

Diarrea nosocomial por *Clostridium difficile* en mayores de 80 años

C. Cánovas^a y F.J. Merino^b

^aGeriatra. Servicio de Geriatría. Hospital Virgen del Mirón. Complejo Hospitalario de Soria. Soria. España. ^bMicrobiólogo. Servicio de Microbiología. Hospital Santa Bárbara. Complejo Hospitalario de Soria. Soria. España.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo entre abril de 2001 y marzo de 2002 en 381 pacientes ingresados en el servicio de Geriatría. Se investigó la adquisición nosocomial de diarrea asociada a *Clostridium difficile*, en pacientes mayores de 80 años.

Se definió diarrea nosocomial asociada a *C. difficile* como la asociada al uso de antibióticos con estudio citotóxico positivo y aparición a las 72 h del ingreso. Se estudiaron los factores de riesgo asociados al desarrollo de la enfermedad. Se consideró «asociación de casos» cuando 1 o más se manifestaron durante el período sintomático o la fase de tratamiento de un caso previo.

Veintiún pacientes tuvieron diarrea nosocomial por *C. difficile* (5,5%). Su edad media fue de $87 \pm 4,1$ años (un 57% de mujeres). Todos los pacientes tuvieron pluripatología crónica, desnutrición y dependencia funcional. Diecinueve pacientes tomaron 2 o más antibióticos. El tiempo medio de consumo de antibióticos fue de 21,6 días. Los más utilizados durante la hospitalización fueron amoxicilina-ácido clavulánico y ceftriaxona. La distribución de los casos se hizo en 3 fases. La estancia media de los pacientes fue superior a la media observada en el servicio. La sintomatología fue leve en 20 pacientes y remitió con el tratamiento en 19.

La mayoría de los casos ocurrieron asociados en el tiempo. Esto puede indicar contaminación ambiental y transmisión nosocomial por *C. difficile*. En los servicios de Geriatría es necesario insistir en la importancia de los métodos de control de la infección nosocomial y de reducción de sus mecanismos de transmisión.

Palabras clave

Anciano. Diarrea nosocomial. *Clostridium difficile*.

Premio Salgado Alba, Área Clínica, a la mejor comunicación en forma de póster en el VL Congreso de la SEGG (Barcelona, 2-5 julio 2003).

Correspondencia: Dr. F.J. Merino Fernández.
Servicio de Microbiología. Hospital Santa Bárbara.
Complejo Hospitalario de Soria.
Ctra. de Logroño, 8. 42004 Soria. España.

Recibido el 19-01-04; aceptado el 17-03-04.

Nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in patients older than 80 years

ABSTRACT

We performed a descriptive study of a cohort of 381 patients admitted to a geriatric unit from April 2001 through March 2002. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea (CDAD) in elderly inpatients (> 80 years) was investigated. A patient with nosocomial CDAD was defined as an individual who had been in hospital for more than 72 hours, with antibiotic-associated diarrhoea and positive *C. difficile* cytotoxin studies. Risk factors for this disease were studied. Clustering of cases was defined as one or more cases of CDAD occurring during the symptomatic phase of the infection and/or treatment period of a previous case. Twenty-one patients had nosocomial CDAD (5.5%). The mean age of the patients was 87 years (SD 4.1) and 57% were women. All patients had severe concurrent illnesses, malnutrition and functional dependence. Nineteen patients had taken 2 or more antibiotics. The mean duration of antibiotic courses was 21.6 days. The most frequently used antibiotics were amoxicillin-clavulanic acid and ceftriaxone. Clusters of cases occurred in 3 periods. The mean length of hospital stay was greater than that of other patients admitted to the geriatric unit. The clinical course was mild in 20 patients and diarrhoea ceased with treatment in 19. Most cases of CDAD occurred in clusters, which could suggest environmental contamination and nosocomial transmission of *C. difficile*. The importance of nosocomial infection control and reduction of the transmission mechanisms of these infections should be emphasised in geriatric units.

Key words

Elderly. Nosocomial diarrhoea. *Clostridium difficile*.

INTRODUCCIÓN

La diarrea por *Clostridium difficile* es común en ancianos hospitalizados y en residencias. En la actualidad, se considera que es el principal agente etiológico implicado en la diarrea nosocomial en nuestro medio¹. Los pacien-

tes hospitalizados son los más afectados por el alto consumo de antibióticos en un ambiente donde la contaminación con formas vegetativas de *C. difficile* es muy común. Para el desarrollo de la diarrea, es necesario, la alteración de la microflora intestinal tras el consumo de antibióticos o de fármacos antineoplásicos con actividad antimicrobiana, la presencia de *C. difficile* en el colon mediante infección por vía fecooral, y la producción de toxinas por este germen².

La administración de antibióticos es el principal factor de riesgo conocido, aunque otros factores, como la toma de fármacos antiulcerosos, la gravedad de la enfermedad de base, la edad y la hospitalización también han sido involucrados como factores de riesgo³. Los pacientes ancianos, por sus especiales características (inmunosenscencia, comorbilidad, fragilidad, ingresos hospitalarios frecuentes y polifarmacia) constituyen un colectivo pre-dispuesto al desarrollo de esta infección⁴.

Con el fin de conocer las características de la diarrea por *C. difficile* adquirida de forma nosocomial en las personas mayores de 80 años en nuestro medio, hemos realizado un estudio descriptivo a lo largo de 1 año, en nuestro servicio de Geriatría.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo en el que se incluyeron todos los pacientes ingresados en el Servicio de Geriatría del Complejo Hospitalario de Soria desde el 1 de abril de 2001 hasta el 31 de marzo de 2002 y que presentaron durante su hospitalización, algún episodio de diarrea asociada al uso de antibióticos.

Se consideró diarrea la presencia de una disminución de la consistencia de las heces o un aumento del número de las deposiciones respecto al hábito intestinal previo del paciente. Se consideró diarrea asociada al uso de antibióticos cuando el paciente estaba tomando antibióticos en el momento de la aparición de la diarrea o en algún momento en las 6 semanas previas⁵. Se consideró diarrea nosocomial cuando apareció tras 72 h del ingreso en el hospital. Se definió diarrea por *C. difficile* cuando se detectó la presencia de las toxinas A y/o B del germen. Si en la primera muestra de heces el resultado fue negativo, persistía la diarrea y había una alta sospecha clínica, se estudió una segunda muestra. Se desestimaron otras causas de diarrea en el anciano.

En estos pacientes se recogieron datos sobre el sexo y la edad (mayores de 80 años), el lugar de procedencia (domicilio, residencia de ancianos o traslado desde otro hospital), los antecedentes de pruebas diagnósticas digestivas o cirugía abdominal en las últimas 6 semanas, el uso habitual de laxantes, antiácidos o enemas de limpieza, y la toma de antibióticos durante las 6 semanas previas al ingreso (tipo, dosis y duración).

Se recogió la existencia al ingreso de signos clínicos de deshidratación y datos analíticos de función renal (creatinina sérica, en mg/dl) y de nutrición (proteínas totales, en g/dl, y porcentaje de albúmina). Se anotó si existían antecedentes de demencia, inmovilismo, neoplasia digestiva y enfermedad inflamatoria intestinal. Se registró si el motivo de ingreso fue por enfermedad infecciosa, la prescripción de antibióticos al ingreso, si hubo nuevos procesos sépticos durante la hospitalización y el tratamiento utilizado (tipo, dosis y duración). Se constató el uso de sondaje vesical, la sonda nasogástrica de alimentación y el consumo de antiácidos, laxantes y enemas de limpieza durante la hospitalización. Se valoró al ingreso la capacidad funcional del paciente mediante el índice de actividades básicas de la vida diaria de Barthel.

En el momento de aparición del cuadro diarreico, se anotó si el paciente continuaba tomando antibióticos, desde cuando los tomaba o si ya los había suspendido y desde cuando. Se describieron las características de la deposición (blanda o líquida, presencia de moco, sangre o membranas). Se anotó el número de deposiciones al día antes del inicio de tratamiento y la existencia de fiebre, dolor abdominal, megacolon o íleo, así como el recuento de leucocitos en heces.

Se estudió si durante la hospitalización, algún paciente coincidió al mismo tiempo con otro con clínica de diarrea por *C. difficile* o con su fase de tratamiento. Se consideró «asociación de casos» cuando uno o más casos de diarrea por *C. difficile* se manifestaron durante el período sintomático o durante la fase de tratamiento de un caso previo en la misma unidad. Se anotó el uso de habitación doble o individual.

El estudio microbiológico incluyó la detección de las toxinas A y B de *C. difficile* en heces mediante la técnica de inmunoanálisis enzimático cualitativo Premier Toxina A&B (Meridian, Bioscience, Inc., Cincinnati, Ohio 45244, Estados Unidos). La técnica se realizó según las instrucciones del fabricante. La muestra de heces se procesó inmediatamente después de su recepción en el laboratorio y, en caso de no poder hacerlo inmediatamente, se conservó a -20 °C hasta la realización del análisis. Si el resultado de la técnica fue dudoso, se realizó otro análisis en una nueva muestra para su confirmación. Se realizó una suspensión de las heces en suero salino para detectar la presencia de leucocitos, y las heces se sembraron en los medios adecuados para el aislamiento de *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Yersinia* spp., y *Plesiomonas* spp.

En los pacientes con diarrea por *C. difficile* se anotó el tratamiento utilizado: sólo supresión del antibiótico, empleo de metronidazol oral o parenteral, vancomicina oral, rifampicina o *Sacharomyces boulardii* (dosis y duración). Se anotó la evolución del cuadro constatando si hubo remisión de la diarrea y en cuántos días. Si no hubo desaparición de la sintomatología a los 14 días, se solicitó un

	Abril 2001	Mayo 2001	Junio 2001	Julio 2001	Agosto 2001	Septiembre 2001	Octubre 2001	Noviembre 2001	Diciembre 2001	Enero 2002	Febrero 2002	Marzo 2002
Caso 1		7/5 ↔ 21/5		27/6 ↔ 25/7								
Caso 2		8/5 ↔ 15/5										
Caso 3		16/5 ↔ 26/5										
Caso 4		22/5 ↔ 2/6										
Caso 5		28/5 ↔ 3/6										
Caso 6			13/6 ↔ 5/7									
Caso 7				16/7 ↔ 21/7								
Caso 8					25/8 ↔ 5/9							
Caso 9					27/8 ↔ 10/9							
Caso 10						5/9 ↔ 15/9						
Caso 11						6/9 ↔ 15/9						
Caso 12						11/9 ↔ 18/9						
Caso 13						26/9 ↔ 8/10						
Caso 14							8/10 ↔ 10/10					
Caso 15								5/12 ↔ 10/12				
Caso 16								18/12 ↔ 20/12				
Caso 17								18/12 ↔ 8/1				
Caso 18										11/2 ↔ 18/2		
Caso 19										14/2 ↔ 21/2		
Caso 20										16/2 ↔ 26/2		
Caso 21											22/2 ↔ 3/3	

Figura 1. Distribución en el tiempo de los casos de diarrea nosocomial por Clostridium difficile.

nuevo estudio microbiológico. Se anotó igualmente la existencia de recaídas durante el ingreso.

Se recogieron los días de estancia en el servicio de todos los pacientes incluidos en el estudio. En caso de fallecimiento se registró la causa de la defunción y si existió relación con el proceso diarreico.

En el estudio estadístico, los pacientes con diarrea asociada al uso de antibióticos se dividieron para su estudio en 2 grupos: los pacientes con diarrea por *C. difficile* y los no asociados a este germen. Se utilizó la prueba de la χ^2 en el análisis de 2 grupos para la comparación de proporciones correspondientes a variables independientes cuantitativas. En el caso de que alguna de las celdillas de los valores esperados fuese menor de 5 se empleó la prueba exacta de Fisher. Para la comparación de medias se utilizó la prueba de la *t* de Student-Fisher utilizada en la comparación de variables cuantitativas en el caso de medias no apareadas y siguiendo una distribución normal. Se utilizó la prueba U de Man-Whitney en la comparación de 2 medias cuando las variables no se ajustaron a la distribución normal.

RESULTADOS

Durante el año de estudio, 41 pacientes presentaron diarrea asociada al uso de antibióticos, lo que representó el 10,7% de los 381 pacientes ingresados. En 36 pacientes la diarrea fue de origen nosocomial (9,44%). En 26 pa-

cientes se detectaron las toxinas A y/o B de *C. difficile* en heces y en 15 pacientes el estudio de *C. difficile* fue negativo. Veintiún pacientes tuvieron diarrea nosocomial por *C. difficile* (5,5%).

Los pacientes con diarrea nosocomial con estudio de *C. difficile* positivo tuvieron una edad media de $87 \pm 4,1$ años y predominio femenino (11 mujeres). La distribución en el tiempo de los casos de pacientes con diarrea por *C. difficile* se hizo en 3 fases: la primera entre el 21 de abril y el 10 de octubre del año 2001 con aparición de 14 casos consecutivos con recidiva de 1 de ellos, la segunda entre el 5 de diciembre y el 8 de enero del año 2002 con 3 casos y la tercera entre el 11 de febrero y el 6 de marzo de 2002 con 4 casos (fig. 1). Veinte pacientes estuvieron ubicados antes del diagnóstico en una habitación doble (76,9%).

La enfermedad de ingreso predominante fue la infecciosa en 13 casos (62%). De los 21 pacientes, 15 (71,4%) habían consumido antibióticos antes del ingreso hospitalario con predominio de amoxicilina-ácido clavulánico⁵ y cefuroxima⁴. Durante su hospitalización, 2 pacientes tomaron sólo 1 antibiótico; 6 tomaron 2, y 13, 3 o más antibióticos. El tiempo medio de consumo global de antibióticos fue de 21,6 días. Diecisiete (81%) pacientes estaban tomando antibióticos cuando apareció la diarrea y los otros 4 los habían suspendido previamente. Los pacientes que no estaban tomando antibióticos los habían suspendido entre 4 y 7 días antes. Los antibióticos utilizados durante la hospitalización se recogen en la tabla 1.

TABLA 1. Antibióticos utilizados en el hospital en pacientes con diarrea nosocomial

	<i>Clostridium difficile</i> positivo (n = 21)	<i>C. difficile</i> negativo (n = 15)
Amoxicilina-ácido clavulánico	16	6
Cloxacilina	5	1
Cefuroxima	2	1
Cefoxitina	3	1
Cefotaxima	3	3
Ceftriaxona	8	6
Ceftazidima	2	3
Imipenem	0	1
Piperacilin-tazobactam	1	0
Clindamicina	4	0
Ciprofoxacino	1	5
Levofloxacino	1	1
Cotrimoxazol	3	0
Vancomicina	0	0
Macrólido*	4	4
Aminoglucósido*	8	2

Antibióticos en combinación con betalactámicos*.

La presencia al ingreso de otros factores de riesgo de infección por *C. difficile* en pacientes con diarrea nosocomial asociada al uso de antibióticos, se describen en la tabla 2. Todos los pacientes tuvieron pluripatología crónica. Once pacientes (52%) tenían diagnóstico de demencia; 1, neoplasia digestiva, y 6, insuficiencia renal, con signos de deshidratación en 4 casos. La media del índice de Barthel en el ingreso fue de 27, con elevado grado de dependencia, y 9 pacientes tuvieron dependencia funcional total (Barthel 0). Ocho pacientes llevaban sonda nasogástrica y 8 sonda vesical (30,7%). El valor medio del valor de albúmina en plasma fue de 2,96 g/dl. Ningún paciente había sido sometido a pruebas diagnósticas digestivas previas o a cirugía abdominal reciente, y tampoco tuvo enfermedad inflamatoria intestinal. Antes del ingreso, 1 paciente tomaba antiácidos, 4 recibían laxantes y 3 usaban enemas de limpieza; su uso aumentó durante la hospitalización (8 antiácidos, 5 laxantes y 9 enemas).

El tiempo medio desde el ingreso del paciente en el centro hasta la aparición de la diarrea fue de 23 días. En 4 pacientes fue necesario solicitar más de una muestra de heces para su detección. Las características de la diarrea se describen en la tabla 3. Existió escasa sintomatología asociada: 11 pacientes tuvieron más de 37,5 °C de temperatura (52,3%), 1 presentó dolor abdominal (4,7%) y sólo en 1 caso se observó íleo intestinal. Ningún paciente presentó signos de deshidratación ni alteraciones electrolícticas de interés con tratamiento.

Los pacientes fueron tratados en 1 caso con supresión sólo del antibiótico, en 14 pacientes con metronidazol oral y en 5 intravenoso (250 mg/6-12 h), 3 tomaron vancomicina oral en 2 casos como fármaco de segunda elección (125 mg/6 h) y 1 paciente tomó rifampicina por mala evo-

lución del tratamiento habitual. Seis pacientes tomaron *S. boulardii* junto con otro antibiótico. En 19 pacientes (90,47%), la diarrea remitió en una media de 4 días. Un paciente tuvo recaída durante la hospitalización. Nueve pacientes fallecieron (34,6%) y en ningún caso se consideró la infección por *C. difficile* como causa de la defunción. La estancia media de estos pacientes fue de 38,3 días, por encima de la estancia media en el servicio durante ese año, que fue de 20 días.

En 15 pacientes con diarrea asociada al uso de antibióticos, el estudio microbiológico de *C. difficile* fue negativo. En 10 pacientes el motivo de ingreso fue la enfermedad infecciosa (66,7%). Once pacientes tomaron 2 o más antibióticos durante la hospitalización. En 1 caso fue identificado *Salmonella entérica* y en el resto no fue identificado ningún patógeno.

Las características de los pacientes con diarrea con estudio de *C. difficile* negativo se representan en las tablas 2 y 3.

No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos de pacientes con respecto al sexo, la edad, el lugar de procedencia, el nivel de nutrición, la capacidad funcional, los factores de riesgo de enfermedad, las características de la deposición, el número de antibióticos utilizado y el tiempo medio de utilización, la sintomatología, las características de las deposiciones, la evolución clínica y la estancia media.

DISCUSIÓN

En la población general, la incidencia de diarrea asociada a antibióticos oscila entre un 5 y un 25%; la más fre-

TABLA 2. Factores de riesgo de diarrea por *Clostridium difficile* en los pacientes en el ingreso en el hospital

	<i>C. difficile</i> positivo (n = 21)	<i>C difficile</i> negativo (n = 15)
Sexo		
Hombres	11	6
Mujeres	10	9
Edad media	87 ± 4,1 años	88,2 años
Procedencia		
Domicilio	10	5
Residencia	6	6
Hospital	5	4
Antecedentes		
Demencia	11	6
Inmovilismo	10	5
Neoplasia digestiva	1	3
Insuficiencia renal	6	2
Valor medio de albúmina	2,96 g/dl	3,32 g/dl
Sonda nasogástrica	8	2
Sonda vesical	8	6
Uso previo de antibióticos	15	10
Uso de antiácidos	1	4
Uso de laxantes	4	1
Uso de enemas	3	1

TABLA 3. Características de la diarrea y evolución clínica del paciente

	<i>Clostridium difficile</i> positivo (n = 21)	<i>C. difficile</i> negativo (n = 15)
Número medio de deposiciones	2,7/día	3,78/día
Consistencia		
Líquida	16	8
Blanda	5	7
Presencia		
Moco	2	0
Sangre	0	0
Membranas	0	0
Leucocitos en heces	2	3
Síntomas asociados		
Fiebre	11	4
Dolor abdominal	1	2
Íleo	1	0
Leucocitosis	11	10
Remisión de la diarrea	19	13
Fallecimiento del paciente	9	3
Estancia media (días)	38,3	31,07

cuente es la asociada a *C. difficile*, que puede representar un 10-20% de las diarreas por antibióticos⁶. Se desconoce la situación de *C. difficile* como enteropatógeno nosocomial en España; se han descrito casos aislados^{7,8} y algunos brotes epidémicos^{4,9,10}. En nuestro estudio, el 9,44% de los pacientes tuvo diarrea nosocomial asociada al uso de antibióticos. El porcentaje de diarrea por *C. difficile* fue de 5,5%, cifra que se encuentra dentro del rango de infección sintomática por *C. difficile* descrita por algu-

nos autores y que oscila entre un 2,3 y 7,8%^{11,12}. MacGowan et al encontraron un resultado similar en un estudio en pacientes ancianos con una edad media de 82 años y con infección respiratoria adquirida en la comunidad¹³. Otros autores han encontrado una incidencia menor en poblaciones más jóvenes^{14,15}.

Se trata, sin embargo, de una cifra elevada en una población anciana con gran número de factores de riesgo de

enfermedad. Se considera que la infección por *C. difficile* es de origen multifactorial. Bignardi publicó en 1998 un metanálisis que engloba 59 publicaciones donde se analizan los factores de riesgo de esta enfermedad³. Dichos factores incluyen la edad, la enfermedad grave subyacente, la cirugía abdominal, los factores que alteran la motilidad intestinal, como los estimulantes gastrointestinales y los enemas, y el uso de antiácidos y laxantes. Algunos autores incluyen el uso de sondajes y la elevación de la estancia media en el hospital^{4,16}.

La edad media de estos pacientes fue elevada (87 años) y similar a la edad de los ingresos del servicio de Geriatría en los últimos años. Aunque se desconoce la incidencia de diarrea infecciosa en ancianos, se cree que es superior a la existente en adultos más jóvenes y que se asocia a mayor morbilidad. Las modificaciones anatómicas y fisiológicas que ocurren con el envejecimiento, las enfermedades crónicas y la mayor administración de fármacos, determinan que el anciano sea más vulnerable a las infecciones gastrointestinales¹⁷. Segundo algunos autores *C. difficile* afecta de forma especial a los ancianos porque la edad elevada disminuye la acidez gástrica, produce un predominio de bacterias aerobias en el tubo digestivo, aumenta la respuesta a la toxina A y empeora la respuesta humoral y celular frente a este germen¹⁸⁻²⁰. En un estudio sueco realizado a lo largo de un año, en 21 hospitales del país, se determinó que la incidencia por *C. difficile* era 10 veces superior en sujetos entre 60-90 años que en jóvenes²¹. Sin embargo, algunos autores consideran que la edad no es un factor de riesgo independiente, sino que la elevada incidencia en ancianos se debe a otros factores asociados a la edad²².

Las enfermedades que desencadenan este bacilo formador de esporas se relacionan en casi todos los casos con el uso previo de antibióticos, especialmente en ancianos, un colectivo gran consumidor de estos fármacos²³. El motivo de ingreso en nuestro hospital fue predominantemente infeccioso, y muchos tuvieron una hospitalización prolongada con nuevos procesos sépticos intercurrentes. La mayoría tomó 2 o más antibióticos y durante un tiempo prolongado (más de 20 días), desde las primeras dosis, a veces en el domicilio. La utilización de varios antibióticos y durante períodos prolongados aumenta la incidencia de diarrea por *C. difficile*^{3,7,24}. Casi todos los antibióticos han sido implicados, aunque algunos de ellos se han descrito con mayor frecuencia, especialmente los betalactámicos, como en nuestro caso, y la clindamicina³. La diarrea se produjo en 4 pacientes que ya habían suspendido la toma de antibióticos, por lo que ante la aparición de un proceso diarreico en el anciano, será necesario recoger en su anamnesis el consumo de antibióticos, al menos en las 4-6 últimas semanas^{5,25}.

Algunos antibióticos pueden causar diarrea no asociada a *C. difficile*, en nuestro caso en 15 pacientes, debido a aumento del peristaltismo intestinal y/o irritación colónica con cambios en la flora intestinal¹.

La mayoría de nuestros pacientes con diarrea por *C. difficile* presentaron dependencia funcional severa y pluripatología crónica, factor de riesgo descrito en numerosos estudios^{14,15,25,26}. La ratio de colonización de *C. difficile* es mayor en ancianos con enfermedad crónica que en ancianos con enfermedad aguda y en adultos sanos¹⁹. En una revisión a lo largo de 5 años se encontró mayor prevalencia de *C. difficile* en pacientes inmovilizados, malnutridos y con enfermedad grave terminal¹⁶. El valor medio del valor de albúmina en nuestros pacientes fue bajo. *C. difficile* se ha asociado a enteropatía pierdeproteínas y malnutrición²⁷, y la hipoalbuminemia se ha descrito como factor de riesgo de diarrea por este germen y de recaídas^{4,10,16,20,28}.

Muchos de nuestros pacientes estaban inmovilizados, tenían estreñimiento y utilizaban sonda nasogástrica de alimentación o catéter vesical. Algunos tomaban antiácidos, laxantes y enemas de limpieza, productos de uso común en los ancianos, en su domicilio y durante la hospitalización, factores que se han relacionado también con la diarrea por *C. difficile*^{3,12,19,25}. Algunos autores afirman que el uso de sonda nasogástrica y catéteres predispone a esta enfermedad¹⁶, aunque otros han encontrado una escasa asociación²⁰.

La estancia media de estos pacientes fue elevada y por encima de la del servicio durante ese año. En nuestro caso, la mayoría de los ancianos desarrollaron la diarrea después de las primeras 2 semanas del ingreso en el hospital, con lo que coinciden otros estudios publicados^{29,30}. El aumento de la estancia hospitalaria se considera un factor de riesgo de diarrea por *C. difficile*^{3,4,8,13,15}, pero está por determinar si es causa o efecto de la enfermedad. El incremento en los días de estancia en el hospital incrementa el riesgo de contacto con otro paciente con *C. difficile*, pero también el riesgo del uso de antibióticos por nuevos procesos sépticos.

C. difficile es el agente causal de un amplio espectro de manifestaciones intestinales cuya clínica varía desde formas leves de diarrea hasta formas graves con colitis pseudomembranosa, dolor cólico abdominal, síntomas sistémicos y evolución a megacolon tóxico. En ancianos puede asociarse a deshidratación, trastornos hidroelectrolíticos, inmovilismo, incontinencia y pérdida de capacidad funcional. A veces se diagnostica en pacientes con una clínica insidiosa y fiebre de origen desconocido²⁷.

Algunos autores consideran que los ancianos son más vulnerables a esta infección y que tienen tasas de morbilidad más elevadas¹⁷. En nuestro caso, la infección se manifestó en la mayor parte de los pacientes con escasa sintomatología con predominio de cuadros leves, de curso recortado y buena evolución con tratamiento específico. Sólo 1 paciente presentó íleo intestinal. La diarrea fue acuosa sin productos patológicos, sin sangre frecuente en procesos graves. Coincidimos en ello con algunos estudios donde predomina una clínica larvada^{11,31}. El tratamiento

temprano en el hospital posibilita la ausencia de complicaciones del proceso diarreico. La clínica no fue más intensa que en pacientes con diarrea por antibióticos con estudio de *C. difficile* negativo, como afirman algunos autores⁹.

En 4 pacientes, fue necesario la recogida de más de 1 muestra de heces para su diagnóstico, por lo que un estudio negativo inicial no descarta la diarrea por *C. difficile*³². Se identificaron las toxinas A y/o B del bacilo, partícipes de la patogenia de la enfermedad y que se producen, salvo casos excepcionales, ambas a la vez, por lo que la detección de una implicaría la presencia de otra. La exotoxina A, es una enterotoxina que se une a receptores específicos en el colon humano y se cree es responsable de las manifestaciones clínicas, mientras que la B, citotóxica, actuaría con carácter sinérgico provocando toxicidad sistémica³³.

Sólo un 10% tuvo leucocitos en heces. La detección de leucocitos en heces es una prueba barata y sencilla pero no es una prueba sensible como indicador de la presencia de enfermedad por *C. difficile*³². No se realizó endoscopia digestiva en ningún caso, dada la fragilidad de nuestros pacientes, el diagnóstico clínico y microbiológico claro y la escasa gravedad del proceso diarreico.

En la población general es de esperar, con el tratamiento, una mejoría en 72 h y resolución del cuadro en 10 días². La mayoría de nuestros ancianos recibieron tratamiento de la infección sintomática con metronidazol oral o intravenoso o vancomicina oral. Varios autores aconsejan la asociación de *S. boulardii* en la prevención del proceso diarreico³⁴⁻³⁶. La evolución de la mayoría de los pacientes fue buena con remisión de la diarrea en una media de 4 días y sólo 2 tuvieron recaídas en relación a la persistencia del proceso séptico con continuidad del tratamiento antibiótico. Coincidimos con otros autores que consideran que la diarrea por *C. difficile* en ancianos no es más grave que en jóvenes, ni aumenta las tasas de morbilidad^{13,14,29,37}. La mortalidad de nuestros pacientes se atribuyó a la gravedad de la enfermedad previa²⁶. Para algunos autores, son factores predictivos de mortalidad, la hipoalbuminemia y la utilización de 3 o más antibióticos³⁷.

Se considera que la mayoría de los casos de diarrea por *C. difficile* tienen un origen esporádico, que no están relacionados y que son de varias cepas distintas²⁰. En nuestro estudio, la distribución de casos a lo largo del año se agrupó en 3 fases. Aunque no hemos tipificado la cepa responsable, consideramos que es muy probable que muchos de los casos correspondan a una misma agrupación, o *cluster*, dada su proximidad temporal y física.

La existencia de brotes de diarrea por *C. difficile* se ha descrito en España^{4,9,10,20} y en otros países^{25,38}, en algunos casos en servicios de Geriatría hospitalarios³⁹. Algunos autores han encontrado una cepa predominante o un limitado número de cepas de *C. difficile* en casos de bro-

tes³⁸. En nuestro estudio, la presencia de estos «racimos» o agrupación de pacientes podría sugerir contaminación ambiental y transmisión nosocomial de *C. difficile*.

La posibilidad de transmisión nosocomial de una única cepa no puede descartarse entre pacientes con una estancia media alta y también por la permanencia del agente etiológico en portadores sanos. *C. difficile* forma parte de la flora intestinal de alrededor del 3% de los humanos adultos sanos; este porcentaje es mayor en ancianos y en personas hospitalizadas^{20,33}. El bacilo reside en más de un 20% de los pacientes hospitalizados que son portadores asintomáticos¹. Si bien algunos autores consideran que la colonización asintomática protege a los portadores del desarrollo de la enfermedad^{40,41}, sí pueden transmitirla.

C. difficile es la causa más frecuente de diarrea adquirida en el hospital. Sus esporas pueden permanecer viables en el ambiente durante más de 5 meses¹⁸ y son muy resistentes a los procedimientos habituales de limpieza y desinfección. *C. difficile* puede transmitirse de paciente a paciente por contacto directo, uso del cuarto de aseo común, a través del contacto de cualquier superficie contaminada (muebles, timbre, termómetro, utensilios sanitarios) y a través de las manos del personal sanitario^{5,33}. La transmisión por las manos posiblemente cause la mayoría de los casos adquiridos en el hospital^{19,20}. En el 15-20% del personal sanitario se ha encontrado un cultivo positivo en heces y manos¹⁸.

Veinte pacientes estuvieron ubicados en una habitación doble, antes del diagnóstico de la enfermedad. *C. difficile* se ha aislado en el hospital, en el 49% de las habitaciones de pacientes con diarrea y en el 25% de las de pacientes asintomáticos⁴². Como medida de prevención siempre que sea posible se procederá al aislamiento entérico del paciente, se hará un cuidadoso lavado de las manos del personal sanitario con jabón antiséptico antes y después de la atención al paciente y el uso de guantes nuevos durante cada exploración, lo que se asocia con una reducción significativa en la incidencia de diarrea por *C. difficile*³⁴. La descontaminación frecuente del entorno con productos con hipoclorito es una medida que reduce la persistencia endémica de esporas de *C. difficile* en el ambiente del hospital³³.

CONCLUSIONES

La diarrea nosocomial por *C. difficile* es un proceso frecuente en mayores de 80 años hospitalizados que hay que descartar en todo paciente con un proceso diarreico, especialmente si han tomado antibióticos hasta 6 semanas antes y con alta sospecha diagnóstica en cuadros con clínica insidiosa y en procesos sépticos de origen desconocido.

Es necesario establecer una política antibiótica correcta en el tratamiento de la infección del anciano, disminuir

el número de antimicrobianos aplicados a cada paciente, acortar la duración de los tratamientos a lo necesario y utilizar aquellos de menor riesgo de diarrea por *C. difficile*³. La sospecha de brotes de enfermedad indicativos de contaminación ambiental y de transmisión nosocomial obliga a extremar los métodos de control de la infección y de reducción de sus mecanismos de transmisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Sierra MC, Peña Ojeda JA, Prieto García JL, Rendón Unceta P. Síndrome diarreico. Medicine. 2000;8:15-20.
2. Cacho Acosta G, Calleja Panero JL, Iborra Herrea J, Albillas Matínez A. Colitis pseudomembranosa. Medicine. 1996;7:153-7.
3. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. J Hosp Infect. 1998;40:1-15.
4. O'Callaghan AS, Yuste M, Armadans LL, Gragera BA, Laporte AS, Tarres MV. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos. Estudio de casos y controles. Med Clin (Barc). 2002;115:499-500.
5. Miller J, Walton JC, Tordecilla LL. Recognizing and managing *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Medsurg Nursing. 1998;7:348-56.
6. Bergogne-Berezin E. Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea. Int J Antimicrob Agents. 2000;16:521-26.
7. Barreiro PM, Pintor E, Burón MR, Díaz B, Valverde J, De la Torre F. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Estudio retrospectivo a un año en un hospital terciario. Enferm Infect Microbiol Clin. 1998;16:359-63.
8. Zarzabeitia Puente R, Fariñas MC, García Palomo JD, Agüero Balbín J. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Med Clin (Barc). 1998;110:359.
9. Knobel H, Salvadó M, Plass 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.
10. Ramos A, Gazapo T, Murillas J, Portero JL, Valle A, Martín F. Brote de diarrea nosocomial por *Clostridium difficile* en un servicio de medicina interna. Enferm Infect Microbiol Clin. 1998;16:66-9.
11. Craig Kent K, Rubin MS, Wroblewski L, Hanff PA, Silen W. The impact of *Clostridium difficile* on a surgical service. Ann Surg. 1998;227:296-300.
12. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. J Infects Dis. 1990;162:678-84.
13. MacGowan AP, Feeney R, Brown I, McCullough Y, Reeves DS, Lovering AM. Health care resource utilization and antimicrobial use in elderly patients with community-acquired lower respiratory tract infection who develop *Clostridium difficile* associated diarrhoea. J Antimicrob Chemother. 1997;39:537-41.
14. Kyne L, Hamel MB, Rajashekhar P, Kelly CP. Health care cost and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis. 2002;34:353-6.
15. Al-Eidan FA, McElroy JC, Scott MG, Kearney MP. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients. J Clin Pharm Ther. 2000;25:101-9.
16. Buchner AM, Sonnenberg A. Medical diagnoses and procedures associated with *Clostridium difficile* colitis. Am J Gastroenterol. 2001;96:766-72.
17. Brocklehurst JC. Trastornos de intestino grueso. Colitis pseudomembranosa. En: El Manual Merck de Geriatría. Barcelona: Ediciones Doyma; 1990. p. 561.
18. Klingler PJ, Metzger PP, Seeling MH, Petit PDM, Knudsen JM, Alvarez S. *Clostridium difficile* infection: risk factors, medical and surgical management. Dig Dis. 2000;18:147-60.
19. Spencer RC. Clinical impact and associated cost of *Clostridium difficile* associated disease. J Antimicrob Chemother. 1998;41 Suppl C:5-12.
20. Delgado Rodríguez M. Diarrea nosocomial por *Clostridium difficile*. Med Clin (Barc). 2000;115:501-2.
21. Karlström O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG, and the Swedish *C. difficile* Study Group. A prospective nationwide study of *Clostridium difficile* associated diarrhea in Sweden. Clin Infect Dis. 1998;26:141-5.
22. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granström G, Lagergren L, et al. Frequency of antibiotic associated diarrhoea in 2462 antibiotic treated hospitalized patients: a prospective study. J Antimicrob Chemother. 2001;47:43-50.
23. Ratnaike RN, Jones TE. Mechanisms of drugs induced diarrhoea in the elderly. Drugs Aging. 1998;13:245-53.
24. Prieto de Paula JM, Villamandos Nicás V, Sanz de la Fuente H, Guillen Ares E. Diarrea por *Clostridium difficile*. Med Clin (Barc). 2001;117:317.
25. Samore MH. Epidemiology of nosocomial *Clostridium difficile* diarrhoea. J Hosp Infect. 1999;43 Suppl:183-90.
26. Siemann M, Koch-Dörfler M, Rabenhorst G. *Clostridium difficile* associated diseases. Intensive Care Med. 2000;26:416-21.
27. Bennet RG, Greenough WB. Diarrhea in the elderly. En: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, Halter JB, Ouslander JG, editors. Principles of geriatric medicine and gerontology. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 1507-17.
28. Nair S, Yadav D, Corpuz M, Pitchumoni CS. *Clostridium difficile* colitis: factors influencing treatment failure and relapse. A prospective evaluation. Am J Gastroenterol. 1998;93:1873-6.
29. Brandt LB, Kosche KA, Greenwald DA, Berkman D. *Clostridium difficile* associated diarrhea in the elderly. Am J Gastroenterol. 1999;94:3263-6.
30. Chang VT, Nelson K. The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. Clin Infect Dis. 2002;31:717-22.
31. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M. Morbidity, mortality and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile* associated diarrhea in canadian hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002;23:137-40.
32. Manbe YC, Vinetz JM, Moore RD, Merz C, Charache P, Bartlett J. *Clostridium difficile* colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. Ann Intern Med. 1995;123:835-40.
33. Arnal Millán J. *Clostridium difficile*: un patógeno nosocomial en alza. Enferm Infect Microbiol Clin. 1996;14:69-71.
34. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile* associated diarrhea. Arch Intern Med. 2001;161:525-33.
35. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. Clin Infect Dis. 2000;31:1012-7.
36. Wilcox MH. Treatment of *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother. 1998;41 Suppl C:41-6.
37. Ramaswamy R, Grover H, Corpuz M, Daniels P, Pitchumoni CS. Prognostic criteria in *Clostridium difficile* colitis. Am J Gastroenterol. 1996;91:460-4.
38. Mody LR, Smith SM, Dever LL. *Clostridium difficile* associated diarrhea in a VA Medical center: clustering of cases, association with antibiotic usage, and impact with antibiotic usage, and impact on HIV infected patients. Infect Control Hops Epidemiol. 2001;22:42-5.
39. Cartmill TDI, Shrimpton SB, Panigrahi H, Khanna V, Brown R, Poxton IR. Nosocomial diarrhoea due to a single strain of *Clostridium difficile*. A prolonged outbreak in elderly patients. Age Ageing. 1992;21:245-9.
40. Engels EA, Lau J. Symptomless colonization by *Clostridium difficile* and risk of diarrhoea. Lancet. 1998;351:1733.
41. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonization by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. Lancet. 1998;351:633-6.
42. Högenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic associated diarrhea. Clin Infect Dis. 1998;27:702-10.