444 4,5	9/415 21,68	10/406 24,63
Neurocirugía	12 (10,6)	2/238 8,4	6/260 23,07	4/296 13,51
Medicina Interna X	19 (16,8)	5/1.258 3,97	5/1.256 3,98	9/1.358 6,62
Medicina Interna P	18 (15,9)	6/1.965 3,05	5/1.995 2,5	7/1.905 3,63
Hematología	12 (10,6)	5/345 11,59	2/388 5,11	5/493 10,14
Nefrología	8 (7,1)	0	4/516 7,75	4/440 9,09
Cirugía General	4 (3,5)	1/1.887 0,52	2/1.952 1,02	1/1.902 0,52
Digestivo	5 (4,4)	0	2/738 2,71	3/680 4,41
Otros	14 (12,1)	5/13.850 0,0003	0	9/12.498 0,0007
Total centro	113 (100)	26/19.987 1,30	35/20.476 1,70	52/19.978 2,6

Respecto a la clínica, destacó la frecuencia de diarrea en un 89,4% de los pacientes, y fiebre o febrícula en el 69,6% (tabla 2). El número medio de síntomas fue de 2,92 (IC del 95%, 2,49-3,35), siendo mayor en los fallecidos (3,68 frente a 2,83; $p < 0,002$) y en los casos que presentaron fracaso o recidiva respecto a

los curados (3,87 frente a 2,82; $p = 0,013$). Los hallazgos de laboratorio, los factores predisponentes y los tratamientos previos quedan reflejados en la tabla 2. Un 8,8% de los casos no habían tomado antibióticos en las 8 semanas previas, un 6,2% los habían tomado como profiláctico y un 85% con intención terapéu-

ca. La media de antibióticos recibidos antes del inicio de la clínica fue de 2,74 (IC del 95%, 2,36-3,12), y durante todo el ingreso, de 3,45 (IC del 95%, 3,07-3,87). Los antibióticos más utilizados fueron cefalosporinas (79%) y quinolonas (18%), y se administraron más antibióticos cuanto mayor fue el tiempo de ingreso previo al cuadro por *Clostridium* (coeficiente de correlación 0,55; $p < 0,002$).

No recibió tratamiento el 26,5% de los casos, al 60,2% recibió metonidazol y el 13,3%, vancomicina. Respecto a la curación se consiguió en un 61,3% de los casos, un 18% recidivó y en un 20,7% se consideró fracaso terapéutico. La mortalidad fue de un 30,1% (10,6% no relacionada y 19,5% relacionada). No se encontraron diferencias según edad. En la tabla 2 se detalla el valor pronóstico de las diferentes variables en relación con el resultado (fracaso o recidiva frente a curación) y fallecimiento (sí/no). Respecto al resultado, encontramos que la presentación clínica con vómitos (*odds ratio* [OR] = 4,03), la existencia de hiponatremia (OR = 5,92) y el uso de sonda nasogástrica (OR = 3,05) fueron factores de mal pronóstico. En el análisis multivariante, tanto la presencia de vómitos (OR = 3,09) como la hiponatremia (OR = 5,16) mantuvieron su efecto. El riesgo de muerte se incrementó con la presencia de vómitos (OR = 3,05), edemas o ana-

TABLA 2

Presentación clínica y factores predisponentes asociados a enfermedad por *Clostridium difficile*. Riesgo de fracaso/recidiva y riesgo de muerte en los pacientes con enfermedad asociada

	Número (%)	Análisis multivariante OR (IC del 95%)			
		Análisis bruto		Análisis ajustado ^c	
		Resultado ^a	Muerte ^b	Resultado ^a	Muerte ^b
Diarrea (113)	101 (89,4)				
Fiebre/febrícula (112)	78 (69,6)				
Dolor abdominal (112)	41 (36,6)				
Edemas/anasarca (112)	37 (33)				
Vómitos (112)	31 (27,7)	4,03 (1,66-9,74)	2,41 (1,04-5,58)	3,09 (1,12-8,53)	2,2 (0,72-6,77)
Sangre/moco (112)	27 (24,1)		3,05 (1,27-7,31)		2,56 (0,94-6,93)
Síndrome confusional (112)	20 (17,9)				
Hemorragia digestiva (112)	11 (9,8)				
Signos de laboratorio					
Hipoalbuminemia (92)	69 (75)				
VSG > 40 mm/h (75)	47 (62,7)				
Hiponatremia (109)	41 (37,6)	5,92 (2,05-13,97)	3,02 (1,29-7,07)	5,16 (2,0-13,31)	2,72 (1,04-7,09)
Leucocitos > 15 × 10 ⁹ /l (109)	36 (33)				
Factores predisponentes					
Enfermedades					
VIH (113)	3 (2,7)				
Osteomielitis (113)	5 (4,4)				
Insuficiencia renal crónica (113)	20 (17,7)	0,82 (0,3-2,26)	2,87 (1,07-7,75)	0,77 (0,23-2,57)	4,45 (1,14-14)
Arteriopatía (113)	26 (23)				
Diabetes (113)	28 (24,8)				
Neoplasia (113)	32 (28,3)				
Otras (113)	94 (83,2)				
Medicaciones					
Quimioterápicos (108)	13 (12,01)				
Laxantes (108)	14 (12,8)				
Antieméticos (108)	19 (17,6)				
Sonda nasogástrica (108)	19 (17,6)	3,05 (1,1-8,45)	6,07 (0,94-30,4)	2,84 (0,84-9,63)	1,78 (0,46,6,45)
Anti-H ₂ (108)	24 (22,2)				
IBP (108)	33 (30,3)				
Otros (108)	18 (16,7)				

^aFracaso o recidiva; ^bmuerte durante el ingreso, con independencia de su causa; ^c*odds ratio* estimadas por regresión logística, controlando por el efecto de edad, tiempo de ingreso y haber recibido antibióticos en las 8 semanas previas. VSG: velocidad de sedimentación globular; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IBP: inhibidores de la bomba de protones.

sarca (OR = 2,41), hiponatremia (OR = 3,02) e insuficiencia renal crónica (OR = 2,87). La hiponatremia (OR = 2,72) y la insuficiencia renal crónica (OR = 4,45) mantuvieron su valor pronóstico en el análisis multivariante.

Discusión

Parece evidente el aumento de esta enfermedad en nuestro centro (1,3, 1,7 y 2,6 por cada 1.000 ingresos en 1999, 2000 y 2001, respectivamente), que se mantiene, en términos globales, dentro de la frecuencia descrita por otros autores⁴, con una incidencia variable entre 1-3 casos por 1.000 hasta un 30 por 1.000 en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. En los últimos años parecen incrementarse tanto el número como la gravedad de esta enfermedad⁵⁻⁶, que ha sido poco descrita en España, existiendo únicamente referencias a casos aislados, algún brote⁷ y tres estudios retrospectivos^{4,8,9}. El establecimiento de la figura del internista consultor del área quirúrgica de nuestro Centro a partir de septiembre de 2000 podría haber contribuido a la alta detección de casos, ante un aumento de la sospecha clínica. La estancia prolongada, la edad avanzada, la presencia de graves enfermedades de base y la toma de más de dos antibióticos (nuestros pacientes habían recibido una media de 2,74 antes del diagnóstico) deberían llevar al clínico a sospechar esta enfermedad, aunque se han descrito casos en los que no parece existir exposición antibiótica ni otros factores de riesgo reconocidos, incidiendo además en sujetos previamente sanos¹. Ante lo que parece un aumento de la incidencia, preocupa la baja sensibilidad teórica del método de EIA, con una sensibilidad variable entre el 63 y el 88% para algunos autores, aunque con una especificidad entre el 96 y el 99%³. Esto supone un alto valor predictivo negativo y un bajo valor predictivo positivo, por lo

que podríamos infradiagnosticar hasta un 37% o más de los casos reales, con la morbimortalidad que ello comporta. Por tanto, ante una alta sospecha clínica se debe iniciar tratamiento con metronidazol, sobre todo si el antibiótico relacionado no puede suspenderse o si la diarrea no responde a la retirada del mismo. Queremos resaltar que algunos de estos pacientes presentan fiebre y leucocitosis superior a $15 \times 10^9/l$, por lo que es habitual que reciban tratamiento empírico para tratar una supuesta infección urinaria o respiratoria, circunstancias relacionadas con esta enfermedad, pasando muchas veces inadvertida la afección gastrointestinal. De ahí que recomendamos a los clínicos que realicen un diagnóstico diferencial con esta entidad en dichas situaciones. Entre los antibióticos relacionados con *C. difficile*, es clásica la asociación con la clindamicina, pero prácticamente todos los antibióticos, incluidos la vancomicina y el metronidazol, cuando se utilizan por vía intravenosa, pueden producirla. El 9% de nuestros pacientes había tomado glucopéptidos, fundamentalmente vancomicina, previamente a la aparición de síntomas. En nuestro estudio los antibióticos más utilizados resultaron ser las cefalosporinas, junto con el grupo que englobaba la amoxicilina-ácido clavulánico, pero parece alarmante el número de casos en relación con las quinolonas, cuyo uso va en aumento tanto intra como extrahospitalariamente. La presencia de hiponatremia supuso un riesgo 6 veces mayor de que la enfermedad evolucionase hacia fracaso o recidiva y tres veces mayor de resultar en fallecimiento. Este dato, poco descrito en la bibliografía¹⁰, nos parece de enorme interés clínico.

La principal limitación del estudio radica en su carácter retrospectivo, que hace difícil excluir el sesgo de información en los datos registrados en la historia clínica; por otra parte, no se ha hecho una búsqueda activa en todos los servicios, por lo

que puede existir una infraestimación de la incidencia real de enfermedad por *C. difficile* en el centro. Son necesarios estudios prospectivos sobre la diarrea nosocomial que permitan responder a estas dudas de forma rigurosa, aunque, debido a la baja sensibilidad del método de EIA, en los centros que no disponen de pruebas de citotoxicidad o cultivo de heces probablemente quede englobados como asociados a antibióticos un número no despreciable de casos de enfermedad asociada a *C. difficile*. Quedaría también por aclarar la incidencia extrahospitalaria de esta infección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- García S, Gomollón F. Colitis pseudomembranosa. Gastroenterol Hepatol 1998;21:302-16.
- Betriu C, Romero Vivas J. *Clostridium difficile*. Med Clin (Barc) 1997;108:146-55.
- Bouza E, Peláez T, Catalán P. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*. Medicine (ed. esp.) 1998;7: 3422-6.
- Bouza E, Padilla B, Catalán P, Sánchez-Carrillo C, Blázquez R, Peláez T. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: experiencia durante un año en un Hospital General. Rev Clin Esp 1996;196: 424-30.
- Morris AM, Jobe BA, Stoney M, Sheppard BC, Deveney CW, Deveney KE. *Clostridium difficile* colitis: an increasingly aggressive iatrogenic disease? Arch Surg 2002;137:1096-100.
- Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farcas LM, Lee KK, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. Ann Surg 2002;235:363-72.
- Knobel H, Salvadó M, Pals E, Orfila A, Llorach I, Díez A. Brote epidémico nosocomial de diarrea por *Clostridium difficile*. Estudio comparativo con la diarrea asociada al uso de antibióticos. Med Clin (Barc) 1994;102:165-8.
- Barreiro PM, Pintor E, Burón R, Díaz B, Valverde J, De la Torre F. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Estudio retrospectivo a un año en un hospital terciario. Enferm Infecc Microbiol Clin 2000;16:359.
- Prieto JM, Villamandos V, Sanz H, Guillem E. Diarrea por *Clostridium difficile*. Med Clin (Barc) 2001;117:317.
- Cappell M, Philogene C. *Clostridium difficile* infection is a treatable cause of diarrhea in patients with advanced human immunodeficiency virus infection: a study of seven consecutive patients admitted from 1986 to 1992 to a university teaching hospital. Am J Gastroenterol 1993; 88:891-7.